2.7.6.3 【国外試験】症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(長期投与)：試験番号 11899[報告書番号 MRR-00273]

参照項目：5.3.5.1.3 MRR-00273

2.7.6.3.1 試験計画

治験の標題：症候性深部静脈血栓症又は症候性肺塞栓症患者を対象とした、症候性静脈血栓塞栓症の長期再発予防に関する、経口直接作用型第Ｘa 因子阻害薬リバーロキサバンの多施設共同、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	
治験調整医師： Harry R. Büller, MD Academic Medical Center, Meibergdreef 9, NL-1105 AZ Amsterdam, The Netherlands	
実施医療機関：28 ヵ国 173 施設（括弧内は施設数） オーストラリア（18）、オーストリア（7）、ベルギー（5）、ブラジル（6）、中国（8）、チェコ共和国（7）、デンマーク（3）、フランス（18）、ドイツ（7）、ハンガリー（7）、インド（4）、インドネシア（1）、イスラエル（7）、イタリア（11）、マレーシア（1）、オランダ（5）、ニュージーランド（5）、ノルウェイ（3）、フィリピン（2）、ポーランド（7）、シンガポール（2）、南アフリカ（10）、スペイン（6）、スウェーデン（6）、スイス（2）、タイ（2）、イギリス（3）、米国（10）	
公表論文：The EINSTEIN Investigators, N Engl J Med 2010;363:2499-2510	
治験期間： 最初の患者の組み入れ日：2007 年 2 月 28 日 最後の患者の最終来院日：2009 年 9 月 17 日	**開発のフェーズ**：第Ⅲ相
目的： 有効性: 症候性深部静脈血栓症（DVT）又は症候性肺塞栓症（PE）患者における、症候性静脈血栓塞栓症（VTE）の再発抑制に対する長期投与の効果について、リバーロキサバンの有効性をプラセボと比較検討する。 安全性： 「重大な出血事象」を比較検討する。	

試験方法：

本試験は、症候性 DVT 又は症候性 PE 患者を対象とした、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、優越性検証の第Ⅲ相試験であった。治験薬の予定投与期間は 6 又は 12 ヵ月のいずれかとした。

図 2.7.6.3- 1に本試験の全般的デザイン、表 2.7.6.3- 1に本試験のスケジュールを示す。

投与群への割り付けは音声応答システム（IVRS）を用いて中央で実施され、参加国、前治療及び予定投与期間を割り付け調整因子として用いた。

無作為割り付け後、リバーロキサバン群に割り付けられた被験者にはリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与を行った。プラセボ群に割り付けられた被験者にはプラセボ錠を 1 日 1 回投与した。予定投与期間（6 又は 12 ヵ月）は無作為割り付け前に治験責任（分担）医師の判断により決定した。

すべての VTE、出血事象及び心血管事象が疑われる事象並びに死亡は、盲検下で独立中央判定委員会（CIAC）により判定され、判定結果に基づいて解析を行った。安全性データモニタリング委員会は試験期間中の被験者の安全性をモニターし、試験執行委員会に勧告を行った。

治験責任（分担）医師は、すべての被験者へのコンタクト時に、コンタクトレポートを使用して、下記の評価を行った。有効性又は安全性に関するイベント発現の疑いがある被験者には確認検査を実施した。

- DVT 又は PE 症状の発現、悪化あるいは再発
- 出血事象及び心血管事象を含む有害事象（重篤な有害事象）
- 併用薬
- 治験薬服用の遵守状況

更に、試験スケジュールに示す時点で中央臨床検査用の血液採取を行った。

無作為割り付けされたが治験薬の投与を受けなかった、又は治験薬投与を中止した被験者には、予定投与期間終了時点（6 ヵ月又は 12 ヵ月）に来院を設定した。

予定投与期間にかかわらず、治験薬投与後に 30 日間のフォローアップ期間を設けた。治験薬投与を中止した被験者にも同様のフォローアップ期間を設定した。フォローアップ期間終了時に、すべての被験者にコンタクトを取ることとした。すべての疑わしい事象について治験薬投与期間と同じ方法で判定した。フォローアップ期間中に発現したすべての事象は記録のみとし、正式の解析は実施しなかった。

診断と選択基準：

<u>選択基準</u>

(1)　症候性 DVT 又は症候性 PE と客観的所見に基づき診断された患者

- 試験 11702 において 6 又は 12 ヵ月間、ビタミン K 拮抗薬(VKA)又はリバーロキサバンの投与を受けたもの

あるいは

- 試験 11702 以外において 6 から 14 ヵ月 VKA（ワルファリン又は acenocoumarol のいずれか）の投与を受けたもの

試験 11702 以外からの参加者に関して、前治療薬の VKA の投与期間の基準を治験実施計画書改訂 3 にて“6＋2 ヵ月又は 12±2 ヵ月”から“6～14 ヵ月”に変更した。抗凝固薬による前治療終了後 14 日以内、かつ、VKA による前治療を受けていた場合は PT-INR が≦2.5 であれば、無作為割り付け可とした。

(2)　試験開始前に文書及び口頭による詳細な説明を受け、文書による同意が得られたもの

除外基準

(1)　法的未成年者（治験参加国により異なる）
(2)　DVT 又は PE 以外の VKA の適応があるもの。
(3)　試験対象として診断されたイベント（index イベント）に対して抗凝固薬による治療が必要なもの
(4)　臨床的に問題となる肝障害（例：急性肝炎、慢性の活動性肝炎、肝硬変）、又はアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 3 倍を超えるもの
(5)　クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）が 30mL/min 未満のもの
(6)　細菌性心内膜炎を有するもの
(7)　活動性出血又は高い出血リスクがあるもの
(8)　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
(9)　妊娠中、授乳中、又は妊娠可能な女性で適切な避妊を行わないもの。
(10)　試験開始前 30 日以内に試験 11702-DVT 又は試験 11702-PE 以外の臨床試験に参加したもの
(11)　生命予後が 3 ヵ月未満と考えられるもの
(12)　強力なチトクローム P450 酵素 3A4（CYP3A4）阻害薬（例：HIV プロテアーゼ阻害薬、経口ケトコナゾール）、又は強力な CYP3A4 誘導薬（例：リファンピシン）の投与が治験薬投与期間中に予定されているもの（治験実施計画書改訂 2）

有効性の評価項目：

主要評価項目：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〕

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
- 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
- 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

安全性の評価項目：

主要評価項目：「重大な出血事象」

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」、全死亡及び心血管事象

薬物動態の評価項目：該当なし

症例数：

計画時：
本試験はイベント主導型の試験であり、VTE の発現が目標イベント数の 30 イベントに達した時点で終了とするため、症例数は症候性 VTE の発現頻度に基づく。割り付け例数は 1,300 例と想定される。

症例数の設定根拠

プラセボ群と比較してリバーロキサバン群では 70%リスクを抑制すると仮定して、リバーロキサバンのプラセボに対する優越性（両側検定α＝0.05）を検出力 90%で検出するためには合計 30 のイベントが必要と考えられた。プラセボ群において有効性主要評価項目の発現頻度が 3～4%と想定されたことから、各群約 650 例が必要とされた。

解析時：

intention-to-treat（ITT）解析対象集団：1,196 例（リバーロキサバン：602 例、プラセボ 594 例）
安全性解析対象集団：1,188 例（リバーロキサバン：598 例、プラセボ 590 例）
per protocol（PP）解析対象集団：1,104 例（リバーロキサバン：550 例、プラセボ 554 例）

解析方法：

解析対象集団

ITT 解析対象集団は、同意を取得したすべての無作為割り付けされた被験者とした。被験者は IVRS で割り付けられた投与群に従い解析された。割り付けとは異なる治験薬が全試験期間を通して投与された被験者については、実際の投与に従った投与群として解析することとしたが、本試験では該当する被験者はいなかった。

有効性主要評価項目の解析において、ITT 解析対象集団に加えて、ITT on treatment 及び全期間の ITT 解析対象集団を定義して解析を行った。有効性評価における解析対象集団ごとの対象イベントと打ち切りまでの期間の定義を表 2.7.6.3- 2に示す。

安全性解析対象集団は、無作為割り付けされ、1 回以上治験薬の投与を受けた全被験者を対象とした。被験者の解析は、実際に受けた治験薬投与に従って行われた。

PP 解析対象集団は、すべての無作為化された被験者のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者とした。以下の被験者は PP 解析対象集団から除外された。

- index イベント（本試験への登録の 4 ヵ月以上前に発現）が CIAC で VTE と判定されなかった被験者

  治験実施計画書改訂 3 では 6～14 ヵ月とされたが、適格性検討会議において、イベントが組み入れの 4 ヵ月以上前に発現した場合、PP 解析対象集団に採用することとした。
- IVRS で割り付けられた治験薬投与を受けなかった、又は治験薬の投与を一回も受けなかった被験者
- 治験薬を適切に服用しなかった被験者（80%未満の服薬率）

有効性

すべての有効性の解析を ITT 解析対象集団で実施した。更に、主要評価項目及び 3 つの副次的評価項目の解析を PP 解析対象集団及び ITT on treatment 解析対象集団で実施した。

有効性主要解析では、実際の投与期間にかかわらず、予定投与期間の終了まで検討された。

有効性主要評価項目の複合エンドポイントにおける最初のイベント発現までの時間（CIAC の判定による）について、予定投与期間（6 又は 12 ヵ月）と、前治療（リバーロキサバン対 VKA）で層別された Cox 比例ハザードモデルを用いて解析を行った（主要解析）。試験 11702 においてリバーロキサバンを投与され、その後試験 11702 以外で 30 日以上 VKA 投与を受けた被験者は ITT 解析対象集団における VKA の層とした。

主要解析として、プラセボ群に対するリバーロキサバン群のハザード比及び両側 95%信頼区間を算出した。本モデルに基づき、症候性 VTE の発現頻度がリバーロキサバン群においてプラセボ群と比較して有意水準 0.05（両側検定）で統計学的に有意に低い場合、リバーロキサバンがプラセボに対して優越性を示すとみなされた。

主要評価項目におけるベースライン共変量の影響は、算出した治療効果の補正ハザード比及び 95%信頼区間により記述した。主要評価項目の個別要素の頻度について記述した。

副次的評価項目について、以下の逐次的検定を行った。

- 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。

共変量の影響に関する部分集団解析：

ベースラインの共変量（活動性悪性腫瘍の有無、特発性 DVT/PE、DVT/PE の既往、既知の血栓性素因、性別、年齢、体重、腎機能、肺疾患、心疾患及び無作為割り付け時の可動性）及び有効性主要評価項目のほかの部分集団の影響を、治療効果の調整済みハザード比及び 95%信頼区間を算出することにより分析した。5 つ以上のイベントが発現した場合に、各部分集団について個々のハザード比を算出した。部分集団で 5 つ以上、各部分集団の個々の投与群で 1 つ以上が発現した場合に、個々の部分集団に対するハザード比が算出される。

安全性

安全性解析対象集団において、すべての安全性の解析を実施した。出血事象の解析は、治験薬投与下（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 2 日目まで）に発現したイベントを対象とした。その後にみられた出血事象は別途記述した。また、本試験では出血事象と死亡の解析を ITT 解析対象集団でも行うことを計画していたが、最終的には死亡の解析のみを ITT 解析対象集団でも行った。ITT 解析対象集団で出血事象を解析した場合には、プラセボ群に「軽微な出血事象」が 1 例追加されることになるが、この解析の意義はないと考えられた。

安全性主要評価項目は「重大な出血事象」とした。安全性主要評価項目発現までの時間について、層別しない Cox 比例ハザードモデルを用いて投与群間の比較を行った。出血事象の発現のない被験者は投与終了後 2 日目を解析終了日とした。プラセボ群では「重大な出血事象」は発現しなかったため、Cox 比例ハザードモデルでは妥当な結果が得られず、代わりに exact Log rank 検定を用いた。

中間解析

該当せず。

試験の全般的デザインを図 2.7.6.3- 1に示す。

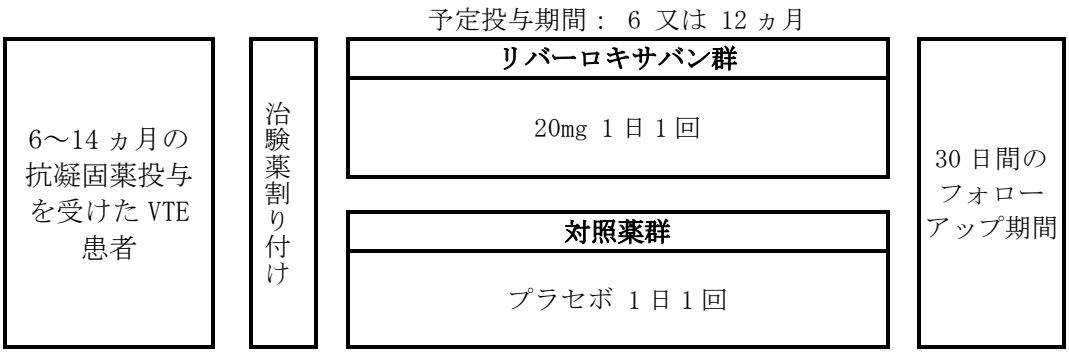


図 2.7.6.3- 1　試験の全般的デザイン

表 2.7.6.3- 1　試験スケジュール

	スクリーニング	治験薬投与期間								フォローアップ期間
						3 ヵ月	6 ヵ月	9 ヵ月	12 ヵ月	
		1 日	8 日 ± 1	15 日 ± 1	30 日 ± 7	91～98 日	178～185 日	265～272 日	352～359 日	投与終了から 30±7 日
コンタクト方法		来院	電話	来院	来院	来院	来院	来院	来院	来院
DVT の診断　診断のための検査試験 11702 以外からの参加者のみ	○									
- 選択除外基準の確認 [a] - VTE 危険因子 - 病歴 - 抗凝固、抗血小板療法の確認 [b] - 人口統計学的特性	○									
ALT、クレアチニン	○[f]									
IVRS		○								
コンタクトレポート			○	○	○	○	○	○	○	○
中央測定（採血） - 肝機能検査 [c,d]	○			○	○	○	○	○	○	○
診断のための観察検査		DVT/PE、出血事象、死亡、心血管事象が疑われた場合								
併用薬・療法の確認		すべての新規及び継続中の併用療法又は用量変更を記録 [e]								
Hb, PT-INR	○[g]	明らかな出血がみられた場合 [g]								
リバーロキサバン又はプラセボ		1 日 1 回投与								
安全性 （重篤な）有害事象、出血の記録		同意取得後にイベントが発現した場合								

HCRU：医療資源の利用、ACTS：抗凝固薬治療に関する評価尺度、TSQM：薬物治療の満足度に関する質問票

a:妊娠の可能性がある女性に対し妊娠検査を実施

b:無作為割り付け前 7 日以内の抗凝固、抗血小板療法

c:肝機能検査はビリルビン（総ビリルビン、抱合型）、ALT、AST、AP を含む。採血は 2、4 及び 5 ヵ月目（予定投与期間 12 ヵ月の被験者では更に 7、8、10 及び 11 ヵ月目）にも行う。治験薬投与期間又はフォローアップ期間に臨床的に重要な肝機能異常が発現した際に広範囲に肝機能検査を行うためベースライン時の血液検体を保管した。

d:アミラーゼ測定用採血をベースラインと 6 及び 12 ヵ月目に実施

e:フォローアップ期間中は抗凝固療法のみ記録。イベントが発現した場合はすべての治療法

f:ALT、クレアチニンの血液検体は被験者の適格性を確認するため施設の検査機関で測定

g:施設の検査機関で測定

引用元：5.3.5.1.3 MRR-00273/ Figure 7-2

表 2.7.6.3- 2　有効性評価における解析対象集団ごとの対象イベントと打ち切りまでの期間

解析対象集団	ITT	ITT on treatment [a]	ITT 総期間	PP
有効性主要解析	○	×	×	×
対象イベント	予定投与期間（6 又は 12 ヵ月）の最終日までに発現したイベント。期間は 6 ヵ月では 185 日、12 ヵ月では 359 日を上限とする	ITT 該当期間と、記録された治験薬の最終投与日＋2 日のうち短い方の期間に発現したイベント	無作為割り付け後に発現したイベント	ITT 該当試験期間と、記録された治験薬の最終投与日＋2 日のうち短い方の期間に発現したイベント
試験終了した被験者における打ち切り日	無作為割り付けから治験薬の最終投与時来院までの日数と、予定投与期間の日数のうち短い方の期間	ITT 該当期間と、記録された治験薬の最終投与日＋2 日のうち短い方の期間	被験者との最終の適切なコンタクト	ITT 該当期間と、記録された治験薬の最終投与日＋2 日のうち短い方の期間
試験中止した被験者における打ち切り日	無作為割り付けから最後の適切なコンタクトまでの日数と、予定投与期間の日数のうち短い方の期間	ITT 該当期間と、記録された治験薬の最終投与日＋2 日のうち短い方の期間	被験者との最終の適切なコンタクト	ITT 該当期間と、記録された治験薬の最終投与日＋2 日のうち短い方の期間

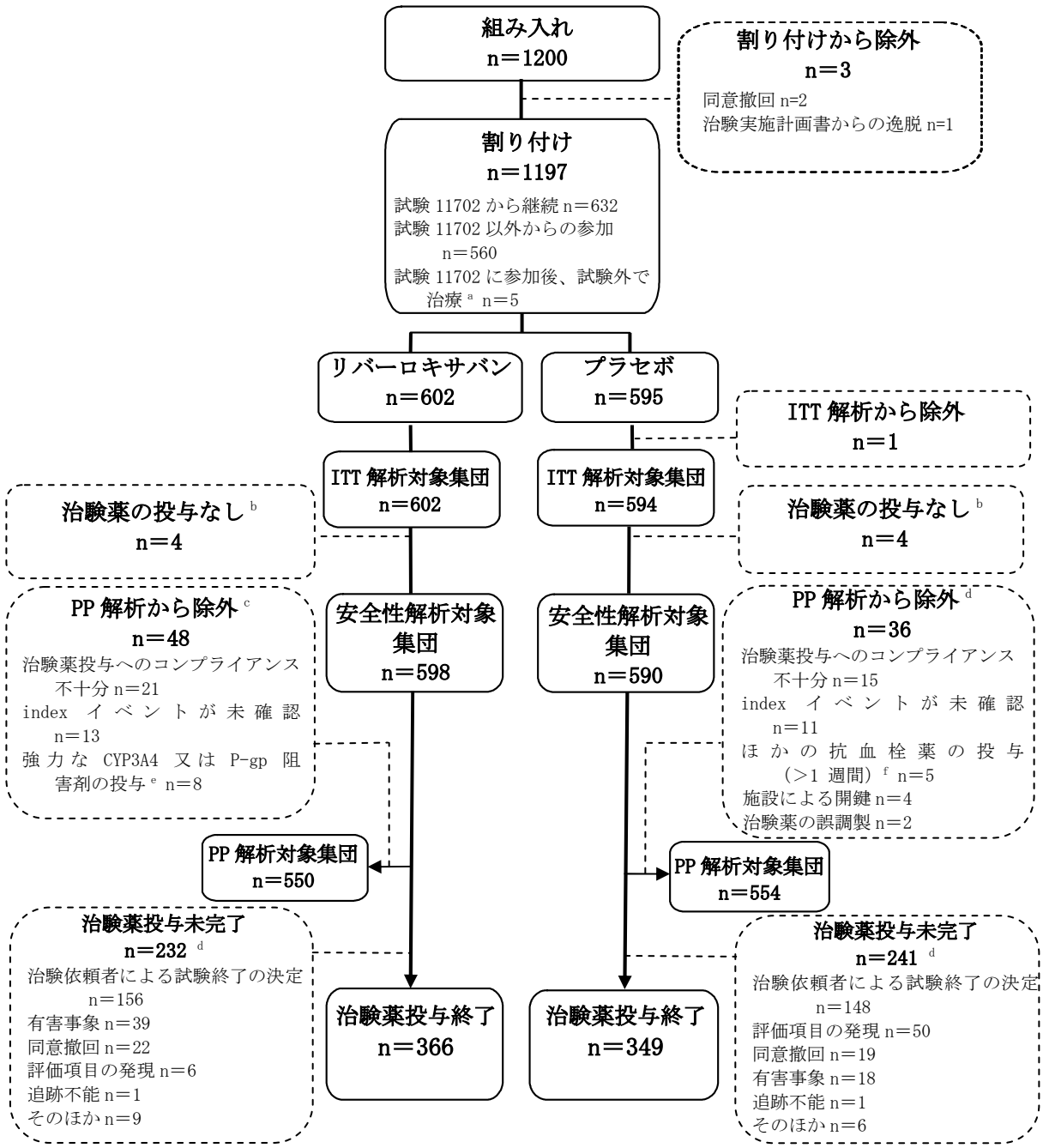
ITT：intention to treat; PP：治験実施計画書に適合した
a:無作為割り付けされた治験薬投与を受けた期間のみを ITT on treatment 解析の対象とした。割り付けられた治験薬を服用した被験者のみがこの解析に含まれた。
引用元：5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 7-1

2.7.6.3.2　成績

2.7.6.3.2.1　被験者の背景

2.7.6.3.2.1.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3- 2に示す。28 ヵ国の 173 施設で 1,200 例が組み入れられ、同意撤回（2 例）及び治験実施計画書からの逸脱（1 例）のため 3 例が無作為割り付けされなかった。合計 1197 例を、リバーロキサバン群に 602 例、プラセボ群に 595 例を割り付けた。



ITT：intention-to-treat、PP：治験実施計画書に適合した、CYP3A4：チトクローム P450 酵素 3A4、P-gp：P 糖たん白
a：試験 11702 参加した後、本試験の参加前に試験外で治療された被験者
b：詳細情報なし
c：多かった理由； 1 つ以上の理由がある被験者がいるため、合計数は合わない。
d： 1 つ以上の理由がある被験者がいるため、数は合わない。
e：治験薬投与期間中
f：抗凝固薬の医学的必要性があるにもかかわらず、他の抗血栓薬を 1 週間以上投与した。
引用元：5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.1/9、Table 14.1/10、Table 14.1/22、Table 14.1/23、Table 14.1/28

図 2.7.6.3- 2　被験者の内訳

無作為割り付けされた被験者の約半数が試験 11702 から、ほかの半数は試験 11702 以外からの被験者であった（表 2.7.6.3- 3）。予定投与期間は、約 60%の被験者は 6 ヵ月間、約 40%が 12 ヵ月間であった。約 71～73%の被験者は割り付け前に VKA の投与を受け、約 27～28%の被験者が割り付け前にリバーロキサバンの投与を受けた。

表 2.7.6.3- 3　被験者の内訳（無作為割り付けされた被験者）

	リバーロキサバン N＝602（100%）	プラセボ N＝595（100%）
試験 11702 からの継続	314（52.2%）	318（53.4%）
試験 11702 以外からの参加	286（47.5%）	274（46.1%）
試験 11702 に参加後、試験外で治療	2（ 0.3%）	3（ 0.5%）
予定投与期間 6 ヵ月間投与	360（59.8%）	357（60.0%）
予定投与期間 12 ヵ月間投与	242（40.2%）	238（40.0%）
リバーロキサバン前治療	171（28.4%）	158（26.6%）
VKA 前治療	429（71.3%）	435（73.1%）
リバーロキサバン前治療後に VKA 治療 [a]	2（ 0.3%）	2（ 0.3%）

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 VKA 投与が行われた被験者
引用元：5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.1/24、Table 14.1/26、Table 14.1/28

2.7.6.3.2.1.1.1　　治験薬投与の完了及び未完了

治験薬投与の完了及び未完了の内訳を表 2.7.6.3- 4に示す。リバーロキサバン群の 232 例(38.8%)及びプラセボ群の 241 例(40.8%)が治験薬投与未完了であった。

本試験はイベント主導型試験であり、有効性の主要評価項目の評価に必要な目標イベント発現数の 30 例以上に達した時点で組み入れを終了した。この治験依頼者による試験終了の決定は、リバーロキサバン群 156 例（26.1%）及びプラセボ群 148 例（25.1%）であった。治験薬投与未完了の理由のうち、有害事象〔リバーロキサバン群：39 例（6.5%）、プラセボ群：18 例（3.1%）〕及び臨床評価項目の発現〔6 例（1.0%）、50 例（8.5%）〕に投与群間で差がみられた。

表 2.7.6.3- 4　治験薬投与の完了及び未完了の内訳（安全性解析対象集団）

	リバーロキサバン N＝598（100%）	プラセボ N＝590（100%）
治験薬投与完了	366（61.2%）	349（59.2%）
治験薬投与未完了	232（38.8%）	241（40.8%）
有害事象	39（ 6.5%）	18（ 3.1%）
治験薬投与へのコンプライアンス不十分	2（ 0.3%）	0
同意撤回	22（ 3.7%）	19（ 3.2%）
追跡不能	1（ 0.2%）	1（ 0.2%）
死亡	1（ 0.2%）	1（ 0.2%）
治験依頼者による試験終了の決定	156（26.1%）	148（25.1%）
治験責任（分担）医師による施設の試験中止	1（ 0.2%）	2（ 0.3%）
治験実施計画書の規定によるもの	1（ 0.2%）	1（ 0.2%）
治験責任（分担）医師の判断（治験実施計画書の規定によるものではない）	0	1（ 0.2%）
評価項目の発現	6（ 1.0%）	50（ 8.5%）
治験責任（分担）医師の判断（治験実施計画書の規定によるものではない：画像及び臨床所見の進行）	1（ 0.2%）	0
技術的問題	1（ 0.2%）	0
被験者都合	1（ 0.2%）	0

主たる治験薬投与中止の理由が、治験責任（分担）医師による判断により選択されたため、有害事象により中止した例数と有害事象を発現した被験者で処置として治験薬の中止が記録された例数は異なる。
引用元：5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.1/10

2.7.6.3.2.1.1.2　　予定した治験薬投与期間の完了及び未完了

予定投与期間の終了に関して、被験者が予定投与期間の来院日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、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）までに有効性の評価項目又は死亡が判定された、又は治験依頼者が試験終了の決定をした場合に、予定投与期間を終了したこととした。

リバーロキサバン群 91.5%、プラセボ群 92.9%の被験者は、上記定義のいずれかであった（5.3.5.3.2 PH-36346/Table 3/1）。予定投与期間を完了しなかった被験者における主な未完了の理由は、同意撤回（リバーロキサバン群：3.8%、プラセボ群：3.4%）、治験担当医師による施設の試験中止（0.2%、0.3%）であった。そのほかの理由で予定投与期間を完了しなかった被験者がみられ（4.5%、3.4%）、その中で多かった理由は、有害事象（3.5%、1.5%）であった。

2.7.6.3.2.1.2　　症例の取扱い及び解析対象集団

安全性解析対象集団、ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団の被験者数、並びに除外理由を表 2.7.6.3- 5に示す。ITT 解析対象集団の約 90%（1,104/1,196 例）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）となった。PP 解析対象集団の除外理由で多かったものは、治験薬の服薬コンプライアンス不良、及び治験対象として診断されたイベント（index イベント）が CIAC によって DVT 又は PE と判定されなかったことであった。安全性解析対象集団のうち、84 例（リバーロキサバン群 48 例、プラセボ群 36 例）が PP 解析対象集団から除外された。

表 2.7.6.3- 5　各解析対象集団の内訳及び主な除外理由（無作為割り付けされた被験者）

	リバーロキサバン N＝602（100%）	プラセボ N＝595（100%）
無作為割り付け	602（100.0%）	595（100.0%）
ITT 解析対象集団	602（100.0%）	594（ 99.8%）
安全性解析対象集団	598（ 99.3%）	590（ 99.2%）
PP 解析対象集団	550（ 91.4%）	554（ 93.1%）
ITT 解析対象集団からの除外	0	1（ 0.2%）
不十分な同意	0	1（ 0.2%）
安全性解析対象集団からの除外	4（ 0.7%）	4（ 0.7%）
治験薬の投与なし	4（ 0.7%）	4（ 0.7%）
PP 解析対象集団からの除外	48（ 8.0%）	36（ 6.1%）
治験薬投与へのコンプライアンス不十分	21（ 3.5%）	15（ 2.5%）
CIAC により index イベントが DVT 又は PE と判定されなかった	13（ 2.2%）	11（ 1.8%）
4 ヵ月未満の前治療	3（ 0.5%）	0
抗血栓薬の最終投与から割り付けまで 42 日以上	1（ 0.2%）	0
投与期間中における強力な CYP3A4 阻害薬/P-gp 阻害薬の投与	1（ 0.2%）	0
投与期間中における強力な CYP3A4 誘導薬の 3 日以上の投与	8（ 1.3%）	0
投与期間中における 1 週間を超えるその他の抗凝固薬の使用（抗凝固薬の医療上の必要性がある場合を除く）	2（ 0.3%）	5（ 0.8%）
施設による開鍵	3（ 0.5%）	4（ 0.7%）
誤調剤	1（ 0.2%）	2（ 0.3%）

ITT：intention-to-treat、PP: 治験実施計画書に適合した、CYP3A4：チトクローム P450 酵素 3A4、P-gp：P 糖たん白
複数の理由による解析からの除外はあり得る。
引用元：5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.1/22、Table 14.1/23

2.7.6.3.2.1.3　　人口統計学的特性

ITT 解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.3- 6に示す。

ITT 解析対象集団の人口統計学的特性は投与群間で同様であった。男性の割合は、リバーロキサバン群 58.8%及びプラセボ群 57.1%で、人種では白人がそれぞれ 77.6%及び 77.8%、アジア人がそれぞれ 7.8%及び 8.1%であった。約 11%の被験者については、当該地域の法令により人種情報の収集が許可されなかったため、人種は不明とされた。

年齢範囲はリバーロキサバン群では 18～89 歳、プラセボ群では 19～96 歳、平均年齢はそれぞれ 58.2 歳及び 58.4 歳であった。年齢分布では、40～65 歳がそれぞれ 45.3%及び 47.1%で、両群共に最も多かった。

平均体重〔平均値±標準偏差（SD）〕はリバーロキサバン群で 83.85±17.86kg、プラセボ群で 82.94±17.63kg、平均 BMI（平均値±SD）はそれぞれ 28.45±5.49kg/m^2、28.19±4.97kg/m^2 であった。

表 2.7.6.3- 6　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

	リバーロキサバン N＝602（100%）	プラセボ N＝594（100%）
性別		
男性	354（58.8%）	339（57.1%）
女性	248（41.2%）	255（42.9%）
人種		
白人	467（77.6%）	462（77.8%）
黒人	16（ 2.7%）	13（ 2.2%）
アジア人	47（ 7.8%）	48（ 8.1%）
アメリカンインディアン/アラスカ先住民	1（ 0.2%）	1（ 0.2%）
ヒスパニック系	1（ 0.2%）	2（ 0.3%）
分類不能	1（ 0.2%）	2（ 0.3%）
不明	69（11.5%）	66（11.1%）
年齢		
n	602	594
平均±SD	58.2 ± 15.6	58.4 ± 16.0
範囲	18～89	19～96
年齢（区分）		
18～40 歳	87（14.5%）	94（15.8%）
＞40～＜65 歳	273（45.3%）	280（47.1%）
65～75 歳	153（25.4%）	121（20.4%）
＞75 歳	89（14.8%）	99（16.7%）
体重（kg）		
n	586	580
平均±SD	83.85 ± 17.86	82.94 ± 17.63
範囲	44.0～162.7	39.0～155.0
体重（区分）		
欠測	16（ 2.7%）[a]	14（ 2.4%）[a]
≦50kg	10（ 1.7%）	5（ 0.8%）
50＜～60kg	37（ 6.1%）	45（ 7.6%）
60＜～70kg	88（14.6%）	107（18.0%）
70＜～80kg	139（23.1%）	119（20.0%）
80＜～90kg	125（20.8%）	127（21.4%）
90＜～100kg	102（16.9%）	90（15.2%）
100＜～110kg	44（ 7.3%）	55（ 9.3%）
＞110kg	41（ 6.8%）	32（ 5.4%）
BMI（kg/m^2）		
n	585	579
平均±SD	28.45 ± 5.49	28.19 ± 4.97
範囲	15.2～53.8	17.1～50.4

表 2.7.6.3- 6　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）（続き）

	リバーロキサバン N＝602（100%）	プラセボ N＝594（100%）
BMI		
欠測	17（ 2.8%）	15（ 2.5%）
＜18.5kg/m²	3（ 0.5%）	5（ 0.8%）
18.5～＜25kg/m²	142（23.6%）	137（23.1%）
25～＜30kg/m²	251（41.7%）	253（42.6%）
30～＜35kg/m²	125（20.8%）	139（23.4%）
35～＜40kg/m²	42（ 7.0%）	31（ 5.2%）
≧40kg/m²	22（ 3.7%）	14（ 2.4%）
クレアチニンクリアランス		
欠測	58（ 9.6%）	50（ 8.4%）
＜30mL/min	0	5（ 0.8%）
30～＜50mL/min	37（ 6.1%）	44（ 7.4%）
50～＜80mL/min	134（22.3%）	122（20.5%）
≧80mL/min	373（62.0%）	373（62.8%）

ITT：intention-to-treat、BMI：body mass index（体格指数）、SD：標準偏差
a：30 例中 28 例は、本試験のベースライン時の体重測定値がなかったため、試験 11702 の開始時の測定値を用いた。
発現頻度（%）は欠測値を含んで算出した。
人種の不明は、法的理由による回答なし。
クレアチニンクリアランスは、治験薬初回投与までの直近の測定値を基に、Cockroft Gault 式を用いて計算した。
引用元：5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.1/38

2.7.6.3.2.1.4　　血栓塞栓症の危険因子

ITT 解析対象集団において、約 60%の被験者は特発性 DVT/PE であった。危険因子として多くみられたものは、DVT/PE の既往（14～18%の被験者）及び活動性の制限が多かった。投与群間で危険因子に偏りがある傾向はみられなかった（表 2.7.6.3- 7）。

予定投与期間が 6 ヵ月のコホートは、12 ヵ月のコホートに比べて DVT/PE の既往を有する被験者の割合が低かった（6 ヵ月のコホート：リバーロキサバン群 12.8%、プラセボ群 12.0%、12 ヵ月のコホート：それぞれ 25.6%及び 17.3%）（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table14.1/52）。

表 2.7.6.3- 7　血栓塞栓症の危険因子（ITT 解析対象集団）

	リバーロキサバン N＝602（100%）	プラセボ N＝594（100%）
全ての危険因子	602（100.0%）	594（100.0%）
特発性 DVT/PE	350（ 58.1%）	361（ 60.8%）
DVT/PE の既往	108（ 17.9%）	84（ 14.1%）
活動性の制限	89（ 14.8%）	77（ 13.0%）
既知の血栓性素因[a]	49（ 8.1%）	48（ 8.1%）
第Ｖ因子 Leiden 変異	27（ 55.1%）	31（ 64.6%）
高ホモシステイン血症	13（ 26.5%）	8（ 16.7%）
プロトロンビン遺伝子変異	8（ 16.3%）	5（ 10.4%）
プロテインＳ欠損症	5（ 10.2%）	2（ 4.2%）
プロテインＣ欠損症	4（ 8.2%）	1（ 2.1%）
第Ⅷ因子高値	2（ 4.1%）	3（ 6.3%）
抗リン脂質抗体	1（ 2.0%）	1（ 2.1%）
活動性悪性腫瘍	28（ 4.7%）	26（ 4.4%）
エストロゲン含有医薬品の使用	23（ 3.8%）	22（ 3.7%）
最近の手術又は外傷	21（ 3.5%）	28（ 4.7%）
肥満	13（ 2.2%）	6（ 1.0%）
静脈瘤	8（ 1.3%）	2（ 0.3%）
VTE の家族歴	7（ 1.2%）	4（ 0.7%）
ニコチン乱用	4（ 0.7%）	0
炎症/感染症	2（ 0.3%）	0
産褥	1（ 0.2%）	0
悪性腫瘍の既往	1（ 0.2%）	1（ 0.2%）
静脈不全	0	2（ 0.3%）
静脈炎／表在性静脈血栓症	0	1（ 0.2%）
副腎皮質ステロイド治療	0	1（ 0.2%）
年齢	0	1（ 0.2%）
その他の危険因子	2（ 0.3%）	4（ 0.7%）

ITT：intention-to-treat、DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症、VTE：静脈血栓塞栓症
被験者は 2 つ以上の危険因子や血栓性素因を有する場合もあるため、合計は一致しない。
a：多く報告された血栓性素因を示す。
引用元：5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.1/51、Table 14.1/63

2.7.6.3.2.1.5　Index イベント

ITT 解析対象集団において、index イベントのうち、「PE を伴わない DVT」にはリバーロキサバン群の 62.5%及びプラセボ群の 58.6%の被験者が、「症候性 DVT を伴わない PE」にはリバーロキサバン群で 27.1%及びプラセボ群の 30.5%の被験者が適合した（表 2.7.6.3- 8）。

表 2.7.6.3- 8　Index イベントの判定（ITT 解析対象集団）

	リバーロキサバン N＝602（100%）	プラセボ N＝594（100%）
なし	7 （ 1.2%）	5 （ 0.8%）
評価不能	6 （ 1.0%）	6 （ 1.0%）
近位 DVT（PE なし）	376 （ 62.5%）	348 （ 58.6%）
遠位 DVT（PE なし）	0	1 （ 0.2%）
PE（症候性 DVT なし）	163 （ 27.1%）	181 （ 30.5%）
PE（症候性 DVT あり、近位）	40 （ 6.6%）	50 （ 8.4%）
PE（症候性 DVT あり、遠位のみ）	10 （ 1.7%）	3 （ 0.5%）

DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症、ITT：intention-to-treat
PE（症候性 DVT なし）：DVT を伴わない PE、又は評価不能と判定された DVT を伴う PE。
試験 11702 に参加し、試験 11899 に継続参加した被験者では、試験 11899 での無作為割り付け前の直近の DVT/PE を index イベントとする。
試験 11702 からの 1 例に遠位 DVT（PE なし）が発現したが、以前に同側の脚に DVT が発現していた。
再発性 PE を有する被験者において、合併する DVT の情報は収集していない。
引用元：5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.1/75

2.7.6.3.2.1.6　服薬状況

安全性解析対象集団における服薬期間及び服薬率を、表 2.7.6.3- 9に示した。平均服薬期間（±SD）は安全性解析対象集団においてリバーロキサバン群では 189.5±85.1 日、プラセボ群では 189.5±86.8 日であった。両投与群において半数近くの被験者は 6～9 ヵ月の投与を受けた。全被験者は 3 ヵ月以上の投与を受けることとし、3 ヵ月未満の投与期間の場合は治験薬投与の中止とみなした。服薬率の範囲は、リバーロキサバン群で 1.1%～152.9%、プラセボ群で 61.9%～167.7%の服薬率であった。服薬率の目標範囲である 80%～120%であった被験者の割合は、リバーロキサバン群で 86.6%、プラセボ群で 88.6%であった。

実際の投与期間は、3 ヵ月以上がリバーロキサバン群 91.0%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（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table14.2/5）。

表 2.7.6.3- 9　実際の服薬期間と服薬率（安全性解析対象集団）

		リバーロキサバン N＝598（100%）	プラセボ N＝590（100%）
服薬期間	欠測	4（ 0.7%）	3（ 0.5%）
	＜1 週間	4（ 0.7%）	2（ 0.3%）
	≧1 週間～1 ヵ月	20（ 3.3%）	9（ 1.5%）
	≧1 ヵ月～3 ヵ月	22（ 3.7%）	42（ 7.1%）
	≧3 ヵ月～6 ヵ月	176（29.4%）	164（27.8%）
	≧6 ヵ月～9 ヵ月	278（46.5%）	276（46.8%）
	≧9 ヵ月～12 ヵ月	82（13.7%）	83（14.1%）
	≧12 ヵ月	12（ 2.0%）	11（ 1.9%）
服薬期間（日）	n	594	587
	平均±SD	189.5 ± 85.1	189.5 ± 86.8
	範囲	4～372	5～398
服薬率（%）	欠測	55	47
	n	543	543
	平均±SD	96.47 ± 9.39	97.60 ± 8.13
	範囲	1.1[a]～152.9	61.9～167.7
服薬率（80～120%）	n	598	590
	例数（%）	518（86.6%）	523（88.6%）

服薬期間（日）：治験薬の最終投与日から初回投与日を引き、1 日を足すことにより計算した。1 ヵ月は 30 日間とした。最終投与日が欠測の場合は、治験薬の最終返却日を用いて補完した。
服薬率：治験薬の初回処方から投与終了日（中止した場合も含む）までの期間で服薬錠剤数を除して算出した。最終投与日が欠測の場合、治験薬の最終返却日のみを代替値として用いた。
再発性イベントが発現した被験者については、治験薬の最初の処方からのイベント発現までのフォローアップ期間のみを服薬率の計算で考慮した。
a：1 例は治験薬を 1 回しか服薬しなかった
引用元：5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.2/3、Table 14.2/17

2.7.6.3.2.2　有効性の結果

2.7.6.3.2.2.1　有効性主要評価項目

2.7.6.3.2.2.1.1　有効性の主要解析

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。イベントは CIAC により判定された。有効性主要解析は実際の投与期間にかかわらず予定投与期間までのすべてのイベントを対象とした。

ITT 解析対象集団における予定投与期間終了日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（表 2.7.6.3- 10）。予定した 30 イベント発現後も、試験継続中の被験者は少なくとも 3 ヵ月間の投与期間に達するまで投与を継続した。有効性主要評価項目の 13 イベントは、最後の被験者の無作為割り付け後に発現した。また、30 イベント目の有効性主要評価項目が発現してから試験終了が決定されるに時間のずれがあったが、これは手続き上で判定及び確認に必要な時間が掛かったためであった。このため、本試験における有効性主要評価項目を発現した被験者数は合計 30 例以上となった。有効性主要評価項目の各構成要素に関して、発現頻度はリバーロキサバン群及

びプラセボ群のそれぞれにおいて、PE による死亡は 0%（0/602 例）及び 0.2%（1/594 例）、PE の可能性を否定できない死亡はそれぞれ 0.2%(1/602 例)及び 0%(0/594 例)、症候性 PE はそれぞれ 0.3%(2/602 例)及び 2.2%（13/594 例)、症候性 DVT は 0.8%(5/602 例)及び 5.2%(31/594 例)であった。

ITT on treatment 解析対象集団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 0.7%（4/598 例）、プラセボ群で 6.8%（40/590 例）であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table14.2/29）。PP 解析対象集団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 0.5%（3/550 例）、プラセボ群で 6.7%（37/554 例）であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table14.2/21）。

表 2.7.6.3- 10　予定投与期間終了までの有効性評価項目の発現頻度（ITT 解析対象集団）

評価項目/構成要素	リバーロキサバン N＝602（100%）	プラセボ N＝594（100%）
有効性主要評価項目	8（ 1.3%）	42（ 7.1%）
死亡（PE）	0	1（ 0.2%）
死亡（PE の可能性を否定できない）	1（ 0.2%）	0
症候性 PE	2（ 0.3%）	13（ 2.2%）
症候性 DVT	5（ 0.8%）	31（ 5.2%）
有効性副次的評価項目-1	8（ 1.3%）	43（ 7.2%）
死亡（PE）	0	1（ 0.2%）
死亡（PE の可能性を否定できない）	1（ 0.2%）	0
死亡（そのほか）	0	1（ 0.2%）
症候性 PE	2（ 0.3%）	13（ 2.2%）
症候性 DVT	5（ 0.8%）	31（ 5.2%）
有効性副次的評価項目-2	9（ 1.5%）	44（ 7.4%）
死亡（PE）	0	1（ 0.2%）
死亡（PE の可能性を否定できない）	1（ 0.2%）	0
死亡（そのほか）	0	1（ 0.2%）
症候性 PE	2（ 0.3%）	13（ 2.2%）
症候性 DVT	5（ 0.8%）	31（ 5.2%）
ST 上昇型心筋梗塞	1（ 0.2%）	0
虚血性脳卒中	0	1（ 0.2%）
有効性副次的評価項目-3	12（ 2.0%）	42（ 7.1%）
死亡（PE）	0	1（ 0.2%）
死亡（PE の可能性を否定できない）	1（ 0.2%）	0
症候性 PE	2（ 0.3%）	13（ 2.2%）
症候性 DVT	5（ 0.8%）	31（ 5.2%）
重大な出血事象	4（ 0.7%）	0
VTE（PE 又は DVT）	7（ 1.2%）	42（ 7.1%）
症候性 PE	2（ 0.3%）	13（ 2.2%）
症候性 DVT	5（ 0.8%）	31（ 5.2%）
DVT	5（ 0.8%）	31（ 5.2%）
近位 DVT	5（ 0.8%）	31（ 5.2%）
遠位 DVT	0	5（ 0.8%）

DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症、ITT：intention-to-treat
発現頻度：無作為割り付けから規定した投与期間終了までにイベントが報告された例数/各群の例数
引用元：5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.2/25

有効性の主要解析として、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 VKA とリバーロキサバンとの併用）で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いた（表 2.7.6.3-11）。リバーロキサバン群とプラセボ群の比較ではハザード比は 0.185（相対リスク減少率：81%）であり、95%信頼区間は 0.087～0.393 であり、統計学的に優越性が検証された(p＜0.0001)。リバーロキサバン群と、VKA 単独又は VKA とリバーロキサバンとの併用群との比較では有意差はみられなかった（ハザード比 0.906、95%信頼区間：0.488～1.683)。

ITT on treatment 解析対象集団において、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 VKA とリバーロキサバンとの併用）で調整した Cox 比例ハザードモデルによる

ハザード比は 0.098 であった。95%信頼区間は 0.035～0.274 であり、リバーロキサバン群の統計学的に有意な効果が示された（p＜0.0001）。

PP 解析対象集団において、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 VKA とリバーロキサバンの併用）で調整した Cox 比例ハザードモデルによるハザード比は 0.081 であり、これは ITT 解析対象集団で得られたハザード比の 50%以下であった。95%信頼区間は 0.025～0.263 であり、リバーロキサバン群の統計学的に有意な効果が示された（p＜0.0001）。

表 2.7.6.3- 11　有効性主要評価項目の概要

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	8/602 (1.3%)	4/598 (0.7%)	3/550 (0.5%)
プラセボ	42/594 (7.1%)	40/590 (6.8%)	37/554 (6.7%)
Cox 比例ハザードモデルを用いた解析：			
リバーロキサバン vs プラセボ			
ハザード比	0.185	0.098	0.081
p 値	＜0.0001	＜0.0001	＜0.0001
95%信頼区間	0.087～0.393	0.035～0.274	0.025～0.263

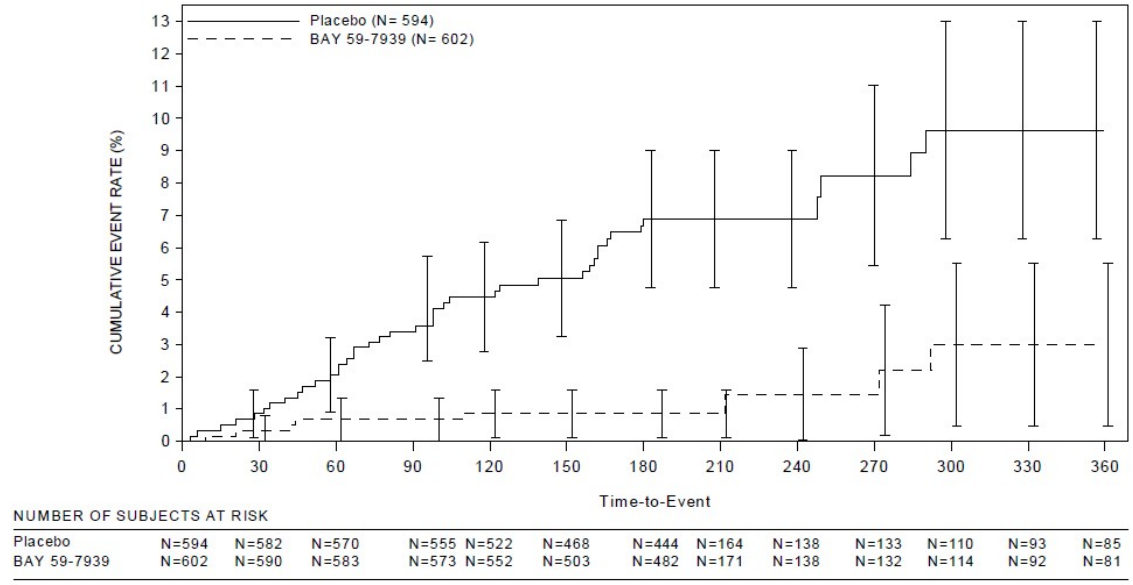
ITT：intention-to-treat、PP: 治験実施計画書に適合した
p 値とハザード比は層別された比例ハザードモデルから推定された。層として予定投与期間が用いられた。
引用元：5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.2/21、Table 14.2/25、Table 14.2/29、Table 14.2/137、Table 14.2/145、Table 14.2/149

ITT 解析対象集団における、有効性主要評価項目の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3- 3に示す。

ITT 解析対象集団において、リバーロキサバン群とプラセボ群間の 6 及び 12 ヵ月の投与の Kaplan-Meier 法による累積イベント発現率（プラセボ群からリバーロキサバン群を減じる）の差は 6 ヵ月後の時点で 6.04%（95%信頼区間：3.79～8.28%）、12 ヵ月後の時点で 6.65%（95%信頼区間：2.46～10.84%）であった。

ITT on treatment 解析対象集団において、6 及び 12 ヵ月の投与の Kaplan-Meier 法による累積イベント発現率の差は 6 ヵ月後の時点で 6.51%（95%信頼区間：4.24～8.79%）、12 ヵ月後の時点で 7.95%（95%信頼区間：3.80～12.09%）であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.2/60、Figure 14.2/9）。

PP 解析対象集団において、リバーロキサバン群とプラセボ群間の 6 及び 12 ヵ月の投与終了後の Kaplan-Meier 法による累積イベント発現率の差は、それぞれ 6.45%（95%信頼区間：4.11～8.79%）及び 8.29%（95%信頼区間：4.85～11.73%）であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.2/64）。



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 2.7.6.3- 3　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）

2.7.6.3.2.2.1.2　　フォローアップ期間

治験薬投与終了後 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 1.2%（7/577 例）、プラセボ群で 0.9%（5/559 例）であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.2/38）。

治験薬投与終了後 3 日目から 30 日目までのフォローアップ期間についての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%（5/557 例）、プラセボ群で 0.9%（5/559 例）であった（表 2.7.6.3- 12）。

治験薬投与終了後 2 日目から 30 日目までの解析では、3 日目から 30 日目までの解析と比較してイベントが 2 件多く発現したが（症候性 PE が 1 件と症候性 DVT が 1 件）、結果の解釈に意味のある影響を及ぼすものではなかった。

表 2.7.6.3- 12　治験薬投与終了後 3 日目から 30 日目までの期間における有効性主要評価項目及び各構成要素の発現頻度（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	プラセボ
有効性主要評価項目	5/557 (0.9%)	5/559 (0.9%)
死亡（PE）	0/557	0/559
死亡（PE の可能性を否定できない）	0/557	0/559
症候性 DVT 及び PE	5/557 (0.9%)	5/559 (0.9%)
症候性 PE のみ	1/557 (0.2%)	1/559 (0.2%)
症候性 DVT のみ	4/557 (0.7%)	4/559 (0.7%)

DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症、ITT：intention-to-treat
発現頻度＝イベント発現件数/該当集団の被験者数
イベント発現件数＝治験薬投与終了後 3 日目から 30 日目までにイベントが発現した被験者数
フォローアップ期間に移行した被験者は、当該被験者のフォローアップ期間へ移行したことを治験責任(分担) 医師により eCRF に記録された被験者、あるいは投与終了後 3 日目から 30 日目までに複合エンドポイントの 1 つとしてイベント発現の判定を受けた被験者が該当する。
引用元：5.3.5.1.16 PH-36764/Table 1/1

2.7.6.3.2.2.2　　有効性副次的評価項目

有効性副次的評価項目の結果を表 2.7.6.3- 10に示す。有効性副次的評価項目-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副次的評価項目-1 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解析計画に従いリバーロキサバンの優越性検定を行った。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、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 であった。95%信頼区間は 0.085～0.383 であり、統計学的に優越性が示された（p＜0.0001）。

副次的評価項目-1 の 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 解析対象集団と同様であった。ITT on treatment 解析対象集団での予定投与期間終了までの有効性副次的評価項目-1 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 6.8%（40/590 例）であった（ハザード比：0.098、95%信頼区間：0.035～0.274、p＜0.0001、5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.2/29、Table 14.2/146）。PP 解析対象集団における予定投与期間終了までの有効性副次的評価項目-1 の発現頻度は、リバーロキサバン群で 0.5%（3/550 例）、プラセボ群で 6.7%（37/554 例）であった（ハザード比：0.081、95%信頼区間：0.025～0.263、p＜0.000）（5.3.5.1.3 MRR-00273/ Table14.2/21、Table 14.2/150）。

有効性副次的評価項目-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有効性副次的評価項目-2 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。有効性副次的評価項目-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認められたため、事前に設定した逐次的解析計画に従いリバーロキサバンの優越性検定を行った。予定投与期間で層別し、前治療（リバーロキサバン対 VKA）で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて、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 であった。95%信頼区間は 0.097～0.405 であり、統計学的に優越性が示された（p＜0.0001）（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.2/155）。

副次的評価項目-2 の 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 解析対象集団と同様であった。ITT on treatment 解析対象集団での予定投与期間終了までの有効性副次的評価項目-2 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 6.9%（41/590 例）であった（ハザード比：0.096、95%信頼区間：0.034～0.267、p＜0.0001）（5.3.5.1.3 MRR-00273/ Table 14.2/29、Table 14.2/147）。PP 解析対象集団における予定投与期間終了までの有効性副次的評価項目-2 の発現頻度は、リバーロキサバン群で 0.5%（3/550 例）、プラセボ群で 6.9%（38/554 例）であった（ハザード比：0.079、95%信頼区間：0.024～0.256、p＜0.0001）（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.2/21、Table 14.2/151）。

有効性副次的評価項目-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有効性副次的評価項目-3 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。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認められたため、事前に設定した逐次的解析計画に従いリバーロキサバンの優越性検定を行った。予定投与期間で層別し、前治療（リバーロキサバン対 VKA）で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて、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 であった。95%信頼区間は 0.146～0.528 であり、統計学的に有意な効果が認められた（p＜0.0001）（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.2/156）。

副次的評価項目-3 の ITT on treatment 解析対象集団及び PP 解析対象集団での結果は、ITT 解析対象集団と同様であった。ITT on treatment 解析対象集団での有効性副次的評価項目-3 の発現頻度は、リバーロキサバン群で 1.3%（8/598 例）、プラセボ群で 6.8%（40/590 例）であった（ハザード比：0.197、95％信頼区間：0.092～0.420、p＜0.0001）（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.2/29、Table 14.2/148）。PP 解析対象集団での予定投与期間終了までの有効性副次的評価項目-3 の発現頻度は、リバーロキサバン群で 1.1%（6/550 例）、プラセボ群で 6.7%（37/554 例）であった（ハザード比：0.163、95%信頼区間：0.069～0.385、p＜0.0001）（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.2/21、Table 14.2/152）。

以上より、予定されたすべての副次的評価項目は、いずれの統計学的検定においても全解析対象集団を通してリバーロキサバンのほうが統計学的に有意に優れているという結果が得られた。

2.7.6.3.2.2.3 有効性主要評価項目の部分集団解析

有効性主要評価項目の部分集団解析の結果を表 2.7.6.3- 13 に示す。心疾患患者の部分集団を除くすべての部分集団で、リバーロキサバン群ではプラセボと比較してイベント発現の減少が一貫して認められた。これらの部分集団における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、ほとんどの部分集団において両側 95%信頼区間ではハザード比 1 を含まなかった。ハザード比の点推定値でプラセボ群に好ましい結果だったのは、心疾患患者の部分集団のみであった〔リバーロキサバン群：7.0%（4/57 例）及びプラセボ群：5.5%（4/73 例）、ハザード比 1.317〕。なお、一部の解析は被験者数が少なく、慎重に解釈する必要がある。

地域

西ヨーロッパ、東ヨーロッパ、米国／オーストラリア、アジア／アフリカについての評価では、発現頻度は一貫してリバーロキサバンのほうが低かった。しかし、一部の国ではイベントを発現した被験者数が少ないため、慎重に解釈する必要がある。

VTE の前治療

前治療がリバーロキサバン及び VKA のどちらの場合でも、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のほうが低かった。リバーロキサバン前治療の部分集団における発現頻度は、リバーロキサバン群 0.6%（1/171 例）、プラセボ群 8.2%（13/158 例）であり、VKA 前治療の部分集団における発現頻度は、リバーロキサバン群 1.4%（6/429 例）、プラセボ群 6.5%（28/434 例）であった。

予定投与期間

予定投与期間が 6 ヵ月及び 12 ヵ月であった場合のどちらにおいても、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のほうが低かった。予定投与期間が 6 ヵ月の部分集団における発現頻度は、リバーロキサバン群 1.1%（4/360 例）、プラセボ群 6.7%（24/357 例）であり、12 ヵ月の部分集団における発現頻度は、リバーロキサバン群 1.7%（4/242 例）、プラセボ群 7.6%（18/237 例）であった。

表 2.7.6.3- 13　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（Cox 比例ハザードモデル、ITT 解析対象集団）

因子	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						
年齢	＜60 歳	4/298	16/301	6.1823	1	0.0129	0.249	0.083	0.745
	≧60 歳	4/304	26/293	12.9093	1	0.0003	0.145	0.051	0.416
BMI	＜30kg/m²	5/396	26/395	11.5587	1	0.0007	0.190	0.073	0.495
	≧30kg/m²	2/189	12/184	6.0139	1	0.0142	0.154	0.034	0.687
心疾患	あり	4/57	4/73	0.1511	1	0.6974	1.317	0.329	5.270
	なし	4/545	38/521	19.4480	1	＜.0001	0.098	0.035	0.276
被験者由来	試験 11702 から継続例で、PE の合併がなく、リバーロキサバンによる前治療を受けていないもの	3/263	12/247	5.0024	1	0.0253	0.236	0.067	0.836
	試験 11702 以外から参加したもの	4/286	21/274	10.3285	1	0.0013	0.173	0.059	0.505
	試験 11702 に参加後、試験外で治療を受けた被験者で、PE の合併がなく、リバーロキサバンによる前治療を受けたもの	1/2	1/2	.	.	.	.	.	.
	試験 11702 からの継続例で、PE を合併し、リバーロキサバンによる前治療を受けたもの	0/51	8/71	.	.	.	.	.	.
地域	西ヨーロッパ	4/315	26/316	12.0765	1	0.0005	0.155	0.054	0.443
	東ヨーロッパ	0/84	2/77	.	.	.	.	.	.
	米国/オーストラリア	3/111	9/114	2.7862	1	0.0951	0.329	0.089	1.214
	アジア/アフリカ	1/92	5/87	2.3440	1	0.1258	0.187	0.022	1.600
特発性 DVT/PE	原発性 DVT/PE	6/452	31/456	13.7378	1	0.0002	0.191	0.080	0.459
	二次性 DVT/PE	2/150	11/138	5.4298	1	0.0198	0.167	0.037	0.752
index イベント	DVT のみ	8/376	24/349	8.7089	1	0.0032	0.300	0.135	0.667
	PE±DVT	0/213	18/234	.	.	.	.	.	.
既知の血栓性素因	あり	0/49	4/48	.	.	.	.	.	.
	なし	8/553	38/546	16.6062	1	＜.0001	0.205	0.096	0.439
ベースライン時の	あり	1/28	2/26	.	.	.	.	.	.
活動性悪性腫瘍	なし	7/574	40/568	18.8239	1	＜.0001	0.169	0.076	0.377

表 2.7.6.3- 13 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（Cox 比例ハザードモデル、ITT 解析対象集団）（続き）

因子	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						
割り付け時の活動性の制限	制限あり	0/89	8/77	.	.	.	.	.	.
	制限なし	8/513	34/517	13.7058	1	0.0002	0.233	0.108	0.504
予定投与期間	6 ヵ月	4/360	24/357	11.4280	1	0.0007	0.161	0.056	0.464
	12 ヵ月	4/242	18/237	7.6538	1	0.0057	0.217	0.073	0.640
DVT/PE の既往	あり	1/108	4/84	2.2165	1	0.1365	0.189	0.021	1.694
	なし	7/494	38/510	16.4062	1	<.0001	0.189	0.084	0.423
試験 11702 への参加	試験 11702 からの継続	3/314	20/317	9.1324	1	0.0025	0.154	0.046	0.518
	試験 11702 からの参加	4/286	21/274	10.3285	1	0.0013	0.173	0.059	0.505
	試験 11702 に参加後、試験外で治療を受けた	1/2	1/3	.	.	.	.	.	.
前治療	リバーロキサバン	1/171	13/158	6.4817	1	0.0109	0.071	0.009	0.544
	VKA	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	1/2	1/2	.	.	.	.	.	.
肺疾患	あり	3/82	7/80	1.5348	1	0.2154	0.425	0.110	1.646
	なし	5/520	35/514	17.1132	1	<.0001	0.138	0.054	0.353
腎機能： クレアチニン・クリアランス（区分）	≧80mL/min	3/373	22/373	10.7551	1	0.0010	0.133	0.040	0.444
	50～＜80mL/min	2/134	9/122	4.4067	1	0.0358	0.194	0.042	0.897
	＜50mL/min	1/37	6/49	1.6416	1	0.2001	0.249	0.030	2.086
性別	男性	4/354	29/339	14.6535	1	0.0001	0.130	0.046	0.369
	女性	4/248	13/255	4.4025	1	0.0359	0.301	0.098	0.924
VKA 前治療	acenocoumarol 前治療	0/107	3/109	.	.	.	.	.	.
	ワルファリン前治療	6/314	25/320	10.0885	1	0.0015	0.236	0.097	0.575
体重	＜90kg	7/383	21/384	6.3670	1	0.0116	0.332	0.141	0.782
	≧90kg	1/203	18/196	8.4955	1	0.0036	0.050	0.007	0.375

DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症、VKA：ビタミン K 拮抗薬、BMI：body mass index（体格指数）

COX ハザードモデルは共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

2.7.6.3.2.2.4　　有効性の結論

有効性主要評価項目に関して、リバーロキサバン群のイベント発現頻度はプラセボ群より低く、また解析対象集団によらず同様の結果が得られた。有効性主要評価項目に「重大な出血事象」が加わった複合エンドポイント（副次的評価項目－3）、及び有効性主要評価項目に心血管事象が加わった複合エンドポイント（副次的評価項目－2）に関しても、同様にリバーロキサバン群で優れた効果が得られた。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する統計学的に有意な優越性は有効性の主要評価項目及びすべての副次的評価項目で示された。

すべての部分解析集団において、心疾患の部分集団を除き、リバーロキサバン群ではプラセボ群と比較して、有効性評価項目のイベントの発現頻度が一貫して低かった。一部の部分集団では被験者数が少ないために、結果の解釈には注意を要する。

PP 解析対象集団及び ITT on treatment 解析対象集団において、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する効果はより顕著になり、リバーロキサバンの有効性が示された。

2.7.6.3.2.3　　安全性の結果

2.7.6.3.2.3.1　　有害事象の要約

安全性解析対象集団における有害事象の要約を表 2.7.6.3- 14 に示す。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）とは、治験薬の投与開始から治験薬の投与終了後 2 日目までに発現した有害事象とした。

有害事象全体の発現頻度は、リバーロキサバン群で 58.4%、プラセボ群で 57.1%であった。治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した有害事象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。

TEAE の発現頻度は、リバーロキサバン群で 56.0%、プラセボ群で 55.1%であった。出血関連有害事象を除く TEAE の発現頻度はプラセボ群（52.9%）よりもリバーロキサバン群（51.2%）でわずかに低かった。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（18.1%）の方がプラセボ群（11.2%）よりも高かった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は、リバーロキサバン群の 16.4%に対してプラセボ群が 10.7%で、リバーロキサバン群のほうが高かった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE のうち、治験責任（分担）医師の報告による出血関連有害事象を除外した場合、両群の発現頻度は同程度であった（リバーロキサバン群：7.0% 、プラセボ群：6.1%）。

安全性解析対象集団における死亡は 3 例であり、リバーロキサバン群で 1 例及びプラセボ群で 2 例であった。

重篤な TEAE の発現頻度は両群間で同程度であった（リバーロキサバン群：8.7%、プラセボ群：7.8%）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群で 6.5%及びプラセボ群で 3.4%であった。

表 2.7.6.3- 14 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

有害事象	リバーロキサバン N＝598（100%）	プラセボ N＝590（100%）
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%）
TEAE（出血関連有害事象を除く）[a]	306（51.2%）	312（52.9%）
治験薬投与下の出血関連有害事象[a]	108（18.1%）	66（11.2%）
治験薬投与終了後 3 日目以降の 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%）
治験薬との因果関係が否定できない TEAE（出血関連有害事象を除く）[a]	42（ 7.0%）	36（ 6.1%）
治験薬投与下の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 日目以降の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%）
重篤な TEAE（出血関連有害事象を除く）[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 日目以降の SAE	12（ 2.0%）	8（ 1.4%）
治験薬投与終了後 3 日目以降の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（入院期間の延長）に至った AE	50（ 8.4%）	48（ 8.1%）

AE：有害事象、SAE：重篤な有害事象、TEAE：治験薬投与下で発現した有害事象
MedDRA version 12.0
VTE 及び非致死的 PE は AE 又は SAE とみなさないため、本表には含まれない。
a：出血関連有害事象は治験責任（分担）医師による報告に基づく。
引用元：5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/1

2.7.6.3.2.3.2 比較的よくみられる有害事象

2.7.6.3.2.3.2.1 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の TEAE を表 2.7.6.3- 15 に示す。全体として、TEAE が認められたのはリバーロキサバン群 56.0%、プラセボ群 55.1%であった。

TEAE の発現頻度は、背部痛、鼻出血及び血尿を除き、投与群間でほぼ同程度であった。これらの TEAE はプラセボ群（それぞれ 1.2%、1.9%及び 0.3%）よりもリバーロキサバン群（それぞれ 3.7%、4.0%及び 2.2%）の発現頻度が高かった。

リバーロキサバン群で発現頻度が高かった TEAE は、鼻咽頭炎（5.2%）、四肢痛（4.8%）、鼻出血（4.0%）、背部痛（3.7%）、関節痛（3.3%）であった。プラセボ群で発現頻度が高かった TEAE 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。投与群間で比較的差が大きかった TEAE は、

背部痛（リバーロキサバン群：3.7%、プラセボ群：1.2%）、鼻出血（4.0%、1.9%）、血尿（2.2%、0.3%）であった。

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）。

MedDRA 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」（リバーロキサバン群：17.7%、プラセボ群：18.8%）、「筋骨格系および結合組織障害」（18.4%、15.6%）、「胃腸障害」（14.7%、8.1%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（9.5%、9.2%）、及び「全身障害および投与局所様態」（9.9%、8.6%）であった。心臓障害に関する TEAE の発現頻度は、リバーロキサバン群が 3.5%、プラセボ群が 1.9%であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/15）。

表 2.7.6.3- 15 TEAE の発現頻度（いずれかの投与群で 2%以上、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＝598 (100%)	プラセボ N＝590 (100%)
全事象	335 (56.0%)	325 (55.1%)
全身障害および投与局所様態		
胸痛	16 (2.7%)	15 (2.5%)
末梢性浮腫	13 (2.2%)	17 (2.9%)
感染症および寄生虫症		
気管支炎	11 (1.8%)	17 (2.9%)
インフルエンザ	11 (1.8%)	12 (2.0%)
鼻咽頭炎	31 (5.2%)	30 (5.1%)
傷害、中毒および処置合併症		
挫傷	19 (3.2%)	16 (2.7%)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	20 (3.3%)	21 (3.6%)
背部痛	22 (3.7%)	7 (1.2%)
四肢痛	29 (4.8%)	35 (5.9%)
神経系障害		
頭痛	18 (3.0%)	15 (2.5%)
腎および尿路障害		
血尿	13 (2.2%)	2 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	16 (2.7%)	21 (3.6%)
鼻出血	24 (4.0%)	11 (1.9%)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集
MedDRA version 12.0
治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日以内）に発現した有害事象のみが含まれている。
引用元：5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/15

2.7.6.3.2.3.2.2 治験薬との因果関係が否定できない TEAE

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は、リバーロキサバン群で 98 例(16.4%)、プラセボ群で 63 例(10.7%)であった。器官別大分類で発現頻度がいずれかの群で 3%以上で

あったものは、「胃腸障害」（リバーロキサバン群 3.8%、プラセボ群 2.0%）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（リバーロキサバン群 3.5%、プラセボ群 2.5%）であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/18）。

いずれかの群で発現頻度が 1%以上であった治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、鼻出血（リバーロキサバン群：2.8%、プラセボ群：1.5%）、血尿（リバーロキサバン群：1.7%、プラセボ群：0.2%）、挫傷（リバーロキサバン群：1.5%、プラセボ群：1.0%）、歯肉出血（リバーロキサバン群：1.2%、プラセボ群：0.3%）、血腫（リバーロキサバン群：1.0%、プラセボ群：0.7%）及び四肢痛（リバーロキサバン群：0.3%、プラセボ群：1.4%）であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/18）。

2.7.6.3.2.3.3 死亡

すべての死亡について、CIAC が判定及び分類した。安全性解析対象集団で、3 例の死亡が認められた（表 2.7.6.3- 16）。このうち 1 例はリバーロキサバン群（PE の可能性を否定できない原因不明の死亡）、2 例はプラセボ群（PE 及び悪性腫瘍による死亡）で認められた。また、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被験者 1 例の死亡（感染症）がプラセボ群で認められた。

表 2.7.6.3- 16 死因別の死亡（安全性解析対象集団）

死因	リバーロキサバン N＝598（100%）	プラセボ N＝590（100%）
全事象	1（ 0.2%）	2（ 0.3%）
肺塞栓症	0	1（ 0.2%）
悪性腫瘍	0	1（ 0.2%）
突然死、PE の可能性を否定できない	1（ 0.2%）	0

引用元：5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/34

2.7.6.3.2.3.4 重篤な有害事象

2.7.6.3.2.3.4.1 重篤な TEAE

MedDRA 器官大分類別で、いずれかの投与群で発現頻度が 1%以上であった重篤な TEAE を表 2.7.6.3- 17 に示す。

重篤な TEAE の発現頻度は、リバーロキサバン群 8.7%、プラセボ群 7.8%であった。重篤な TEAE のうちリバーロキサバン群で 3 例（0.5%）以上に認められたのは、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 3 例(0.5%）以上に認められたのは、心房細動（0.5%）及び気管支炎（0.5%）であった。投与群間で比較的差が大きかった事象は、器官別大分類の「胃腸障害」（リバーロキサバン：1.7%、プラセボ：1.0%）であった。ほとんどの重篤な TEAE は 1 例のみに発現したものであり、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（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/21）。

治験薬との因果関係を否定できない重篤な TEAE の発現頻度は、プラセボ群〔0.8%（5/590 例）〕よりもリバーロキサバン群〔2.0%（12/598 例）〕でわずかに高かった。この差の多くは

器官別大分類の「胃腸障害」での発現頻度の差〔リバーロキサバン群：0.8%（5/598 例）、プラセボ群：0%（0/590 例）〕によるものと考えられた。更に、この器官別大分類の基本語別では、主なものは胃腸出血〔0.3%（2/598 例）、0%（0/590 例）〕、メレナ〔0.2%（1/598 例）、0%（0/590 例）〕及び直腸出血〔0.2%（1/598 例）、0%（0/590 例）〕などの消化管の出血に関連する事象であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の発現頻度は、MedDRA 器官別大分類又は基本語別にみると、両群とも発現頻度は 1%を下回っていた（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/13）。

表 2.7.6.3- 17 重篤な TEAE の発現頻度（いずれかの投与群で発現頻度 1%以上、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＝598（100%）	プラセボ N＝590（100%）
全事象	52（ 8.7%）	46（ 7.8%）
心臓障害	9（ 1.5%）	7（ 1.2%）
胃腸障害	10（ 1.7%）	6（ 1.0%）
感染症および寄生虫症	8（ 1.3%）	7（ 1.2%）
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（ 0.3%）	6（ 1.0%）

MedDRA：ICH 国際医薬用語集
MedDRA version 12.0
治験薬投与下：初回投与後から投与終了後 2 日目までに発現した事象
引用元：5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/21

2.7.6.3.2.3.4.2 治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した重篤な有害事象

治験薬の投与終了後 3 日目以降に発現した重篤な有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群 2.0%、プラセボ群 1.4%であった。治験薬の投与終了後 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有害事象は認められなかった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.12、14.3.1/14）。治験薬投与の投与終了後 3 日目以降に発現した重篤な有害事象において、臨床的に意味のある投与群間の差は認められず、基本語に関し 2 例以上の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）のみであった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/12）。

2.7.6.3.2.3.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群 6.5%、プラセボ群 3.4%であった。両投与群共に 4 例以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。リバーロキサバン群で 3 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、心房細動及び血尿（それぞれ 3 例、0.5%）であった。プラセボ群で 3 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.6.3- 18）。

表 2.7.6.3- 18 治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上、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＝598（100%）	プラセボ N＝590（100%）
全事象	39（ 6.5%）	20（ 3.4%）
心臓障害	6（ 1.0%）	2（ 0.3%）
心房細動	3（ 0.5%）	1（ 0.2%）
胃腸障害	9（ 1.5%）	2（ 0.3%）
上腹部痛	2（ 0.3%）	0
胃腸出血	2（ 0.3%）	0
免疫系障害	2（ 0.3%）	0
感染症および寄生虫症	2（ 0.3%）	0
傷害、中毒および処置合併症	2（ 0.3%）	1（ 0.2%）
臨床検査	4（ 0.7%）	1（ 0.2%）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2（ 0.3%）	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2（ 0.3%）	1（ 0.2%）
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）	0	3（ 0.5%）
神経系障害	3（ 0.5%）	4（ 0.7%）
頭痛	2（ 0.3%）	0
腎および尿路障害	3（ 0.5%）	1（ 0.2%）
血尿	3（ 0.5%）	0
生殖系および乳房障害	2（ 0.3%）	0
皮膚および皮下組織障害	3（ 0.5%）	1（ 0.2%）
血管障害	2（ 0.3%）	3（ 0.5%）
表在性血栓性静脈炎	0	2（ 0.3%）

MedDRA：ICH 国際医薬用語集
MedDRA version 12.0
引用元：5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/25

2.7.6.3.2.3.6 出血事象

2.7.6.3.2.3.6.1 安全性主要評価項目

安全性の主要評価項目は、治験薬投与下に発現した「重大な出血事象」とし、安全性の副次的評価項目は、治験薬投与下に発現した「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。出血事象に関して、治験薬投与下とは、治験薬投与開始から治験薬投与終了後 2 日目までの期間と定義した。CIAC がすべての出血事象について、事前に定義された基準に基づいて判定及び分類した。

安全性解析対象集団における治験薬投与下で発現した出血事象の発現頻度を表 2.7.6.3- 19 に示す。

表 2.7.6.3- 19　治験薬投与下で発現した出血事象の発現頻度の内訳（安全性解析対象集団）

評価項目／構成項目	リバーロキサバン N＝598 (100%)	プラセボ N＝590 (100%)
全出血事象	104 (17.4%)	63 (10.7%)
「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」	36 (6.0%)	7 (1.2%)
「重大な出血事象」	4 (0.7%)	0
2g/dL 以上のヘモグロビン減少	4 (0.7%)	0
2 単位以上の輸血	2 (0.3%)	0
重大ではない出血事象（臨床的に問題となる又は臨床的に問題とならない事象を含む）	101 (16.9%)	63 (10.7%)
「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」	32 (5.4%)	7 (1.2%)
手術部位	1 (0.2%)	0
皮膚（注射部位以外）	4 (0.7%)	2 (0.3%)
泌尿生殖器	9 (1.5%)	0
胃腸	1 (0.2%)	0
鼻	8 (1.3%)	1 (0.2%)
直腸	6 (1.0%)	2 (0.3%)
耳	1 (0.2%)	0
子宮	3 (0.5%)	2 (0.3%)
肛門	1 (0.2%)	0
軽微な出血事象	75 (12.5%)	56 (9.5%)
いずれかの投与群において 1%以上の被験者に発現した軽微な出血事象		
皮膚（注射部位以外）	37 (6.2%)	37 (6.3%)
歯肉	12 (2.0%)	3 (0.5%)
鼻	17 (2.8%)	10 (1.7%)
結膜	8 (1.3%)	0
子宮	5 (0.8%)	6 (1.0%)

治験薬投与下：初回投与後から投与終了後 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

2.7.6.3.2.3.6.2　　重大な出血事象

安全性の主要評価項目である治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」は、リバーロキサバン群の 4 例（0.7%）で、プラセボ群では認められなかった。投与群間での発現頻度の差は統計学的に有意ではなかった（exact Log-rank 検定で両側 p 値：0.1121）。致死的出血事象及び重要な臓器の出血事象はみられなかった。

リバーロキサバン群の治験薬投与下に発現した「重大な出血事象」4 例の発現はすべて 120 日目までに発現した（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.2/5）。なお、これらの「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、適切な治療後に回復した。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（被験者 140175001、370024006、370073006）、1 例が月経過多であった。月経過多が発現したのは 35 歳の女性（被験者 160174003、リバーロキサバン）で、第 90 日の発現であった。CIAC は機能性子宮出血（出血：重大な機能性子宮出血）

を「重大な出血事象」（「重要な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、Table 14.3.2/5）。

2.7.6.3.2.3.6.3 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」の発現頻度は、プラセボ群（1.2%）に比べ、リバーロキサバン群（5.4%）の方が高かった。この差に主に影響している出血事象は、泌尿生殖器、鼻及び直腸からの出血であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/38）。重大ではない出血事象（臨床的に問題となる又は臨床的に問題とならない事象を含む）の発現頻度は、リバーロキサバン群で 16.9%、プラセボ群で 10.7%であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/38）。

2.7.6.3.2.3.6.4 安全性副次的評価項目

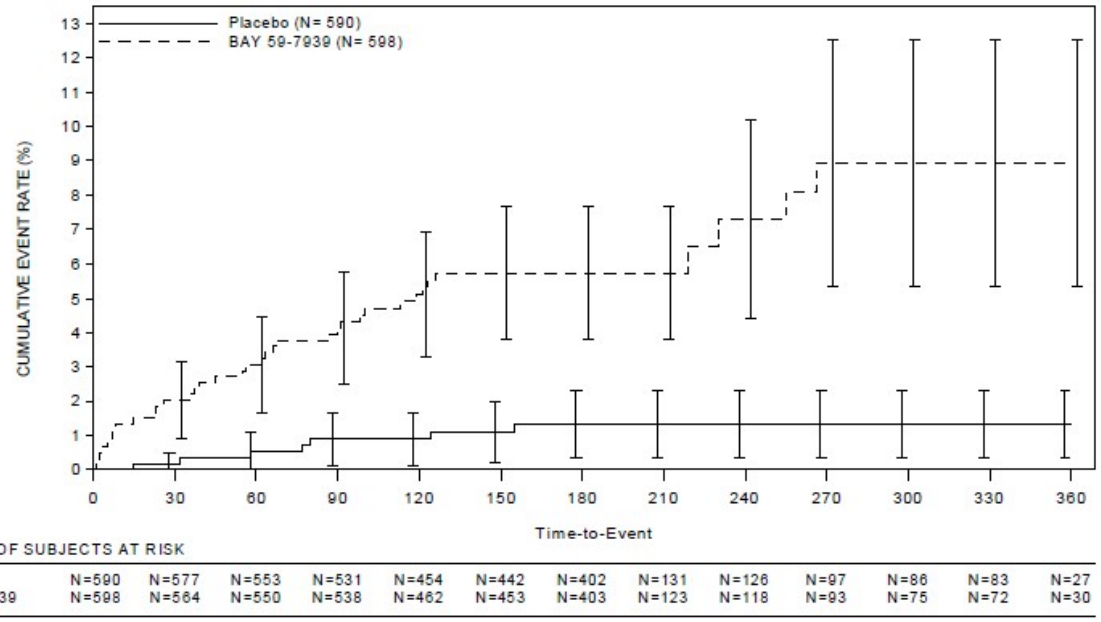
副次的安全性評価項目である治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現頻度は、リバーロキサバン群で 6.0%（36/598 例）、プラセボ群で 1.2%（7/590 例）であった（ハザード比：5.185、95%信頼区間：2.307～11.652）（表 2.7.6.3- 20）。投与群間の差は統計学的に有意にプラセボ群が優れていた。これは抗凝固薬をプラセボと比較した場合に予想される結果と考えられる。

表 2.7.6.3- 20 治験薬投与下に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（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% 信頼区間	p 値
安全性の主要評価項目（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）	36 （ 6.0%）	7 （ 1.2%）	5.185	2.307-11.652	<0.0001
全出血事象	104 （ 17.4%）	63 （10.7%）	1.706	1.247-2.333	0.0008

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前治療（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 unstratified exact Log-rank test を統計解析計画に従って行った。
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/ Table14.3.1/38、Table 14.3.1/100、Table14.3.1/101、Table14.3.1/102

「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、予想どおり投与期間を通じ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/Table14.3.1/91）。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（図 2.7.6.3- 4）。



BAY 59-7939：リバーロキサバン

引用元：5.3.5.1.3 MRR-00273/Figure 14.3.1/3

図 2.7.6.3- 4　Kaplan-Meier 法による「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」の累積イベント発現率（安全性解析対象集団）

2.7.6.3.2.3.6.5　　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」のいずれの基準にも合致しない臨床的に明らかな出血は CIAC により軽微な出血に分類された。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（表 2.7.6.3- 19）。

2.7.6.3.2.3.6.6　　致死的出血事象

致死的出血事象は認められなかった。

2.7.6.3.2.3.6.7　　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）医師による報告として頭蓋内出血が 1 例あり、これはプラセボ群の被験者 300085001 であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table8-4、Section 16.2.3）。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。

2.7.6.3.2.3.6.8　　子宮出血

本試験の被験者はすべて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（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.2/5）。重大ではないが臨床的に問題となる子宮出血の発現

頻度は両投与群で同程度であった〔リバーロキサバン群：0.5%（3/598 例）、プラセボ群：0.3%（2/590 例）〕（表 2.7.6.3- 19）。

2.7.6.3.2.3.6.9　出血事象の部分集団解析

部分集団解析では、有効性解析と同じ部分集団を用いた。解析結果を表 2.7.6.3- 21 に示す。

本試験における出血事象の発現頻度は全体的に低く、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。統計解析計画に従い、部分集団（年齢、性別、体重、CL_{CR}、被験者の由来、予定投与期間及び VTE 前治療）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。出血事象の発現例数が事前に規定した発現数（部分集団当たり 5 例以上）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。これらの結果は全体の発現頻度と一貫していた。

表 2.7.6.3- 21　部分集団別の治験薬投与下の出血事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

評価項目/構成項目			リバーロキサバン N＝598（100%）	プラセボ N＝590（100%）
「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」			36（ 6.0%）	7（ 1.2%）
ベースライン時の活動性悪性腫瘍	：有		(N＝28)	(N＝26)
			3（10.7%）	1（ 3.8%）
	：無		(N＝570)	(N＝564)
			33（ 5.8%）	6（ 1.1%）
男性			(N＝351)	(N＝338)
			25（ 7.1%）	2（ 0.6%）
女性			(N＝247)	(N＝252)
			11（ 4.5%）	5（ 2.0%）
年齢	＜60 歳		(N＝296)	(N＝300)
			16（ 5.4%）	3（ 1.0%）
	≧60 歳		(N＝302)	(N＝290)
			20（ 6.6%）	4（ 1.4%）
	＜65 歳		(N＝358)	(N＝373)
			22（ 6.1%）	3（ 0.8%）
	65～75 歳		(N＝152)	(N＝119)
			7（ 4.6%）	1（ 0.8%）
	≧75 歳		(N＝88)	(N＝98)
			7（ 8.0%）	3（ 3.1%）
クレアチニンクリアランス：		≧80mL/min	(N＝371)	(N＝371)
			25（ 6.7%）	3（ 0.8%）
		50～＜80mL/min	(N＝133)	(N＝121)
			8（ 6.0%）	1（ 0.8%）
		＜50mL/min	(N＝37)	(N＝49)
			1（ 2.7%）	2（ 4.1%）
PAI/ASA：	なし		(N＝555)	(N＝537)
			28（ 5.0%）	5（ 0.9%）
	あり		(N＝43)	(N＝53)
			8（ 18.6%）	2（ 3.8%）
NSAIDs（ATC code M01A）：		なし	(N＝556)	(N＝553)
			30（ 5.4%）	6（ 1.1%）
		あり	(N＝42)	(N＝37)
			6（ 14.3%）	1（ 2.7%）
NSAIDs 又は PAI/ASA：	なし		(N＝515)	(N＝505)
			23（ 4.5%）	5（ 1.0%）
	あり		(N＝83)	(N＝85)
			13（15.7%）	2（ 2.4%）

表 2.7.6.3- 21　部分集団別の治験薬投与下の出血事象の発現頻度（安全性解析対象集団）（続き）

評価項目/構成項目	リバーロキサバン N＝598（100%）	プラセボ N＝590（100%）
被験者の由来：試験 11702 から継続	(N＝312)	(N＝315)
	19（ 6.1%）	6（ 1.9%）
試験 11702 以外から参加	(N＝284)	(N＝272)
	16（ 5.6%）	1（ 0.4%）
予定投与期間：6 ヵ月	(N＝359)	(N＝353)
	16（ 4.5%）	4（ 1.1%）
12 ヵ月	(N＝239)	(N＝237)
	20（ 8.4%）	3（ 1.3%）
VTE 前治療：　リバーロキサバン投与	(N＝170)	(N＝158)
	9（ 5.3%）	2（ 1.3%）
VKA 投与	(N＝426)	(N＝430)
	26（ 6.1%）	5（ 1.2%）
体重：　≦50kg	(N＝10)	(N＝5)
	0	0
50＜～60kg	(N＝36)	(N＝45)
	1（ 2.8%）	0
60＜～70kg	(N＝88)	(N＝107)
	4（ 4.5%）	2（ 1.9%）
70＜～80kg	(N＝138)	(N＝119)
	5（ 3.6%）	2（ 1.7%）
80＜～90kg	(N＝125)	(N＝125)
	11（ 8.8%）	1（ 0.8%）
90＜～100kg	(N＝100)	(N＝89)
	8（ 8.0%）	0
100＜～110kg	(N＝44)	(N＝55)
	3（ 6.8%）	1（ 1.8%）
＞110kg	(N＝41)	(N＝32)
	3（ 7.3%）	0

ASA：アスピリン、ATC：解剖治療化学分類法、NSAIDs：非ステロイド系解熱鎮痛消炎薬、PAI：血小板凝集阻害薬、VKA：ビタミン K 拮抗薬、VTE：静脈血栓塞栓症
MedDRA version 12.0
発現頻度（%）は各群の例数を分母として算出した。発現頻度は件数ではなく被験者数に基づく。
2 つ以上の有害事象を発現した被験者についても、1 つの分類には一度しかカウントしない。同一被験者が他の分類にもカウントされることもある。
治験薬投与下：治験薬初回投与から投与終了後 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 14.3.1/41～Table 14.3.1/53

2.7.6.3.2.3.6.10　出血事象に関する事後解析

2.7.6.3.2.3.6.10.1　出血事象と注目する併用薬

出血及び注目する併用薬の解析の詳細及び事後解析の結果は 5.3.5.1.6 PH-36705 に示す。部分集団によっては被験者数が少なく、また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。

注目する併用薬についてベースライン時の併用薬使用別に提示した安全性の主要評価項目（CIAC の判定）の forest プロットを 5.3.5.1.16 PH-36764/Figure 1/3 に示す。ベースライン時の注目する併用薬別に提示した「重大な出血事象」の forest プロットの詳細及び注目する併用薬（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」を 5.3.5.1.16 PH-36764 に示す。

概して、アセチルサリチル酸、CYP3A4 阻害薬、NSAID、NSAID 又は抗血小板薬、血小板凝集阻害薬又はアセチルサリチル酸、及びスタチン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事象の発現頻度が高かった。被験者数が少なすぎるために意味のある解析はできないが、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事象の発現頻度の上昇は認められなかった。プラセボ群に比べた時リバーロキサバン群でこれらの併用薬の影響が異なることを示す徴候は認められなかった。事前に規定した併用薬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及び信頼区間に重なりが認められた。

2.7.6.3.2.3.6.10.2 治験薬投与終了後 3 日目から 30 日後までの出血事象

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投与を中止した被験者は、少なくともそれぞれの投与期間の終了時（6 又は 12 ヵ月目）に受診するよう規定した。また治験薬投与期間にかかわらず、30 日間のフォローアップ期間を設定した。投与期終了時又は中止時、治験責任（分担）医師の判断によりほかの抗凝固療法を行うことは認められた。

治験薬投与終了後 3 日目以降の出血事象発現頻度は低かった。「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」は 4 例全例がプラセボ群の被験者であり、その発現率は 0.7%（4/590 例）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、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計 2 例（2/590、0.3%）であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/39）。

2.7.6.3.2.3.6.10.3 複数回発現した出血事象

本試験では、複数回発現した出血事象の区分に関し CIAC 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包括的解析は実施しなかった。

治験薬投与下で同一被験者に 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。出血事象を発現した被験者数は、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。大部分の被験者における発現は 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〔リバーロキサバン群：20/104 例（19.2%）、プラセボ群：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）、対するプラセボ群で 25.4%（16/63 例）であった。プラセボ群と比べてリバーロキサバン群では高い出血リスクが認められた。

2.7.6.3.2.3.7 出血関連有害事象

治験責任（分担）医師により報告された治験薬投与下に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 18.1%（108/598 例）、プラセボ群で 11.2%（66/590 例）であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/17）。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）、プラセボ群で 0.3%（2/590）であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/23）。

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。治験薬投与中止に至った出血関連有害事象のうち、個々の事象で発現頻度の高かった有害事象は、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）。

2.7.6.3.2.3.8 心血管事象

盲検下で 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（TIA）、非中枢神経系塞栓症及び心血管死〕の判定が行われた。この項においては、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。

「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の概要を表 2.7.6.3- 22 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の投与終了後 2 日目から発現した事象のこととした。

「投与中」の心血管事象の発現は、リバーロキサバン群 3/598 例（0.5%）、プラセボ群 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 2/598 例（0.3%）、プラセボ群なしであった。心血管死は認められなかった。

「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。プラセボ群で発現したそのほかの事象は、虚血性脳卒中、非中枢神経系塞栓症・左膝窩動脈閉塞症、一過性脳虚血発作が各 1 例ずつであった。

治験薬投与終了から 31 日以上経過して発現した心血管事象は認められなかった。「投与終了後」に心血管事象がリバーロキサバン群で 2 件発現した。80 歳の男性（被験者 120115003）で ST 部分上昇型心筋梗塞が治験薬投与中止後 3 日目に 1 件発現、また、73 歳の男性（被験者 160294006）で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。有害事象の複数発現が被験者 160294006 で報告された。てんかんの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第 151 日に発現、別のてんかんの発作（後日、一過性脳虚血発作と判定された）が治験薬の投与中止 28 日後に発現した（5.3.5.1.3 MRR-00273/Section 15 参照）。

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、リバーロキサバン群で「投与中」又は「投与終了後」の発現頻度は高くはなかった。

表 2.7.6.3- 22 「投与中」及び「投与終了後」の期間における心血管事象の発現頻度（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 N＝598（100%）	プラセボ N＝590（100%）
「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
虚血性脳卒中	0	1（0.2%）
非中枢神経系塞栓症、左膝窩動脈閉塞症	0	1（0.2%）
TIA	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
心血管系死亡	0	0
STEMI	1（0.2%）	0
UA	1（0.2%）	0

TIA：一過性脳虚血発作、UA：不安定狭心症、STEMI：ST 部分上昇型心筋梗塞
MedDRA version 12.0
「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、Table 14.3.1/106

2.7.6.3.2.3.9 肝臓安全性

2.7.6.3.2.3.9.1 肝臓関連臨床検査値異常

肝臓関連の臨床検査値異常の発現頻度を表 2.7.6.3- 23 に示す。

ベースライン後における基準値上限の 3 倍を超えるアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加の発現頻度は、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 3.56、95%信頼区間 0.99～12.76）。これらの発現はいずれも治験薬投与下であった。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 件認められ、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、基準値上限の 10 倍を超える ALT 増加に合致した。いずれの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。肝臓事象関連死、基準値上限の 3 倍を超えるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（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、及び肝臓関連臨床検査値異常に伴う肝障害の症状の発現は認められなかった。

この ALT の結果と同じく、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、プラセボ群（0.5%、3/586 例）に比べ、リバーロキサバン群（1.2%、7/591 例）で高かった。総ビリルビン又はアルカリホスファターゼの増加のいずれにおいても、投与群間で顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.3- 23　ベースライン後の臨床検査値異常の発現頻度（中央測定、安全性解析対象集団）

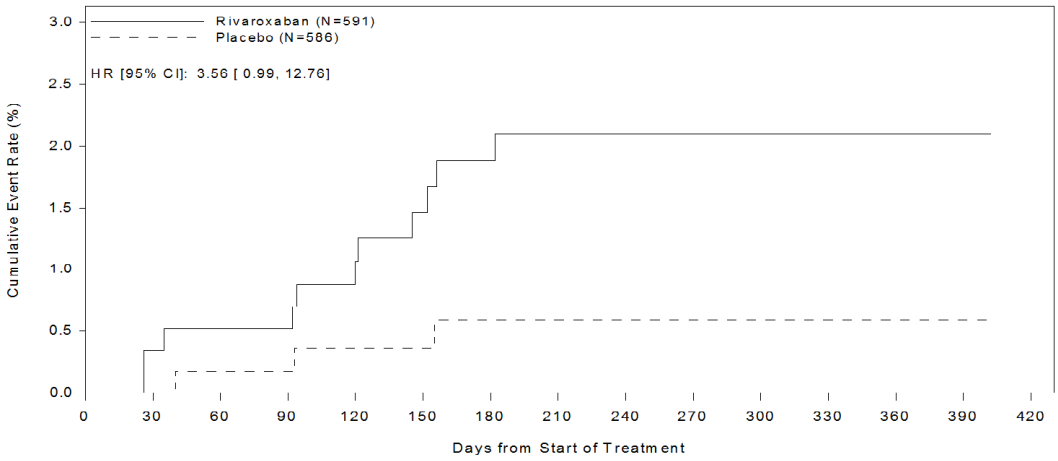
基準	リバーロキサバン Num/Den	%	プラセボ Num/Den	%	差：リバーロキサバン－プラセボ（%）	95%信頼区間
ALT＞3×ULN 及び総ビリルビン＞2×ULN	0/590	0.0	0/586	0.0	0.00	-0.64 ～ 0.64
AST＞3×ULN 及び総ビリルビン＞2×ULN	0/590	0.0	0/586	0.0	0.00	-0.64 ～ 0.64
ALT＞3×ULN、総ビリルビン＞2×ULN 及び直接/総ビリルビン≧50%	0/590	0.0	0/586	0.0	0.00	-0.64 ～ 0.64
AST＞3×ULN、総ビリルビン＞2×ULN 及び直接/総ビリルビン≧50%	0/590	0.0	0/586	0.0	0.00	-0.64 ～ 0.64
総ビリルビン＞2×ULN 及び直接/総ビリルビン≧50%	0/590	0.0	1/586	0.2	-0.17	-0.96 ～ 0.47
総ビリルビン＞2×ULN 及び直接ビリルビン＞2×ULN	0/590	0.0	4/586	0.7	-0.68	-1.74 ～-0.02
SGOT/AST						
＞ 3×ULN	7/591	1.2	3/586	0.5	0.67	-0.46 ～ 1.96
＞ 5×ULN	3/591	0.5	0/586	0.0	0.51	-0.15 ～ 1.48
＞ 8×ULN	2/591	0.3	0/586	0.0	0.34	-0.31 ～ 1.22
＞10×ULN	1/591	0.2	0/586	0.0	0.17	-0.47 ～ 0.95
＞20×ULN	0/591	0.0	0/586	0.0	0.00	-0.63 ～ 0.64
SGPT/ALT						
＞ 3×ULN	11/591	1.9	3/586	0.5	1.35	0.11 ～ 2.84
＞ 5×ULN	2/591	0.3	0/586	0.0	0.34	-0.31 ～ 1.22
＞ 8×ULN	1/591	0.2	0/586	0.0	0.17	-0.47 ～ 0.95
＞10×ULN	1/591	0.2	0/586	0.0	0.17	-0.47 ～ 0.95
＞20×ULN	0/591	0.0	0/586	0.0	0.00	-0.66 ～ 0.67

表 2.7.6.3-23 ベースライン後の臨床検査値異常の発現頻度（中央測定、安全性解析対象集団）（続き）

基準	リバーロキサバン Num/Den	%	プラセボ Num/Den	%	差：リバーロキサバン－プラセボ（%）	95%信頼区間
アルカリフォスファターゼ						
＞ 3×ULN	0/591	0.0	0/586	0.0	0.00	-0.64 ～ 0.64
＞ 5×ULN	0/591	0.0	0/586	0.0	0.00	-0.64 ～ 0.64
＞ 8×ULN	0/591	0.0	0/586	0.0	0.00	-0.64 ～ 0.64
＞10×ULN	0/591	0.0	0/586	0.0	0.00	-0.64 ～ 0.64
＞20×ULN	0/591	0.0	0/586	0.0	0.00	-0.64 ～ 0.64
総ビリルビン						
＞1.5×ULN	11/590	1.9	8/586	1.4	0.50	-1.03 ～ 2.09
＞ 2×ULN	2/590	0.3	5/586	0.9	-0.51	-1.68 ～ 0.47
＞ 3×ULN	0/590	0.0	0/586	0.0	0.00	-0.64 ～ 0.64
＞ 5×ULN	0/590	0.0	0/586	0.0	0.00	-0.64 ～ 0.64
＞ 8×ULN	0/590	0.0	0/586	0.0	0.00	-0.64 ～ 0.64
直接ビリルビン						
＞1.5×ULN	17/590	2.9	8/586	1.4	1.52	-0.16 ～ 3.35
＞ 2×ULN	2/590	0.7	4/586	0.7	-0.00	-1.14 ～ 1.13
＞ 3×ULN	1/590	0.2	1/586	0.2	-0.00	-0.80 ～ 0.79
＞ 5×ULN	0/590	0.0	0/586	0.0	0.00	-0.64 ～ 0.64
＞ 8×ULN	0/590	0.0	0/586	0.0	0.00	-0.64 ～ 0.64

Numerator（Num）：該当する検査値異常が認められた被験者数、Denominator（Den）：ベースライン後に該当する検査値が存在する被験者数、ULN：基準値上限、SGPT/ALT: アラニン・アミノトランスフェラーゼ、SGOT/AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
直接/総ビリルビン≧50%：直接ビリルビンの値が、総ビリルビンの少なくとも 50%であること。
引用元：5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.5/10、Table 14.3.5/5

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）に関する累積発現率の Kaplan-Meier 推定値は、180 日目までが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）、360 日目までがそれぞれ 2.1%及び 0.6%であった（全体のハザード比 3.56、95％信頼区間 0.99～12.76）（図 2.7.6.3- 5、初回承認時 CTD 5.3.5.3.2 R-8569/ISLS/Appendix 3.2.1/Tables ISLS1.10.1、ISLS1.02.1）。曲線間の大きな乖離は 90 日から 180 日の間にみられた。



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

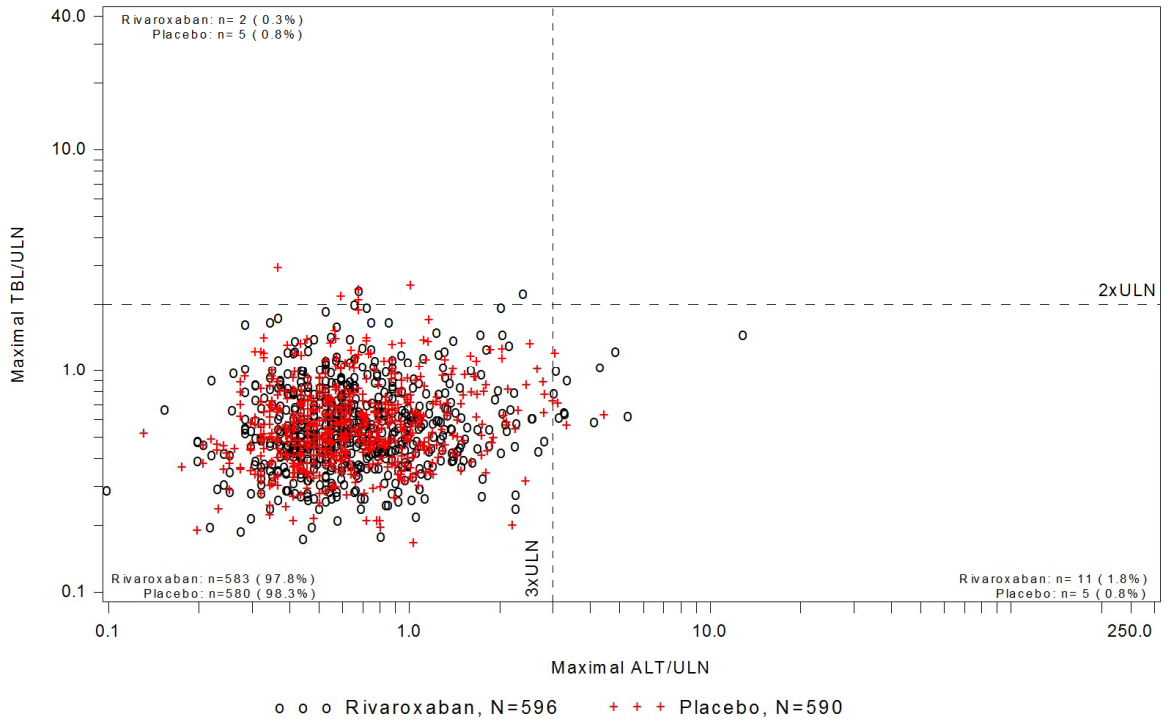
引用元：初回承認時 CTD 5.3.5.3.2 R-8569/ISIS/Figure 3.2-1

図 2.7.6.3- 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（中央測定、安全性解析対象集団）

ALT が基準値上限の 3 倍を超えかつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超える被験者：

「同時」あるいは「同時ではない」時期に、ALT が基準値上限の 3 倍を超えかつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超える増加という基準に合致した被験者はいなかった（図 2.7.6.3- 6：eDISH プロットの右上象限に被験者が 1 例もない）。

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。



引用元：初回承認時 CTD 5.3.5.3.2 R-8569/ISLS/Appendix 1.1 Figure 3.2-2

図 2.7.6.3- 6　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に基づく随時測定値、安全性解析対象集団）

2.7.6.3.2.3.9.2　　肝臓関連有害事象

肝臓関連有害事象〔MedDRA 標準検索式（SMQ）の「肝障害」に基づく〕の発現頻度は、プラセボ群 1.9%（11/590 例）に対してリバーロキサバン群 2.5%（15/598 例）であった。発現数が少ないことを考慮すると、個々の基本語別での発現頻度の差は小さく、臨床的に問題とならないものであった。唯一の例外は肝酵素上昇〔リバーロキサバン群：0.7%（4/598 例）、プラセボ群 0%（0/590 例）〕であった。

重篤な有害事象でも同様であり、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。この投与群間の違いは肝機能検査値の上昇の頻度が高かったことによるものである。肝機能検査値の上昇（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇又は肝機能検査異常）により、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）の被験者が治験薬投与を中止した。

概して、リバーロキサバン群の被験者でみられた肝機能検査異常は、無症候性で致死的な転帰に至るものではなく、事前に規定した基準値上限 3 倍を超える ALT 増加及び基準値上限 2 倍を超える総ビリルビン増加の両方の異常値を来たすものでもなかった。ALT 異常値は一過性で投与継続中（リバーロキサバン群の 6/11 例）あるいは治験薬投与中止後（リバーロキサバン群の 5/11 例）に改善又は回復した。本試験での、肝障害に分類される有害事象（SMQ の「肝障害」に基づ

く）の発現頻度の投与群間差は小さく、この差の大部分は臨床検査値異常に関連するものであった。

HEAC 判定により肝移植又は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。

「肝臓関連の凝固及び出血障害」のサブ SMQ を除外した後の肝臓関連有害事象の解析を行った（初回承認時 CTD 5.3.5.3.2 R-8569/ISLS/Table3.2-4）。これらのサブ SMQ を除外した場合、プラセボ群に比べてリバーロキサバン群の発現頻度が数字上高いものの、全区分で同程度であった。ベースライン後の重篤な肝臓関連有害事象の発現頻度の投与群間差の最大値は 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 の全結果は、サブ SMQ「肝臓関連の凝固と出血障害」〔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 の結果と同様の結果であった（初回承認時 CTD 5.3.5.3.2 R-8569/ISLS/Table3.2-3）。

肝臓関連の臨床検査、徴候・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、両投与群の発現率は同様であり、ベースライン後の事象発現例は、リバーロキサバン群で 3 例（0.50％）、プラセボ群で 1 例（0.17％）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新生物の 1 例のみであった（初回承認時 CTD 5.3.5.3.2 R-8569/ISLS/Table3.2-5、Appendix 3.2.2/Table ISLS2.06.04、Table2.04.04）。

ベースライン後に発現した事象で最も頻度が高かった器官別大分類は「臨床検査」で、多くみられた基本語は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加〔リバーロキサバン群：2 例（0.3％）、プラセボ群：4 例（0.7％）〕、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加〔4 例（0.7％）、3 例（0.5％）〕、肝酵素増加〔4 例（0.7％）、なし〕、及び肝機能検査異常〔リバーロキサバン群、プラセボ群共に 4 例（0.7％）〕であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/28）。

ベースライン後の重篤な肝臓関連有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群で 0.7％（4/598）、プラセボ群で 0.2％（1/590）であった（初回承認時 CTD 5.3.5.3.2 R-8569/ISLS/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値異常の発現頻度が高かったこと、及び肝新生物 1 件によるものであった。サブ SMQ による「肝臓関連の凝固と出血障害」、「肝臓関連の臨床検査・徴候・症状」を除外した場合、ベースライン後の重篤な肝臓関連有害事象の発現頻度はリバーロキサバン群で 0.2％（1/598 例）（肝新生物）、プラセボ群なしに低下した（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有害事象は、臨床検査値の増加（基本語：アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素増加又は肝機能検査異常）によるものであり、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）。

致死的転帰を伴う肝臓関連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 ISLS2.08.4）

肝事象発現例の評価：

肝臓関連事象評価委員会（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）で認められた。HEAC の基準を満たす被験者はいずれの群でもほかに認められなかった。

肝臓の安全性の要約：

全体的に肝機能検査値異常に関連した致死的転帰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同時発現は認められなかった。観察された ALT 異常（基準値上限の 3 倍を超える）（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もしくは中止後に、改善又は回復した。リバーロキサバン投与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 SMQ に分類された有害事象の報告に関しては、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。本試験では肝臓の安全性上問題となる事象を示唆する兆候となる所見は認められなかった。

2.7.6.3.2.3.10　そのほかの臨床検査値の評価

肝機能検査以外の臨床検査で中央測定を行ったものは、アミラーゼのみであった。治験薬投与下でアミラーゼの異常値（基準値上限を超える）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）にみられた(5.3.5.1.3 MRR-00273/ Table 14.3.5/3)。

2.7.6.3.2.3.11　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

バイタルサイン及び心電図は通常検査としては行わなかった。

2.7.6.3.2.3.12　安全性の結論

本試験では、6～14 ヵ月間の治療を受けた症候性 DVT 又は PE 患者を対象としてリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回とプラセボの比較を行った。無作為割り付けされた 1,197 例のうち、1,188 例（リバーロキサバン群 598 例、プラセボ群 590 例）が安全性解析対象集団に含まれた。安全性の結果の要約を以下に示す。

- TEAE の発現頻度（リバーロキサバン群：56.0%、プラセボ群：55.1%）は両投与群間で同程度であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は、リバーロキサバン群で 16.4%、プラセボ群で 10.7%であった。なお、DVT 及び非致死的 PE は、治験実施計画書に規定されたとおり、有害事象又は重篤な有害事象の集計に含められていない。
- 出血関連有害事象を除外した TEAE の発現頻度は両投与群間で同程度であった（リバーロキサバン群：51.2%、プラセボ群：52.9%）。出血関連有害事象を除外した治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度も同程度であった（リバーロキサバン群：7.0%、プラセボ群：6.1%）。
- 安全性解析対象集団で 3 例の死亡がみられた（リバーロキサバン群：1 例、プラセボ群：2 例）。プラセボ群に割り付けされた被験者で、同意取得が不適切であったため安全性解析対象集団に含まれなかった 1 例の死亡があった。
- 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%であり、出血関連有害事象を除外すると、リバーロキサバン群で 7.2%、プラセボ群で 7.6%であった。
- リバーロキサバン群の 6.5%、プラセボ群の 3.4%の被験者が TEAE により治験薬投与を中止した。

- 安全性主要評価項目である、治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」の発現頻度は、両投与群共に低かった〔リバーロキサバン群で 0.7%（4/598 例）、プラセボ群で 0%〕。投与群間の差は統計的に有意ではなかった（exact Log-rank test の両側 p 値：0.1121）。致死的な出血事象は認められなかった。「重大な出血事象」としては胃腸出血（3 例）及び機能性子宮出血（1 例）が発現し、臨床的に症状の管理が可能であり、いずれも回復した。
- 「致死的出血事象」又は「重要な臓器の出血事象」は報告されなかった。
- 安全性副次的評価項目である、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の発現頻度は、リバーロキサバン群で 6.0%（36/598 例）、プラセボ群で 1.2%（7/590 例）であった（ハザード比 5.185、95%信頼区間：2.307～11.652）。出血事象の発現頻度の差は、主に泌尿生殖器、鼻及び直腸由来の事象によるものであった。
- 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に関して、事前に規定した部分集団における発現頻度は、それぞれの投与群で全体の発現頻度と同様であった。各部分集団でリバーロキサバン群の出血事象がプラセボ群に比べて相対的に多かったことは、全体での結果に一致していた。
- 治験薬投与下で、治験実施計画書の規定に準じて CIAC で判定された心血管事象が、リバーロキサバン群で 3/598 例（0.5%）及びプラセボ群で 4/590 例（0.7%）に発現した。治験薬投与終了後 3 日目以降ではリバーロキサバン群で 2/598 例（0.3%）にみられ、プラセボ群ではみられなかった。心血管死はいずれの投与群とも認められなかった。
- 肝機能検査値異常に関連する致死性の転帰も、事前に規定された基準値上限の 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発現もみられなかった。基準値上限の 3 倍を超える ALT 増加〔リバーロキサバン群：11/591 例（1.9%）、プラセボ群：3/586 例（0.5%）〕は一過性であり、投与継続中（リバーロキサバン群の 6/11 例）あるいは治験薬投与中止後（リバーロキサバン群の 5/11 例）に低下又は回復した。リバーロキサバン群でみられた肝機能検査値異常は無症候性であった。肝臓関連有害事象（SMQ での肝障害に基づく）の発現頻度の投与群間の差の大部分は臨床検査値異常に関連するものであった。

2.7.6.3.3　結論

本試験は、最新の治療ガイドラインに準じて、症候性 DVT 又は症候性 PE の治療を受けた被験者を対象に、二重盲検、無作為化、プラセボ比較試験として実施された。本試験では、より長期間抗凝固療法を継続する場合の知見が得られることが期待された。本試験に登録された被験者は、試験 11702（症候性 DVT 又は PE と診断され、リバーロキサバンあるいは VKA 投与を受けた被験者を対象に実施）を完了した被験者、あるいは試験 11702 に参加せず最新のガイドラインに従った治療を受けた被験者のいずれかであり、試験の目的は、リバーロキサバン投与を継続した際のベネフィットとリスクを評価することにある。

本試験では、二重盲検、プラセボ比較のデザインで、各ガイドラインに準拠した評価項目を盲検下にて評価した。有効性主要評価項目、主たる有効性副次的評価項目、再発性 VTE が疑われたすべてのイベント、死亡、出血事象及び心血管事象について、関連データが独立の判定委員会である CIAC に送られ、判定を受けた。有効性主要評価項目は、客観的画像診断法を含む臨床的なハードエンドポイントに基づいて行われた。選択及び除外基準により、治療対象集団として標準的な対象集団が選定された。

有効性主要評価項目に関する、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。また、すべての解析において、症候性 VTE に対する抗凝固療法の標準的な治療期間に引き続き、リバーロキサバン投与を継続する治療法が、有益で、無治療よりも優れることが一貫して示された。すべての有効性の解析及び事前に規定した部分集団解析において、一貫してリバーロキサバンのプラセボに対する有効性が示された。出血事象は、リバーロキサバン群に多く発現したが、本試験で発現した「重大な出血事象」は臨床的に管理可能な事象であった。また、本試験では少数例に肝機能検査値の上昇が認められたものの、リバーロキサバンによる肝毒性の兆候は認められなかった。出血関連有害事象を除く有害事象、出血事象及び肝機能検査値異常のプロファイルを考慮すると、ベネフィットとリスクのバランスは、最新ガイドラインが推奨する投与期間を超えて、更に 6～12 ヵ月間、リバーロキサバン 20mg 1 日 1 回を継続投与することが有用であることを支持するものであった。これらのことから、最新のガイドラインが推奨する抗凝固療法の継続期間を超えて、更に 6～12 ヵ月間 VTE 治療を行う治療コンセプトが有用であると考えられた。投与期間を 6～12 ヵ月に延長する決定は、個々の患者における VTE 再発リスクの評価に基づいて行われるべきであると考える。

2.7.6.3　　付表

付表 2.7.6.3- 1　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の発現頻度（試験 11899、安全性解析対象集団） 2

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例） 15

付表 2.7.6.3- 1　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の発現頻度（試験 11899、安全性解析対象集団）

Primary System Organ Class / Preferred Term MedDRA version{12.0}		All		All study drug-related	
		Placebo N=590 (100%)	BAY 59-7939 N=598 (100%)	Placebo N=590 (100%)	BAY 59-7939 N=598 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event		337 (57.1%)	349 (58.4%)	63 (10.7%)	99 (16.6%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (0.3%)	5 (0.8%)	0	1 (0.2%)
Anaemia	貧血	2 (0.3%)	4 (0.7%)	0	1 (0.2%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	1 (0.2%)		
Cardiac disorders	心臓障害	14 (2.4%)	23 (3.8%)		
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Angina pectoris	狭心症	0	2 (0.3%)		
Angina unstable	不安定狭心症	0	3 (0.5%)		
Arrhythmia	不整脈	0	2 (0.3%)		
Atrial fibrillation	心房細動	5 (0.8%)	7 (1.2%)		
Bradycardia	徐脈	2 (0.3%)	1 (0.2%)		
Cardiac arrest	心停止	0	1 (0.2%)		
Cardiac failure	心不全	1 (0.2%)	0		
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	1 (0.2%)		
Cardiomyopathy	心筋症	1 (0.2%)	0		
Extrasystoles	期外収縮	0	1 (0.2%)		
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0	1 (0.2%)		
Palpitations	動悸	4 (0.7%)	3 (0.5%)		
Pericarditis	心膜炎	0	1 (0.2%)		
Sick sinus syndrome	洞不全症候群	1 (0.2%)	0		
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	1 (0.2%)		
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	0	1 (0.2%)		
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	2 (0.3%)	0		
Tachycardia	頻脈	0	2 (0.3%)		
Tachycardia paroxysmal	発作性頻脈	1 (0.2%)	0		
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	2 (0.3%)	1 (0.2%)		
Basal cell naevus syndrome	基底細胞母斑症候群	1 (0.2%)	0		
Factor V Leiden mutation	第Ｖ因子ライデン変異	1 (0.2%)	0		
Hydrocele	陰嚢水瘤	0	1 (0.2%)		
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	6 (1.0%)	6 (1.0%)	1 (0.2%)	0
Deafness unilateral	片耳難聴	0	1 (0.2%)		
Ear haemorrhage	耳出血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
Ear pain	耳痛	1 (0.2%)	0		
Motion sickness	乗物酔い	1 (0.2%)	0		
Tinnitus	耳鳴	0	1 (0.2%)		
Vertigo	回転性めまい	3 (0.5%)	3 (0.5%)		
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Goitre	甲状腺腫	1 (0.2%)	0		
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0	1 (0.2%)		
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (0.2%)	0		
Eye disorders	眼障害	8 (1.4%)	17 (2.8%)	0	4 (0.7%)
Cataract	白内障	0	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)

付表 2.7.6.3- 1　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の発現頻度（試験 11899、安全性解析対象集団）（続き）

Primary System Organ Class / Preferred Term MedDRA version{12.0}		All		All study drug-related	
		Placebo N=590 (100%)	BAY 59-7939 N=598 (100%)	Placebo N=590 (100%)	BAY 59-7939 N=598 (100%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	7 (1.2%)	0	2 (0.3%)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Diplopia	複視	0	1 (0.2%)		
Dry eye	眼乾燥	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Eye pain	眼痛	1 (0.2%)	0		
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Photopsia	光視症	1 (0.2%)	0		
Scleral haemorrhage	強膜出血	0	1 (0.2%)		
Vision blurred	霧視	1 (0.2%)	2 (0.3%)		
Visual impairment	視力障害	2 (0.3%)	0		
Vitreous detachment	硝子体剥離	0	1 (0.2%)		
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	52 (8.8%)	88 (14.7%)	12 (2.0%)	23 (3.8%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (0.2%)	5 (0.8%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (0.2%)		
Abdominal hernia	腹部ヘルニア	1 (0.2%)	0		
Abdominal hernia obstructive	閉塞を伴う腹部ヘルニア	1 (0.2%)	0		
Abdominal pain	腹痛	7 (1.2%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	2 (0.3%)	0		
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (0.2%)	10 (1.7%)	0	4 (0.7%)
Colitis	大腸炎	1 (0.2%)	0		
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	1 (0.2%)	0		
Constipation	便秘	5 (0.8%)	7 (1.2%)		
Diarrhoea	下痢	8 (1.4%)	7 (1.2%)	1 (0.2%)	0
Diverticulum	憩室	2 (0.3%)	1 (0.2%)		
Dry mouth	口内乾燥	1 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Dyspepsia	消化不良	5 (0.8%)	8 (1.3%)	1 (0.2%)	0
Dysphagia	嚥下障害	0	1 (0.2%)		
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	1 (0.2%)		
Flatulence	鼓腸	2 (0.3%)	0		
Food poisoning	食中毒	0	1 (0.2%)		
Gastric disorder	胃障害	1 (0.2%)	0		
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Gastritis	胃炎	4 (0.7%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	1 (0.2%)	0		
Gastritis haemorrhagic	出血性胃炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	3 (0.5%)		
Gingival bleeding	歯肉出血	2 (0.3%)	11 (1.8%)	2 (0.3%)	7 (1.2%)
Gingivitis	歯肉炎	0	1 (0.2%)		
Haematochezia	血便排泄	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	1 (0.2%)	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)
Haemorrhoids	痔核	2 (0.3%)	2 (0.3%)		
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	1 (0.2%)		
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	2 (0.3%)	1 (0.2%)		
Intestinal obstruction	腸閉塞	0	1 (0.2%)		
Intra-abdominal haematoma	腹腔内血腫	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Large intestinal ulcer	大腸潰瘍	1 (0.2%)	0		

付表 2.7.6.3- 1　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の発現頻度（試験 11899、安全性解析対象集団）（続き）

Primary System Organ Class / Preferred Term MedDRA version{12.0}		All		All study drug-related	
		Placebo N=590 (100%)	BAY 59-7939 N=598 (100%)	Placebo N=590 (100%)	BAY 59-7939 N=598 (100%)
Lip haematoma	口唇血腫	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Lip pain	口唇痛	1 (0.2%)	0		
Melaena	メレナ	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Mouth haemorrhage	口腔内出血	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1 (0.2%)	0		
Nausea	悪心	6 (1.0%)	7 (1.2%)	2 (0.3%)	0
Oral pain	口腔内痛	0	1 (0.2%)		
Rectal haemorrhage	直腸出血	5 (0.8%)	4 (0.7%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)
Retching	レッチング	0	1 (0.2%)		
Sigmoiditis	S状結腸炎	0	1 (0.2%)		
Tongue blistering	舌水疱形成	0	1 (0.2%)		
Toothache	歯痛	0	6 (1.0%)		
Vomiting	嘔吐	6 (1.0%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	53 (9.0%)	62 (10.4%)	4 (0.7%)	7 (1.2%)
Asthenia	無力症	6 (1.0%)	4 (0.7%)		
Chest discomfort	胸部不快感	3 (0.5%)	1 (0.2%)		
Chest pain	胸痛	16 (2.7%)	19 (3.2%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)
Cyst	嚢胞	1 (0.2%)	0		
Drug intolerance	薬物不耐性	0	1 (0.2%)		
Exercise tolerance decreased	運動耐性低下	0	1 (0.2%)		
Fatigue	疲労	3 (0.5%)	7 (1.2%)	0	3 (0.5%)
Feeling cold	冷感	0	1 (0.2%)		
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	1 (0.2%)		
Hunger	空腹	1 (0.2%)	0		
Inflammation	炎症	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	2 (0.3%)	4 (0.7%)		
Malaise	倦怠感	2 (0.3%)	3 (0.5%)		
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (0.2%)	0		
Oedema	浮腫	0	2 (0.3%)		
Oedema peripheral	末梢性浮腫	17 (2.9%)	13 (2.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Pain	疼痛	0	2 (0.3%)		
Pitting oedema	圧痕浮腫	3 (0.5%)	2 (0.3%)		
Pyrexia	発熱	7 (1.2%)	5 (0.8%)	1 (0.2%)	0
Thirst	口渇	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	4 (0.7%)	4 (0.7%)		
Biliary colic	胆道仙痛	2 (0.3%)	0		
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Cholelithiasis	胆石症	0	3 (0.5%)		
Cholestasis	胆汁うっ滞	1 (0.2%)	0		
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	2 (0.3%)		
Immune system disorders	免疫系障害	3 (0.5%)	9 (1.5%)	0	1 (0.2%)
Antiphospholipid syndrome	抗リン脂質抗体症候群	0	1 (0.2%)		
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Hypersensitivity	過敏症	2 (0.3%)	3 (0.5%)		
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (0.2%)	4 (0.7%)		
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	118 (20.0%)	116 (19.4%)		
Abdominal abscess	腹部膿瘍	0	1 (0.2%)		

付表 2.7.6.3- 1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の発現頻度（試験 11899、安全性解析対象集団）（続き）

Primary System Organ Class / Preferred Term MedDRA version{12.0}		All		All study drug-related	
		Placebo N=590 (100%)	BAY 59-7939 N=598 (100%)	Placebo N=590 (100%)	BAY 59-7939 N=598 (100%)
Abdominal infection	腹部感染	0	1 (0.2%)		
Appendicitis	虫垂炎	0	1 (0.2%)		
Bronchiolitis	細気管支炎	0	1 (0.2%)		
Bronchitis	気管支炎	17 (2.9%)	11 (1.8%)		
Candidiasis	カンジダ症	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Cellulitis	蜂巣炎	3 (0.5%)	2 (0.3%)		
Cystitis	膀胱炎	1 (0.2%)	2 (0.3%)		
Diverticulitis	憩室炎	1 (0.2%)	0		
Ear infection	耳感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	1 (0.2%)	0		
Erysipelas	丹毒	2 (0.3%)	2 (0.3%)		
Folliculitis	毛包炎	1 (0.2%)	0		
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	2 (0.3%)	2 (0.3%)		
Furuncle	せつ	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Gastroenteritis	胃腸炎	11 (1.9%)	5 (0.8%)		
Gonorrhoea	淋疾	0	1 (0.2%)		
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	1 (0.2%)	0		
Herpes zoster	帯状疱疹	3 (0.5%)	3 (0.5%)		
Influenza	インフルエンザ	12 (2.0%)	12 (2.0%)		
Intestinal gangrene	腸壊疽	1 (0.2%)	0		
Labyrinthitis	迷路炎	1 (0.2%)	0		
Laryngitis	喉頭炎	0	2 (0.3%)		
Localised infection	限局性感染	2 (0.3%)	2 (0.3%)		
Lower respiratory tract infection	下気道感染	5 (0.8%)	2 (0.3%)		
Lung abscess	肺膿瘍	0	1 (0.2%)		
Lung infection	肺感染	1 (0.2%)	0		
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	32 (5.4%)	33 (5.5%)		
Omphalitis	臍炎	0	1 (0.2%)		
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1 (0.2%)	0		
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (0.2%)	0		
Otitis media	中耳炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Pelvic infection	骨盤内感染	1 (0.2%)	0		
Pharyngitis	咽頭炎	8 (1.4%)	2 (0.3%)		
Pneumonia	肺炎	2 (0.3%)	7 (1.2%)		
Post procedural infection	処置後感染	2 (0.3%)	1 (0.2%)		
Postoperative abscess	術後膿瘍	0	1 (0.2%)		
Pulpitis dental	歯髄炎	1 (0.2%)	0		
Respiratory tract infection	気道感染	3 (0.5%)	2 (0.3%)		
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0	1 (0.2%)		
Rhinitis	鼻炎	3 (0.5%)	3 (0.5%)		
Sinusitis	副鼻腔炎	3 (0.5%)	7 (1.2%)		
Skin infection	皮膚感染	0	1 (0.2%)		
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	1 (0.2%)	0		
Thrombophlebitis septic	化膿性血栓静脈炎	1 (0.2%)	0		
Tinea pedis	足部白癬	0	1 (0.2%)		
Tonsillitis	扁桃炎	0	2 (0.3%)		
Tooth abscess	歯膿瘍	0	2 (0.3%)		
Tooth infection	歯感染	2 (0.3%)	2 (0.3%)		

付表 2.7.6.3- 1　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の発現頻度（試験 11899、安全性解析対象集団）（続き）

Primary System Organ Class / Preferred Term MedDRA version{12.0}		All		All study drug-related	
		Placebo N=590 (100%)	BAY 59-7939 N=598 (100%)	Placebo N=590 (100%)	BAY 59-7939 N=598 (100%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	11 (1.9%)	9 (1.5%)		
Urinary tract infection	尿路感染	3 (0.5%)	7 (1.2%)		
Vaginal infection	膣感染	2 (0.3%)	0		
Viral infection	ウイルス感染	2 (0.3%)	3 (0.5%)		
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	1 (0.2%)	0		
Wound infection	創傷感染	0	3 (0.5%)		
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	58 (9.8%)	59 (9.9%)	12 (2.0%)	12 (2.0%)
Accident	事故	0	1 (0.2%)		
Anaemia postoperative	術後貧血	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Ankle fracture	足関節部骨折	0	1 (0.2%)		
Arthropod bite	節足動物咬傷	3 (0.5%)	1 (0.2%)		
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Back injury	背部損傷	1 (0.2%)	0		
Carbon monoxide poisoning	一酸化炭素中毒	0	1 (0.2%)		
Chest injury	胸部損傷	1 (0.2%)	0		
Contusion	挫傷	17 (2.9%)	21 (3.5%)	6 (1.0%)	10 (1.7%)
Drug exposure during pregnancy	妊娠時の薬物曝露	1 (0.2%)	0		
Excoriation	擦過傷	2 (0.3%)	4 (0.7%)		
Eye injury	眼外傷	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Face injury	顔面損傷	0	1 (0.2%)		
Fall	転倒・転落	7 (1.2%)	5 (0.8%)		
Hand fracture	手骨折	2 (0.3%)	1 (0.2%)		
Head injury	頭部損傷	0	1 (0.2%)		
Humerus fracture	上腕骨骨折	1 (0.2%)	0		
Joint dislocation	関節脱臼	0	2 (0.3%)		
Joint injury	関節損傷	0	4 (0.7%)		
Joint sprain	関節捻挫	5 (0.8%)	4 (0.7%)		
Ligament rupture	靭帯断裂	0	1 (0.2%)		
Limb injury	四肢損傷	2 (0.3%)	2 (0.3%)		
Muscle strain	筋挫傷	3 (0.5%)	3 (0.5%)		
Open wound	開放創	0	1 (0.2%)		
Periorbital haematoma	眼窩周囲血腫	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Post procedural haematoma	処置後血腫	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Post procedural haemorrhage	処置後出血	3 (0.5%)	5 (0.8%)	0	2 (0.3%)
Procedural nausea	処置による悪心	1 (0.2%)	0		
Procedural pain	処置による疼痛	2 (0.3%)	0		
Radius fracture	橈骨骨折	2 (0.3%)	0		
Rib fracture	肋骨骨折	0	1 (0.2%)		
Skin injury	皮膚損傷	1 (0.2%)	0		
Skin laceration	皮膚裂傷	0	2 (0.3%)		
Skull fracture	頭蓋骨骨折	0	1 (0.2%)		
Soft tissue injury	軟部組織損傷	1 (0.2%)	0		
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Synovial rupture	滑膜断裂	0	1 (0.2%)		
Tendon rupture	腱断裂	0	2 (0.3%)		

付表 2.7.6.3- 1　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の発現頻度（試験 11899、安全性解析対象集団）（続き）

Primary System Organ Class / Preferred Term MedDRA version{12.0}		All		All study drug-related	
		Placebo N=590 (100%)	BAY 59-7939 N=598 (100%)	Placebo N=590 (100%)	BAY 59-7939 N=598 (100%)
Tooth avulsion	歯の完全脱臼	1 (0.2%)	0		
Tooth fracture	歯牙破折	0	1 (0.2%)		
Traumatic fracture	外傷性骨折	1 (0.2%)	0		
Traumatic haematoma	外傷性血腫	2 (0.3%)	0		
Traumatic haemorrhage	外傷性出血	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Ulna fracture	尺骨骨折	0	1 (0.2%)		
Wound	創傷	1 (0.2%)	2 (0.3%)		
Wound secretion	創部分泌	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
Investigations	臨床検査	25 (4.2%)	30 (5.0%)	4 (0.7%)	11 (1.8%)
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.7%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
Antiphospholipid antibodies positive	抗リン脂質抗体陽性	0	1 (0.2%)		
Arthroscopy	関節鏡検査	0	1 (0.2%)		
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.5%)	4 (0.7%)	0	3 (0.5%)
Bilirubin conjugated increased	抱合ビリルビン増加	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Biopsy prostate	前立腺生検	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Blood amylase increased	血中アミラーゼ増加	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.3%)	0		
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (0.2%)	0		
Blood culture positive	血液培養陽性	0	1 (0.2%)		
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0	1 (0.2%)		
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	1 (0.2%)	0		
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (0.2%)		
Blood testosterone decreased	血中テストステロン減少	0	1 (0.2%)		
Blood urine present	尿中血陽性	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Cardiac murmur	心雑音	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Catheterisation cardiac	心カテーテル	1 (0.2%)	0		
Colonoscopy	結腸内視鏡検査	3 (0.5%)	2 (0.3%)		
Creatinine renal clearance decreased	腎クレアチニン・クリアランス減少	0	1 (0.2%)		
Endoscopy upper gastrointestinal tract	上部消化管内視鏡検査	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	1 (0.2%)	0		

付表 2.7.6.3- 1　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の発現頻度（試験 11899、安全性解析対象集団）（続き）

Primary System Organ Class / Preferred Term MedDRA version{12.0}		All		All study drug-related	
		Placebo N=590 (100%)	BAY 59-7939 N=598 (100%)	Placebo N=590 (100%)	BAY 59-7939 N=598 (100%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	4 (0.7%)	0	1 (0.2%)
Hysteroscopy	ヒステロスコピー	0	1 (0.2%)		
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	4 (0.7%)	4 (0.7%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)
Protein S decreased	プロテインＳ減少	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Sigmoidoscopy	Ｓ状結腸鏡検査	1 (0.2%)	0		
Vitamin B12 decreased	ビタミンＢ１２減少	1 (0.2%)	0		
Vitamin D decreased	ビタミンＤ減少	1 (0.2%)	0		
Weight decreased	体重減少	2 (0.3%)	1 (0.2%)		
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	13 (2.2%)	17 (2.8%)	1 (0.2%)	0
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (0.2%)	2 (0.3%)		
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.2%)	0		
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	0	1 (0.2%)		
Gout	痛風	3 (0.5%)	5 (0.8%)	1 (0.2%)	0
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Hyperglycaemia	高血糖	0	2 (0.3%)		
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Hyperlipidaemia	高脂血症	2 (0.3%)	1 (0.2%)		
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	1 (0.2%)		
Hypokalaemia	低カリウム血症	2 (0.3%)	2 (0.3%)		
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Iron deficiency	鉄欠乏	2 (0.3%)	1 (0.2%)		
Metabolic syndrome	代謝症候群	0	1 (0.2%)		
Vitamin D deficiency	ビタミンＤ欠乏	0	1 (0.2%)		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	96 (16.3%)	120 (20.1%)	8 (1.4%)	6 (1.0%)
Arthralgia	関節痛	21 (3.6%)	22 (3.7%)		
Arthritis	関節炎	2 (0.3%)	4 (0.7%)		
Back pain	背部痛	7 (1.2%)	24 (4.0%)		
Bone cyst	骨嚢腫	1 (0.2%)	0		
Bone pain	骨痛	0	2 (0.3%)		
Bursitis	滑液包炎	2 (0.3%)	2 (0.3%)		
Coccydynia	尾骨痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Costochondritis	肋軟骨炎	2 (0.3%)	1 (0.2%)		
Exostosis	外骨腫	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Fibromyalgia	線維筋痛	1 (0.2%)	0		
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0	1 (0.2%)		
Groin pain	鼠径部痛	1 (0.2%)	0		
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	2 (0.3%)		
Joint stiffness	関節硬直	1 (0.2%)	0		
Joint swelling	関節腫脹	3 (0.5%)	4 (0.7%)		
Limb discomfort	四肢不快感	0	2 (0.3%)		
Muscle fatigue	筋肉疲労	1 (0.2%)	0		
Muscle spasms	筋痙縮	8 (1.4%)	9 (1.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)

付表 2.7.6.3- 1　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の発現頻度（試験 11899、安全性解析対象集団）（続き）

Primary System Organ Class / Preferred Term MedDRA version{12.0}		All		All study drug-related	
		Placebo N=590 (100%)	BAY 59-7939 N=598 (100%)	Placebo N=590 (100%)	BAY 59-7939 N=598 (100%)
Muscle tightness	筋緊張	1 (0.2%)	0		
Muscular weakness	筋力低下	0	1 (0.2%)		
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	2 (0.3%)	6 (1.0%)		
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	1 (0.2%)	0		
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	3 (0.5%)	4 (0.7%)	0	1 (0.2%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (0.2%)	0		
Myalgia	筋肉痛	8 (1.4%)	5 (0.8%)		
Neck pain	頚部痛	3 (0.5%)	0		
Osteoarthritis	骨関節炎	5 (0.8%)	10 (1.7%)	0	1 (0.2%)
Osteopenia	骨減少症	0	1 (0.2%)		
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (0.2%)	0		
Pain in extremity	四肢痛	39 (6.6%)	32 (5.4%)	8 (1.4%)	2 (0.3%)
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	0	2 (0.3%)		
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	0	1 (0.2%)		
Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Sensation of heaviness	重感	1 (0.2%)	0		
Spinal column stenosis	脊柱管狭窄症	1 (0.2%)	0		
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Spondylolysis	脊椎分離	0	1 (0.2%)		
Synovial cyst	滑液嚢腫	2 (0.3%)	1 (0.2%)		
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	0	1 (0.2%)		
Tendonitis	腱炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Torticollis	斜頚	1 (0.2%)	2 (0.3%)		
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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）	11 (1.9%)	7 (1.2%)	2 (0.3%)	0
Adenocarcinoma	腺癌	0	1 (0.2%)		
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Benign vascular neoplasm	血管の良性新生物	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Breast neoplasm	乳房新生物	1 (0.2%)	0		
Colon cancer	結腸癌	1 (0.2%)	0		
Colorectal cancer	結腸直腸癌	1 (0.2%)	0		
Endometrial cancer	子宮内膜癌	1 (0.2%)	0		
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	0	1 (0.2%)		
Hepatic neoplasm	肝新生物	0	1 (0.2%)		
Kaposi's sarcoma	カポジ肉腫	1 (0.2%)	0		
Malignant melanoma in situ	表皮内悪性黒色腫	1 (0.2%)	0		
Metastases to liver	肝転移	0	1 (0.2%)		
Metastases to spine	脊椎転移	0	1 (0.2%)		
Metastatic squamous cell carcinoma	転移性扁平上皮癌	0	1 (0.2%)		
Naevus haemorrhage	母斑出血	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Oesophageal neoplasm	食道新生物	0	1 (0.2%)		
Prostate cancer recurrent	再発前立腺癌	1 (0.2%)	0		
Sarcoma	肉腫	0	1 (0.2%)		

付表 2.7.6.3- 1　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の発現頻度（試験 11899、安全性解析対象集団）（続き）

Primary System Organ Class / Preferred Term MedDRA version{12.0}		All		All study drug-related	
		Placebo N=590 (100%)	BAY 59-7939 N=598 (100%)	Placebo N=590 (100%)	BAY 59-7939 N=598 (100%)
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.2%)		
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	1 (0.2%)	0		
Vaginal neoplasm	膣新生物	1 (0.2%)	0		
Nervous system disorders	神経系障害	46 (7.8%)	50 (8.4%)	5 (0.8%)	7 (1.2%)
Aphonia	失声症	1 (0.2%)	0		
Ataxia	運動失調	0	1 (0.2%)		
Burning sensation	灼熱感	2 (0.3%)	0		
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	0	1 (0.2%)		
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	2 (0.3%)		
Convulsion	痙攣	0	1 (0.2%)		
Dizziness	浮動性めまい	9 (1.5%)	6 (1.0%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
Dizziness postural	体位性めまい	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Dysarthria	構語障害	1 (0.2%)	0		
Dysgeusia	味覚異常	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Dysphasia	不全失語症	1 (0.2%)	0		
Epilepsy	てんかん	2 (0.3%)	2 (0.3%)		
Facial palsy	顔面神経麻痺	1 (0.2%)	0		
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Headache	頭痛	16 (2.7%)	21 (3.5%)	0	5 (0.8%)
Hydrocephalus	水頭症	0	1 (0.2%)		
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	1 (0.2%)	0		
Lethargy	嗜眠	0	2 (0.3%)		
Mental impairment	精神的機能障害	0	1 (0.2%)		
Metabolic encephalopathy	代謝性脳症	0	1 (0.2%)		
Migraine	片頭痛	3 (0.5%)	1 (0.2%)		
Paraesthesia	錯感覚	1 (0.2%)	2 (0.3%)		
Phantom pain	幻痛	0	1 (0.2%)		
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	1 (0.2%)	0		
Presyncope	失神寸前の状態	0	1 (0.2%)		
Sciatica	坐骨神経痛	2 (0.3%)	3 (0.5%)		
Sensory disturbance	感覚障害	1 (0.2%)	0		
Somnolence	傾眠	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Syncope	失神	4 (0.7%)	4 (0.7%)		
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Tremor	振戦	1 (0.2%)	0		
Vascular dementia	血管性認知症	1 (0.2%)	0		
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	0	2 (0.3%)		
Abortion missed	稽留流産	0	1 (0.2%)		
Pregnancy	妊娠	0	1 (0.2%)		
Psychiatric disorders	精神障害	11 (1.9%)	15 (2.5%)		
Anxiety	不安	3 (0.5%)	3 (0.5%)		
Depressed mood	抑うつ気分	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Depression	うつ病	0	5 (0.8%)		
Insomnia	不眠症	5 (0.8%)	4 (0.7%)		
Mood altered	気分変化	0	1 (0.2%)		
Nervousness	神経過敏	1 (0.2%)	0		
Panic attack	パニック発作	0	1 (0.2%)		

付表 2.7.6.3- 1　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の発現頻度（試験 11899、安全性解析対象集団）（続き）

Primary System Organ Class / Preferred Term MedDRA version{12.0}		All		All study drug-related	
		Placebo N=590 (100%)	BAY 59-7939 N=598 (100%)	Placebo N=590 (100%)	BAY 59-7939 N=598 (100%)
Schizophrenia	統合失調症	1 (0.2%)	0		
Stress	ストレス	1 (0.2%)	0		
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	10 (1.7%)	17 (2.8%)	2 (0.3%)	10 (1.7%)
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Dysuria	排尿困難	0	2 (0.3%)		
Haematuria	血尿	3 (0.5%)	13 (2.2%)	1 (0.2%)	10 (1.7%)
Hydronephrosis	水腎症	1 (0.2%)	0		
Nephritis	腎炎	1 (0.2%)	0		
Nocturia	夜間頻尿	1 (0.2%)	0		
Pollakiuria	頻尿	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
Proteinuria	蛋白尿	0	1 (0.2%)		
Renal cyst	腎嚢胞	2 (0.3%)	0		
Renal failure	腎不全	1 (0.2%)	0		
Renal failure acute	急性腎不全	0	2 (0.3%)		
Urinary incontinence	尿失禁	0	1 (0.2%)		
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	15 (2.5%)	17 (2.8%)	5 (0.8%)	7 (1.2%)
Bartholin's cyst	バルトリン嚢腫	1 (0.2%)	0		
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	0	2 (0.3%)		
Dysmenorrhoea	月経困難症	1 (0.2%)	0		
Endometriosis	子宮内膜症	0	1 (0.2%)		
Epididymitis	精巣上体炎	0	1 (0.2%)		
Erectile dysfunction	勃起不全	1 (0.2%)	0		
Gynaecomastia	女性化乳房	1 (0.2%)	0		
Menometrorrhagia	機能性子宮出血	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Menorrhagia	月経過多	2 (0.3%)	5 (0.8%)	2 (0.3%)	5 (0.8%)
Menstruation irregular	不規則月経	1 (0.2%)	0		
Metrorrhagia	不正子宮出血	0	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)
Peyronie's disease	ペイロニー病	0	1 (0.2%)		
Postmenopausal haemorrhage	閉経後出血	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Prostatitis	前立腺炎	2 (0.3%)	0		
Prostatomegaly	前立腺腫大	0	2 (0.3%)		
Scrotal cyst	陰嚢嚢胞	0	1 (0.2%)		
Testicular swelling	精巣腫脹	1 (0.2%)	0		
Uterine polyp	子宮ポリープ	0	1 (0.2%)		
Vaginal haemorrhage	腟出血	5 (0.8%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
Vaginal prolapse	腟脱	1 (0.2%)	0		
Vulvovaginal discomfort	外陰腟不快感	1 (0.2%)	0		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	57 (9.7%)	58 (9.7%)	15 (2.5%)	21 (3.5%)
Acute pulmonary oedema	急性肺水腫	0	2 (0.3%)		
Apnoeic attack	無呼吸発作	0	1 (0.2%)		
Asthma	喘息	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Atelectasis	無気肺	1 (0.2%)	0		
Bronchial hyperreactivity	気管支反応性亢進	1 (0.2%)	0		
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	1 (0.2%)		
Bronchospasm	気管支痙攣	0	1 (0.2%)		
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0	3 (0.5%)		

付表 2.7.6.3- 1　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の発現頻度（試験 11899、安全性解析対象集団）（続き）

Primary System Organ Class / Preferred Term MedDRA version{12.0}		All		All study drug-related	
		Placebo N=590 (100%)	BAY 59-7939 N=598 (100%)	Placebo N=590 (100%)	BAY 59-7939 N=598 (100%)
Cough	咳嗽	21 (3.6%)	17 (2.8%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
Dry throat	咽喉乾燥	0	1 (0.2%)		
Dyspnoea	呼吸困難	12 (2.0%)	8 (1.3%)		
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	3 (0.5%)	4 (0.7%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
Epistaxis	鼻出血	11 (1.9%)	24 (4.0%)	9 (1.5%)	17 (2.8%)
Haemoptysis	喀血	1 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Lung disorder	肺障害	0	1 (0.2%)		
Nasal cavity mass	鼻腔腫瘤	1 (0.2%)	0		
Nasal congestion	鼻閉	1 (0.2%)	0		
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (0.3%)	6 (1.0%)	1 (0.2%)	0
Pleuritic pain	胸膜痛	2 (0.3%)	0		
Productive cough	湿性咳嗽	0	2 (0.3%)		
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈高血圧症	1 (0.2%)	0		
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	0	1 (0.2%)		
Rales	ラ音	1 (0.2%)	0		
Respiratory failure	呼吸不全	1 (0.2%)	0		
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	2 (0.3%)	0		
Sneezing	くしゃみ	0	1 (0.2%)		
Tachypnoea	頻呼吸	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Throat irritation	咽喉刺激感	0	1 (0.2%)		
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	38 (6.4%)	41 (6.9%)	6 (1.0%)	9 (1.5%)
Acne	ざ瘡	0	4 (0.7%)	0	4 (0.7%)
Actinic keratosis	日光性角化症	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Alopecia	脱毛症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Blood blister	血性水疱	0	1 (0.2%)		
Dermatitis	皮膚炎	1 (0.2%)	3 (0.5%)		
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	1 (0.2%)		
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Ecchymosis	斑状出血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Eczema	湿疹	8 (1.4%)	1 (0.2%)		
Ephelides	雀卵斑	0	1 (0.2%)		
Erythema	紅斑	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Hyperhidrosis	多汗症	1 (0.2%)	3 (0.5%)		
Increased tendency to bruise	挫傷発生の増加傾向	1 (0.2%)	0		
Onychoclasis	爪破損	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
Panniculitis	脂肪織炎	0	1 (0.2%)		
Petechiae	点状出血	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Plantar erythema	足底紅斑	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Pruritus	そう痒症	2 (0.3%)	3 (0.5%)		
Pruritus generalised	全身性そう痒症	0	1 (0.2%)		
Psoriasis	乾癬	1 (0.2%)	0		
Purpura senile	老人性紫斑	0	1 (0.2%)		
Rash	発疹	7 (1.2%)	6 (1.0%)	0	1 (0.2%)
Rash generalised	全身性皮疹	1 (0.2%)	0		
Rash macular	斑状皮疹	0	1 (0.2%)		
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (0.2%)	0		
Skin discolouration	皮膚変色	1 (0.2%)	1 (0.2%)		

付表 2.7.6.3- 1　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の発現頻度（試験 11899、安全性解析対象集団）（続き）

Primary System Organ Class / Preferred Term MedDRA version{12.0}		All		All study drug-related	
		Placebo N=590 (100%)	BAY 59-7939 N=598 (100%)	Placebo N=590 (100%)	BAY 59-7939 N=598 (100%)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (0.2%)	0		
Skin haemorrhage	皮膚出血	1 (0.2%)	3 (0.5%)		
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	0	1 (0.2%)		
Skin induration	皮膚硬結	1 (0.2%)	0		
Skin irritation	皮膚刺激	0	1 (0.2%)		
Skin lesion	皮膚病変	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
Skin swelling	皮膚腫脹	0	1 (0.2%)		
Skin ulcer	皮膚潰瘍	3 (0.5%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	0	2 (0.3%)		
Stevens-Johnson syndrome	スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (0.2%)	0		
Urticaria	蕁麻疹	0	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Social circumstances	社会環境	0	1 (0.2%)		
Activities of daily living impaired	日常生活動作障害者	0	1 (0.2%)		
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	10 (1.7%)	19 (3.2%)		
Anal fistula excision	痔瘻切除	1 (0.2%)	0		
Appendicectomy	虫垂切除	0	1 (0.2%)		
Bladder calculus removal	膀胱結石除去	0	1 (0.2%)		
Bunion operation	バニオン手術	0	1 (0.2%)		
Cataract operation	白内障手術	0	2 (0.3%)		
Dental implantation	歯科インプラント埋込み	0	1 (0.2%)		
Dental operation	歯科手術	3 (0.5%)	0		
Elective surgery	待期的手術	0	1 (0.2%)		
Haemorrhoid operation	痔核手術	0	1 (0.2%)		
Knee arthroplasty	膝関節形成	1 (0.2%)	0		
Knee operation	膝手術	1 (0.2%)	0		
Medical device removal	医療機器除去	0	1 (0.2%)		
Mole excision	色素性母斑切除	1 (0.2%)	0		
Oesophagogastric fundoplasty	食道－胃底部形成術	1 (0.2%)	0		
Polypectomy	ポリープ切除	1 (0.2%)	0		
Skin neoplasm excision	皮膚新生物切除	0	2 (0.3%)		
Tooth extraction	抜歯	1 (0.2%)	5 (0.8%)		
Transurethral prostatectomy	経尿道的前立腺摘除	1 (0.2%)	0		
Umbilical hernia repair	臍帯ヘルニア修復	0	1 (0.2%)		
Uterine dilation and curettage	子宮頚管拡張および子宮内掻爬	0	1 (0.2%)		
Wart excision	疣贅切除	0	1 (0.2%)		
Vascular disorders	血管障害	50 (8.5%)	41 (6.9%)	10 (1.7%)	12 (2.0%)
Bleeding varicose vein	出血性静脈瘤	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Circulatory collapse	循環虚脱	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Diabetic microangiopathy	糖尿病性微小血管症	0	1 (0.2%)		
Erythromelalgia	紅痛症	1 (0.2%)	0		
Flushing	潮紅	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Haematoma	血腫	8 (1.4%)	7 (1.2%)	4 (0.7%)	6 (1.0%)
Hot flush	ほてり	1 (0.2%)	1 (0.2%)		
Hypertension	高血圧	9 (1.5%)	8 (1.3%)		

付表 2.7.6.3- 1　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の発現頻度（試験 11899、安全性解析対象集団）（続き）

Primary System Organ Class / Preferred Term MedDRA version{12.0}		All		All study drug-related	
		Placebo N=590 (100%)	BAY 59-7939 N=598 (100%)	Placebo N=590 (100%)	BAY 59-7939 N=598 (100%)
Hypotension	低血圧	2 (0.3%)	1 (0.2%)		
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (0.2%)	0		
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Phlebitis	静脈炎	2 (0.3%)	2 (0.3%)		
Phlebitis superficial	表在性静脈炎	2 (0.3%)	1 (0.2%)		
Post thrombotic syndrome	血栓後症候群	1 (0.2%)	2 (0.3%)		
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	10 (1.7%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	4 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
Varicophlebitis	静脈瘤性静脈炎	1 (0.2%)	0		
Varicose vein	静脈瘤	4 (0.7%)	0		
Vascular rupture	血管破裂	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Vein disorder	静脈障害	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Venous insufficiency	静脈不全	0	2 (0.3%)		
Wound haemorrhage	創傷出血	7 (1.2%)	11 (1.8%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term of any primary SOC.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-1-2.sas　erjli　21MAR2013 10:05
End of table

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）

Subject ID: 100094003

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/100094003/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/64/WHITE/GERMANY/YES
Medical history	Cholecystectomy, Femur fracture, Hypertension, Deep vein thrombosis, Meningitis, Sleep disorder, Spinal osteoarthritis
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	AMLODIPIN, CITALOPRAM, ENALAPRIL
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Traumatic fracture
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. SEVERE/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 14AUG2008 (64) - 30AUG2008 (80)
Duration of AE	1. 17
Dose on AE onset	1.
Dose status on AE onset	1.
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY,REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 120025001

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/120025001/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/46/WHITE/UNITED KINGDOM/YES
Medical history	Addison's disease, Constipation, Depression, Epilepsy, Hypocalcaemia, Insomnia, Pain in extremity, Multiple sclerosis, Urosepsis, Type 1 diabetes mellitus
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ACTRAPID+SALINE, AMOXICILLIN, AUGMENTIN, CALCIUM, CODEINE PHOSPHATE, FLUDROCORTISONE, FLUOXETINE, GABAPENTIN, INSULIN ASPART, INSULIN GLARGINE, LACTULOSE, LAMOTRIGINE, MITOXANTRONE, PARACETAMOL, POTASSIUM CHLORIDE, PREDNISOLONE, SENNA, SIMVASTATIN, ZOPICLONE
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Diabetic ketoacidosis
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. SEVERE/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 05MAY2009 (166) - 14MAY2009 (175)
Duration of AE	1. 10
Dose on AE onset	1.
Dose status on AE onset	1.
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 120115003

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/120115003/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/80/WHITE/UNITED KINGDOM/YES
Medical history	Bladder neoplasm, Bladder transitional cell carcinoma, Cystoscopy, Deafness, Hypertension, Inguinal hernia, Lipoma, Bladder cancer, Nocturia, Prostate cancer stage III, Pulmonary embolism, Sarcoidosis, Syncope, Burns third degree, Pollakiuria, Ear operation, Bladder neoplasm surgery, Bladder neoplasm surgery, Bladder neoplasm surgery
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	BENDROFLUMETHIAZIDE, CHLORAMPHENICOL EYE DROPS, CIPROFLOXACIN, DOXAZOSIN, PROPHYLACTIC INFLUENZA VACCINE, WARFARIN
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Conjunctivitis 2. Dysuria 3. Pollakiuria 4. Cardiac murmur 5. Elective surgery 6. Haematuria 7. Urinary tract infection 8. Conjunctivitis 9. Acute myocardial infarction
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. MILD/NO/NO/YES 5. MILD/NO/NO/YES 6. MILD/YES/NO/YES 7. MODERATE/NO/NO/YES 8. MILD/NO/NO/YES 9. SEVERE/NO/YES/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 11NOV2008 (56) - 18NOV2008 (63) 2. 11NOV2008 (56) - --------- (.) 3. 11NOV2008 (56) - --------- (.) 4. 16DEC2008 (91) - --------- (.) 5. 19DEC2008 (94) - 20DEC2008 (95) 6. 23DEC2008 (98) - 25DEC2008 (100) 7. 26DEC2008 (101) - 03JAN2009 (109) 8. 11MAR2009 (176) - 13MAR2009 (178) 9. 15MAR2009 (180) - 20MAR2009 (185)
Duration of AE	1. 8 2. . 3. . 4. . 5. 2 6. 3 7. 9 8. 3

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 120115003

Parameter	Value
	9. 6
Dose on AE onset	1. 20 mg
	2. 20 mg
	3. 20 mg
	4. 20 mg
	5. 20 mg
	6. 20 mg
	7. 20 mg
	8. 20 mg
	9. 20 mg
Dose status on AE onset	1. .
	2. .
	3. .
	4. I
	5. I
	6. .
	7. I
	8. .
	9. F
Action taken	1. NONE
	2. DOSE OF STUDY DRUG REDUCED,OTHER
	3. NONE
	4. NONE
	5. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED
	6. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,OTHER
	7. REMEDIAL DRUG THERAPY
	8. NONE
	9. REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. INSUFFICIENT FOLLOW-UP
	3. IMPROVED
	4. UNCHANGED
	5. RESOLVED
	6. RESOLVED
	7. RESOLVED
	8. IMPROVED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 120115003

Parameter	Value
	9. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 140175001

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/140175001/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/78/WHITE/UNITED STATES/YES
Medical history	Aortic stenosis, Aortic valve replacement, Barrett's oesophagus, Bladder obstruction, Colonic polyp, Diabetes mellitus, Oesophageal carcinoma, Gastrooesophageal reflux disease, Gastrointestinal haemorrhage, Cardiac murmur, Haemorrhoids, Blood cholesterol increased, Hypertension, Insomnia, Renal cyst, Renal failure, Umbilical hernia, Prostatomegaly, Deep vein thrombosis, Polypectomy, Oesophageal adenocarcinoma, Oesophageal dysplasia, Colectomy
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ASPIRIN, CALCIUM CITRATE +D, CO ENZYME Q10, COZAAR, FERROUS SULPHATE, FISH OIL, OMEPRAZOLE, PROSCAR, SIMVASTATIN, TOPROL
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Gastrointestinal haemorrhage
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. SEVERE/YES/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 31MAY2008 (100) - 03JUN2008 (103)
Duration of AE	1. 4
Dose on AE onset	1. 20 mg
Dose status on AE onset	1. .
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY,OTHER
Outcome of event	1. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 160023003

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/160023003/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/76/N.A./FRANCE/YES
Medical history	Chronic obstructive pulmonary disease, Glaucoma, Hypertension, Insomnia, Mesothelioma, Prostatic adenoma
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	CARDENSIEL, CEFAZOLINE, ISUPREL, KARDEGIC, LASILIX
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Bradycardia
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. SEVERE/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 14AUG2008 (154) - 18AUG2008 (158)
Duration of AE	1. 5
Dose on AE onset	1. 20 mg
Dose status on AE onset	1. .
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
Outcome of event	1. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 160125004

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/160125004/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/73/N.A./FRANCE/YES
Medical history	Osteoarthritis, Depression, Foot fracture, Hypercholesterolaemia, Hysterectomy, Orthostatic hypotension, Phlebitis, Pulmonary embolism
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ACTONEL, ANAFRANIL, DEPAMIDE, FURADANTINE, LAROXYL, PARACETAMOL, PRAXINOR, TAHOR, TOPALGIC [TRAMADOL HYDROCHLORIDE], VALIUM
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Osteoarthritis 2. Osteoarthritis 3. Depression 4. Depression
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/YES 2. MODERATE/NO/NO/YES 3. SEVERE/NO/YES/YES 4. SEVERE/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 30DEC2008 (49) - 07JAN2009 (57) 2. 10JAN2009 (60) - --------- (.) 3. 09FEB2009 (90) - 12FEB2009 (93) 4. 19MAR2009 (128) - 02APR2009 (142)
Duration of AE	1. 9 2. . 3. 4 4. 15
Dose on AE onset	1. 20 mg 2. 20 mg 3. 20 mg 4. 20 mg
Dose status on AE onset	1. . 2. . 3. . 4. F
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY 2. REMEDIAL DRUG THERAPY 3. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY 4. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY,REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED 2. UNCHANGED 3. RESOLVED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 160125004

Parameter	Value
	4. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 160174003

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/160174003/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/35/N.A./FRANCE/YES
Medical history	Haemangioma of liver, Hypothyroidism, Allergic sinusitis, Haematuria
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	DICETEL, DOMPERIDONE, OFLOCET, TIORFAN, ULTRALEVURE
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Pain in extremity 2. Pain in extremity 3. Food poisoning 4. Menorrhagia 5. Menometrorrhagia
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/NO/YES 2. MODERATE/NO/NO/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. MODERATE/YES/NO/YES 5. SEVERE/YES/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 10JUN2008 (14) - 10JUN2008 (14) 2. 10JUN2008 (14) - 10JUN2008 (14) 3. 06JUL2008 (40) - 21JUL2008 (55) 4. 18AUG2008 (83) - 25AUG2008 (90) 5. 25AUG2008 (90) - 27AUG2008 (92)
Duration of AE	1. 1 2. 1 3. 16 4. 8 5. 3
Dose on AE onset	1. 20 mg 2. 20 mg 3. 20 mg 4. 20 mg 5. 20 mg
Dose status on AE onset	1. . 2. . 3. . 4. . 5. F
Action taken	1. NONE 2. NONE 3. REMEDIAL DRUG THERAPY 4. NONE 5. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED 3. RESOLVED 4. WORSENED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 160174003

Parameter	Value
	5. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 160174004

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/160174004/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/57/N.A./FRANCE/YES
Medical history	Chronic obstructive pulmonary disease, Femur fracture, Dyslipidaemia
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ARIXTRA, TAHOR
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Hepatic neoplasm
	2. Sarcoma
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/NO
	2. SEVERE/NO/YES/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 04JUN2008 (30) - 06JUN2008 (32)
	2. 05JUN2008 (31) - --------- (.)
Duration of AE	1. 3
	2. .
Dose on AE onset	1. 20 mg
	2. 20 mg
Dose status on AE onset	1. F
	2. F
Action taken	1. NONE
	2. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. UNCHANGED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 160214007

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/160214007/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/69/N.A./FRANCE/YES
Medical history	Rhinitis allergic, Menopause, Phlebectomy
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	EFFERALGAN, PARACETAMOL
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Arthralgia 2. Bronchitis 3. Rhinitis 4. Joint dislocation
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/NO/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. MILD/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. --SEP2008 (.) - --OCT2008 (.) 2. --MAR2009 (.) - 24MAR2009 (219) 3. 18DEC2008 (123) - 12FEB2009 (179) 4. 03FEB2009 (170) - 19FEB2009 (186)
Duration of AE	1. . 2. . 3. 57 4. 17
Dose on AE onset	1. 2. 3. 20 mg 4. 20 mg
Dose status on AE onset	1. 2. 3. . 4. .
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY 2. NONE 3. NONE 4. REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED 3. RESOLVED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 160214007

Parameter	Value
	4. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 160234011

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/160234011/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/70/N.A./FRANCE/YES
Medical history	Anxiety, Osteoarthritis, Diabetes mellitus, Hypertension, Benign prostatic hyperplasia, Dyslipidaemia
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	AUGMENTIN, LOVENOX, OFLOCET, RIFAMPICINE
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Localised infection 2. Arrhythmia
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. SEVERE/NO/YES/YES 2. SEVERE/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 11APR2008 (7) - 15APR2008 (11) 2. 11APR2008 (7) - --------- (.)
Duration of AE	1. 5 2. .
Dose on AE onset	1. 20 mg 2. 20 mg
Dose status on AE onset	1. . 2. .
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY,REMEDIAL DRUG THERAPY 2. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED 2. IMPROVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 160234040

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/160234040/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/56/N.A./FRANCE/YES
Medical history	Anxiety, Hypertension, Cerebrovascular accident, Chest pain
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Conjunctival haemorrhage 2. Epilepsy
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/NO/YES 2. MILD/NO/YES/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 10MAR2009 (63) - 10MAR2009 (63) 2. 03AUG2009 (209) - 04AUG2009 (210)
Duration of AE	1. 1 2. 2
Dose on AE onset	1. 20 mg 2. 20 mg
Dose status on AE onset	1. . 2. F
Action taken	1. NONE 2. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 160264001

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/160264001/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/68/N.A./FRANCE/NO
Medical history	Anxiety, Depression, Diabetes mellitus, Hemiplegia, Hypercholesterolaemia, Hypertension, Prostatic adenoma, Cerebrovascular accident, Cerebrovascular accident
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	AUGMENTIN, OFLOCET
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Renal failure 2. Haematuria 3. Urinary tract infection 4. Pyelonephritis 5. Septic shock 6. Multi-organ failure 7. General physical health deterioration
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. SEVERE/NO/YES/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. SEVERE/NO/YES/YES 5. SEVERE/NO/YES/YES 6. SEVERE/NO/YES/YES 7. SEVERE/NO/YES/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 16MAY2009 (149) - --------- (.) 2. 16MAY2009 (149) - 16MAY2009 (149) 3. 16MAY2009 (149) - 13JUN2009 (177) 4. 16MAY2009 (149) - 17MAY2009 (150) 5. 17MAY2009 (150) - 20MAY2009 (153) 6. 17MAY2009 (150) - 25MAY2009 (158) 7. 12JUN2009 (176) - 13JUN2009 (177)
Duration of AE	1. . 2. 1 3. 29 4. 2 5. 4 6. 9 7. 2
Dose on AE onset	1. 2. 3. 4. 5. 6. 7.
Dose status on AE onset	1. 2. 3.

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 160264001

Parameter	Value
	4.
	5.
	6.
	7.
Action taken	1. OTHER
	2. NONE
	3. REMEDIAL DRUG THERAPY
	4. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY,REMEDIAL DRUG THERAPY
	5. REMEDIAL DRUG THERAPY
	6. REMEDIAL DRUG THERAPY
	7. NONE
Outcome of event	1. UNCHANGED
	2. RESOLVED
	3. RESOLVED
	4. RESOLVED
	5. RESOLVED
	6. RESOLVED
	7. DEATH

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 160293004

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/160293004/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/82/N.A./FRANCE/YES
Medical history	Anxiety, Atrial fibrillation, Depression, Cardiac failure, Hiatus hernia, Hypertension, Insomnia, Laparotomy, Myocardial infarction, Benign prostatic hyperplasia, Ischaemic stroke, Ischaemic stroke
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ARIXTRA, LOVENOX
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Acute myocardial infarction 2. Pharyngitis
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. SEVERE/NO/YES/YES 2. MODERATE/NO/YES/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 07DEC2008 (18) - 17DEC2008 (28) 2. 25DEC2008 (36) - 30DEC2008 (41)
Duration of AE	1. 11 2. 6
Dose on AE onset	1. 2.
Dose status on AE onset	1. 2.
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY 2. OTHER
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 160293010

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/160293010/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/82/N.A./FRANCE/YES
Medical history	Breast cancer, Hypertension, Hypokalaemia
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Influenza
	2. Atrial fibrillation
	3. Haematoma
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES
	2. MODERATE/NO/YES/YES
	3. MODERATE/YES/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 17DEC2008 (117) - -----2008 (.)
	2. 18DEC2008 (118) - 07JAN2009 (138)
	3. 24DEC2008 (124) - 28DEC2008 (128)
Duration of AE	1. .
	2. 21
	3. 5
Dose on AE onset	1.
	2.
	3.
Dose status on AE onset	1.
	2.
	3.
Action taken	1. NONE
	2. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED
	3. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. RESOLVED
	3. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 160294006

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/160294006/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/73/N.A./FRANCE/YES
Medical history	Anaemia, Osteoarthritis, Atrial fibrillation, Depression, Gastritis, Gout, Hypercholesterolaemia, Hypertension, Insomnia, Prostatic adenoma, Thrombocytopenia, Joint tuberculosis, Myocardial ischaemia
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	BIPROFENID, BRISTOPEN, CRESTOR, FORLAX, HAVLANE, NEURONTIN, OGAST, OROCAL, RIVOTRIL, SOLUPRED, ZYLORIC
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Epilepsy 2. Transient ischaemic attack 3. Convulsion 4. Constipation 5. Urinary tract infection 6. Epilepsy 7. Arthralgia
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/YES 2. MODERATE/NO/YES/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. MILD/NO/NO/YES 5. MILD/NO/NO/YES 6. MODERATE/NO/YES/NO 7. MILD/NO/NO/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 25JUL2008 (38) - 06AUG2008 (50) 2. 15NOV2008 (151) - 24NOV2008 (160) 3. 15NOV2008 (151) - 18NOV2008 (154) 4. 17NOV2008 (153) - --NOV2008 (.) 5. 18NOV2008 (154) - 29NOV2008 (165) 6. 14JAN2009 (211) - 26JAN2009 (223) 7. 15JAN2009 (212) - --JAN2009 (.)
Duration of AE	1. 13 2. 10 3. 4 4. . 5. 12 6. 13 7. .
Dose on AE onset	1. 20 mg 2. 20 mg 3. 20 mg 4. 20 mg 5. 20 mg 6. 20 mg 7. 20 mg
Dose status on AE onset	1. I 2. .

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 160294006

Parameter	Value
	3. .
	4. .
	5. .
	6. F
	7. F
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY
	2. NONE
	3. REMEDIAL DRUG THERAPY
	4. REMEDIAL DRUG THERAPY
	5. REMEDIAL DRUG THERAPY
	6. REMEDIAL DRUG THERAPY
	7. NONE
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. RESOLVED
	3. RESOLVED
	4. RESOLVED
	5. RESOLVED
	6. RESOLVED
	7. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 180055001

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/180055001/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/55/WHITE/POLAND/YES
Medical history	Tendonitis, Arteriosclerosis, Synovial cyst, Renal failure chronic, Diabetes mellitus, Diabetic neuropathy, Glaucoma, Haemangioma of liver, Hepatic steatosis, Hypertension, Intervertebral disc protrusion, Iridectomy, Spinal osteoarthritis, Neurosis, Psoriatic arthropathy, Prostatomegaly, Venous insufficiency, Ventricular hypertrophy
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ACETYLSALICYLIC ACID, AESCINE, ARTHROSTOP RAPID [PSORIATIC ARTHRITIS], BETOPTIC SOL.0,5%, BISOPROLOL, CLORAZEPATE DIPOTASSIUM, ESCEVEN, FOLIC ACID, INDAPAMIDE, INSULIN HUMALOG MIX 50, INSULIN HUMALOG MIX. 50, KETOPROFEN, LOSARTAN, MAGNEZIN, METAMIZOLE, METHOTREXATE, METHYLPREDNISOLONE, MILGAMMA N [MILGAMMA N-CYANOCOBALAMIN, PYRIDOXINE; THIAMINE.LIDOCAINE.], NABUMETONE, NIMESULIDE, PANTOPRAZOLE, SULODEXIDE, THIOGAMMA, XALATAN
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Chest pain 2. Arthralgia 3. Diabetic microangiopathy 4. Chest pain 5. Dyspnoea 6. Angina unstable 7. Myocardial ischaemia 8. Hyperlipidaemia 9. Post procedural haemorrhage 10. Atrial fibrillation 11. Chest pain 12. Hypertension
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/NO/YES 2. MODERATE/NO/NO/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. MODERATE/NO/NO/YES 5. MODERATE/NO/NO/YES 6. SEVERE/NO/YES/YES 7. MODERATE/NO/NO/YES 8. MODERATE/NO/NO/YES 9. SEVERE/NO/YES/NO 10. MODERATE/NO/NO/NO 11. MODERATE/NO/NO/NO 12. MODERATE/NO/NO/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 01MAY2008 (9) - 11MAY2008 (19) 2. 01MAY2008 (9) - 11MAY2008 (19) 3. 08MAY2008 (16) - --------- (.) 4. 05JAN2009 (258) - 07FEB2009 (291) 5. 05JAN2009 (258) - 07FEB2009 (291) 6. 02FEB2009 (286) - 13FEB2009 (297) 7. 02FEB2009 (286) - --------- (.)

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 180055001

Parameter	Value
	8. 03FEB2009 (287) - --------- (.)
	9. 07FEB2009 (291) - 08FEB2009 (292)
	10. 07FEB2009 (291) - 23FEB2009 (307)
	11. 07FEB2009 (291) - --------- (.)
	12. 01MAY2009 (374) - --------- (.)
Duration of AE	1. 11
	2. 11
	3. .
	4. 34
	5. 34
	6. 12
	7. .
	8. .
	9. 2
	10. 17
	11. .
	12. .
Dose on AE onset	1. 20 mg
	2. 20 mg
	3. 20 mg
	4. 20 mg
	5. 20 mg
	6. 20 mg
	7. 20 mg
	8. 20 mg
	9. 20 mg
	10. 20 mg
	11. 20 mg
	12. 20 mg
Dose status on AE onset	1. .
	2. .
	3. .
	4. .
	5. .
	6. .
	7. .
	8. F
	9. F
	10. F
	11. F
	12. F
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY
	2. REMEDIAL DRUG THERAPY
	3. REMEDIAL DRUG THERAPY

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 180055001

Parameter	Value
	4. REMEDIAL DRUG THERAPY
	5. REMEDIAL DRUG THERAPY
	6. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY,REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
	7. REMEDIAL DRUG THERAPY
	8. REMEDIAL DRUG THERAPY
	9. REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
	10. REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
	11. NONE
	12. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. RESOLVED
	3. UNCHANGED
	4. RESOLVED
	5. RESOLVED
	6. RESOLVED
	7. UNCHANGED
	8. UNCHANGED
	9. RESOLVED
	10. RESOLVED
	11. IMPROVED
	12. UNCHANGED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 180105020

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/180105020/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/55/WHITE/POLAND/YES
Medical history	Chronic obstructive pulmonary disease, Diabetes mellitus, Hypertension
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ACETYLCYSTEINE, BUDESONIDE, CANDESARTAN, CIPROFLOXACIN, COPROFLOXACIN, DROTAVERINE, EPINEPHRINE, FLUTICASONE PROPIONATE, FORMOTEROL FUMARATE, FURAZIDIN, FUROSEMIDE, GLIMEPIRIDE, HYDROCORTISONE HEMISUCCINATE, HYDROXYZINE, INSULIN HUMAN, LOSARTAN, MAGNESIUM SUBCARBONATE, METFORMIN HYDROCHLORIDE, METHYLPREDNISOLONE HEMISUCCINATE, NADROPARINE, PANTOPRAZOLE, POTASSIUM CHLORIDE, PREDNISOLONE SODIUM TETREHYDROPHTALATE, PREDNISONE, SALBUTAMOL, SIMETICONE, THEOPHYLLINE
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Chronic obstructive pulmonary disease
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. SEVERE/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 02SEP2008 (138) - 29SEP2008 (165)
Duration of AE	1. 28
Dose on AE onset	1. 20 mg
Dose status on AE onset	1. .
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 220014004

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/220014004/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/74/WHITE/ITALY/YES
Medical history	Chronic obstructive pulmonary disease, Cardiac failure, Hypertension
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ACETILCISTEINA, ALDACTONE [CONTAINS ONLY SPIRONOLACTONE.], AMINOFILLINA, AMIODAR, BECLOMETASONE, CEFTRIAXONE, CIPROFLOXACINA, CORDARONE, COTRIMOSSAZOLO, DEPONIT, DIGOSIN, FLUCONAZOLE, FUROSEMIDE, LANOXIN, LASITONE, LASIX, METILPREDNISOLONE, METOCLOPRAMIDE, NITROGLICERINA, OSSITROPIO, OXIGEN THERAPY, PANTORC, PARACETAMOLO, PERINDOPRIL, POTASSIU CANRENOATO, PREDNISONE, SERETIDE, SPIRIVA, TORADIUR, VANCOMICINA, ZITROMAX
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Oedema peripheral 2. Oedema peripheral 3. Chronic obstructive pulmonary disease 4. Influenza 5. Influenza 6. Diarrhoea 7. Cardiac arrest
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES 2. MODERATE/NO/NO/YES 3. MODERATE/NO/YES/YES 4. MILD/NO/NO/YES 5. MILD/NO/NO/YES 6. MODERATE/NO/NO/YES 7. SEVERE/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 02APR2008 (27) - 04APR2008 (29) 2. 27APR2008 (52) - --------- (.) 3. 20JUN2008 (106) - 05JUL2008 (121) 4. 01OCT2008 (209) - 04OCT2008 (212) 5. 20OCT2008 (228) - 21OCT2008 (229) 6. 02DEC2008 (271) - 03DEC2008 (272) 7. 03DEC2008 (272) - 03DEC2008 (272)
Duration of AE	1. 3 2. . 3. 16 4. 4 5. 2 6. 2 7. 1
Dose on AE onset	1. 20 mg 2. 20 mg 3. 20 mg 4. 20 mg 5. 20 mg 6. 20 mg

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 220014004

Parameter	Value
	7. 20 mg
Dose status on AE onset	1. .
	2. .
	3. .
	4. .
	5. .
	6. .
	7. .
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY
	2. REMEDIAL DRUG THERAPY
	3. REMEDIAL DRUG THERAPY
	4. REMEDIAL DRUG THERAPY
	5. REMEDIAL DRUG THERAPY
	6. NONE
	7. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. UNCHANGED
	3. RESOLVED
	4. RESOLVED
	5. RESOLVED
	6. RESOLVED
	7. DEATH

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 220014018

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/220014018/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/74/WHITE/ITALY/YES
Medical history	Diverticulum intestinal, Diabetes mellitus, Hypercholesterolaemia, Parkinsonism, Benign prostatic hyperplasia, Asthenia, Hyperhomocysteinaemia, Myocardial ischaemia, Cholecystitis, Embolism venous
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	AXAGAN, ZARIVIZ
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Asthenia 2. Pyrexia
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/YES 2. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 25MAR2009 (70) - 06APR2009 (82) 2. 25MAR2009 (70) - 03APR2009 (79)
Duration of AE	1. 13 2. 10
Dose on AE onset	1. 2.
Dose status on AE onset	1. 2.
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY 2. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 220044002

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/220044002/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/80/WHITE/ITALY/YES
Medical history	Hypertension, Urosepsis, Cholelithiasis, Vascular encephalopathy
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Intestinal obstruction
	2. Inguinal hernia
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. SEVERE/NO/YES/YES
	2. MODERATE/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 12JUN2008 (24) - 16JUN2008 (28)
	2. 12JUN2008 (24) - 16JUN2008 (28)
Duration of AE	1. 5
	2. 5
Dose on AE onset	1. 20 mg
	2. 20 mg
Dose status on AE onset	1. .
	2. .
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY
	2. NONE
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 220065006

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/220065006/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/79/WHITE/ITALY/YES
Medical history	Hypertension, Rheumatoid arthritis, Menopausal symptoms
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	MEDROL, METHOTREXATE, NALAPRES, VASCOMAN
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Rheumatoid arthritis
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 18MAR2008 (2) - 07APR2008 (22)
Duration of AE	1. 21
Dose on AE onset	1. 20 mg
Dose status on AE onset	1. .
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY
Outcome of event	1. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 220065008

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/220065008/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/84/WHITE/ITALY/YES
Medical history	Asthma, Hypertension, Parkinson's disease
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	BLOPRESS, BUDESONIDE, EOLUS, LASIX, LEVODOPA+CARBIDOPA (SINEMET)
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Abdominal pain
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. SEVERE/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 08JUL2008 (98) - 16JUL2008 (106)
Duration of AE	1. 9
Dose on AE onset	1.
Dose status on AE onset	1.
Action taken	1. NONE
Outcome of event	1. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 220133007

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/220133007/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/68/WHITE/ITALY/YES
Medical history	Crohn's disease
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ALBUMINE, CIPROFLOXACINE, COLIFAGINE, GLUCOSE, KETOPROFEN, METHYLPREDNISOLONE, METRONIDAZOLE, PARENTERAL NUTRITION, RANITIDINE, SPORANOX
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Gastroenteritis 2. Arthritis 3. Gastroenteritis
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MODERATE/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 01SEP2008 (113) - 09SEP2008 (121) 2. 04SEP2008 (116) - 06SEP2008 (118) 3. 11SEP2008 (123) - 24SEP2008 (136)
Duration of AE	1. 9 2. 3 3. 14
Dose on AE onset	1. 20 mg 2. 20 mg 3. 20 mg
Dose status on AE onset	1. I 2. . 3. I
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED 2. REMEDIAL DRUG THERAPY 3. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED 3. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 220135005

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/220135005/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/47/WHITE/ITALY/YES
Medical history	Hypertension
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Pneumonia
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 27AUG2008 (210) - 13SEP2008 (227)
Duration of AE	1. 18
Dose on AE onset	1. 20 mg
Dose status on AE onset	1. F
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 240075005

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/240075005/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/40/WHITE/SPAIN/YES
Medical history	Fatty liver alcoholic, Epilepsy, Insomnia, Alcoholism, Thyroidectomy, Ligament rupture
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANTABUS, BENADON, LUMINAL 0.1G, NOCTAMID 2MG
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Aspartate aminotransferase increased 2. Alanine aminotransferase increased 3. Aspartate aminotransferase increased 4. Joint sprain 5. Alanine aminotransferase increased 6. Epilepsy 7. Bilirubin conjugated increased 8. Alanine aminotransferase increased
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/NO 2. MODERATE/NO/NO/NO 3. MODERATE/NO/NO/YES 4. MILD/NO/NO/YES 5. MILD/NO/NO/YES 6. MILD/NO/YES/YES 7. MILD/NO/NO/YES 8. MODERATE/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 21APR2008 (1) - 05MAY2008 (15) 2. 21APR2008 (1) - 14MAY2008 (24) 3. 05MAY2008 (15) - --------- (.) 4. 13MAY2008 (23) - 25MAY2008 (35) 5. 14MAY2008 (24) - 17JUN2008 (58) 6. 16JUN2008 (57) - 17JUN2008 (58) 7. 17JUN2008 (58) - --------- (.) 8. 17JUN2008 (58) - --------- (.)
Duration of AE	1. 15 2. 24 3. . 4. 13 5. 35 6. 2 7. . 8. .
Dose on AE onset	1. 2. 3. 4. 5. 6. 7.

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 240075005

Parameter	Value
	8.
Dose status on AE onset	1.
	2.
	3.
	4.
	5.
	6.
	7.
	8.
Action taken	1. NONE
	2. NONE
	3. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY
	4. NONE
	5. NONE
	6. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY,REMEDIAL DRUG THERAPY
	7. NONE
	8. NONE
Outcome of event	1. WORSENED
	2. WORSENED
	3. INSUFFICIENT FOLLOW-UP
	4. RESOLVED
	5. IMPROVED
	6. RESOLVED
	7. INSUFFICIENT FOLLOW-UP
	8. INSUFFICIENT FOLLOW-UP

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 240075006

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/240075006/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/67/WHITE/SPAIN/YES
Medical history	Cholecystectomy, Menopause, Depression, Duodenal ulcer, Hypertension, Hypertensive heart disease, Venous insufficiency
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	MASTICAL D, OMEPRAZOL, PROZAC, REGULATEN PLUS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Costochondritis 2. Bronchial hyperreactivity 3. Gastritis erosive 4. Costochondritis
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. SEVERE/NO/YES/NO 2. MILD/NO/NO/NO 3. MILD/NO/NO/NO 4. MILD/NO/NO/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 03NOV2008 (186) - 13NOV2008 (196) 2. 03NOV2008 (186) - --------- (.) 3. 03NOV2008 (186) - --------- (.) 4. 13NOV2008 (196) - --------- (.)
Duration of AE	1. 11 2. . 3. . 4. .
Dose on AE onset	1. 2. 3. 4.
Dose status on AE onset	1. 2. 3. 4.
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY 2. REMEDIAL DRUG THERAPY 3. REMEDIAL DRUG THERAPY 4. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. IMPROVED 2. UNCHANGED 3. UNCHANGED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 240075006

Parameter	Value
	4. UNCHANGED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 280083007

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/280083007/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/89/WHITE/BELGIUM/YES
Medical history	Hiatus hernia, Hypertension, Hyperuricaemia, Prostatic adenoma, Renal failure, Lung infection, Varicose vein operation
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	AMOXYCILLINE, AUGMENTIN, DAFALGAN, DUOVENT, LASIX, LORMETAZEPAM
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Insomnia 2. Pain in extremity 3. Excoriation 4. Erysipelas 5. Pneumonia 6. Hypokalaemia
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. MILD/NO/NO/YES 5. SEVERE/NO/YES/YES 6. MODERATE/NO/NO/NO
Start/stop date of event with relative date	1. --AUG2008 (.) - --------- (.) 2. 21AUG2008 (27) - --------- (.) 3. 15OCT2008 (82) - 30OCT2008 (97) 4. 21NOV2008 (119) - 04DEC2008 (132) 5. 16JAN2009 (175) - 02MAR2009 (220) 6. 08FEB2009 (198) - --------- (.)
Duration of AE	1. . 2. . 3. 16 4. 14 5. 46 6. .
Dose on AE onset	1. 2. 20 mg 3. 20 mg 4. 20 mg 5. 20 mg 6. 20 mg
Dose status on AE onset	1. 2. . 3. . 4. . 5. . 6. F
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY 2. REMEDIAL DRUG THERAPY

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 280083007

Parameter	Value
	3. NONE
	4. REMEDIAL DRUG THERAPY
	5. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY,REMEDIAL DRUG THERAPY
	6. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. UNCHANGED
	2. UNCHANGED
	3. RESOLVED
	4. RESOLVED
	5. RESOLVED
	6. IMPROVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 300073177

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/300073177/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/51/WHITE/NETHERLANDS/YES
Medical history	Anaemia macrocytic, Hypokalaemia, Joint sprain, Thrombocythaemia, Meniscus removal
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ASCAL, PARACETAMOL
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Hypertension
	2. Pain in extremity
	3. Ischaemic stroke
	4. Eczema
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES
	2. MILD/NO/NO/YES
	3. SEVERE/NO/YES/YES
	4. MILD/NO/NO/NO
Start/stop date of event with relative date	1. --APR2009 (.) - --------- (.)
	2. 26JAN2009 (5) - 19MAY2009 (118)
	3. 18APR2009 (87) - 28APR2009 (97)
	4. 14MAY2009 (113) - --------- (.)
Duration of AE	1. .
	2. 114
	3. 11
	4. .
Dose on AE onset	1.
	2.
	3.
	4.
Dose status on AE onset	1.
	2.
	3.
	4.
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY
	2. REMEDIAL DRUG THERAPY
	3. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY,REMEDIAL DRUG THERAPY
	4. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. IMPROVED
	2. RESOLVED
	3. RESOLVED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 300073177

Parameter	Value
	4. IMPROVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 300074009

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/300074009/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/48/WHITE/NETHERLANDS/YES
Medical history	Varicose vein operation
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	FRAXIPARINE, PARACETAMOL
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Appendicitis 2. Appendicectomy 3. Postoperative abscess 4. Abdominal abscess
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. SEVERE/NO/YES/YES 2. MODERATE/NO/YES/YES 3. MODERATE/NO/YES/YES 4. MODERATE/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 14MAY2008 (161) - 17MAY2008 (164) 2. 15MAY2008 (162) - 15MAY2008 (162) 3. 18MAY2008 (165) - 20MAY2008 (167) 4. 27MAY2008 (174) - 31MAY2008 (178)
Duration of AE	1. 4 2. 1 3. 3 4. 5
Dose on AE onset	1. 20 mg 2. 20 mg 3. 20 mg 4. 20 mg
Dose status on AE onset	1. . 2. I 3. I 4. I
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED 2. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED 3. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,OTHER 4. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED 3. RESOLVED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 300074009

Parameter	Value
	4. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 300075001

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/300075001/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/29/WHITE/NETHERLANDS/YES
Medical history	Alcohol abuse, Anxiety, Neuropathy peripheral, Peripheral vascular disorder, Adnexa uteri cyst, Adnexa uteri cyst, Infected cyst
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	OXAZEPAM, VITAMIN B COMPLEX
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Drug exposure during pregnancy 2. Haematoma 3. Influenza
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. SEVERE/NO/YES/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MODERATE/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. --APR2008 (.) - 20DEC2008 (430) 2. 21OCT2007 (4) - 26OCT2007 (9) 3. 29OCT2007 (12) - --NOV2007 (.)
Duration of AE	1. . 2. 6 3. .
Dose on AE onset	1. 2. 3.
Dose status on AE onset	1. 2. 3.
Action taken	1. NONE 2. NONE 3. NONE
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED 3. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 340014011

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/340014011/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/74/WHITE/SWEDEN/YES
Medical history	Lower limb fracture, Varicose vein
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	KÅVEPENIN
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Tooth infection
	2. Humerus fracture
	3. Humerus fracture
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/NO/YES
	2. SEVERE/NO/YES/NO
	3. MODERATE/NO/NO/NO
Start/stop date of event with relative date	1. --FEB2009 (.) - 18FEB2009 (21)
	2. 14JUL2009 (167) - 21JUL2009 (174)
	3. 22JUL2009 (175) - --------- (.)
Duration of AE	1. .
	2. 8
	3. .
Dose on AE onset	1.
	2.
	3.
Dose status on AE onset	1.
	2.
	3.
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY
	2. REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
	3. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. IMPROVED
	3. UNCHANGED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 340015017

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/340015017/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/74/WHITE/SWEDEN/YES
Medical history	Emphysema, Hiatus hernia, Osteoarthritis, Osteoarthritis, Postmenopause
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ACETYLCYSTEIN, BACTRIM, CIPROFLOXACIN, DOXYFERM, DUROFERON, EUSAPRIM FORTE, IBUMETIN, NEBCINA, OMEPRAZOL, PANODIL, SPIRIVA
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Iron deficiency 2. Bronchitis 3. Urinary tract infection 4. Urinary tract infection 5. Arthralgia
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/NO/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. MODERATE/NO/YES/YES 5. MODERATE/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 26JUN2008 (53) - 05AUG2008 (93) 2. 05JAN2009 (246) - 14JAN2009 (255) 3. 21JAN2009 (262) - 24JAN2009 (265) 4. 24JAN2009 (265) - 27JAN2009 (268) 5. 14APR2009 (345) - --------- (.)
Duration of AE	1. 41 2. 10 3. 4 4. 4 5. .
Dose on AE onset	1. 2. 3. 4. 5.
Dose status on AE onset	1. 2. 3. 4. 5.
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER 2. REMEDIAL DRUG THERAPY 3. REMEDIAL DRUG THERAPY 4. REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER 5. OTHER
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED 3. WORSENED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 340015017

Parameter	Value
	4. RESOLVED
	5. UNCHANGED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 340015021

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/340015021/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/70/WHITE/SWEDEN/YES
Medical history	Asthma, Chronic obstructive pulmonary disease, Diaphragmatic hernia, Gastritis
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ACETYLCYSTEIN, AMIMOX, BRICANYL, COMBIVENT, DOXYFERM, LEPHETON, OMEPRAZOL, PREDNISOLON, PULMICORT
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Cough 2. Bronchitis 3. Chronic obstructive pulmonary disease 4. Chronic obstructive pulmonary disease
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/YES/NO/YES 2. MODERATE/NO/NO/YES 3. MODERATE/NO/YES/YES 4. MODERATE/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. --NOV2008 (.) - 16FEB2009 (252) 2. 13DEC2008 (187) - 13JAN2009 (218) 3. 18DEC2008 (192) - 22DEC2008 (196) 4. 03JAN2009 (208) - 04JAN2009 (209)
Duration of AE	1. . 2. 32 3. 5 4. 2
Dose on AE onset	1. 2. 20 mg 3. 20 mg 4. 20 mg
Dose status on AE onset	1. 2. . 3. . 4. .
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY 2. REMEDIAL DRUG THERAPY 3. REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER 4. REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED 3. RESOLVED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 340015021

Parameter	Value
	4. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 340045004

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/340045004/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/70/WHITE/SWEDEN/YES
Medical history	Asthma, Coronary artery disease, Gastrooesophageal reflux disease, Inguinal hernia repair
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ATENOLOL, ATROPIN, EFEDRIN, HIRUDOID OINTMENT, KETOGAN, KLEXANE, OMEPRAZOL, PROPFOL, REMEFENTANIL, ROBINUL, SERETIDE, STILNOCT, VOLTAREN OINTMENT
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Pain in extremity 2. Bradycardia 3. Thrombophlebitis
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/NO/YES 2. SEVERE/NO/YES/YES 3. MODERATE/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 29SEP2008 (22) - 15OCT2008 (38) 2. 30OCT2008 (53) - 31OCT2008 (54) 3. 05NOV2008 (59) - --------- (.)
Duration of AE	1. 17 2. 2 3. .
Dose on AE onset	1. 2. 3.
Dose status on AE onset	1. 2. 3.
Action taken	1. OTHER 2. REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER 3. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED 3. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 340055002

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/340055002/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/56/WHITE/SWEDEN/YES
Medical history	Gastritis, Irritable bowel syndrome, Meningitis, Skull fractured base, Thrombophlebitis, Osteoarthritis
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	CHAMPIX, DIMOR, INOLAXOL, KYTRIL, OMEPRAZOL, SAROTEN, TRADOLAN
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Chest pain 2. Chest pain 3. Abdominal pain upper
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/NO 2. MODERATE/NO/YES/YES 3. MODERATE/YES/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 26JUN2007 (-2) - 26JUN2007 (-2) 2. 07AUG2007 (40) - 08AUG2007 (41) 3. 22NOV2007 (147) - 29NOV2007 (154)
Duration of AE	1. 1 2. 2 3. 8
Dose on AE onset	1. 2. 20 mg 3. 20 mg
Dose status on AE onset	1. 2. . 3. .
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER 2. OTHER 3. REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED 3. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

被験者番号	因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解
11899-340055002[1)]	ABDOMINAL PAIN BELOW RIGHT RIB-ARCUS（PT：上腹部痛） 治験担当医はリバーロキサバンと報告事象との関連性があると判断した。弊社は、合併症（慢性胃炎、狭心症疑い）によるものであり、リバーロキサバンとの因果関係は否定できると考える。

因果関係判定に関して、治験担当医師、Bayer HealthCare 社及びバイエル薬品の見解が異なるパターンを被験者番号 の右上に以下の番号を付与した。
1）治験担当医師が「関連あり」、Bayer HealthCare 社及びバイエル薬品（両者を弊社とする）が「関連なし」の場合
2）治験担当医師が「関連なし」、Bayer HealthCare 社及びバイエル薬品（両者を弊社とする）が「関連あり」の場合
3）治験担当医師及びバイエル薬品（弊社）が「関連あり」、Bayer HealthCare 社（ドイツ安全性部門）が「関連なし」の場合

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 340055009

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/340055009/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/76/WHITE/SWEDEN/YES
Medical history	Glaucoma, Hyperlipidaemia, Hypertension, Knee arthroplasty, Myocardial infarction, Osteoarthritis, Coronary artery disease
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	COZAAR COMP, EZETROL, FRAGMIN, IMDUR, NORVASC, SELOKEN, WARAN, XALATAN
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Thirst 2. Chest pain 3. Chest pain 4. Chest pain
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/YES/NO/YES 2. MODERATE/NO/NO/YES 3. MODERATE/NO/YES/NO 4. MODERATE/NO/NO/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 01NOV2007 (21) - --------- (.) 2. 24NOV2007 (44) - 03DEC2007 (53) 3. 03DEC2007 (53) - 04DEC2007 (54) 4. 05DEC2007 (55) - --------- (.)
Duration of AE	1. . 2. 10 3. 2 4. .
Dose on AE onset	1. 2. 3. 4.
Dose status on AE onset	1. 2. 3. 4.
Action taken	1. OTHER 2. NONE 3. OTHER 4. NONE
Outcome of event	1. UNCHANGED 2. WORSENED 3. IMPROVED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 340055009

Parameter	Value
	4. UNCHANGED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 340055014

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/340055014/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/88/WHITE/SWEDEN/YES
Medical history	Prostatic specific antigen increased, Liver function test abnormal, Osteoarthritis
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ARTROX, KÅVEPENIN, ZINACEF
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Skull fracture
	2. Ear haemorrhage
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/YES
	2. MODERATE/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 23MAR2008 (123) - 07APR2008 (138)
	2. 23MAR2008 (123) - 23MAR2008 (123)
Duration of AE	1. 16
	2. 1
Dose on AE onset	1. 20 mg
	2. 20 mg
Dose status on AE onset	1. .
	2. .
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
	2. OTHER
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 340055018

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/340055018/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/80/WHITE/SWEDEN/YES
Medical history	
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	DUROFERON, FRAGMIN, KETOGAN, PAMOL, PERFALGAN, TAZOCIN, VOLTAREN
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Dizziness
	2. Cholecystitis
	3. Anaemia
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES
	2. SEVERE/NO/YES/YES
	3. MODERATE/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. --JUN2008 (.) - --------- (.)
	2. 12OCT2008 (278) - 17OCT2008 (283)
	3. 17OCT2008 (283) - 14JAN2009 (372)
Duration of AE	1. .
	2. 6
	3. 90
Dose on AE onset	1.
	2.
	3.
Dose status on AE onset	1.
	2.
	3.
Action taken	1. OTHER
	2. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
	3. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. INSUFFICIENT FOLLOW-UP
	2. RESOLVED
	3. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 340055027

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/340055027/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/70/WHITE/SWEDEN/YES
Medical history	Anxiety, Depression, Diarrhoea, Hiatus hernia, Osteoporosis, Abdominal pain upper, Urinary incontinence, Gallbladder operation
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	CALCICHEW D3, COCILLANA ETYFIN, DETRUSITOL, EFFEXOR DEPOT, EUSAPRIM, FOSAMAX, FRAGMIN, FUROSEMID, GAVISCON, IMODIUM [LOPERMIDE ALONE], KETOGAN, LOPERAMID, NICOTINE SLOW RELEASE PATCH, OMEPREZOL, ONDANSETRON, PAMOL, PERFALGAN, PRIMPERAN, SPASMOFEN, TAZOCIN, TEMESTA, TRADOLAN RET, TRAMADOL, ZOPIKLON
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Intestinal gangrene 2. Intestinal gangrene 3. Cough 4. Back pain
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/NO/YES 2. SEVERE/NO/YES/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 30APR2008 (50) - 04MAY2008 (54) 2. 04MAY2008 (54) - 20MAY2008 (70) 3. 15MAY2008 (65) - 19MAY2008 (69) 4. 06OCT2008 (209) - --------- (.)
Duration of AE	1. 5 2. 17 3. 5 4. .
Dose on AE onset	1. 2. 3. 4.
Dose status on AE onset	1. 2. 3. 4.
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY 2. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER 3. REMEDIAL DRUG THERAPY 4. NONE
Outcome of event	1. WORSENED 2. RESOLVED 3. RESOLVED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 340055027

Parameter	Value
	4. INSUFFICIENT FOLLOW-UP

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 340055035

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/340055035/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/84/WHITE/SWEDEN/YES
Medical history	Angina pectoris, Osteoarthritis, Cholecystectomy, Gout, Hypothyroidism, Polymyalgia rheumatica, Colectomy, Oophorectomy
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ALENDRONAT, ALLOPURINOL, BETOLVEX, FRAGMIN, GLUCOS 50 MG/ML, IMDUR, KETOGAN NOVUM 5 MG/ML, LEVAXIN, NITROLINGUAL, NOSKAPIN SUSP 2,5 MG/ML, OMEPRAZOL, ONDANSETRON, PANODIL, PREDNISOLON, RINGER-ACETAT, SELOKEN ZOC, TROMBYL, TZAZOCIN, ZOPLIKON
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Haematoma 2. Malaise 3. Dizziness 4. Oesophageal neoplasm 5. Abdominal pain 6. Nausea 7. Abdominal infection 8. Cough
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/YES/NO/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. MODERATE/NO/YES/YES 5. MODERATE/NO/YES/YES 6. MILD/NO/NO/YES 7. MODERATE/NO/NO/YES 8. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 15FEB2009 (28) - --APR2009 (.) 2. 17APR2009 (89) - 19APR2009 (91) 3. 17APR2009 (89) - --MAY2009 (.) 4. 22JUN2009 (155) - --------- (.) 5. 24JUN2009 (157) - 29JUN2009 (162) 6. 24JUN2009 (157) - 26JUN2009 (159) 7. 24JUN2009 (157) - 29JUN2009 (162) 8. 27JUN2009 (160) - 28JUN2009 (161)
Duration of AE	1. . 2. 3 3. . 4. . 5. 6 6. 3 7. 6 8. 2
Dose on AE onset	1. 20 mg 2. 20 mg 3. 20 mg

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 340055035

Parameter	Value
	4. 20 mg
	5. 20 mg
	6. 20 mg
	7. 20 mg
	8. 20 mg
Dose status on AE onset	1. .
	2. .
	3. .
	4. I
	5. I
	6. I
	7. I
	8. I
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,OTHER
	2. NONE
	3. NONE
	4. NONE
	5. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
	6. REMEDIAL DRUG THERAPY
	7. REMEDIAL DRUG THERAPY
	8. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. RESOLVED
	3. RESOLVED
	4. UNCHANGED
	5. RESOLVED
	6. RESOLVED
	7. RESOLVED
	8. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 360045005

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/360045005/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/49/WHITE/NORWAY/YES
Medical history	Seasonal allergy, Allergy to plants
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	FRAGMIN, LIVOSTIN, LORATADIN, SPES ALLERG EYE DROP [INGREDIENTS: ANTAZOLIN.CHLORID]
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Anxiety
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 28JUL2008 (6) - 28JUL2008 (6)
Duration of AE	1. 1
Dose on AE onset	1.
Dose status on AE onset	1.
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 360045007

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/360045007/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/50/WHITE/NORWAY/YES
Medical history	Strabismus, Multiple sclerosis, Subdural haematoma, Urinary tract infection
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	BAKLOFEN, C VITAMIN, DETRUSITOL, FRAGMIN, REVIA, SELEXID, TRIMETOPRIM
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Dyspnoea 2. Bladder calculus removal 3. Haematuria
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES 2. MODERATE/NO/YES/YES 3. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. --MAR2009 (.) - --JUN2009 (.) 2. 15DEC2008 (33) - 17DEC2008 (35) 3. 15DEC2008 (33) - --JAN2009 (.)
Duration of AE	1. . 2. 3 3. .
Dose on AE onset	1. 2. 20 mg 3. 20 mg
Dose status on AE onset	1. 2. I 3. I
Action taken	1. NONE 2. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY 3. NONE
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED 3. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 370024006

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/370024006/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/64/WHITE/SOUTH AFRICA/YES
Medical history	Gout, Hip fracture, Hip fracture, Peptic ulcer
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Melaena 2. Adenocarcinoma
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/YES/YES/YES 2. MODERATE/NO/YES/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 01DEC2008 (15) - 04DEC2008 (18) 2. 22DEC2008 (36) - 14JAN2009 (59)
Duration of AE	1. 4 2. 24
Dose on AE onset	1. 20 mg 2. 20 mg
Dose status on AE onset	1. F 2. F
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY,REMEDIAL DRUG THERAPY 2. REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 370054025

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/370054025/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/86/WHITE/SOUTH AFRICA/YES
Medical history	Depression, Hypertension, Hysterectomy, Insomnia, Myocardial ischaemia, Osteoporosis, Renal failure
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ENOXAPARIN, PARECOXIB, PREGABALIN, TRAMADOL HCI, ZOLPIDEM TARTRATE
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Pain in extremity
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 03JUL2009 (106) - --------- (.)
Duration of AE	1. .
Dose on AE onset	1. 20 mg
Dose status on AE onset	1. .
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. INSUFFICIENT FOLLOW-UP

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 370065008

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/370065008/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/52/BLACK/SOUTH AFRICA/YES
Medical history	Gastrooesophageal reflux disease, HIV test positive, Hypertension, Postmenopause, Extrapulmonary tuberculosis
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ALDACTONE [SPIRONOLACTONE IS THE INGREDIENT], BACTRIM, CARVEDIOL, LOSEC, PHARMAPRESS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Stevens-Johnson syndrome
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. SEVERE/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 28FEB2009 (79) - 13MAR2009 (92)
Duration of AE	1. 14
Dose on AE onset	1.
Dose status on AE onset	1.
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY,REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 370073006

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/370073006/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/77/WHITE/SOUTH AFRICA/YES
Medical history	Appendicectomy, Basal cell carcinoma, Hypertension, Insomnia, Peptic ulcer, Type 2 diabetes mellitus, Dyslipidaemia
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	DORMONOCT
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Gastrointestinal haemorrhage 2. Gastrointestinal haemorrhage
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/YES 2. MODERATE/YES/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 29JAN2009 (2) - 08FEB2009 (12) 2. 19MAR2009 (51) - 21MAR2009 (53)
Duration of AE	1. 11 2. 3
Dose on AE onset	1. 20 mg 2. 20 mg
Dose status on AE onset	1. . 2. .
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED 2. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

被験者番号	因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解
11899-370073006[2)]	GASTROINTESTINAL BLEEDING（PT：胃腸出血） 治験担当医は、合併症（消化性潰瘍）によるものであり、否定できると判断した。弊社は、リバーロキサバン投与と報告事象発現との時間的関連性から、因果関係は否定できないと考える。

因果関係判定に関して、治験担当医師、Bayer HealthCare 社及びバイエル薬品の見解が異なるパターンを被験者番号 の右上に以下の番号を付与した。
1）治験担当医師が「関連あり」、Bayer HealthCare 社及びバイエル薬品（両者を弊社とする）が「関連なし」の場合
2）治験担当医師が「関連なし」、Bayer HealthCare 社及びバイエル薬品（両者を弊社とする）が「関連あり」の場合
3）治験担当医師及びバイエル薬品（弊社）が「関連あり」、Bayer HealthCare 社（ドイツ安全性部門）が「関連なし」の場合

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 370113002

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/370113002/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/78/WHITE/SOUTH AFRICA/YES
Medical history	Anaemia, Dementia, Femoral neck fracture, Hypertension, Insomnia, Arthralgia
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Colitis
	2. Rectal haemorrhage
	3. Rectal haemorrhage
	4. Large intestinal ulcer
	5. Oral candidiasis
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. SEVERE/NO/YES/NO
	2. SEVERE/NO/YES/NO
	3. SEVERE/NO/YES/NO
	4. SEVERE/NO/YES/NO
	5. MILD/NO/NO/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 09MAY2009 (201) - 24MAY2009 (216)
	2. 12MAY2009 (204) - 13MAY2009 (205)
	3. 14MAY2009 (206) - 15MAY2009 (207)
	4. 22MAY2009 (214) - 28MAY2009 (220)
	5. 22MAY2009 (214) - --------- (.)
Duration of AE	1. 16
	2. 2
	3. 2
	4. 7
	5. .
Dose on AE onset	1.
	2.
	3.
	4.
	5.
Dose status on AE onset	1.
	2.
	3.
	4.
	5.
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY
	2. REMEDIAL DRUG THERAPY
	3. REMEDIAL DRUG THERAPY
	4. REMEDIAL DRUG THERAPY
	5. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. RESOLVED
	3. RESOLVED
	4. RESOLVED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 370113002

Parameter	Value
	5. IMPROVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 370135001

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/370135001/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/55/WHITE/SOUTH AFRICA/YES
Medical history	Depression, Hyperlipidaemia, Arthralgia, Herpes zoster, Sinusitis, Sterilisation, Drug hypersensitivity
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ALCOHOL, AMMONIUM CHLORIDE, ASPAVOR, CALCIUM, CELESTAMINE, CILIFT, CRESTOR, EXPIGEN COMPONENT: SORBIMACROGOL LAURATE 300, IBUPROFEN, IMMUNE FORMULA 1 [CONTAINS BETA 1,3/1,6 GLUCAN, A POWERFUL IMMUNE-ENHANCING NUTR, KETEK, LANSOPRAZOLE, METRONIDAZOLE, MOMETASONE FUROATE MONOHYDRATE, MULTIVIT, NUTRIENTS, OMEGA 3, OMEGA 6, PARACETAMOL, PREDNISONE, PREGABALIN, PSEUDOEPHEDRINE HYDROCHLORIDE, REUTERI, VITAFORCE, ZELITREX
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Abdominal discomfort 2. Rhinitis 3. Rhinitis 4. Laryngitis 5. Hepatic enzyme increased 6. Hepatic enzyme increased 7. Sinusitis 8. Contusion 9. Tendonitis
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. MILD/NO/NO/YES 5. SEVERE/NO/YES/YES 6. MILD/NO/NO/YES 7. MILD/NO/NO/YES 8. MILD/NO/NO/YES 9. MILD/NO/NO/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 24JUL2008 (1) - 26JUL2008 (3) 2. 24JUL2008 (1) - 29JUL2008 (6) 3. 20SEP2008 (59) - 22SEP2008 (61) 4. 13DEC2008 (143) - 17DEC2008 (147) 5. 15DEC2008 (145) - 30DEC2008 (160) 6. 31DEC2008 (161) - --------- (.) 7. 16JAN2009 (177) - 15MAR2009 (235) 8. 14MAR2009 (234) - 16MAR2009 (236) 9. 18JUN2009 (330) - 18JUN2009 (330)
Duration of AE	1. 3 2. 6 3. 3 4. 5 5. 16 6. . 7. 59

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 370135001

Parameter	Value
	8. 3
	9. 1
Dose on AE onset	1. 20 mg
	2. 20 mg
	3. 20 mg
	4. 20 mg
	5. 20 mg
	6. 20 mg
	7. 20 mg
	8. 20 mg
	9. 20 mg
Dose status on AE onset	1. .
	2. .
	3. .
	4. .
	5. .
	6. .
	7. .
	8. .
	9. F
Action taken	1. NONE
	2. REMEDIAL DRUG THERAPY
	3. NONE
	4. REMEDIAL DRUG THERAPY
	5. NONE
	6. NONE
	7. REMEDIAL DRUG THERAPY
	8. NONE
	9. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. RESOLVED
	3. RESOLVED
	4. RESOLVED
	5. IMPROVED
	6. UNCHANGED
	7. RESOLVED
	8. RESOLVED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 370135001

Parameter	Value
	9. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 380043014

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/380043014/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/73/WHITE/CZECH REPUBLIC/YES
Medical history	Bronchitis chronic, Back pain, Dehydration, Hypertension, Muscle spasticity, Obesity, Osteoporosis, Varicose vein, Benign tumour excision, Venous insufficiency
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ACYLPYRIN, AKTIFERRIN CPS, BROMHEXIN, CEFZIL, DICLOFENAC AL RETARD, DIMEXOL, LACTULOSA, NOVALGIN, PARALEN, PARALEN TBL., TANATRIL
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Weight decreased 2. Nasopharyngitis 3. Nasopharyngitis 4. Hydronephrosis 5. Gastritis 6. Colon cancer 7. Respiratory tract infection 8. Cardiac failure
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/NO/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. SEVERE/NO/YES/YES 5. MODERATE/NO/NO/YES 6. SEVERE/NO/YES/YES 7. MODERATE/NO/NO/YES 8. SEVERE/NO/YES/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 02MAR2009 (96) - 05JUN2009 (191) 2. 09MAR2009 (103) - 22MAR2009 (116) 3. 05APR2009 (130) - 10APR2009 (135) 4. 22APR2009 (147) - 06MAY2009 (161) 5. 22APR2009 (147) - 05JUN2009 (191) 6. 24APR2009 (149) - --------- (.) 7. 07MAY2009 (162) - 05JUN2009 (191) 8. 05JUN2009 (191) - 05JUN2009 (191)
Duration of AE	1. 96 2. 14 3. 6 4. 15 5. 45 6. . 7. 30 8. 1
Dose on AE onset	1. 2. 3. 4. 5.

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 380043014

Parameter	Value
	6.
	7.
	8.
Dose status on AE onset	1.
	2.
	3.
	4.
	5.
	6.
	7.
	8.
Action taken	1. NONE
	2. REMEDIAL DRUG THERAPY
	3. REMEDIAL DRUG THERAPY
	4. OTHER
	5. OTHER
	6. OTHER
	7. REMEDIAL DRUG THERAPY
	8. NONE
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. RESOLVED
	3. RESOLVED
	4. RESOLVED
	5. RESOLVED
	6. UNCHANGED
	7. RESOLVED
	8. DEATH

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 380044007

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/380044007/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/32/WHITE/CZECH REPUBLIC/YES
Medical history	Anaemia, Asthma, Hypertension, Obesity
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	CLEXANE, ERYFLUID SOL., FRAMYKOIN DRM. UNG., SORBIFER DURULES
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Acne 2. Arthralgia 3. Venous insufficiency 4. Metrorrhagia
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/YES/NO/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. MODERATE/YES/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 26MAY2008 (21) - --------- (.) 2. 01JUN2008 (27) - 03JUN2008 (29) 3. 23JUL2008 (79) - --------- (.) 4. 08SEP2008 (126) - 13SEP2008 (131)
Duration of AE	1. . 2. 3 3. . 4. 6
Dose on AE onset	1. 20 mg 2. 20 mg 3. 20 mg 4. 20 mg
Dose status on AE onset	1. . 2. . 3. . 4. .
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY 2. NONE 3. OTHER 4. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
Outcome of event	1. UNCHANGED 2. RESOLVED 3. UNCHANGED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 380044007

Parameter	Value
	4. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 380073008

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/380073008/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/85/WHITE/CZECH REPUBLIC/YES
Medical history	Alopecia, Cerebral arteriosclerosis, Diabetes mellitus, Diverticulitis, Hypercholesterolaemia, Hypertension, Insomnia, Lymphadenopathy mediastinal, Osteoporosis, Pleurisy, Cerebrovascular accident, Renal failure chronic, Postmenopause, Musculoskeletal pain
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ATROVENT, CEFTAX, CLEXANE, ISOPTIN 240 SR, MUCOSOLVAN, SOLU-MEDROL, SYNTOPHYLLIN
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Bronchitis 2. Respiratory failure
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/YES 2. MODERATE/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 26JAN2009 (159) - 01FEB2009 (165) 2. 26JAN2009 (159) - 01FEB2009 (165)
Duration of AE	1. 7 2. 7
Dose on AE onset	1. 2.
Dose status on AE onset	1. 2.
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY 2. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 380074005

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/380074005/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/64/WHITE/CZECH REPUBLIC/YES
Medical history	Diabetes mellitus, Hyperlipidaemia, Hypertension, Varicose vein operation, Venous insufficiency
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ACID ACETYLOSALICYLICUM, AMLODIPIN, BETALOC, BETALOC SR 200, CLEXANE, DIAPREL MR, HEPARIN, LEKOPTIN, TRIMECAIN 1%, TRITACE
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Supraventricular tachycardia 2. Hypertension
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/YES 2. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 06FEB2009 (207) - 06FEB2009 (207) 2. 06FEB2009 (207) - 06FEB2009 (207)
Duration of AE	1. 1 2. 1
Dose on AE onset	1. 2.
Dose status on AE onset	1. 2.
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY 2. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 380085004

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/380085004/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/70/WHITE/CZECH REPUBLIC/YES
Medical history	Cholecystectomy, Depression, Diabetes mellitus, Obstructive airways disorder, Epilepsy, Gastrooesophageal reflux disease, Hypercholesterolaemia, Hypertension, Hyperthyroidism, Hyperuricaemia, Hypothyroidism, Osteoporosis, Haemorrhagic stroke, Haemorrhagic stroke, Gastrectomy, Thoracic vertebral fracture, Osteosynthesis, Myocardial ischaemia, Diabetic nephropathy, Thyroidectomy, Varicose vein operation, Varicose vein operation
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ACC LONG, AFONIUM SR, ALENDRONATE, AUGMENTIN, BERODUAL, CALCICHEW, CORVATON, DIFLUKAN, EPILAN [PHENYTOIN], EUTHYROX, FURON, GLURENORM, HELICID, HYPNOGEN, ISO KET SPRAY, KALNORMIN, MILURIT, MODURETIC, MONO-MACK DEP, OFLOXIN, PREDUCTAL, PRESID [FELODIPINE], PROTHAZIN, SECTRAL, SERTRALIN, SIMVACARD
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Candidiasis 2. Hypokalaemia 3. Bronchitis 4. Gastritis
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MILD/NO/YES/YES 4. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. --MAR2009 (.) - --------- (.) 2. --MAR2009 (.) - --------- (.) 3. 05MAR2009 (48) - 12MAR2009 (55) 4. 12MAR2009 (55) - 29MAR2009 (72)
Duration of AE	1. . 2. . 3. 8 4. 18
Dose on AE onset	1. 2. 3. 4.
Dose status on AE onset	1. 2. 3. 4.
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY 2. REMEDIAL DRUG THERAPY 3. REMEDIAL DRUG THERAPY 4. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. UNCHANGED 2. IMPROVED 3. RESOLVED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 380085004

Parameter	Value
	4. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 380085010

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/380085010/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/64/WHITE/CZECH REPUBLIC/YES
Medical history	Cholecystectomy, Chronic obstructive pulmonary disease, Glucose tolerance impaired, Hyperlipidaemia, Hypertension, Nasal polypectomy, Atrial fibrillation
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ACC LONG, ATROVENT, CEREX, CITALEC, CLEXANE, CONCOR, CORDARONE, DIAZEPAM, EBRANTIL, EGILOK, EUPHYLLIN [THEOPHYLLIN], FORMANO, FUROSEMID, HELICID, HEPARIN, HIPRES, HYDROCHLOROTHIAZIDE + AMILORIDE, ISOKET, LESCOL, MAGNESIUM, MIFLONID, MISTABRON, MORPHIN, PRESTARIUM, SOLUMEDROL, SYNTHOPHYLLIN, SYNTHOPHYLLINE, TENAXUM, WARFARIN
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Dyspnoea 2. Depression 3. Bronchospasm 4. Dyspnoea 5. Hypertension 6. Acute pulmonary oedema 7. Dyspnoea 8. Pulmonary hypertension
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MODERATE/NO/YES/YES 4. MODERATE/NO/YES/YES 5. SEVERE/NO/YES/YES 6. SEVERE/NO/YES/YES 7. MODERATE/NO/YES/YES 8. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 23MAR2009 (7) - 26MAR2009 (10) 2. 23MAR2009 (7) - --------- (.) 3. 23MAR2009 (7) - 26MAR2009 (10) 4. 18APR2009 (33) - 23APR2009 (38) 5. 02MAY2009 (47) - 04MAY2009 (49) 6. 02MAY2009 (47) - 04MAY2009 (49) 7. 08MAY2009 (53) - 13MAY2009 (58) 8. 01JUN2009 (77) - --------- (.)
Duration of AE	1. 4 2. . 3. 4 4. 6 5. 3 6. 3 7. 6 8. .
Dose on AE onset	1. 20 mg 2. 20 mg

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 380085010

Parameter	Value
	3. 20 mg
	4. 20 mg
	5. 20 mg
	6. 20 mg
	7. 20 mg
	8. 20 mg
Dose status on AE onset	1. I
	2. I
	3. I
	4. .
	5. .
	6. .
	7. .
	8. .
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY
	2. REMEDIAL DRUG THERAPY
	3. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY
	4. REMEDIAL DRUG THERAPY
	5. REMEDIAL DRUG THERAPY
	6. REMEDIAL DRUG THERAPY
	7. REMEDIAL DRUG THERAPY
	8. NONE
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. IMPROVED
	3. RESOLVED
	4. RESOLVED
	5. RESOLVED
	6. RESOLVED
	7. RESOLVED
	8. UNCHANGED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 390014003

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/390014003/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/57/WHITE/ISRAEL/YES
Medical history	Cataract, Type 2 diabetes mellitus, Diabetic retinopathy, Postmenopause
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ENALADEX, GLUCO-RITE, SIMOVIL
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Postmenopausal haemorrhage
	2. Endometrial cancer
	3. Endometrial cancer
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/YES/NO/YES
	2. MODERATE/NO/NO/YES
	3. MODERATE/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 01AUG2008 (80) - 21AUG2008 (100)
	2. 25AUG2008 (104) - 25SEP2008 (135)
	3. 21SEP2008 (131) - 25SEP2008 (135)
Duration of AE	1. 21
	2. 32
	3. 5
Dose on AE onset	1.
	2.
	3.
Dose status on AE onset	1.
	2.
	3.
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED
	2. NONE
	3. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,OTHER
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. RESOLVED
	3. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 390014007

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/390014007/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/81/WHITE/ISRAEL/YES
Medical history	Iron deficiency anaemia, Aortic stenosis, Cholelithiasis, Diabetes mellitus, Diverticulum, Gastric polyps, Hyperlipidaemia, Hypertension, Insomnia, Osteoporosis, Aortic calcification, Optic ischaemic neuropathy
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	FERRLECIT - IRON, FERRLECIT-IRON, NORMITEN
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Asthenia 2. Anaemia 3. Anaemia 4. Haemoglobin decreased 5. Dysphagia 6. Atrial fibrillation
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/NO/YES 2. MODERATE/YES/NO/YES 3. MODERATE/YES/YES/YES 4. MODERATE/YES/NO/YES 5. SEVERE/NO/NO/YES 6. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 29SEP2008 (88) - 07NOV2008 (127) 2. 07OCT2008 (96) - 12OCT2008 (101) 3. 13OCT2008 (102) - 18OCT2008 (107) 4. 13OCT2008 (102) - 18OCT2008 (107) 5. 27APR2009 (298) - 25MAY2009 (326) 6. 28APR2009 (299) - 29APR2009 (300)
Duration of AE	1. 40 2. 6 3. 6 4. 6 5. 29 6. 2
Dose on AE onset	1. 20 mg 2. 20 mg 3. 20 mg 4. 20 mg 5. 20 mg 6. 20 mg
Dose status on AE onset	1. . 2. . 3. I 4. I 5. . 6. .
Action taken	1. NONE 2. REMEDIAL DRUG THERAPY

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 390014007

Parameter	Value
	3. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY
	4. NONE
	5. NONE
	6. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. WORSENED
	3. RESOLVED
	4. RESOLVED
	5. RESOLVED
	6. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 390014012

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/390014012/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/63/WHITE/ISRAEL/YES
Medical history	Cardiac failure congestive, Convulsion, Arteriogram coronary, Hyperlipidaemia, Hypertension, Hypertriglyceridaemia, Obesity, Peripheral vascular disorder, Pulmonary hypertension, Myocardial ischaemia
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	AVILAC, LAMICTAL, TARIVID
Adverse Events (AE) Preferred term	1. General physical health deterioration 2. Arthralgia 3. Haematuria 4. Haematuria 5. Blood urine present 6. Abdominal pain upper 7. Constipation 8. Abdominal pain upper 9. Metastases to liver 10. Metastases to spine
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/NO/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MILD/YES/NO/YES 4. MILD/NO/NO/YES 5. MILD/YES/NO/YES 6. MODERATE/NO/NO/YES 7. MILD/NO/NO/YES 8. MODERATE/NO/YES/YES 9. SEVERE/NO/YES/NO 10. SEVERE/NO/YES/NO
Start/stop date of event with relative date	1. --MAY2009 (.) - --------- (.) 2. 20AUG2008 (7) - --OCT2008 (.) 3. 15OCT2008 (63) - 19OCT2008 (67) 4. 21NOV2008 (100) - 22NOV2008 (101) 5. 18DEC2008 (127) - 24DEC2008 (133) 6. 11MAR2009 (210) - 11APR2009 (241) 7. 11MAR2009 (210) - 11APR2009 (241) 8. 12APR2009 (242) - 18APR2009 (248) 9. 23APR2009 (253) - --------- (.) 10. 23APR2009 (253) - --------- (.)
Duration of AE	1. . 2. . 3. 5 4. 2 5. 7 6. 32 7. 32 8. 7

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 390014012

Parameter	Value
	9. .
	10. .
Dose on AE onset	1.
	2. 20 mg
	3. 20 mg
	4. 20 mg
	5. 20 mg
	6. 20 mg
	7. 20 mg
	8. 20 mg
	9. 20 mg
	10. 20 mg
Dose status on AE onset	1.
	2. .
	3. .
	4. .
	5. I
	6. .
	7. .
	8. F
	9. F
	10. F
Action taken	1. NONE
	2. NONE
	3. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY
	4. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED
	5. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED
	6. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY
	7. REMEDIAL DRUG THERAPY
	8. OTHER
	9. REMEDIAL DRUG THERAPY
	10. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. UNCHANGED
	2. RESOLVED
	3. RESOLVED
	4. RESOLVED
	5. RESOLVED
	6. RESOLVED
	7. RESOLVED
	8. RESOLVED
	9. UNCHANGED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 390014012

Parameter	Value
	10. UNCHANGED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 390014020

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/390014020/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/70/WHITE/ISRAEL/YES
Medical history	Gastritis, Hypertension, Mitral valve incompetence, Nephrolithiasis, Benign prostatic hyperplasia, Prostatectomy, Hernia repair
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ATROPHIN, DISOTHIAZIDE, MICROPIRIN, NORVASC, OMEGA 3, SIMVASTATIN, TRITACE
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Sick sinus syndrome 2. Syncope 3. Hypertension 4. Hyperlipidaemia
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/YES 2. MODERATE/NO/YES/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 14DEC2008 (49) - 18DEC2008 (53) 2. 14DEC2008 (49) - 18DEC2008 (53) 3. 18DEC2008 (53) - 18DEC2008 (53) 4. 15MAR2009 (140) - --------- (.)
Duration of AE	1. 5 2. 5 3. 1 4. .
Dose on AE onset	1. 2. 3. 4.
Dose status on AE onset	1. 2. 3. 4.
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER 2. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,OTHER 3. REMEDIAL DRUG THERAPY 4. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED 3. RESOLVED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 390014020

Parameter	Value
	4. UNCHANGED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 390015002

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/390015002/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/59/WHITE/ISRAEL/YES
Medical history	Atelectasis, Atrial fibrillation, Gilbert's syndrome, Haemorrhoids, Inguinal hernia, Hypercholesterolaemia, Hypertension, Lung lobectomy, Carcinoid tumour pulmonary
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ENALADEX, OPTALGIN, PARAFFIN OIL, PROCOR, PROCTOGLYVENOL, PROPERIDOL, SIMOVIL, SIMVACOR, VALIUM, VOLTAREN
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Rectal haemorrhage 2. Rectal haemorrhage 3. Colonoscopy 4. Rectal haemorrhage 5. Rectal haemorrhage
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/YES/NO/YES 2. MILD/YES/NO/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. MILD/YES/YES/YES 5. MILD/YES/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 26MAR2008 (8) - 26MAR2008 (8) 2. 09APR2008 (22) - 09APR2008 (22) 3. 12MAY2008 (55) - 12MAY2008 (55) 4. 17JUN2008 (91) - 23JUN2008 (97) 5. 24JUN2008 (98) - 08JUL2008 (112)
Duration of AE	1. 1 2. 1 3. 1 4. 7 5. 15
Dose on AE onset	1. 20 mg 2. 20 mg 3. 20 mg 4. 20 mg 5. 20 mg
Dose status on AE onset	1. . 2. . 3. . 4. . 5. I
Action taken	1. NONE 2. NONE 3. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED 4. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,OTHER 5. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 390015002

Parameter	Value
	3. RESOLVED
	4. RESOLVED
	5. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 390015003

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/390015003/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/68/WHITE/ISRAEL/YES
Medical history	Chronic obstructive pulmonary disease, Crohn's disease, Emphysema, Herpes simplex ophthalmic, Hypertension, Osteoporosis, Postmenopause
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ACIDOPHILUS 40 +, AEROVENT, ALITRAQ, AUGMENTIN, CEPHORAL, CIPROFLOXACIN, CLEXANE, CLINDAMYCIN, DIFLUCAN, ENOXAPARIN, FOSALAN, LANTON, NORMITEN, NORVASC, OMEGA-3 [FATTY ACID, EICOSAPENTAENOIC ACID AND DOCOSAHEXANOIC ACID], PARACETAMOL, PLUVITON, PREDNISONE, RAFASSAL, ROCEPHIN, SYMBICORT TURBO, TAZOBACTAM+PIPERACILLIN, VITA CAL+VIT D
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Pneumonia 2. Pneumonia 3. Blood culture positive 4. Lung abscess 5. Open wound 6. Cataract operation
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/YES/YES 2. MODERATE/NO/YES/YES 3. MODERATE/NO/NO/YES 4. MODERATE/NO/YES/YES 5. MILD/NO/NO/YES 6. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 05AUG2008 (115) - 10AUG2008 (120) 2. 13AUG2008 (123) - 11NOV2008 (213) 3. 26AUG2008 (136) - 09SEP2008 (150) 4. 30OCT2008 (201) - 11NOV2008 (213) 5. 06NOV2008 (208) - 06FEB2009 (300) 6. 03DEC2008 (235) - 03DEC2008 (235)
Duration of AE	1. 6 2. 91 3. 15 4. 13 5. 93 6. 1
Dose on AE onset	1. 20 mg 2. 20 mg 3. 20 mg 4. 20 mg 5. 20 mg 6. 20 mg
Dose status on AE onset	1. . 2. . 3. . 4. .

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 390015003

Parameter	Value
	5. I
	6. I
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
	2. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
	3. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY
	4. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
	5. REMEDIAL DRUG THERAPY
	6. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED
Outcome of event	1. IMPROVED
	2. RESOLVED
	3. RESOLVED
	4. RESOLVED
	5. RESOLVED
	6. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 390024012

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/390024012/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/68/WHITE/ISRAEL/YES
Medical history	Deep vein thrombosis, Gastritis, Foot deformity, Hyperlipidaemia, Hypertension, Hysterectomy, Palindromic rheumatism, Urinary incontinence, Stress cardiomyopathy
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	AMLODIPINE
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Hypertension
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. SEVERE/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 07JAN2009 (200) - 08JAN2009 (201)
Duration of AE	1. 2
Dose on AE onset	1.
Dose status on AE onset	1.
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 390033001

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/390033001/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/67/WHITE/ISRAEL/YES
Medical history	Acute sinusitis, Blindness unilateral, Bone pain, Breast cancer, Hypercholesterolaemia, Hypertension, Menopause, Type 2 diabetes mellitus, Retinal vein thrombosis, Tinnitus, Breast lump removal
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Abdominal hernia obstructive
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. SEVERE/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 11APR2008 (45) - 12APR2008 (46)
Duration of AE	1. 2
Dose on AE onset	1.
Dose status on AE onset	1.
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY
Outcome of event	1. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 390104009

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/390104009/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/85/WHITE/ISRAEL/YES
Medical history	Benign prostatic hyperplasia, Cardiac failure congestive, Constipation, Coronary artery bypass, Hyperlipidaemia, Insomnia, Myocardial infarction, Nephrectomy, Coronary angioplasty, Polypectomy, Myocardial ischaemia
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Rectal haemorrhage 2. Abdominal pain 3. Atrial fibrillation
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/NO/YES 2. MODERATE/NO/NO/YES 3. MILD/NO/YES/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 06FEB2009 (155) - 08FEB2009 (157) 2. 06FEB2009 (155) - 08FEB2009 (157) 3. 28JUN2009 (297) - 29JUN2009 (298)
Duration of AE	1. 3 2. 3 3. 2
Dose on AE onset	1. 2. 3.
Dose status on AE onset	1. 2. 3.
Action taken	1. NONE 2. NONE 3. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED 3. IMPROVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 390104020

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/390104020/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/82/WHITE/ISRAEL/YES
Medical history	Hypercholesterolaemia, Hypertension, Myocardial infarction, Myocardial ischaemia, Percutaneous coronary intervention
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	CAPTOPRIL, NEOBLOC, RECITAL
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Pain in extremity 2. Chest pain
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/YES/YES 2. MILD/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 06JUN2008 (26) - 08JUN2008 (28) 2. 12JUL2008 (62) - 13JUL2008 (63)
Duration of AE	1. 3 2. 2
Dose on AE onset	1. 2.
Dose status on AE onset	1. 2.
Action taken	1. NONE 2. NONE
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 390104023

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/390104023/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/78/WHITE/ISRAEL/YES
Medical history	Chronic obstructive pulmonary disease, Hypertension, Tuberculosis, Bullous lung disease
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Liver function test abnormal
	2. Gastritis
	3. Gastritis
	4. Panniculitis
	5. Hepatic steatosis
	6. Haemangioma of liver
	7. Hepatic enzyme increased
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. SEVERE/YES/NO/YES
	2. MODERATE/NO/YES/YES
	3. MODERATE/NO/YES/YES
	4. MILD/NO/NO/YES
	5. MILD/NO/NO/YES
	6. MILD/NO/NO/YES
	7. MODERATE/NO/NO/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 11DEC2008 (1) - 20JAN2009 (41)
	2. 20JAN2009 (41) - 21JAN2009 (42)
	3. 25JAN2009 (46) - 26JAN2009 (47)
	4. 26JAN2009 (47) - --------- (.)
	5. 26JAN2009 (47) - --------- (.)
	6. 26JAN2009 (47) - --------- (.)
	7. 10MAY2009 (151) - 13MAY2009 (154)
Duration of AE	1. 41
	2. 2
	3. 2
	4. .
	5. .
	6. .
	7. 4
Dose on AE onset	1. 20 mg
	2. 20 mg
	3. 20 mg
	4. 20 mg
	5. 20 mg
	6. 20 mg
	7. 20 mg
Dose status on AE onset	1. .
	2. .
	3. .
	4. .

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 390104023

Parameter	Value
	5. .
	6. .
	7. F
Action taken	1. OTHER
	2. NONE
	3. NONE
	4. NONE
	5. NONE
	6. NONE
	7. NONE
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. RESOLVED
	3. RESOLVED
	4. UNCHANGED
	5. UNCHANGED
	6. UNCHANGED
	7. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 390113002

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/390113002/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/75/WHITE/ISRAEL/YES
Medical history	Appendicectomy, Asthma, Renal failure chronic, Diverticulum intestinal, Hiatus hernia, Hyperlipidaemia, Hypertension, Obesity, Myocardial ischaemia, Coronary artery bypass
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Malignant melanoma in situ
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 16JUL2008 (72) - --------- (.)
Duration of AE	1. .
Dose on AE onset	1.
Dose status on AE onset	1.
Action taken	1. DOSE OF STUDY DRUG REDUCED,STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY
Outcome of event	1. INSUFFICIENT FOLLOW-UP

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400034027

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/400034027/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/71/WHITE/AUSTRALIA/YES
Medical history	Angina pectoris, Diverticulitis, Femoral hernia repair, Hip arthroplasty, Hypertension, Knee arthroplasty, Muscle spasms, Myocardial infarction, Osteoarthritis, Thyroidectomy
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	AUGMENTIN DUO FORTE, CEFOTAXIME, CEPHALAXIN, ENDONE, FLEET ENEMA, GRANISETRON, METRONIDAZOLE, MORPHINE, MOVICOL, OMEPRAZOLE, TRAMADOL
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Diverticulum
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 01APR2009 (35) - 09APR2009 (43)
Duration of AE	1. 9
Dose on AE onset	1.
Dose status on AE onset	1.
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
Outcome of event	1. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400063001

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/400063001/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/57/WHITE/AUSTRALIA/YES
Medical history	Arthroscopy, Asthma, Depression, Gastrooesophageal reflux disease, Back pain, Intervertebral disc degeneration, Obesity, Osteoarthritis, Pulmonary embolism, Fibromyalgia, Pain, Postmenopause
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	NEXIUM, PANADOL OSTEO
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Gastric ulcer
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 28JUL2008 (54) - 20SEP2008 (108)
Duration of AE	1. 55
Dose on AE onset	1. 20 mg
Dose status on AE onset	1. .
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400065002

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/400065002/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/41/WHITE/AUSTRALIA/YES
Medical history	Chest discomfort, Colitis ulcerative, Osteopenia, Female genital tract fistula, Musculoskeletal discomfort
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANGININE, CALCIUM CITRATE, CEPHALEXIN, CLEXANE, COLAZIDE, ERYTHROMYCIN, EVENING PRIMROSE OIL, KEFLEX, MERCAPTOPURINE, METRONIDAZOLE, MORPHINE, MULTIVITAMIN, OSTELIN, PARACETAMOL, PREDNISONE, VITAMIN C
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Dizziness 2. Muscle spasms 3. Dizziness 4. Tooth infection 5. Dyspnoea 6. Chest pain 7. Atelectasis 8. Post procedural infection 9. Anal fistula excision 10. Fall 11. Vertigo 12. Eye pain
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. MILD/NO/NO/YES 5. MILD/NO/NO/YES 6. MILD/NO/NO/YES 7. MILD/NO/NO/YES 8. MODERATE/NO/NO/YES 9. MILD/NO/YES/YES 10. MILD/NO/NO/YES 11. MILD/NO/NO/YES 12. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 12MAY2008 (1) - --------- (.) 2. 16MAY2008 (5) - --------- (.) 3. 20MAY2008 (9) - --------- (.) 4. 27JUN2008 (47) - --JUL2008 (.) 5. 01JUL2008 (51) - 01JUL2008 (51) 6. 01JUL2008 (51) - 01JUL2008 (51) 7. 02JUL2008 (52) - --------- (.) 8. 23JUL2008 (73) - 15SEP2008 (127) 9. 06AUG2008 (87) - 07AUG2008 (88) 10. 20SEP2008 (132) - 20SEP2008 (132) 11. 20SEP2008 (132) - --------- (.) 12. 20SEP2008 (132) - 11NOV2008 (184)
Duration of AE	1. .

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400065002

Parameter	Value
	2. .
	3. .
	4. .
	5. 1
	6. 1
	7. .
	8. 55
	9. 2
	10. 1
	11. .
	12. 53
Dose on AE onset	1.
	2.
	3.
	4.
	5.
	6.
	7.
	8.
	9.
	10.
	11.
	12.
Dose status on AE onset	1.
	2.
	3.
	4.
	5.
	6.
	7.
	8.
	9.
	10.
	11.
	12.
Action taken	1. NONE
	2. NONE
	3. NONE
	4. REMEDIAL DRUG THERAPY
	5. NONE
	6. REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
	7. NONE
	8. REMEDIAL DRUG THERAPY
	9. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400065002

Parameter	Value
	10. OTHER
	11. NONE
	12. OTHER
Outcome of event	1. IMPROVED
	2. INSUFFICIENT FOLLOW-UP
	3. INSUFFICIENT FOLLOW-UP
	4. RESOLVED
	5. RESOLVED
	6. RESOLVED
	7. INSUFFICIENT FOLLOW-UP
	8. RESOLVED
	9. RESOLVED
	10. RESOLVED
	11. UNCHANGED
	12. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400073018

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/400073018/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/87/WHITE/AUSTRALIA/YES
Medical history	Acoustic neuroma, Aortic arteriosclerosis, Basal cell carcinoma, Vertigo positional, Bowen's disease, Catheterisation cardiac, Spinal osteoarthritis, Constipation, Corneal dystrophy, Corneal erosion, Coronary artery disease, Depression, Drug hypersensitivity, Dry eye, Faecal incontinence, Fatigue, Gastrooesophageal reflux disease, Blood cholesterol increased, Hypertension, Hysterectomy, Dyspnoea, Hypotension, Mitral valve incompetence, Mitral valve incompetence, Mitral valve prolapse, Muscle spasms, Osteoarthritis, Pruritus, Pulmonary oedema, Actinic keratosis, Oedema peripheral, Weight increased, Pruritus allergic, Spinal disorder, Stress urinary incontinence, Venous insufficiency, Intraocular lens implant, Intraocular lens implant, Coronary artery bypass
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Oedema peripheral 2. Basal cell carcinoma 3. Contusion 4. Contusion 5. Dyspnoea 6. Colonoscopy 7. Colorectal cancer 8. Insomnia 9. Gastritis 10. Blood potassium decreased 11. Pain in extremity 12. Procedural pain 13. Contusion
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MILD/YES/NO/YES 4. MILD/YES/NO/YES 5. MODERATE/NO/NO/YES 6. MILD/NO/NO/YES 7. SEVERE/NO/YES/YES 8. MILD/NO/NO/YES 9. MILD/NO/NO/YES 10. MODERATE/NO/NO/NO 11. MILD/NO/NO/NO 12. MODERATE/NO/NO/NO 13. MODERATE/NO/NO/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 01DEC2008 (13) - --------- (.) 2. 02DEC2008 (14) - 02DEC2008 (14) 3. 10DEC2008 (22) - 10MAR2009 (112) 4. 10DEC2008 (22) - 10MAR2009 (112) 5. 11DEC2008 (23) - 14JAN2009 (57) 6. 14DEC2008 (26) - 14DEC2008 (26)

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400073018

Parameter	Value
	7. 15DEC2008 (27) - 24DEC2008 (36)
	8. 15DEC2008 (27) - 03JAN2009 (46)
	9. 15DEC2008 (27) - --------- (.)
	10. 16DEC2008 (28) - 18DEC2008 (30)
	11. 24DEC2008 (36) - --------- (.)
	12. 24DEC2008 (36) - --------- (.)
	13. 29DEC2008 (41) - 10MAR2009 (112)
Duration of AE	1. .
	2. 1
	3. 91
	4. 91
	5. 35
	6. 1
	7. 10
	8. 20
	9. .
	10. 3
	11. .
	12. .
	13. 72
Dose on AE onset	1.
	2.
	3.
	4.
	5.
	6.
	7.
	8.
	9.
	10.
	11.
	12.
	13.
Dose status on AE onset	1.
	2.
	3.
	4.
	5.
	6.
	7.
	8.
	9.
	10.
	11.

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400073018

Parameter	Value
	12.
	13.
Action taken	1. NONE
	2. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED
	3. NONE
	4. NONE
	5. REMEDIAL DRUG THERAPY
	6. REMEDIAL DRUG THERAPY
	7. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY,REMEDIAL DRUG THERAPY
	8. REMEDIAL DRUG THERAPY
	9. NONE
	10. REMEDIAL DRUG THERAPY
	11. NONE
	12. REMEDIAL DRUG THERAPY
	13. NONE
Outcome of event	1. UNCHANGED
	2. RESOLVED
	3. RESOLVED
	4. RESOLVED
	5. RESOLVED
	6. RESOLVED
	7. RESOLVED
	8. RESOLVED
	9. UNCHANGED
	10. RESOLVED
	11. UNCHANGED
	12. UNCHANGED
	13. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400094014

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/400094014/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/59/WHITE/AUSTRALIA/YES
Medical history	Asthma, Gastrooesophageal reflux disease, Menopause
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ADVANTAN OINTMENT, AGAROL, AMOXYCILLIN, CANESTAN, CEFACLOR, CELEBREX, CLEXANE, CODALGIN FORTE, DIFLUCAN, DIGESIC, DIPRIVAN, FENTANYL, FLAGYL, FLUVAX, HYDROZOLE CREAM, KEFLEX, NILSTAT VAGINAL CREAM, ONDANSETRON, PANADOL, PETHIDINE, PHENERGAN, PREDNISOLONE, PROCTOSEDYL [CINCHOCAINE HYDROCHLORIDE; HYDROCORTISONE], RESTAVIT, SEVORANE, TEMAZEPAM, TRAMADOL
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Insomnia 2. Vaginal neoplasm 3. Vaginal prolapse 4. Post procedural infection 5. Rash generalised 6. Haemorrhoids
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/NO/YES 2. MODERATE/NO/YES/YES 3. SEVERE/NO/YES/YES 4. MODERATE/NO/NO/YES 5. MODERATE/NO/NO/YES 6. MODERATE/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 01NOV2008 (9) - --------- (.) 2. 07NOV2008 (15) - 15NOV2008 (23) 3. 07NOV2008 (15) - 15NOV2008 (23) 4. 21NOV2008 (29) - 28NOV2008 (36) 5. 20DEC2008 (58) - 26FEB2009 (126) 6. 03JAN2009 (72) - 14JAN2009 (83)
Duration of AE	1. . 2. 9 3. 9 4. 8 5. 69 6. 12
Dose on AE onset	1. 2. 3. 4. 5. 6.
Dose status on AE onset	1. 2. 3. 4. 5.

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400094014

Parameter	Value
	6.
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY
	2. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,OTHER
	3. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
	4. REMEDIAL DRUG THERAPY
	5. REMEDIAL DRUG THERAPY
	6. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
Outcome of event	1. UNCHANGED
	2. RESOLVED
	3. RESOLVED
	4. RESOLVED
	5. RESOLVED
	6. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400113001

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/400113001/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/72/WHITE/AUSTRALIA/YES
Medical history	Back pain, Coronary artery disease, Diabetes mellitus, Hypertension, Hypothyroidism, Myocardial infarction
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	BUSCOPAN, COLONYTELY, COLOXYL AND SENNA, FENTANYL, HEPARIN, IMDUR, INDOCID, MAXOLON, METRONIDAZOLE, MICROLAX ENEMA [SODIUM CITRATE;SODIUM LAURYL SULFOACETATE;ASCORBIC ACID], MIDAZOLAM, MORPHINE, OXYCODONE, OXYCONTIN, PANADEINE FORTE, PARACETAMOL, PREGABALIN, SORBITOL, TRAMADOL
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Chest pain 2. Dyspnoea 3. Colitis ischaemic 4. Chest pain 5. Chest pain 6. Spinal column stenosis 7. Constipation
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/NO/YES 2. MODERATE/NO/NO/YES 3. MODERATE/NO/YES/YES 4. MODERATE/NO/NO/YES 5. MODERATE/NO/YES/YES 6. MODERATE/NO/NO/YES 7. SEVERE/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. --JUN2008 (.) - --JUN2008 (.) 2. --JUN2008 (.) - --AUG2008 (.) 3. 20OCT2008 (169) - 29OCT2008 (178) 4. 20OCT2008 (169) - 22OCT2008 (171) 5. 02NOV2008 (182) - 02NOV2008 (182) 6. 19JAN2009 (260) - 24APR2009 (355) 7. 06MAR2009 (306) - 06APR2009 (337)
Duration of AE	1. . 2. . 3. 10 4. 3 5. 1 6. 96 7. 32
Dose on AE onset	1. 2. 3. 4. 5. 6. 7.
Dose status on AE onset	1.

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400113001

Parameter	Value
	2.
	3.
	4.
	5.
	6.
	7.
Action taken	1. NONE
	2. NONE
	3. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY
	4. REMEDIAL DRUG THERAPY
	5. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY
	6. NONE
	7. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. UNCHANGED
	3. RESOLVED
	4. RESOLVED
	5. RESOLVED
	6. RESOLVED
	7. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400115001

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/400115001/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/41/WHITE/AUSTRALIA/YES
Medical history	Clavicle fracture, Clavicle fracture, Skin laceration
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Soft tissue injury
	2. Dizziness
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/NO
	2. MILD/NO/NO/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 31AUG2008 (364) - 01SEP2008 (365)
	2. 31AUG2008 (364) - 01SEP2008 (365)
Duration of AE	1. 2
	2. 2
Dose on AE onset	1.
	2.
Dose status on AE onset	1.
	2.
Action taken	1. NONE
	2. NONE
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400123004

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/400123004/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/83/WHITE/AUSTRALIA/YES
Medical history	Joint swelling, Breast cancer, Modified radical mastectomy, Rheumatoid arthritis
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Atrial fibrillation
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 03MAR2008 (33) - 07MAR2008 (37)
Duration of AE	1. 5
Dose on AE onset	1.
Dose status on AE onset	1.
Action taken	1. NONE
Outcome of event	1. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400123009

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/400123009/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/75/WHITE/AUSTRALIA/YES
Medical history	Resection of rectum, Arthritis, Colostomy, Cough, Dysuria, Emphysema, Hypertension, Gastrooesophageal reflux disease, Pain in extremity, Rectal cancer, Spinal laminectomy, Temporal arteritis, Varicose vein, Prostatomegaly
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	FLOMAXTRA, FLU VAX, FRAGMIN, MYLANTA [ALUMINIUM HYDROXIDE 200MG MAGNESIUM HYDROXIDE 200MG SIMETHICON 20MG], PANADOL (PARACETAMOL)
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Iron deficiency anaemia 2. Dysuria 3. Ligament rupture 4. Pain in extremity 5. Diverticulum 6. Exercise tolerance decreased 7. Dyspnoea 8. Dyspnoea 9. Chest pain 10. Iron deficiency 11. Constipation 12. Headache 13. Ataxia 14. Diplopia
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES 2. MODERATE/NO/NO/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. MILD/NO/NO/YES 5. MILD/NO/NO/YES 6. MILD/NO/NO/YES 7. MILD/NO/NO/YES 8. MODERATE/NO/YES/YES 9. MODERATE/NO/NO/NO 10. MODERATE/NO/NO/NO 11. MILD/NO/NO/NO 12. MODERATE/NO/NO/NO 13. MILD/NO/NO/NO 14. MILD/NO/NO/NO
Start/stop date of event with relative date	1. --JUL2008 (.) - --------- (.) 2. --JUN2008 (.) - --AUG2008 (.) 3. --APR2009 (.) - --------- (.) 4. 01MAY2008 (13) - 04MAY2008 (16) 5. 05JUN2008 (48) - --------- (.) 6. 02JUL2008 (75) - 30JUL2008 (103) 7. 02JUL2008 (75) - --------- (.) 8. 16JUL2008 (89) - 30JUL2008 (103)

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400123009

Parameter	Value
	9. 23JUL2008 (96) - 23JUL2008 (96)
	10. 23JUL2008 (96) - --------- (.)
	11. 24JUL2008 (97) - 25JUL2008 (98)
	12. 26JUL2008 (99) - 26JUL2008 (99)
	13. 29JUL2008 (102) - 29JUL2008 (102)
	14. 29JUL2008 (102) - 30JUL2008 (103)
Duration of AE	1. .
	2. .
	3. .
	4. 4
	5. .
	6. 29
	7. .
	8. 15
	9. 1
	10. .
	11. 2
	12. 1
	13. 1
	14. 2
Dose on AE onset	1.
	2.
	3.
	4. 20 mg
	5. 20 mg
	6. 20 mg
	7. 20 mg
	8. 20 mg
	9. 20 mg
	10. 20 mg
	11. 20 mg
	12. 20 mg
	13. 20 mg
	14. 20 mg
Dose status on AE onset	1.
	2.
	3.
	4. .
	5. I
	6. .
	7. .
	8. .
	9. F
	10. F

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400123009

Parameter	Value
	11. F
	12. F
	13. F
	14. F
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY
	2. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY
	3. OTHER
	4. NONE
	5. NONE
	6. NONE
	7. REMEDIAL DRUG THERAPY
	8. REMEDIAL DRUG THERAPY
	9. REMEDIAL DRUG THERAPY
	10. REMEDIAL DRUG THERAPY
	11. REMEDIAL DRUG THERAPY
	12. NONE
	13. NONE
	14. NONE
Outcome of event	1. IMPROVED
	2. RESOLVED
	3. INSUFFICIENT FOLLOW-UP
	4. RESOLVED
	5. UNCHANGED
	6. RESOLVED
	7. IMPROVED
	8. RESOLVED
	9. RESOLVED
	10. INSUFFICIENT FOLLOW-UP
	11. RESOLVED
	12. RESOLVED
	13. RESOLVED
	14. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400155003

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/400155003/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/75/WHITE/AUSTRALIA/YES
Medical history	Aortic aneurysm, Skin neoplasm excision, Hypercholesterolaemia, Hypertension, Peripheral vascular disorder, Skin cancer, Malignant tumour excision
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ARISTOCORT TOPICAL CREAM, ASPIRIN, ATORVASTATIN, CENTRUM MULTIVITAMIN & MINERAL SUPPLEMENT, CRANBERRY 10,000 +, DILTIAZEM SR, EZETIMIBE, IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE, RAMIPRIL, VITAMIN B, ZINC COMPLEX
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Contusion 2. Contusion 3. Contusion 4. Rash 5. Wound haemorrhage 6. Post procedural haemorrhage 7. Contusion 8. Contusion 9. Contusion 10. Wound haemorrhage 11. Wound haemorrhage 12. Wound haemorrhage 13. Wound haemorrhage 14. Wound haemorrhage 15. Wound haemorrhage 16. Wound haemorrhage 17. Wound haemorrhage 18. Contusion 19. Lip haematoma 20. Contusion 21. Wound haemorrhage 22. Squamous cell carcinoma of skin 23. Wound haemorrhage 24. Skin haemorrhage 25. Wound haemorrhage 26. Wound haemorrhage 27. Metastatic squamous cell carcinoma
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/YES/NO/YES 2. MILD/YES/NO/YES 3. MILD/YES/NO/YES 4. MILD/NO/NO/YES 5. MILD/NO/NO/YES 6. MILD/YES/NO/YES 7. MILD/YES/NO/YES 8. MILD/YES/NO/YES 9. MILD/YES/NO/YES

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400155003

Parameter	Value
	10. MILD/NO/NO/YES
	11. MILD/NO/NO/YES
	12. MILD/NO/NO/YES
	13. MILD/YES/NO/YES
	14. MILD/NO/NO/YES
	15. MILD/NO/NO/YES
	16. MILD/NO/NO/YES
	17. MILD/NO/NO/YES
	18. MILD/YES/NO/YES
	19. MILD/YES/NO/YES
	20. MILD/YES/NO/YES
	21. MILD/NO/NO/YES
	22. SEVERE/NO/YES/YES
	23. MILD/YES/NO/YES
	24. MILD/NO/NO/YES
	25. MILD/YES/NO/YES
	26. MILD/YES/NO/YES
	27. SEVERE/NO/YES/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 23JUN2008 (1) - -----2008 (.)
	2. 23JUN2008 (1) - -----2008 (.)
	3. 23JUN2008 (1) - -----2008 (.)
	4. 27JUN2008 (5) - 07JUL2008 (15)
	5. 23SEP2008 (93) - 23SEP2008 (93)
	6. 16OCT2008 (116) - 16OCT2008 (116)
	7. 11NOV2008 (142) - -----2008 (.)
	8. 11NOV2008 (142) - -----2008 (.)
	9. 11NOV2008 (142) - -----2008 (.)
	10. 16DEC2008 (177) - 16DEC2008 (177)
	11. 30DEC2008 (191) - 30DEC2008 (191)
	12. 02JAN2009 (194) - 02JAN2009 (194)
	13. 03JAN2009 (195) - 03JAN2009 (195)
	14. 03JAN2009 (195) - 03JAN2009 (195)
	15. 03JAN2009 (195) - 03JAN2009 (195)
	16. 12JAN2009 (204) - 12JAN2009 (204)
	17. 16JAN2009 (208) - 16JAN2009 (208)
	18. 27JAN2009 (219) - -----2009 (.)
	19. 13MAR2009 (264) - 17MAR2009 (268)
	20. 16MAR2009 (267) - -----2009 (.)
	21. 16MAR2009 (267) - 16MAR2009 (267)
	22. 02APR2009 (284) - 02APR2009 (284)
	23. 02APR2009 (284) - 02APR2009 (284)
	24. 19APR2009 (301) - 19APR2009 (301)
	25. 27APR2009 (309) - 27APR2009 (309)
	26. 01JUN2009 (344) - 01JUN2009 (344)

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400155003

Parameter	Value
	27. 16JUN2009 (359) - 10JUL2009 (383)
Duration of AE	1. .
	2. .
	3. .
	4. 11
	5. 1
	6. 1
	7. .
	8. .
	9. .
	10. 1
	11. 1
	12. 1
	13. 1
	14. 1
	15. 1
	16. 1
	17. 1
	18. .
	19. 5
	20. .
	21. 1
	22. 1
	23. 1
	24. 1
	25. 1
	26. 1
	27. 25
Dose on AE onset	1. 20 mg
	2. 20 mg
	3. 20 mg
	4. 20 mg
	5. 20 mg
	6. 20 mg
	7. 20 mg
	8. 20 mg
	9. 20 mg
	10. 20 mg
	11. 20 mg
	12. 20 mg
	13. 20 mg
	14. 20 mg
	15. 20 mg
	16. 20 mg

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400155003

Parameter	Value
	17. 20 mg
	18. 20 mg
	19. 20 mg
	20. 20 mg
	21. 20 mg
	22. 20 mg
	23. 20 mg
	24. 20 mg
	25. 20 mg
	26. 20 mg
	27. 20 mg
Dose status on AE onset	1. .
	2. .
	3. .
	4. .
	5. .
	6. .
	7. .
	8. .
	9. .
	10. .
	11. .
	12. .
	13. .
	14. .
	15. .
	16. .
	17. .
	18. .
	19. .
	20. .
	21. .
	22. .
	23. .
	24. .
	25. .
	26. .
	27. F
Action taken	1. NONE
	2. NONE
	3. NONE
	4. REMEDIAL DRUG THERAPY
	5. NONE
	6. NONE

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400155003

Parameter	Value
	7. NONE
	8. NONE
	9. NONE
	10. NONE
	11. NONE
	12. NONE
	13. NONE
	14. NONE
	15. NONE
	16. NONE
	17. NONE
	18. NONE
	19. NONE
	20. NONE
	21. NONE
	22. OTHER
	23. NONE
	24. NONE
	25. NONE
	26. NONE
	27. OTHER
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. RESOLVED
	3. RESOLVED
	4. RESOLVED
	5. RESOLVED
	6. RESOLVED
	7. RESOLVED
	8. RESOLVED
	9. RESOLVED
	10. RESOLVED
	11. RESOLVED
	12. RESOLVED
	13. RESOLVED
	14. RESOLVED
	15. RESOLVED
	16. RESOLVED
	17. RESOLVED
	18. RESOLVED
	19. RESOLVED
	20. RESOLVED
	21. RESOLVED
	22. RESOLVED
	23. RESOLVED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400155003

Parameter	Value
	24. RESOLVED
	25. RESOLVED
	26. RESOLVED
	27. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400213008

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/400213008/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/46/WHITE/AUSTRALIA/YES
Medical history	Back pain, Depression, Hypercholesterolaemia, Hypoaesthesia, Type 2 diabetes mellitus
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ACTRAPID, ALLEGRON, ASPIRIN, CALCIUM, CLEXANE, DIMIREL, METFORMIN, NORMAL SALINE INFUSION, PANADEINE FORTE, PREDNEFRIN FORTE, TESTOGEL, VITAMIN D, VOLTAREN
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Ocular hyperaemia 2. Blood testosterone decreased 3. Vision blurred 4. Chest pain 5. Nasopharyngitis 6. Dizziness 7. Rash 8. Cellulitis
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/YES/NO/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. MILD/NO/NO/YES 5. MILD/NO/NO/YES 6. MILD/NO/NO/YES 7. MILD/NO/NO/YES 8. MODERATE/NO/YES/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 29JAN2008 (20) - 13FEB2008 (35) 2. 30JAN2008 (21) - --------- (.) 3. 12FEB2008 (34) - 12FEB2008 (34) 4. 14FEB2008 (36) - 15FEB2008 (37) 5. 01MAY2008 (113) - 11MAY2008 (123) 6. 02JUN2008 (145) - 02JUL2008 (175) 7. 25JUN2008 (168) - --------- (.) 8. 04AUG2008 (208) - 13AUG2008 (217)
Duration of AE	1. 16 2. . 3. 1 4. 2 5. 11 6. 31 7. . 8. 10
Dose on AE onset	1. 20 mg 2. 20 mg 3. 20 mg 4. 20 mg 5. 20 mg 6. 20 mg

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400213008

Parameter	Value
	7. 20 mg
	8. 20 mg
Dose status on AE onset	1. .
	2. .
	3. .
	4. .
	5. .
	6. .
	7. .
	8. F
Action taken	1. OTHER
	2. OTHER
	3. OTHER
	4. OTHER
	5. NONE
	6. NONE
	7. NONE
	8. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. UNCHANGED
	3. RESOLVED
	4. RESOLVED
	5. RESOLVED
	6. RESOLVED
	7. UNCHANGED
	8. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400213020

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/400213020/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/75/AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE/AUSTRALIA/YES
Medical history	Bladder neoplasm, Back pain, Osteoarthritis, Atrial fibrillation, Transurethral prostatectomy, Gastrooesophageal reflux disease
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	BETAMETHASONE DIPROPIONATE, BIFONAZOLE, CEFALOTIN, CLEXANE, CLOTRIMAZOLE, COLOXYL (DOCUSATE SODIUM), COLOXYL WITH SENNA 9DOCUSATE SODIUM; SENNOSIDES A AND B, DICLOFENAC SODIUM, ENDONE, ENOXAPARIN SODIUM, GENTAMICIN, INFLUENZA VACCINATION, LOPERAMIDE, MELALEUCA OIL, METOCLOPRAMIDE, METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE, OXYCODONE, OXYCODONE HYDROCHLORIDE, PANADEINE FORTE TABLETS, PANADOL OSTEO, PARACETAMOL, TEMAZEPAM
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Nausea 2. Rash 3. Osteoarthritis 4. Contusion 5. Knee arthroplasty 6. Procedural nausea 7. Insomnia 8. Contusion 9. Pyrexia 10. Constipation 11. Contusion 12. Constipation 13. Vomiting 14. Diarrhoea 15. Nausea 16. Joint stiffness 17. Phlebitis superficial
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MODERATE/NO/YES/YES 4. MILD/NO/NO/YES 5. MILD/NO/NO/YES 6. MILD/NO/NO/YES 7. MILD/NO/NO/YES 8. MILD/NO/NO/YES 9. MILD/NO/NO/YES 10. MILD/NO/NO/YES 11. MILD/NO/NO/YES 12. MILD/NO/NO/YES 13. MILD/NO/NO/YES 14. MILD/NO/NO/YES 15. MILD/NO/NO/YES 16. MILD/NO/YES/YES

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400213020

Parameter	Value
	17. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 13AUG2008 (94) - 18AUG2008 (99)
	2. 26AUG2008 (107) - 03NOV2008 (176)
	3. 29OCT2008 (171) - 05NOV2008 (178)
	4. 30OCT2008 (172) - 02DEC2008 (205)
	5. 30OCT2008 (172) - 30OCT2008 (172)
	6. 30OCT2008 (172) - 30OCT2008 (172)
	7. 30OCT2008 (172) - 03NOV2008 (176)
	8. 01NOV2008 (174) - 04DEC2008 (207)
	9. 02NOV2008 (175) - 02NOV2008 (175)
	10. 02NOV2008 (175) - 02NOV2008 (175)
	11. 04NOV2008 (177) - 18NOV2008 (191)
	12. 06NOV2008 (179) - 15NOV2008 (188)
	13. 14NOV2008 (187) - 15NOV2008 (188)
	14. 15NOV2008 (188) - 15NOV2008 (188)
	15. 15NOV2008 (188) - 15NOV2008 (188)
	16. 19JAN2009 (253) - 22JAN2009 (256)
	17. 12MAR2009 (305) - 27MAR2009 (320)
Duration of AE	1. 6
	2. 70
	3. 8
	4. 34
	5. 1
	6. 1
	7. 5
	8. 34
	9. 1
	10. 1
	11. 15
	12. 10
	13. 2
	14. 1
	15. 1
	16. 4
	17. 16
Dose on AE onset	1.
	2.
	3.
	4.
	5.
	6.
	7.
	8.
	9.

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400213020

Parameter	Value
	10.
	11.
	12.
	13.
	14.
	15.
	16.
	17.
Dose status on AE onset	1.
	2.
	3.
	4.
	5.
	6.
	7.
	8.
	9.
	10.
	11.
	12.
	13.
	14.
	15.
	16.
	17.
Action taken	1. NONE
	2. REMEDIAL DRUG THERAPY
	3. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,OTHER
	4. NONE
	5. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED
	6. REMEDIAL DRUG THERAPY
	7. REMEDIAL DRUG THERAPY
	8. NONE
	9. REMEDIAL DRUG THERAPY
	10. REMEDIAL DRUG THERAPY
	11. NONE
	12. REMEDIAL DRUG THERAPY
	13. REMEDIAL DRUG THERAPY
	14. REMEDIAL DRUG THERAPY
	15. REMEDIAL DRUG THERAPY
	16. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED
	17. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. RESOLVED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400213020

Parameter	Value
	3. RESOLVED
	4. RESOLVED
	5. RESOLVED
	6. RESOLVED
	7. RESOLVED
	8. RESOLVED
	9. RESOLVED
	10. RESOLVED
	11. RESOLVED
	12. RESOLVED
	13. RESOLVED
	14. RESOLVED
	15. RESOLVED
	16. RESOLVED
	17. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400215002

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/400215002/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/83/WHITE/AUSTRALIA/YES
Medical history	Cataract, Bradycardia, Epilepsy, Hypercholesterolaemia, Hypertension, Lipoma excision, Osteoarthritis, Pulmonary hypertension, Hyperlipidaemia
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ASCORBIC ACID; SODIUM ASCORBATE, AUGMENTIN DUO FORTE, CALCIUM CARBONATE, CEFTRIAXONE SODIUM, CEPHAZOLIN, COLOXYL WITH SENNA, DILANTIN, ENDONE, ERGOCALCIFEROL, FRAGMIN, GLYCERYL TRINITRATE, IRBESARTAN, LACTULOSE, METRONIDAZOLE, OSTELIN VITAMIN D, OXYCODONE HYDROCHLORIDE, PANADOL, ROSUVASTATIN CALCIUM, SIMVASTATIN, SODIUM POLYSTERENE SULFONATE, TRIMETHOPRIM
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Rib fracture 2. Contusion 3. Urinary tract infection 4. Rib fracture 5. Contusion 6. Contusion 7. Contusion 8. Cough 9. Osteoarthritis 10. Sinus bradycardia 11. Anaemia postoperative 12. Hyperkalaemia 13. Constipation 14. Acute pulmonary oedema 15. Renal failure acute 16. Pneumonia
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. MILD/NO/NO/YES 5. MILD/NO/NO/YES 6. MILD/NO/NO/YES 7. MILD/NO/NO/YES 8. MILD/NO/NO/YES 9. MODERATE/NO/NO/YES 10. MILD/NO/NO/YES 11. MILD/YES/NO/YES 12. MILD/NO/NO/YES 13. MILD/NO/NO/YES 14. MILD/NO/NO/YES 15. MILD/NO/NO/YES 16. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 11JUN2008 (85) - 12JUN2008 (86)

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400215002

Parameter	Value
	2. 11JUN2008 (85) - 25JUN2008 (99)
	3. 12JUN2008 (86) - 19JUN2008 (93)
	4. 13JUN2008 (87) - 20AUG2008 (155)
	5. 14SEP2008 (180) - 25SEP2008 (191)
	6. 11OCT2008 (207) - 18OCT2008 (214)
	7. 07NOV2008 (234) - 16NOV2008 (243)
	8. 26NOV2008 (253) - --------- (.)
	9. 05FEB2009 (324) - 13FEB2009 (332)
	10. 05FEB2009 (324) - 09FEB2009 (328)
	11. 06FEB2009 (325) - 07FEB2009 (326)
	12. 07FEB2009 (326) - 07FEB2009 (326)
	13. 07FEB2009 (326) - 13FEB2009 (332)
	14. 07FEB2009 (326) - 11FEB2009 (330)
	15. 07FEB2009 (326) - 12FEB2009 (331)
	16. 09FEB2009 (328) - 15FEB2009 (334)
Duration of AE	1. 2
	2. 15
	3. 8
	4. 69
	5. 12
	6. 8
	7. 10
	8. .
	9. 9
	10. 5
	11. 2
	12. 1
	13. 7
	14. 5
	15. 6
	16. 7
Dose on AE onset	1. 20 mg
	2. 20 mg
	3. 20 mg
	4. 20 mg
	5. 20 mg
	6. 20 mg
	7. 20 mg
	8. 20 mg
	9. 20 mg
	10. 20 mg
	11. 20 mg
	12. 20 mg
	13. 20 mg

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400215002

Parameter	Value
	14. 20 mg
	15. 20 mg
	16. 20 mg
Dose status on AE onset	1. .
	2. .
	3. I
	4. .
	5. .
	6. .
	7. .
	8. .
	9. I
	10. I
	11. I
	12. I
	13. I
	14. I
	15. I
	16. I
Action taken	1. NONE
	2. NONE
	3. REMEDIAL DRUG THERAPY
	4. NONE
	5. NONE
	6. NONE
	7. NONE
	8. NONE
	9. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY
	10. NONE
	11. OTHER
	12. REMEDIAL DRUG THERAPY
	13. REMEDIAL DRUG THERAPY
	14. NONE
	15. NONE
	16. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. IMPROVED
	2. RESOLVED
	3. RESOLVED
	4. RESOLVED
	5. RESOLVED
	6. RESOLVED
	7. RESOLVED
	8. UNCHANGED
	9. RESOLVED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400215002

Parameter	Value
	10. RESOLVED
	11. RESOLVED
	12. RESOLVED
	13. RESOLVED
	14. RESOLVED
	15. RESOLVED
	16. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400215005

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/400215005/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/74/WHITE/AUSTRALIA/YES
Medical history	Asthma, Chronic obstructive pulmonary disease, Hypercholesterolaemia, Hypertension, Myocardial ischaemia, Pneumonia, Prostatitis
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	AUGMENTIN DUO FORTE, AVAPRO HCT, CLEXANE, LIPITOR, SPIRIVA, SYMBICORT TURBUHALER
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Lower respiratory tract infection 2. Rhinitis 3. Lower respiratory tract infection 4. Bronchitis 5. Bronchitis 6. Lower respiratory tract infection
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. MILD/NO/YES/YES 5. MILD/NO/NO/YES 6. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 09FEB2009 (27) - 14FEB2009 (32) 2. 14MAR2009 (60) - 18MAR2009 (64) 3. 16MAR2009 (62) - 17APR2009 (94) 4. 20MAR2009 (66) - 20MAR2009 (66) 5. 21MAR2009 (67) - 27MAR2009 (73) 6. 04JUL2009 (172) - 13JUL2009 (181)
Duration of AE	1. 6 2. 5 3. 33 4. 1 5. 7 6. 10
Dose on AE onset	1. 2. 3. 4. 5. 6.
Dose status on AE onset	1. 2. 3. 4. 5. 6.
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400215005

Parameter	Value
	2. NONE
	3. NONE
	4. REMEDIAL DRUG THERAPY
	5. REMEDIAL DRUG THERAPY
	6. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. RESOLVED
	3. RESOLVED
	4. IMPROVED
	5. RESOLVED
	6. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400235001

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/400235001/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/42/WHITE/AUSTRALIA/YES
Medical history	Contusion, Menorrhagia, Obesity
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	CEFOTAXIME, COLOXYL AND SENNA, DOLASETRON, DROPERIDOL, FLUCLOXACILLEN, MELOXICAM, METRONIDAZOLE, MYLANTA [MYLANTA (SIMETHICONE 20MG,MAGNESIUM HYDROXIDE,ALUMINIUM HYDROXIDE], OXYCODONE, PANADEIN FORTE, PARACETAMOL, RABERPRAZOLE, SODIUM HEPARIN
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Headache 2. Back pain 3. Pain in extremity 4. Cholelithiasis 5. Cholecystitis 6. Post procedural infection
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. MODERATE/NO/YES/YES 5. MODERATE/NO/YES/YES 6. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 04JUN2008 (8) - 11JUN2008 (15) 2. 04JUN2008 (8) - 25JUN2008 (29) 3. 25JUN2008 (29) - 27AUG2008 (92) 4. 16FEB2009 (265) - 25MAR2009 (302) 5. 16FEB2009 (265) - 25MAR2009 (302) 6. 01MAR2009 (278) - 06MAR2009 (283)
Duration of AE	1. 8 2. 22 3. 64 4. 38 5. 38 6. 6
Dose on AE onset	1. 20 mg 2. 20 mg 3. 20 mg 4. 20 mg 5. 20 mg 6. 20 mg
Dose status on AE onset	1. . 2. . 3. . 4. . 5. . 6. .

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400235001

Parameter	Value
Action taken	1. NONE
	2. REMEDIAL DRUG THERAPY
	3. NONE
	4. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
	5. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
	6. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. RESOLVED
	3. RESOLVED
	4. RESOLVED
	5. RESOLVED
	6. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400243003

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/400243003/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/63/WHITE/AUSTRALIA/YES
Medical history	Asthma, Bronchiectasis, Musculoskeletal chest pain, Sleep apnoea syndrome
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	BUDESONIDE, CHLORAVESCENT, DIGOXIN, ENOXAPARIN, FRUSEMIDE, MAGMIN, METOCHLOPRAMIDE, OMEPRAZOLE, PARACETAMOL, RAMIPRIL, SPAN K, SYMBICORT, WARFARIN
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Cardiomyopathy 2. Atrial fibrillation 3. Cardiomyopathy 4. Nausea 5. Muscle spasms 6. Bradycardia 7. Hyperhidrosis 8. Chest pain
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/NO/YES 2. MODERATE/NO/YES/YES 3. MODERATE/NO/YES/YES 4. MILD/NO/NO/YES 5. MILD/NO/NO/YES 6. MILD/NO/NO/YES 7. MILD/NO/NO/YES 8. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 05JAN2009 (96) - 07JAN2009 (98) 2. 07JAN2009 (98) - --------- (.) 3. 07JAN2009 (98) - --------- (.) 4. 08JAN2009 (99) - 08JAN2009 (99) 5. 09JAN2009 (100) - 11JAN2009 (102) 6. 15JAN2009 (106) - 15JAN2009 (106) 7. 15JAN2009 (106) - 15JAN2009 (106) 8. 15JAN2009 (106) - 15JAN2009 (106)
Duration of AE	1. 3 2. . 3. . 4. 1 5. 3 6. 1 7. 1 8. 1
Dose on AE onset	1. 2. 3. 4. 5.

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 400243003

Parameter	Value
	6.
	7.
	8.
Dose status on AE onset	1.
	2.
	3.
	4.
	5.
	6.
	7.
	8.
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY
	2. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY,REMEDIAL DRUG THERAPY
	3. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY,REMEDIAL DRUG THERAPY
	4. REMEDIAL DRUG THERAPY
	5. REMEDIAL DRUG THERAPY
	6. OTHER
	7. NONE
	8. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. WORSENED
	2. IMPROVED
	3. UNCHANGED
	4. RESOLVED
	5. RESOLVED
	6. RESOLVED
	7. RESOLVED
	8. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 440025001

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/440025001/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/59/WHITE/AUSTRIA/YES
Medical history	Hypertension
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	LISINOPRIL
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Sensory disturbance 2. Benign vascular neoplasm
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES 2. MILD/YES/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 21APR2008 (43) - --------- (.) 2. 09JUN2008 (92) - 29JUN2008 (112)
Duration of AE	1. . 2. 21
Dose on AE onset	1. 2.
Dose status on AE onset	1. 2.
Action taken	1. NONE 2. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY
Outcome of event	1. INSUFFICIENT FOLLOW-UP 2. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

被験者番号	因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解
11899- 44002-5001[1)]	VASCULAR LEIOMYOMA LEFT ACHILLES SINEW REGION（PT：血管新生物） 治験担当医はプラセボと報告事象との関連性があると判断した。弊社は、試験薬投与 3 ヶ月で固形癌が成長することは生物学的に考え難く、偶発的に確認された事象であり、プラセボとの因果関係は否定できると考える。

因果関係判定に関して、治験担当医師、Bayer HealthCare 社及びバイエル薬品の見解が異なるパターンを被験者番号 の右上に以下の番号を付与した。
1）治験担当医師が「関連あり」、Bayer HealthCare 社及びバイエル薬品（両者を弊社とする）が「関連なし」の場合
2）治験担当医師が「関連なし」、Bayer HealthCare 社及びバイエル薬品（両者を弊社とする）が「関連あり」の場合
3）治験担当医師及びバイエル薬品（弊社）が「関連あり」、Bayer HealthCare 社（ドイツ安全性部門）が「関連なし」の場合

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 440043014

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/440043014/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/50/WHITE/AUSTRIA/YES
Medical history	Scapula fracture, Dyspepsia, Muscle spasms, Benign prostatic hyperplasia, Thrombophlebitis
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	AMBROBENE, DICLOBENE, DICLOBENE RETARD, KLACID, NEUROBION, NEUROBION FORTE, PANTOLOC, RESYL [10 MG CODEINE PHOSPHATE HEMIHYDRATE + GUAIFENESIN], ZOVIRAX
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Herpes zoster 2. Herpes zoster 3. Pyrexia 4. Oral herpes 5. Respiratory tract infection
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/YES/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. MILD/NO/NO/YES 5. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 21AUG2008 (3) - 28AUG2008 (10) 2. 29AUG2008 (11) - 23OCT2008 (66) 3. 18SEP2008 (31) - 18SEP2008 (31) 4. 19SEP2008 (32) - 29SEP2008 (42) 5. 16JAN2009 (151) - 23JAN2009 (158)
Duration of AE	1. 8 2. 56 3. 1 4. 11 5. 8
Dose on AE onset	1. 2. 3. 4. 5.
Dose status on AE onset	1. 2. 3. 4. 5.
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY 2. REMEDIAL DRUG THERAPY 3. NONE 4. NONE 5. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. IMPROVED 2. RESOLVED 3. RESOLVED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 440043014

Parameter	Value
	4. RESOLVED
	5. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 440063003

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/440063003/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/65/WHITE/AUSTRIA/YES
Medical history	Chronic obstructive pulmonary disease, Coronary artery disease, Drug hypersensitivity, Dysthymic disorder, Emphysema, Gastrooesophageal reflux disease, Lactose intolerance, Osteoporosis, Overweight, Pleural effusion, Pneumonia, Spinal osteoarthritis, Tobacco abuse
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	BERODUAL, CLARITHROMYCIN, DOLONEUROBION [DICLOFENAC NATRIUM THIAMIN NITRAT PYRIDOXIN HYDROCHLORID], NEXIUM
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Bronchitis 2. Sleep apnoea syndrome 3. Sleep apnoea syndrome 4. Synovial cyst
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES 2. MILD/NO/YES/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 16MAY2008 (2) - 14JUN2008 (31) 2. 08OCT2008 (147) - 09OCT2008 (148) 3. 10OCT2008 (149) - --------- (.) 4. 10NOV2008 (180) - --------- (.)
Duration of AE	1. 30 2. 2 3. . 4. .
Dose on AE onset	1. 2. 3. 4.
Dose status on AE onset	1. 2. 3. 4.
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY 2. NONE 3. NONE 4. NONE
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED 3. UNCHANGED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 440063003

Parameter	Value
	4. UNCHANGED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 440075001

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/440075001/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/65/WHITE/AUSTRIA/YES
Medical history	Cold sweat, Hypertension, Myocardial infarction, Myocardial infarction, Pallor, Chest pain
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ALLOPURINOL, BLOPRESS PLUS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Hyperuricaemia
	2. Alanine aminotransferase increased
	3. Aspartate aminotransferase increased
	4. Hepatic enzyme increased
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES
	2. MILD/YES/YES/YES
	3. MILD/YES/YES/YES
	4. MILD/YES/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 01OCT2007 (15) - 17JAN2008 (123)
	2. 17DEC2007 (92) - 13FEB2008 (150)
	3. 17DEC2007 (92) - 13FEB2008 (150)
	4. 17DEC2007 (92) - 13FEB2008 (150)
Duration of AE	1. 109
	2. 59
	3. 59
	4. 59
Dose on AE onset	1. 20 mg
	2. 20 mg
	3. 20 mg
	4. 20 mg
Dose status on AE onset	1. .
	2. .
	3. .
	4. .
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY
	2. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY
	3. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY
	4. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. RESOLVED
	3. RESOLVED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 440075001

Parameter	Value
	4. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 460034003

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/460034003/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/46/WHITE/HUNGARY/YES
Medical history	Hypertension, Pharyngitis
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	LETROX
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Goitre
	2. Hypothyroidism
	3. Pulmonary embolism
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES
	2. MILD/NO/NO/YES
	3. SEVERE/YES/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 26FEB2009 (122) - --------- (.)
	2. 26FEB2009 (122) - --------- (.)
	3. 10MAR2009 (134) - 10MAR2009 (134)
Duration of AE	1. .
	2. .
	3. 1
Dose on AE onset	1.
	2.
	3.
Dose status on AE onset	1.
	2.
	3.
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY
	2. REMEDIAL DRUG THERAPY
	3. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY,REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
Outcome of event	1. IMPROVED
	2. IMPROVED
	3. DEATH

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

被験者番号	因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解
11899-460034003[1)]	PULMONARY EMBOLISM（PT：肺塞栓症） 治験担当医はプラセボと報告事象との関連性があると判断した。弊社は、報告事象は本剤の効果欠如により生じた事象であると考えられ、プラセボとの因果関係は否定できると考える。

因果関係判定に関して、治験担当医師、Bayer HealthCare 社及びバイエル薬品の見解が異なるパターンを被験者番号 の右上に以下の番号を付与した。
1）治験担当医師が「関連あり」、Bayer HealthCare 社及びバイエル薬品（両者を弊社とする）が「関連なし」の場合
2）治験担当医師が「関連なし」、Bayer HealthCare 社及びバイエル薬品（両者を弊社とする）が「関連あり」の場合
3）治験担当医師及びバイエル薬品（弊社）が「関連あり」、Bayer HealthCare 社（ドイツ安全性部門）が「関連なし」の場合

被験者番号：11899-460034003

死亡に至るまでの経過

被験者は 46 歳、白人男性。2007 年 11 月 5 日に深部静脈血栓症と診断された。本被験者を 11702 試験からの移行被験者として 11899 試験に組み入れ、2008 年 10 月 28 日にプラセボの投与を開始した。

2009 年 3 月 10 日、被験者は肺塞栓症（報告用語：肺塞栓症）を発現した。本事象により被験者は死亡に至ったため重篤とされた。治験責任（分担）医師は、本事象の重症度は高度で、治験薬との因果関係は「あり」と判断した。被験者は意識消失及び痙攣を呈した。2009 年 3 月 10 日、血糖測定器による食後血糖値は 9.4mmol/L（基準値：3.4～6.1mmol/L）、血圧は 110/80mmHg であった。心電図を測定したところ徐脈が認められ、その後心室粗動及び心室細動も認められた。本事象に対して複数薬剤による治療が行なわれた。2009 年 3 月 10 日、本事象により被験者は死亡に至った。

独立中央判定委員会は死亡原因を肺塞栓症と判定した。死体検案書を入手した。

Laboratory Parameter	**Normal Range**	**Date**	**Result**	**Date**	**Result**	**Date**	**Result**
Alkaline Phosphatase	35-123 U/L	28 Oct 2008	56 U/L	02 Dec 2008	56 U/L	26 Jan 2009	62 U/L
		11 Nov 2008	58 U/L	19 Dec 2008	58 U/L	26 Feb 2009	64 U/L
Amylase	28-100 U/L	28 Oct 2008	59 U/L				
Bilirubin, Direct	0.10-0.32 mg/dL *Local: 0.10-0.32 mg/dL	28 Oct 2008	0.14 mg/dL*	02 Dec 2008	0.16 mg/dL*	26 Jan 2009	0.13 mg/dL*
		11 Nov 2008	0.12 mg/dL*	19 Dec 2008	0.22 mg/dL*	26 Feb 2009	0.23 mg/dL*
Bilirubin, Total	0.22-1.28 mg/dL *Local: 0.22-1.28 mg/dL	28 Oct 2008	0.40 mg/dL*	02 Dec 2008	0.50 mg/dL*	26 Jan 2009	0.48 mg/dL*
		11 Nov 2008	0.34 mg/dL*	19 Dec 2008	0.95 mg/dL*	26 Feb 2009	0.78 mg/dL*
Creatinine		28 Oct 2008	**1.01 mg/dL (H)**				
SGOT/AST	11-39 U/L	28 Oct 2008	30 U/L	02 Dec 2008	26 U/L	26 Jan 2009	24 U/L
		11 Nov 2008	28 U/L	19 Dec 2008	30 U/L	26 Feb 2009	23 U/L
SGPT/ALT	8-45 U/L *Local: 0-38 U/L	28 Oct 2008	**40 U/L (H)***	02 Dec 2008	36 U/L	26 Feb 2009	40 U/L
		28 Oct 2008	43 U/L	19 Dec 2008	44 U/L		
		11 Nov 2008	38 U/L	26 Jan 2009	35 U/L		

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 460044007

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/460044007/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/25/WHITE/HUNGARY/YES
Medical history	
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	DALACIN (CLINDAMYCIN)
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Pregnancy
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 24FEB2009 (190) - 07APR2009 (232)
Duration of AE	1. 43
Dose on AE onset	1. 20 mg
Dose status on AE onset	1. .
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
Outcome of event	1. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 460044018

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/460044018/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/55/WHITE/HUNGARY/YES
Medical history	Hypertension, Knee operation, Postmenopause, Cystocele repair
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	PLAVIX (CLOPIDOGREL), SIMVASTATIN (SIMVASTATIN), TRITACE (RAMIPRIL)
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Angina unstable
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 15JAN2009 (34) - 19JAN2009 (38)
Duration of AE	1. 5
Dose on AE onset	1. 20 mg
Dose status on AE onset	1. I
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
Outcome of event	1. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 460045004

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/460045004/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/66/WHITE/HUNGARY/YES
Medical history	Blindness unilateral, Hypertension, Bronchitis, Cholelithiasis, Gout, Muscle rupture, Osteoarthritis, Pain in extremity, Abdominal pain upper, Varicose vein, Limb operation, Eye operation
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	DIGOXIN (DIGOXIN), MAGNE B6 (MAGNESIUM LACTATE +PYRIDOXINE), MILURIT (ALLOPURINOL), OLICARD RETARD (ISOSORBIDE MONONITRATE), SYNCUMÁR (ACENOCOUMAROL), THEOSPIREX (THEOPHYLLIN), TRITACE (RAMIPRIL)
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Extrasystoles 2. Atrial fibrillation
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES 2. MODERATE/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 19APR2009 (321) - --------- (.) 2. 23APR2009 (325) - --------- (.)
Duration of AE	1. . 2. .
Dose on AE onset	1. 20 mg 2. 20 mg
Dose status on AE onset	1. . 2. .
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY 2. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY,REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
Outcome of event	1. UNCHANGED 2. UNCHANGED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 460054007

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/460054007/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/45/WHITE/HUNGARY/YES
Medical history	Varicose vein operation
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	CIFRAN
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Pyrexia
	2. Anaemia
	3. Abdominal pain
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES
	2. MODERATE/NO/YES/YES
	3. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 07DEC2008 (173) - 10DEC2008 (176)
	2. 10DEC2008 (176) - 16DEC2008 (182)
	3. 10DEC2008 (176) - 16DEC2008 (182)
Duration of AE	1. 4
	2. 7
	3. 7
Dose on AE onset	1.
	2.
	3.
Dose status on AE onset	1.
	2.
	3.
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY
	2. OTHER
	3. NONE
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. RESOLVED
	3. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 460095003

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/460095003/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/68/WHITE/HUNGARY/YES
Medical history	Hypertension, Knee arthroplasty, Pulmonary embolism, Pulmonary tuberculosis, Osteoarthritis, Haemorrhoid operation
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	BETALOC ZOK, COVEREX, FUROSEMID, TAMSUDIL
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Dyspnoea 2. Benign prostatic hyperplasia 3. Syncope
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MILD/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. --MAY2008 (.) - --JUN2008 (.) 2. --JUN2008 (.) - --JUL2008 (.) 3. 20NOV2008 (249) - 21NOV2008 (250)
Duration of AE	1. . 2. . 3. 2
Dose on AE onset	1. 2. 3. 20 mg
Dose status on AE onset	1. 2. 3. .
Action taken	1. NONE 2. REMEDIAL DRUG THERAPY 3. OTHER
Outcome of event	1. RESOLVED 2. IMPROVED 3. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 540024005

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/540024005/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/56/ASIAN/CHINA/YES
Medical history	Cholecystitis chronic, Hepatic cyst, Insomnia, Rheumatoid arthritis, Thrombocytopenia, Postmenopause
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	HYDROXYCHLOROQUINE, MELILOTUS, METHOTREXATETABLETS, TOSUFLOXACIN
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Rheumatoid arthritis 2. Contusion
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/YES 2. MILD/YES/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 27MAR2009 (81) - 17APR2009 (102) 2. 18APR2009 (103) - 01MAY2009 (116)
Duration of AE	1. 22 2. 14
Dose on AE onset	1. 2.
Dose status on AE onset	1. 2.
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY 2. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 600045001

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/600045001/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/24/ASIAN/INDIA/YES
Medical history	
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Aspartate aminotransferase increased 2. Alanine aminotransferase increased
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/YES/YES/YES 2. MILD/YES/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 14APR2009 (36) - 23JUN2009 (106) 2. 14APR2009 (36) - 23JUN2009 (106)
Duration of AE	1. 71 2. 71
Dose on AE onset	1. 20 mg 2. 20 mg
Dose status on AE onset	1. . 2. .
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY 2. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 600094003

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/600094003/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/42/ASIAN/INDIA/YES
Medical history	Diabetes mellitus, Hyperlipidaemia
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	CLEXANE, ECOSPRIN, ULTRACET
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Pain in extremity 2. Peripheral arterial occlusive disease
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES 2. SEVERE/YES/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 02FEB2009 (39) - --------- (.) 2. 11FEB2009 (48) - 19FEB2009 (56)
Duration of AE	1. . 2. 9
Dose on AE onset	1. 2.
Dose status on AE onset	1. 2.
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY 2. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY,REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
Outcome of event	1. UNCHANGED 2. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

被験者番号	因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解
11899-600094003[1)]	ACUTE ARTERIAL OCCLUSION LEFT POPLITEAL ARTERY（PT：末梢動脈閉塞性疾患） 治験担当医はプラセボと報告事象との関連性があると判断した。弊社は、報告事象は本剤の効果欠如により生じた事象であると考え、プラセボとの因果関係は否定できると考える。

因果関係判定に関して、治験担当医師、Bayer HealthCare 社及びバイエル薬品の見解が異なるパターンを被験者番号 の右上に以下の番号を付与した。
1）治験担当医師が「関連あり」、Bayer HealthCare 社及びバイエル薬品（両者を弊社とする）が「関連なし」の場合
2）治験担当医師が「関連なし」、Bayer HealthCare 社及びバイエル薬品（両者を弊社とする）が「関連あり」の場合
3）治験担当医師及びバイエル薬品（弊社）が「関連あり」、Bayer HealthCare 社（ドイツ安全性部門）が「関連なし」の場合

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 600095003

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/600095003/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/49/ASIAN/INDIA/YES
Medical history	Hypersensitivity, Extrasystoles, Hypercholesterolaemia, Hypertension
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ALLEGRA, AMIKACIN, AMIKACIN SULPHATE, ATORVASTATIN, CAP. DUTAS, CARDIO PLUS, CEFTRIAXONE AND TAZOBACTUM, CIPROFLOXACIN, ECOSPRIN, HIFEN 200 DT, HOMOCHECK, ISOSORBID MONONITRATE, LAMPO [INGREDIENT IS LANSOPRAZOLE/ANTACID], LANOL ER 650, LEVBACT, MOXYCILLIN, MOXYFLOXACIN HCL, PHENAZOPYRIDIN, SYRUP ALKASOL, TAMSULUSIN, TELMA, TENOCHECK, URIMAX [TAMSULOSIN], ZYLORIC
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Pyrexia 2. Urinary tract infection 3. Syncope 4. Urticaria
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/NO/YES 2. SEVERE/NO/YES/YES 3. MILD/NO/YES/YES 4. MODERATE/YES/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 08JUL2008 (33) - 10JUL2008 (35) 2. 10JUL2008 (35) - 16JUL2008 (41) 3. 14JUL2008 (39) - 14JUL2008 (39) 4. 01SEP2008 (88) - --------- (.)
Duration of AE	1. 3 2. 7 3. 1 4. .
Dose on AE onset	1. 20 mg 2. 20 mg 3. 20 mg 4. 20 mg
Dose status on AE onset	1. . 2. I 3. . 4. .
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY 2. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY 3. NONE 4. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY,REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED 3. RESOLVED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 600095003

Parameter	Value
	4. INSUFFICIENT FOLLOW-UP

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 600095005

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/600095005/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/39/ASIAN/INDIA/YES
Medical history	Leg amputation
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	DAFLON [DAFLON CONTAINS DIOSMIN + HESPERIDIN], ECOSPRIN, GABAPEN, PIROX DT, RAZO, SYSTAFLAM GEL, ZINASE DP
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Pain in extremity 2. Arthralgia 3. Phantom pain 4. Arthralgia 5. Thrombophlebitis
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/NO/YES 2. MODERATE/NO/NO/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. MILD/NO/NO/YES 5. SEVERE/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 29AUG2008 (16) - 05SEP2008 (23) 2. 14OCT2008 (62) - 15DEC2008 (124) 3. 02NOV2008 (81) - 16JAN2009 (156) 4. 16DEC2008 (125) - --------- (.) 5. 16JAN2009 (156) - 27JAN2009 (167)
Duration of AE	1. 8 2. 63 3. 76 4. . 5. 12
Dose on AE onset	1. 20 mg 2. 20 mg 3. 20 mg 4. 20 mg 5. 20 mg
Dose status on AE onset	1. . 2. . 3. . 4. . 5. F
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY 2. REMEDIAL DRUG THERAPY 3. REMEDIAL DRUG THERAPY 4. REMEDIAL DRUG THERAPY 5. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY,REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED 2. IMPROVED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 600095005

Parameter	Value
	3. RESOLVED
	4. IMPROVED
	5. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 600104001

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/600104001/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/78/ASIAN/INDIA/YES
Medical history	Abdominal mass, Gastrointestinal carcinoma, Menopause
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Hyperglycaemia 2. Vaginal haemorrhage 3. Hyponatraemia 4. Renal failure acute 5. Hypertension 6. Metabolic encephalopathy
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. SEVERE/NO/YES/NO 2. MILD/NO/NO/NO 3. SEVERE/NO/YES/NO 4. SEVERE/NO/YES/NO 5. SEVERE/NO/YES/NO 6. SEVERE/NO/YES/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 16JUN2009 (185) - 13JUL2009 (212) 2. 16JUN2009 (185) - 18JUN2009 (187) 3. 16JUN2009 (185) - 13JUL2009 (212) 4. 16JUN2009 (185) - 13JUL2009 (212) 5. 16JUN2009 (185) - 13JUL2009 (212) 6. 16JUN2009 (185) - 13JUL2009 (212)
Duration of AE	1. 28 2. 3 3. 28 4. 28 5. 28 6. 28
Dose on AE onset	1. 20 mg 2. 20 mg 3. 20 mg 4. 20 mg 5. 20 mg 6. 20 mg
Dose status on AE onset	1. F 2. F 3. F 4. F 5. F 6. F
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY 2. NONE

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 600104001

Parameter	Value
	3. NONE
	4. REMEDIAL DRUG THERAPY
	5. REMEDIAL DRUG THERAPY
	6. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. RESOLVED
	3. RESOLVED
	4. RESOLVED
	5. RESOLVED
	6. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 670015001

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/670015001/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/82/ASIAN/PHILIPPINES/YES
Medical history	Uterine polyp, Hypertension, Pulmonary fibrosis, Osteoporosis, Pulmonary tuberculosis, Postmenopause, Uterine dilation and curettage
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ACTONEL, CA CARBONATE, VIT D, IMDUR, IV THERAPY UNKNOWN, LIFEZAR, SERC
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Gastroenteritis 2. Dizziness
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/YES 2. MODERATE/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 12FEB2008 (13) - 13FEB2008 (14) 2. 12FEB2008 (13) - 13FEB2008 (14)
Duration of AE	1. 2 2. 2
Dose on AE onset	1. 20 mg 2. 20 mg
Dose status on AE onset	1. . 2. .
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY 2. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 670015002

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/670015002/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/38/ASIAN/PHILIPPINES/YES
Medical history	Venous insufficiency
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	DAFLON [DAFLON CONTAINS HESPERIDIN ONLY]
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Abortion missed
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. SEVERE/NO/YES/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 21FEB2009 (92) - 23FEB2009 (94)
Duration of AE	1. 3
Dose on AE onset	1. 20 mg
Dose status on AE onset	1. F
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
Outcome of event	1. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 680015003

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/680015003/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/51/ASIAN/SINGAPORE/YES
Medical history	Diabetes mellitus, Hyperlipidaemia, Hypertension, Cerebrovascular accident
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ASPIRIN, METFORMIN, SIMVASTATIN, TOLBUTAMIDE
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Haematuria
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/YES/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 02AUG2008 (45) - 04AUG2008 (47)
Duration of AE	1. 3
Dose on AE onset	1. 20 mg
Dose status on AE onset	1. F
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY
Outcome of event	1. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 700015002

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/700015002/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/62/WHITE/NEW ZEALAND/YES
Medical history	Epistaxis, Limb injury
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ASPIRIN, CLOPIDOGREL, DURO-TUSS EXPECTORANT, METOPROLOL, NITROLINGUAL SPRAY, OMEPRAZOLE, PARACETAMOL, SIMVASTATIN, VOLTAREN EMULGEL
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Tooth extraction 2. Angina unstable 3. Epistaxis 4. Conjunctival haemorrhage 5. Contusion 6. Phlebitis 7. Respiratory tract infection viral
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/NO/YES 2. SEVERE/NO/YES/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. MODERATE/NO/NO/YES 5. MILD/NO/NO/YES 6. MILD/NO/NO/YES 7. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 11FEB2008 (83) - 11FEB2008 (83) 2. 09MAR2008 (110) - 13MAR2008 (114) 3. 23APR2008 (155) - 30JUN2008 (223) 4. 01MAY2008 (163) - 10JUN2008 (203) 5. 29JUL2008 (252) - 05AUG2008 (259) 6. 01SEP2008 (286) - 23SEP2008 (308) 7. 10SEP2008 (295) - 23SEP2008 (308)
Duration of AE	1. 1 2. 5 3. 69 4. 41 5. 8 6. 23 7. 14
Dose on AE onset	1. 20 mg 2. 20 mg 3. 20 mg 4. 20 mg 5. 20 mg 6. 20 mg 7. 20 mg
Dose status on AE onset	1. I 2. .

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 700015002

Parameter	Value
	3. .
	4. .
	5. .
	6. .
	7. .
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY
	2. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,REMEDIAL DRUG THERAPY
	3. NONE
	4. OTHER
	5. NONE
	6. REMEDIAL DRUG THERAPY
	7. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. RESOLVED
	3. RESOLVED
	4. RESOLVED
	5. RESOLVED
	6. RESOLVED
	7. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 700025002

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/700025002/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/63/WHITE/NEW ZEALAND/YES
Medical history	Asthma
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	BECOTIDE INHALER, PANADOL [PARCETAMOL ONLY], VENTOLIN INHALER
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Non-cardiac chest pain 2. Influenza like illness
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/YES 2. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 14JAN2008 (76) - 28JAN2008 (90) 2. 21OCT2008 (357) - 22OCT2008 (358)
Duration of AE	1. 15 2. 2
Dose on AE onset	1. 2.
Dose status on AE onset	1. 2.
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY 2. NONE
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 700025006

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/700025006/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/51/ASIAN/NEW ZEALAND/YES
Medical history	Cellulitis, Eczema, Ankle fracture, Lipoma, Umbilical hernia, Stasis dermatitis, Varicose vein
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ADT VACCINE, AUGMENTIN, DERMOL CREAM [INGREDIENTS ARE CLOBETASOL PROPIONATE], ELOCON CREAM 0.1%, FLUCLOXACILLIN, HERBAL SUPPLEMENT, HYDROGEN PEROXIDE, PANAFEN, PARACETAMOL, TRISUL
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Pain in extremity 2. Cellulitis 3. Wound 4. Localised infection 5. Cellulitis
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES 2. MODERATE/NO/YES/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. MODERATE/NO/NO/YES 5. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 06AUG2008 (27) - 06AUG2008 (27) 2. 06SEP2008 (58) - 16SEP2008 (68) 3. 07NOV2008 (120) - 07NOV2008 (120) 4. 24FEB2009 (229) - 11MAR2009 (244) 5. 04JUN2009 (329) - 11JUN2009 (336)
Duration of AE	1. 1 2. 11 3. 1 4. 16 5. 8
Dose on AE onset	1. 2. 3. 4. 5.
Dose status on AE onset	1. 2. 3. 4. 5.
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY 2. REMEDIAL DRUG THERAPY 3. OTHER 4. REMEDIAL DRUG THERAPY 5. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 700025006

Parameter	Value
	2. RESOLVED
	3. RESOLVED
	4. RESOLVED
	5. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 700025008

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/700025008/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/86/WHITE/NEW ZEALAND/YES
Medical history	Asthma, Diverticulum, Haemorrhoids, Hiatus hernia, Blood cholesterol increased, Hypertension, Pernicious anaemia, Pulmonary tuberculosis, Rectal haemorrhage, Nephrolithiasis, Renal colic, Intestinal polyp, Prostate cancer
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	CANDESARTAN, DIAZEPAM, ENOXAPARIN, LOSEC, NORMAL SALINE, PREDNISONE, SYMBICORT, VENTOLIN, VITAMIN B12, ZOLADEX
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Circulatory collapse 2. Skin laceration 3. Atrial fibrillation 4. Hypotension 5. Vomiting 6. Hypersensitivity 7. Cough 8. Wound infection 9. Supraventricular extrasystoles
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. SEVERE/YES/YES/YES 2. MODERATE/NO/NO/YES 3. SEVERE/NO/YES/YES 4. MODERATE/NO/NO/YES 5. MODERATE/NO/NO/YES 6. MILD/NO/NO/NO 7. MILD/NO/NO/NO 8. MODERATE/NO/NO/NO 9. MODERATE/NO/NO/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 06SEP2008 (4) - 06SEP2008 (4) 2. 06SEP2008 (4) - 01OCT2008 (29) 3. 06SEP2008 (4) - 06SEP2008 (4) 4. 06SEP2008 (4) - 09SEP2008 (7) 5. 06SEP2008 (4) - 06SEP2008 (4) 6. 10SEP2008 (8) - 17SEP2008 (15) 7. 15SEP2008 (13) - --------- (.) 8. 15SEP2008 (13) - 19SEP2008 (17) 9. 17SEP2008 (15) - 08OCT2008 (36)
Duration of AE	1. 1 2. 26 3. 1 4. 4 5. 1 6. 8 7. . 8. 5

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 700025008

Parameter	Value
	9. 22
Dose on AE onset	1. 20 mg
	2. 20 mg
	3. 20 mg
	4. 20 mg
	5. 20 mg
	6. 20 mg
	7. 20 mg
	8. 20 mg
	9. 20 mg
Dose status on AE onset	1. .
	2. .
	3. .
	4. .
	5. .
	6. F
	7. F
	8. F
	9. F
Action taken	1. NONE
	2. OTHER
	3. OTHER
	4. NONE
	5. NONE
	6. REMEDIAL DRUG THERAPY
	7. NONE
	8. REMEDIAL DRUG THERAPY
	9. NONE
Outcome of event	1. RESOLVED
	2. RESOLVED
	3. RESOLVED
	4. RESOLVED
	5. RESOLVED
	6. RESOLVED
	7. UNCHANGED
	8. RESOLVED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 700025008

Parameter	Value
	9. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

被験者番号	因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解
11899-700025008[3)]	COLLAPSE（PT：循環虚脱） 治験担当医はリバーロキサバンと報告事象との関連性があると判断した。しかしながら、ドイツ安全性部門は、リバーロキサバンと報告事象を関連付ける情報が得られていないため、リバーロキサバンとの因果関係は否定できると評価している。弊社は、試験薬投与情報の詳細、臨床検査所見等が得られておらず、因果関係の評価は困難と考えることから、本剤と報告事象との因果関係は否定できないと考える。

因果関係判定に関して、治験担当医師、Bayer HealthCare 社及びバイエル薬品の見解が異なるパターンを被験者番号 の右上に以下の番号を付与した。
1）治験担当医師が「関連あり」、Bayer HealthCare 社及びバイエル薬品（両者を弊社とする）が「関連なし」の場合
2）治験担当医師が「関連なし」、Bayer HealthCare 社及びバイエル薬品（両者を弊社とする）が「関連あり」の場合
3）治験担当医師及びバイエル薬品（弊社）が「関連あり」、Bayer HealthCare 社（ドイツ安全性部門）が「関連なし」の場合

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 700025009

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/700025009/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/45/WHITE/NEW ZEALAND/YES
Medical history	Liver function test abnormal, Depression, Dermatitis, Hypoglycaemia
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	NUROFEN
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Liver function test abnormal 2. Gout
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/YES/YES/YES 2. MILD/YES/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 09DEC2008 (93) - 15DEC2008 (99) 2. 27DEC2008 (111) - 30DEC2008 (114)
Duration of AE	1. 7 2. 4
Dose on AE onset	1. 2.
Dose status on AE onset	1. 2.
Action taken	1. NONE 2. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. IMPROVED 2. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 700035002

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/700035002/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/77/WHITE/NEW ZEALAND/YES
Medical history	Chronic obstructive pulmonary disease, Hypercholesterolaemia, Dyspepsia, Myocardial ischaemia, Osteoarthritis, Skin infection, Type 2 diabetes mellitus
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ASPIRIN, ATENOLOL, AUGMENTIN, DP LOTION, FLUCLOX, GLICLAZIDE, GLUCOSAMINE AND CHONDROITIN, ISOSORBIDE MONONITRATE, LIPEX, METFORMIN, RAZENE, SOMAC
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Nausea 2. Vomiting 3. Musculoskeletal chest pain
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/YES/NO/YES 2. MILD/YES/NO/YES 3. MILD/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 09OCT2007 (13) - 09OCT2007 (13) 2. 09OCT2007 (13) - 09OCT2007 (13) 3. 25MAR2008 (181) - 26MAR2008 (182)
Duration of AE	1. 1 2. 1 3. 2
Dose on AE onset	1. 2. 3.
Dose status on AE onset	1. 2. 3.
Action taken	1. NONE 2. NONE 3. REMEDIAL DRUG THERAPY,OTHER
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED 3. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 700035007

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/700035007/Placebo
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/77/WHITE/NEW ZEALAND/YES
Medical history	Benign prostatic hyperplasia, Cerebrovascular accident, Depression, Haemarthrosis, Hypertension, Knee arthroplasty, Knee arthroplasty, Hyperlipidaemia
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ARCOXIA, CARTIA, CARTIA [ACETYLSALICYLIC ACID], CEFTRIAXONE, CITALOPRAM, CLEXANE, HYTRIN, INHIBACE PLUS, MARCAIN WITH ADRENALINE 0.5%, MULTIVITAMIN, PANADOL [PARACETAMOL ALONE], SIMVASTATIN
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Inguinal hernia 2. Onychoclasis 3. Post procedural haematoma 4. Blood creatinine increased
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MILD/YES/NO/YES 4. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 25MAR2008 (7) - 05MAY2008 (48) 2. 31MAR2008 (13) - 23JUN2008 (97) 3. 06MAY2008 (49) - 03JUN2008 (77) 4. 12MAY2008 (55) - 26MAY2008 (69)
Duration of AE	1. 42 2. 85 3. 29 4. 15
Dose on AE onset	1. 2. 3. 4.
Dose status on AE onset	1. 2. 3. 4.
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED,OTHER 2. NONE 3. NONE 4. DOSE OF STUDY DRUG REDUCED
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED 3. RESOLVED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 700035007

Parameter	Value
	4. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 700035009

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/700035009/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/76/WHITE/NEW ZEALAND/YES
Medical history	Appendicectomy, Atrial fibrillation, Coeliac disease, Hypercholesterolaemia, Rash, Hip arthroplasty, Hip arthroplasty, Hip arthroplasty, Hip arthroplasty, Hip arthroplasty, Hip arthroplasty, Cataract operation
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	CALCI TABS 500, CARTIA, COLECALCIFEROL, DILTIAZEM, FOSAMAX, HYDROCORTISONE 0.5% UNG, INFLUENZA VACCINE, METOPROLOL, OMEPRAZOLE, PANADOL, VITAMIN B
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Atrial fibrillation 2. Upper respiratory tract infection 3. Urticaria
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/YES/YES 2. MILD/NO/NO/NO 3. MILD/NO/NO/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 04MAY2008 (34) - --------- (.) 2. 08SEP2008 (161) - 06OCT2008 (189) 3. 17SEP2008 (170) - 21SEP2008 (174)
Duration of AE	1. . 2. 29 3. 5
Dose on AE onset	1. 20 mg 2. 20 mg 3. 20 mg
Dose status on AE onset	1. . 2. F 3. F
Action taken	1. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY,REMEDIAL DRUG THERAPY 2. REMEDIAL DRUG THERAPY 3. NONE
Outcome of event	1. IMPROVED 2. RESOLVED 3. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 700055005

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/700055005/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	FEMALE/74/WHITE/NEW ZEALAND/YES
Medical history	Depression, Diabetes mellitus, Diverticulum, Hypercholesterolaemia, Hypertension
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ACCUPRIL, AMLODIPINE, APO-GLICLAZIDE, ASPIRIN, AUGMENTIN, BETALOC, CLARITHROMYCIN, IRISH MOSS COUGH MIXTURE, LIPITOR, LOXAMINE, METFORMIN, OMEPRAZOLE, ROXITHROMYCIN
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Respiratory tract infection 2. Chest pain 3. Upper respiratory tract infection 4. Back pain
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. SEVERE/NO/YES/YES 2. MODERATE/NO/YES/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. MODERATE/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 01APR2008 (33) - 12APR2008 (44) 2. 01APR2008 (33) - 12APR2008 (44) 3. 21MAY2008 (83) - 28MAY2008 (90) 4. 29AUG2008 (183) - 21SEP2008 (206)
Duration of AE	1. 12 2. 12 3. 8 4. 24
Dose on AE onset	1. 20 mg 2. 20 mg 3. 20 mg 4. 20 mg
Dose status on AE onset	1. . 2. . 3. . 4. F
Action taken	1. REMEDIAL DRUG THERAPY 2. REMEDIAL DRUG THERAPY 3. REMEDIAL DRUG THERAPY 4. REMEDIAL DRUG THERAPY
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED 3. RESOLVED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 700055005

Parameter	Value
	4. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 700065002

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/700065002/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/48/WHITE/NEW ZEALAND/YES
Medical history	Gout, Hypertension
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ALLOPURINOL, CLEXANE, INHIBACE [ACTIVE INGREDIENT IS CILAZAPRIL], METOPROLOL, WARFARIN
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Pitting oedema 2. Pain in extremity 3. Antiphospholipid syndrome 4. Chest pain
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MODERATE/NO/YES/YES 4. MILD/NO/NO/NO
Start/stop date of event with relative date	1. --FEB2009 (.) - 21MAY2009 (184) 2. 02DEC2008 (14) - 17JAN2009 (60) 3. 05DEC2008 (17) - --------- (.) 4. 21MAY2009 (184) - --------- (.)
Duration of AE	1. . 2. 47 3. . 4. .
Dose on AE onset	1. 2. 20 mg 3. 20 mg 4. 20 mg
Dose status on AE onset	1. 2. . 3. . 4. F
Action taken	1. NONE 2. NONE 3. STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY 4. OTHER
Outcome of event	1. RESOLVED 2. RESOLVED 3. UNCHANGED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 700065002

Parameter	Value
	4. UNCHANGED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 710024001

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	11899/710024001/BAY 59-7939
Sex/Age/Race/Country/Safety population	MALE/79/ASIAN/THAILAND/YES
Medical history	Anxiety, Diabetes mellitus, Hyperlipidaemia, Hypertension, Diabetic nephropathy, Psychotic disorder
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	AMLODIPINE, AUGMENTIN, BERODUAL, FLUIMUCIL, FOLIC ACID, KLACID, LASIX, LEVOFLOXACIN, MAGNESIUM CHLORIDE, METOPROLOL, SENOKOT
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Cardiac failure congestive 2. Anaemia 3. Cardiac failure congestive 4. Cardiac failure congestive
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/NO/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MODERATE/NO/YES/YES 4. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 15JUN2008 (59) - 15JUN2008 (59) 2. 18JUN2008 (62) - --------- (.) 3. 24AUG2008 (129) - 06SEP2008 (142) 4. 06SEP2008 (142) - 06SEP2008 (142)
Duration of AE	1. 1 2. . 3. 14 4. 1
Dose on AE onset	1. 20 mg 2. 20 mg 3. 20 mg 4. 20 mg
Dose status on AE onset	1. . 2. . 3. . 4. .
Action taken	1. NONE 2. REMEDIAL DRUG THERAPY 3. REMEDIAL DRUG THERAPY 4. NONE
Outcome of event	1. IMPROVED 2. UNCHANGED 3. IMPROVED

付表 2.7.6.3- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 11899、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 710024001

Parameter	Value
	4. RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is(onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, I will be listed. If AE onset is after treatment phase,F will be listed.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/11702_meta/stat/prod_query30/pgms/t-p-8.sas　erjli　21MAR2013 11:54
End of table

2.7.6.4 【国内試験】症候性肺塞栓症を伴わない急性症候性深部静脈血栓症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験：試験番号 14568（J-EINSTEIN-DVT 試験）［報告書番号 PH-37602］

参照項目：5.3.5.1.20 PH-37602

2.7.6.4.1 試験計画

治験の標題： 症候性肺塞栓症を伴わない急性症候性深部静脈血栓症の治療並びに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を検討することを目的とした多施設共同、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間のみ二重盲検）、盲検下評価、実薬対照、並行群間比較試験

治験調整医師：[redacted]

実施医療機関：本試験は国内の 29 施設において実施され、27 施設において被験者の組み入れがあった。

公表論文：なし

治験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅲ相
最初の患者の組み入れ日：2012 年 3 月 7 日 最後の患者の最終来院日：2013 年 12 月 20 日	

目的：

日本人の症候性肺塞栓症（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）患者を対象に、DVT 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、薬物動態（PK）、薬力学的効果（PD）を検討する。

試験方法：

本試験は、国内で実施した多施設共同、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、並行群間比較試験であり、症候性肺塞栓症（症候性 PE）を伴わない急性症候性近位 DVT 患者と確定診断された患者を対象とした。治験薬の予定投与期間は、3 ヵ月、6 ヵ月又は 12 ヵ月のいずれかとした。

DVT 発症から無作為割り付け前までの間に、治療用量での抗凝固薬が 48 時間を超えて投与されたもの、あるいは 2 回以上のワルファリンの投与を受けたものは本試験の対象外とした。

被験者をリバーロキサバン群 2 群と対照薬群 1 群の合計 3 群のいずれかに無作為に割り付けた。リバーロキサバン群に割り付けられた被験者には、割り付け後にリバーロキサバン 10mg 又は 15mg を 1 日 2 回 21 日間投与し、続いて 15mg の 1 日 1 回投与を 3 ヵ月、6 ヵ月又は 12 ヵ月まで継続することとした。対照薬群に割り付けられた被験者には、血漿ヘパリン濃度が抗第 Xa 因子活性の 0.3～0.7IU/mL に相当する治療域、すなわち活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が正常対照の 1.5～2.5 倍となるように未分画ヘパリン（UFH）を用量調節し、少なくとも 5 日間ワルファリンと共に投与することとした（ワルファリンとの 4～5 日間の併用が勧められた）。UFH の投与は 24 時間以上の間隔で連続して測定したプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）が 1.5 以上になるまで継続することとした。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することとした。

無作為割り付けは Web 応答システム（IWRS）にて行い、予定投与期間ごとに層別化された。

本試験は、スクリーニング日、治験薬投与期（第 1 日～治験薬投与終了時来院日）及びフォローアップ期（治験薬投与終了 30 日後のフォローアップ来院日まで）から構成された。なお、第 1～21 日を治験薬投与第 1 期（初期治療期）、第 22 日～治験薬投与終了時来院日（第 85 日、第 169 日又は第 365 日）を治験薬投与第 2 期（維持期）とした。

図 2.7.6.4-1に試験デザインの概要を、表 2.7.6.4-1に試験スケジュールを示す。

スクリーニング時、治験薬投与開始 3 週間後、並びに 3 ヵ月、6 ヵ月又は 12 ヵ月後に、超音波検査-圧迫法（CUS）及びスパイラル CT スキャン（sCT）を行うこととした。更に、DVT が疑われる場合には、CUS 又は静脈造影を、PE が疑われる場合には、sCT、肺動脈造影（PA）又は肺換気／血流スキャンを実施することとした。このとき、CUS 又は静脈造影で下肢の DVT が確認された場合、sCT、PA 及び肺換気／血流スキャンでは確定診断には至らない場合でも、PE と確定することとした。検査にて DVT あるいは PE を確認した場合は、治験薬の投与を中止し、DVT 又は PE の治療を行うこととした。DVT 及び PE のいずれも確認できない場合は、治験薬の投与を継続することとした。

中央独立判定委員会（CIAC）は、治験薬投与期及びフォローアップ期間に認められたすべての症候性 DVT 又は症候性 PE、出血事象、心血管事象並びに死亡について、盲検下で評価を行うこととした。

データモニタリング委員会（DMC）は、試験期間中に報告されたすべての重篤な有害事象、CIAC により判定されていない PE/DVT 及び出血事象も含めて定期的に評価し、被験者保護の観点から、試験の継続、変更又は中止を治験依頼者に対して提言することとした。

治験責任（分担）医師 は、規定の来院時に以下の内容について確認することとした。

- DVT 又は PE の発現、悪化あるいは再発
- 出血事象を含む有害事象（重篤な有害事象）
- 併用薬
- リバーロキサバン又は対照薬（UFH／ワルファリン）の投与遵守状況及び PT-INR モニタリング

更に、試験スケジュールに示す時点で中央測定検査用の血液採取を行うこととした。血漿中リバーロキサバン濃度、プロトロンビン時間（PT）及び D-ダイマーはリバーロキサバンのピーク値とトラフ値を評価するために用いられる。

各被験者について、治験薬投与終了（中止）30 日後のフォローアップ来院日まで、経過観察を行うこととした。また、試験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、すなわち 3 ヵ月、6 ヵ月又は 12 ヵ月の時点に来院することとした。

治験責任（分担）医師は、下記のリスク評価に出血の可能性も勘案し、被験者の予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）を決定した。

下記のような一過性の危険因子を有する被験者には、多くの場合 3 ヵ月の投与期間を適用した。

- 最近の手術又は外傷後
- 活動性の制限
- エストロゲン含有医薬品の使用
- 産褥期

特発性の VTE 又は下記のような永続的な危険因子を有する被験者には、多くの場合 6 又は 12 ヵ月の投与期間を適用した。

- 活動性悪性腫瘍
- PE/DVT の既往
- 既知の血栓性素因（例えば、アンチトロンビンⅢ、プロテイン S 又は C、第 V 因子の欠損症、プロトロンビン遺伝子変異、あるいは抗リン脂質抗体）

診断と選択基準：

選択基準

(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
(2)　20 歳以上の男性又は女性の日本人患者
(3)　男性及び妊娠可能な女性については、試験中に以下の医学的に適切な避妊法のいずれか 1 つ以上を実施し、かつ試験終了後も 30 日間継続することが可能なもの
- 避妊の二重バリア法（例：コンドームとペッサリーの併用）
- 子宮内避妊器具
- 承認済みの避妊薬（例：経口避妊薬）

(4)　文書による同意を得たもの

除外基準

(1)　過去に本試験への無作為割り付けが行われたもの
(2)　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、あるいは血栓溶解剤による治療を受けたもの又は必要とするもの
(3)　DVT 以外に、ワルファリン並びに UFH の適応となる疾患を有するもの
(4)　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
(5)　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

$$\text{男性}\quad CL_{CR} = \frac{(140-\text{Age}) \times [\text{Body Weight (kg)}]}{72 \times [\text{Serum creatinine (mg/dL)}]}$$

$$\text{女性}\quad CL_{CR} = \frac{(140-\text{Age}) \times [\text{Body Weight (kg)}]}{72 \times [\text{Serum creatinine (mg/dL)}]} \times 0.85$$

(6)　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
(7)　細菌性心内膜炎を有するもの
(8)　生命予後が 3 ヵ月未満と考えられる重篤な合併症を有するもの
(9)　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
(10)　コントロール不良の高血圧（SBP が 180mmHg を超える又は DBP が 110mmHg を超える）を合併しているもの
(11)　妊娠中又は授乳中のもの、あるいは妊娠可能な女性で適切な避妊法を行えないもの
(12)　ワルファリンあるいは UFH の国内添付文書に記載されている、そのほかの禁忌を有するもの
(13)　チトクローム P450 酵素 3A4（CYP3A4）及び P-糖タンパクに対する強力な阻害薬であるアゾール系抗真菌薬〔ケトコナゾール経口剤（国内未承認）など〕又は HIV プロテアーゼ阻害薬（リトナビルなど）、あるいは強力な CYP3A4 誘導薬（リファンピシンなど）の投与が治験薬投与期間中に予定されているもの
(14)　無作為割り付け前 3 年以内にアルコールあるいは薬物に対する依存症を有するもの
(15)　無作為割り付け前 30 日以内に他の医薬品あるいは医療機器の治験に参加したもの
(16)　リバーロキサバン、ワルファリン又は UFH に対してアレルギーや過敏症の既往を有するもの
(17)　試験に関連する一連の手順を遵守できないもの
(18)　治験実施医療機関と密接な関係にあるもの〔例えば、治験責任（分担）医師の近親者、実施医療機関の職員又は学生〕

有効性の評価項目：

有効性主要評価項目：予定投与期間中（3 ヵ月、6 ヵ月又は 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）

有効性副次的評価項目：

- 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

有効性の探索的評価項目：

- 症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」〕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：症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」〕、死亡（PE 又は PE の可能性が否定できない）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：症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」〕、死亡（PE、PE の可能性が否定できない又は心血管死）、「重大な出血事象」、STEMI、NSTEMI、虚血性脳卒中、非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント

安全性の評価項目：

安全性主要評価項目は、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」の複合エンドポイント）とした。そのほかの安全性評価項目は、出血事象の各構成要素、全死亡及びそのほかの心血管事象とした。

薬物動態及び薬力学的効果の評価項目：

血漿中リバーロキサバン濃度、プロトロンビン時間（PT）及び D-ダイマーの測定

症例数：

計画時：60 例

リバーロキサバン 10mg 錠 1 日 2 回→15mg 錠 1 日 1 回群（リバーロキサバン 10/15 群）：24 例

リバーロキサバン 15mg 錠 1 日 2 回→15mg 錠 1 日 1 回群（リバーロキサバン 15/15 群）：24 例

対照薬（UFH／ワルファリンカリウム）群：12 例

症例数の設定根拠

症例数は国内での試験実施の可能性を考慮し設定した。

解析方法：

解析対象集団

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た。被験者は 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、又は UFH／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たが、割り付けられた投与群で解析した。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。以下の被験者は PP 解析対象集団から除くこととした。

- スクリーニング時に DVT が CIAC によって認められなかった被験者
- IWRS によって無作為割り付けされた薬剤が投与されなかった被験者、若しくは治験薬投与がなかった被験者

- 治験薬を適切に投与されなかった被験者（詳細は統計解析計画書に記載する）
- 治験薬投与期間中に有効性又は安全性評価に影響すると考えられる強力な CYP3A4 阻害薬を併用した被験者（強力な CYP3A4 阻害薬は SAP 第 4 版で規定している）

有効性副次的評価項目のための 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〔超音波検査-圧迫法（CUS）、スパイラル CT スキャン（sCT）〕を許容期間内（±14 日）に実施した被験者とした。副次的評価項目のための PP 解析対象集団は、PP 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、かつ治験薬の直近の投与日から 10 日目までに治験薬投与開始 3 週間後、及び予定投与期間終了時の血栓像の評価（脚及び肺）を実施した被験者とした。

有効性

有効性評価項目は ITT 解析対象集団で解析した。有効性主要評価項目については、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、有効性副次的評価項目については ITT for secondary efficacy 解析対象集団及び PP for secondary efficacy 解析対象集団についても解析した。各解析対象集団で用いたイベントの定義を以下に示す。

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。

主要解析として、有効性主要評価項目及び有効性に関する探索的評価項目に対して、イベント発現頻度の点推定値とその正確な 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漸近的な 95%信頼区間を算出した。

安全性

すべての安全性解析は、安全性解析対象集団に対して実施した。出血事象の解析は、治験薬投与期間中、若しくは治験薬投与終了後 2 日目までに得られた安全性データに基づいて行った。「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。更に、出血事象及び死亡の解析については ITT 解析集団に対しても実施した。

主要解析として、安全性主要評価項目に対して、発現頻度の点推定値とその正確な 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漸近的な 95%信頼区間を算出した。

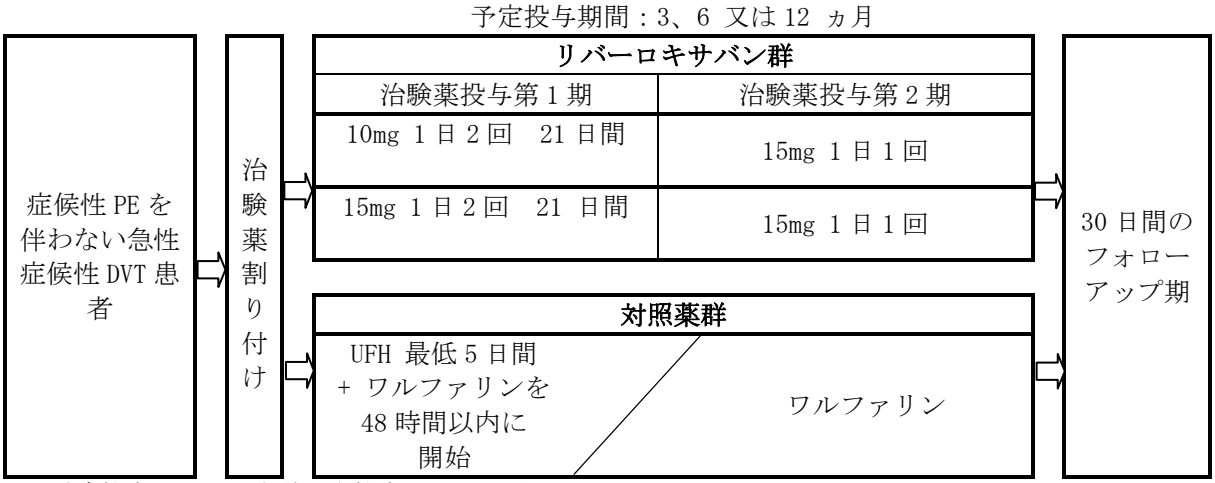
PK/PD

母集団解析の手法を用いて探索的な解析を行った。解析の目的は、年齢、性別、BMI など、リバーロキサバンの PK 及び PD に影響を及ぼす因子の探索、並びに曝露量と PD との関係を検討することであった。

中間解析

該当せず。

本試験のデザインの概要を図 2.7.6.4-1に、試験スケジュールを表 2.7.6.4-1に示す。



PE：肺塞栓症、DVT：深部静脈血栓症、UFH：未分画ヘパリン

図 2.7.6.4-1　試験デザインの概要

表 2.7.6.4-1　試験スケジュール

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	○									
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		10mg又は15mg 1日2回		15mg 1日1回						

HCRU：医療資源の利用、ACTS：抗凝固薬治療に関する評価尺度、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

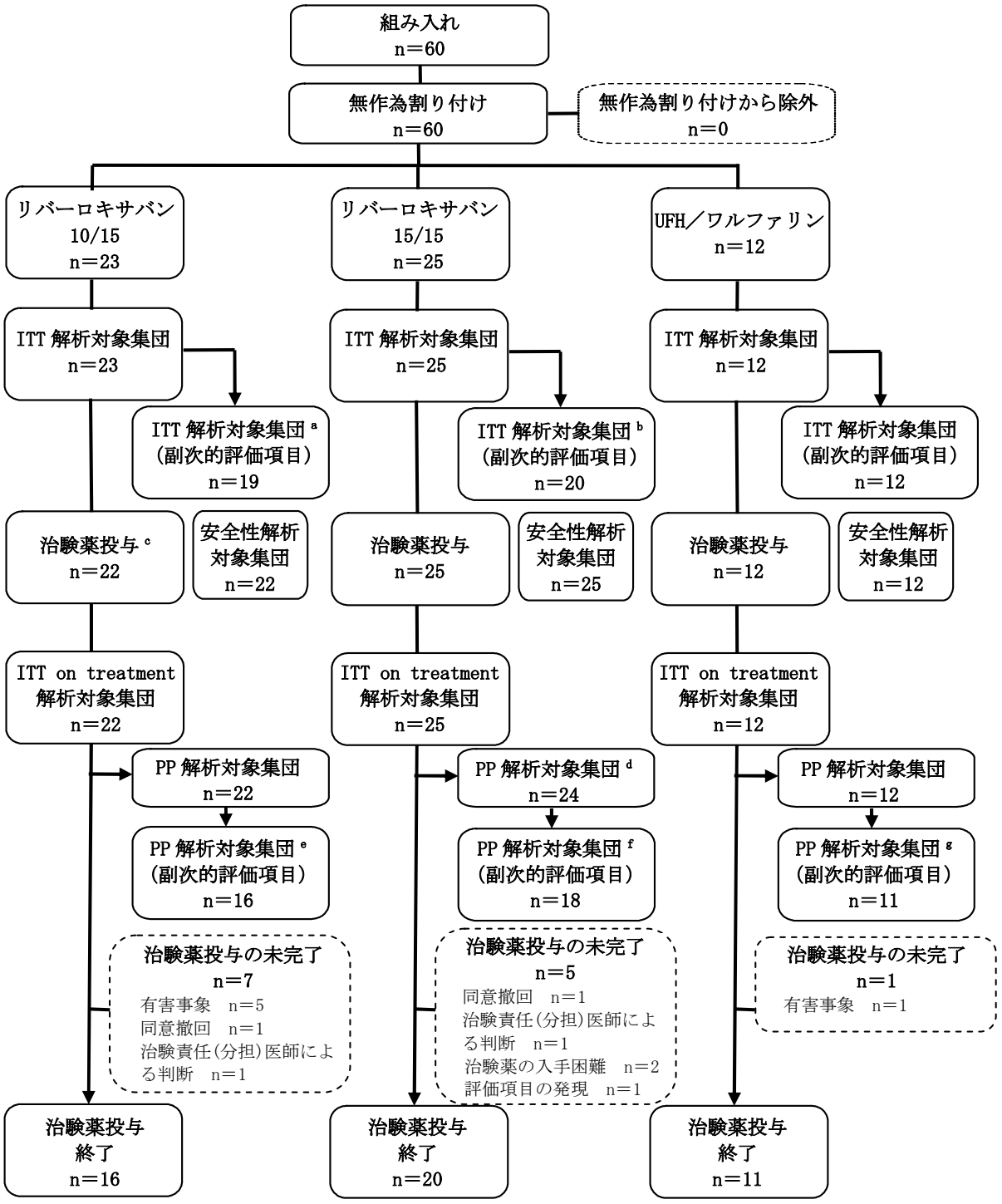
g：VTEの発症により治験薬の投与を中止した場合

2.7.6.4.2　成績

2.7.6.4.2.1　被験者の背景

2.7.6.4.2.1.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.4-2に示す。国内の 27 施設で 60 例が無作為割り付けを受け、全例が ITT 解析対象集団の対象となった（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）。治験薬投与を受けた被験者数は、それぞれ 22 例、25 例、12 例であった。安全性解析対象集団は、59 例（22 例、25 例、12 例）であり、PP 解析対象集団は 58 例（22 例、24 例、12 例）であった。



ITT：intention-to-treat、PP：治験実施計画書に適合した、UFH：未分画ヘパリン
a：被験者 200010052 及び 200330053 は、スクリーニング時、治験薬投与開始 3 週間後、又は予定投与期間の終了時（3 ヵ月、6 ヵ月又は 12 ヵ月後）のいずれかの時点で画像検査〔超音波検査-圧迫法（CUS）、スパイラル CT スキャン（sCT）〕を実施しなかった、又は許容期間内（±14 日）に実施しなかった。被験者 200140052 及び 200150051 は、スクリーニング時、治験薬投与開始 3 週間後、又は予定投与期間の終了時のいずれかの時点における画像検査〔CUS 又は CT（sCT）〕が評価不能であった。これらの 4 例は、ITT for secondary efficacy 解析対象集団から除外された。

b: 被験者 200110054、200160051 及び 200310051 は、スクリーニング時、治験薬投与開始 3 週間後、又は予定投与期間の終了時（3 ヵ月、6 ヵ月又は 12 ヵ月後）のいずれかの時点で画像検査〔CUS 又は CT（sCT）〕を実施しなかった、又は許容期間内（±14 日）に実施しなかった。被験者 200050051 及び 200140053 は、スクリーニング時、治験薬投与開始 3 週間後、又は予定投与期間の終了時のいずれかの時点における画像検査〔CUS 又は CT（sCT）〕が評価不能であった。これらの 5 例は、ITT for secondary efficacy 解析対象集団から除外された。
c: 被験者 200140052 は治験薬の投与を受けなかったため、安全性解析対象集団から除外された。
d: 被験者 200280054 は、治験薬投与期間中に強力な CYP3A4 阻害薬を使用したため、PP 解析対象集団から除外された。
e: 被験者 200010052 及び 200330053 は、スクリーニング時、治験薬投与開始 3 週間後、又は予定投与期間の終了時（3 ヵ月、6 ヵ月又は 12 ヵ月後）のいずれかの時点で画像検査〔CUS 又は CT（sCT）〕を実施しなかった、又は許容期間内（±14 日）に実施しなかった。被験者 200140052 及び 200150051 は、スクリーニング時、治験薬投与開始 3 週間後、又は予定投与期間の終了時のいずれかの時点における画像検査〔CUS 又は CT（sCT）〕が評価不能であった。被験者 200090052、200100051、 200150051、 200330053 及び 200350051 は、治験薬投与開始 3 週間後、又は投与期間終了時の血栓像の評価を治験薬の直近の投与日から 10 日を超えて実施した。これらの 7 例は、PP for secondary efficacy 解析対象集団から除外された。
f: 被験者治験薬投与期間中に強力な CYP3A4 阻害薬を使用したため、PP 解析対象集団から除外された。　被験者 200110054、 200160051 及び 200310051 スクリーニング時、治験薬投与開始 3 週間後、又は予定投与期間の終了時（3 ヵ月、6 ヵ月又は 12 ヵ月後）のいずれかの時点で画像検査〔CUS 又は CT（sCT）〕を実施しなかった、又は許容期間内（±14 日）に実施しなかった。被験者 200050051 及び 200140053 は、スクリーニング時、治験薬投与開始 3 週間後、又は予定投与期間の終了時のいずれかの時点における画像検査〔CUS 又は CT（sCT）〕が評価不能であった。被験者 200050051、200160051、200310051 及び 200370052）は、治験薬投与開始 3 週間後、又は投与期間終了時の血栓像の評価を治験薬の直近の投与日から 10 日を超えて実施した。これらの 7 例は、PP for secondary efficacy 解析対象集団から除外された。
g: 被験者 200370051 は、治験薬投与開始 3 週間後、又は投与期間終了時の血栓像の評価を治験薬の直近の投与日から 10 日を超えて実施した。この被験者は、PP for secondary efficacy 解析対象集団から除外された。
引用元: 5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.1/1, Table14.1/3, Table 14.1/7, Section 16.2.1.2/1.

図 2.7.6.4-2　被験者の内訳

予定投与期間として 3 ヵ月、6 ヵ月又は 12 ヵ月のいずれかの投与期間を無作為割り付け前に治験責任（分担）医師が決定した。予定投与期間別の被験者数を表 2.7.6.4-2に示す。各予定投与期間の被験者数は、3 ヵ月が 13 例、6 ヵ月が 30 例、12 ヵ月が 17 例であった。

表 2.7.6.4-2　予定投与期間別の被験者数の内訳（無作為割り付けされた被験者）

予定投与期間	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)	全体 N=60 (n)
3 ヵ月	4	6	3	13
6 ヵ月	12	12	6	30
12 ヵ月	7	7	3	17

UFH：未分画ヘパリン
引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.1/2

2.7.6.4.2.1.1.1　治験薬投与の完了及び未完了

すべての無作為割り付け例のうち、リバーロキサバン 10／15 群 69.6%（16/23 例）、リバーロキサバン 15／15 群 80.0%（20/25 例）、UFH／ワルファリン群 91.7%（11/12 例）の被験者が治験薬の投与を予定どおり完了した（5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.1/3）。

治験薬投与の未完了の理由は、有害事象〔リバーロキサバン 10／15 群：5 例（21.7%）、リバーロキサバン 15／15 群なし、UFH／ワルファリン群：1 例（8.3%）〕、同意撤回〔1 例（4.3%）、1 例（4.0%）、なし〕、治験責任(分担)医師による判断〔1 例（4.3%）、1 例（4.0%）、なし〕、治験薬の入手困難〔なし、2 例（8.0%）、なし〕、評価項目の発現〔なし、1 例（4.0%）、なし〕であった。

すべての被験者は治験薬投与終了（中止）後 30 日間のフォローアップ期間に移行した。フォローアップ期間を完了した被験者は 57 例（95.0%）であり、その内訳はリバーロキサバン 10／15 群 21 例（91.3%）、リバーロキサバン 15／15 群 24 例（96.0%）、UFH／ワルファリン群 12 例（100.0%）であった。未完了の被験者はリバーロキサバン 10/15 群の 1 例（4.3%）及びリバーロキサバン 15／15 群 1 例（4.0%）であり、未完了の理由はそれぞれ追跡不能及び死亡であった（5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.1/5）。

2.7.6.4.2.1.2　症例の取扱い及び解析対象集団

無作為割り付けされた 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）のうち、全被験者が ITT 解析対象集団の対象となった。

PP 解析対象集団の対象となった被験者数は 58 例（22 例、24 例、12 例）であり、安全性解析集団及び ITT on treatment 解析対象集団では 59 例（22 例、25 例、12 例）であった。

各解析集団の内訳を表 2.7.6.4-3に示す。

表 2.7.6.4-3　各解析対象集団の内訳

	リバーロキサバン 10/15 N=23 (100%)	リバーロキサバン 15/15 N=25 (100%)	リバーロキサバン全用量 N=48 (100%)	UFH／ワルファリン N=12 (100%)
ITT 解析対象集団	23 (100.0%)	25 (100.0%)	48 (100.0%)	12 (100.0%)
PP 解析対象集団	22 (95.7%)	24 (96.0%)	46 (95.8%)	12 (100.0%)
安全性解析対象集団	22 (95.7%)	25 (100.0%)	47 (97.9%)	12 (100.0%)
ITT on treatment 解析対象集団	22 (95.7%)	25 (100.0%)	47 (97.9%)	12 (100.0%)
ITT for secondary efficacy 解析対象集団	19 (82.6%)	20 (80.0%)	39 (81.3%)	12 (100.0%)
PP for secondary efficacy 解析対象集団	16 (69.6%)	18 (72.0%)	34 (70.8%)	11 (91.7%)

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

2.7.6.4.2.1.3　　人口統計学的特性

ITT 解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.4-4に要約して示す。

全被験者において、男性の割合は 61.7%であり女性よりも高く、男性の割合はリバーロキサバン 10／15 群 69.6%、リバーロキサバン 15／15 群 52.0%、UFH／ワルファリン群 66.7%であった。

平均年齢は、リバーロキサバン 10／15 群 65.0 歳、リバーロキサバン 15／15 群 70.6 歳、UFH／ワルファリン群 62.6 歳であり、年齢範囲はそれぞれ 41～80 歳、33～92 歳及び 33～83 歳であった。年齢（区分 2）の分類では、60 歳未満が 17.4%、20.0%及び 25.0%であり、60 歳以上が 82.6%、80.0%及び 75.0%であった。年齢（区分 3）の分類では、65 歳未満が 43.5%、28.0%及び 41.7%、65～75 歳が 47.8%、24.0%及び 33.3%、75 歳超が 8.7%、48.0%及び 25.0%であった。

平均体重〔平均値±標準偏差（SD）〕はリバーロキサバン 10／15 群で 63.51±13.29kg、リバーロキサバン 15／15 群 60.00±14.19kg、UFH／ワルファリン群で 60.46±13.07kg、体重範囲はそれぞれ 37.8～90.6kg、37.6～94.8kg 及び 38.0～85.0kg であった。平均 BMI（平均値±SD）は 24.31±4.59kg/m^2、23.43±4.45kg/m^2 及び 22.88±4.53kg/m^2、BMI 範囲は 14.4～36.2kg/m^2、16.7～36.3kg/m^2 及び 17.6～32.4kg/m^2、肥満の被験者（BMI が 30kg/m^2 以上と定義）は 13.0%、4.0%及び 16.7%であった。

CL_{CR}（区分 3）の分類ではそれぞれ 80mL/min 以上が 60.9%、36.0%及び 41.7%、50～80mL/min が 39.1%、44.0%及び 58.3%、30～50mL/min が 0%、20.0%及び 0%であった。CL_{CR} が 30mL/min 未満の被験者はいなかった。

表 2.7.6.4-4　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

	リバーロキサバン 10/15 N=23 (100%)	リバーロキサバン 15/15 N=25 (100%)	リバーロキサバン全用量 N=48 (100%)	UFH／ワルファリン N=12 (100%)	全体 N=60 (100%)
性別					
男性	16 (69.6%)	13 (52.0%)	29 (60.4%)	8 (66.7%)	37 (61.7%)
女性	7 (30.4%)	12 (48.0%)	19 (39.6%)	4 (33.3%)	23 (38.3%)
年齢					
平均値±標準偏差 (SD)	65.0±9.9	70.6±13.9	67.9±12.4	62.6 ±18.3	66.9±13.7
範囲	41～80	33～92	33～92	33～83	33～92
年齢（区分 2）					
＜60 歳	4 (17.4%)	5 (20.0%)	9 (18.8%)	3 (25.0%)	12 (20.0%)
≧60 歳	19 (82.6%)	20 (80.0%)	39 (81.3%)	9 (75.0%)	48 (80.0%)
年齢（区分 3）					
＜65 歳	10 (43.5%)	7 (28.0%)	17 (35.4%)	5 (41.7%)	22 (36.7%)
65～75 歳	11 (47.8%)	6 (24.0%)	17 (35.4%)	4 (33.3%)	21 (35.0%)
＞75 歳	2 (8.7%)	12 (48.0%)	14 (29.2%)	3 (25.0%)	17 (28.3%)
体重（kg）					
平均値±SD	63.51±13.29	60.00±14.19	61.68±13.74	60.46±13.07	61.44±13.51
範囲	37.8～90.6	37.6～94.8	37.6～94.8	38.0～85.0	37.6～94.8
体重（区分 1）					
≦70kg	15 (65.2%)	20 (80.0%)	35 (72.9%)	9 (75.0%)	44 (73.3%)
70＜～≦90kg	7 (30.4%)	4 (16.0%)	11 (22.9%)	3 (25.0%)	14 (23.3%)
＞90kg	1 (4.3%)	1 (4.0%)	2 (4.2%)	0 (0.0%)	2 (3.3%)
体重（区分 2）					
＜90kg	22 (95.7%)	24 (96.0%)	46 (95.8%)	12 (100.0%)	58 (96.7%)
≧90	1 (4.3%)	1 (4.0%)	2 (4.2%)	0 (0.0%)	2 (3.3%)
体重（区分 3）					
≦50kg	4 (17.4%)	6 (24.0%)	10 (20.8%)	2 (16.7%)	12 (20.0%)
50＜～≦70kg	11 (47.8%)	14 (56.0%)	25 (52.1%)	7 (58.3%)	32 (53.3%)
70＜～≦90kg	7 (30.4%)	4 (16.0%)	11 (22.9%)	3 (25.0%)	14 (23.3%)
＞90kg	1 (4.3%)	1 (4.0%)	2 (4.2%)	0 (0.0%)	2 (3.3%)
身長（cm）					
平均値±SD	161.8±13.3	159.5±10.8	160.6±12.0	162.4± 9.8	161.0±11.5
範囲	126～177	140～179	126～179	145～174	126～179
BMI（kg/m^2）					
平均値±SD	24.31± 4.59	23.43± 4.45	23.85± 4.49	22.88± 4.53	23.66± 4.47
範囲	14.4～36.2	16.7～36.3	14.4～36.3	17.6～32.4	14.4～36.3
BMI（区分 2）					
＜$30kg/m^2$	20 (87.0%)	24 (96.0%)	44 (91.7%)	10 (83.3%)	54 (90.0%)
≧$30kg/m^2$	3 (13.0%)	1 (4.0%)	4 (8.3%)	2 (16.7%)	6 (10.0%)

表 2.7.6.4-4　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）（続き）

	リバーロキサバン 10/15 N=23 (100%)	リバーロキサバン 15/15 N=25 (100%)	リバーロキサバン全用量 N=48 (100%)	UFH／ワルファリン N=12 (100%)	全体 N=60 (100%)
BMI (区分 3)					
≦18.5 kg/m2	2 (8.7%)	3 (12.0%)	5 (10.4%)	2 (16.7%)	7 (11.7%)
18.5＜～≦25kg/m²	13 (56.5%)	13 (52.0%)	26 (54.2%)	7 (58.3%)	33 (55.0%)
25＜～≦30kg/m²	5 (21.7%)	8 (32.0%)	13 (27.1%)	1 (8.3%)	14 (23.3%)
30＜～≦35kg/m²	2 (8.7%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)	2 (16.7%)	4 (6.7%)
＞35kg/m²	1 (4.3%)	1 (4.0%)	2 (4.2%)	0 (0.0%)	2 (3.3%)
CL_{CR} (区分 2)					
＜50mL/min	0 (0.0%)	5 (20.0%)	5 (10.4%)	0 (0.0%)	5 (8.3%)
50～＜80mL/min	9 (39.1%)	11 (44.0%)	20 (41.7%)	7 (58.3%)	27 (45.0%)
≧80mL/min	14 (60.9%)	9 (36.0%)	23 (47.9%)	5 (41.7%)	28 (46.7%)
CL_{CR} (区分 3) [a]					
30～＜50mL/min	0 (0.0%)	5 (20.0%)	5 (10.4%)	0 (0.0%)	5 (8.3%)
50～＜80mL/min	9 (39.1%)	11 (44.0%)	20 (41.7%)	7 (58.3%)	27 (45.0%)
≧80mL/min	14 (60.9%)	9 (36.0%)	23 (47.9%)	5 (41.7%)	28 (46.7%)
収縮期血圧 (mmHg)					
平均値±SD	136.91±21.29	131.56±22.55	134.13±21.89	133.58±17.52	134.02±20.95
範囲	99.0～179.0	96.0～178.0	96.0～179.0	109.0～178.0	96.0～179.0
拡張期血圧 (mmHg)					
平均値±SD	77.39±14.30	75.36±14.32	76.33±14.19	81.33± 9.93	77.33±13.53
範囲	54.0～108.0	52.0～102.0	52.0～108.0	64.0～93.0	52.0～108.0

ITT：intention-to-treat、UFH：未分画ヘパリン、SD：標準偏差、BMI：body mass index（体格指数）、
CL_{CR}：クレアチニンクリアランス
頻度（%）は欠測値も含めて算出した。
a：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。
引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.1/11

2.7.6.4.2.1.4　　血栓塞栓症の危険因子

血栓塞栓症の危険因子は、最近の手術又は外傷、活動性の制限、エストロゲン含有医薬品の使用、及び産褥期からなる「一過性」危険因子と、活動性悪性腫瘍、特発性 VTE、DVT／PE の既往、及び既知の血栓性素因からなる「永続的」危険因子に分類した。

最も多く報告された危険因子は特発性 VTE であり、全被験者の 43.3%で報告された。続いて最近の手術又は外傷（20.0%）、活動性の制限（18.3%）、活動性悪性腫瘍（11.7%）、DVT/PE の既往（10.0%）であった（表 2.7.6.4-5）。

表 2.7.6.4-5　血栓塞栓症の危険因子（ITT 解析対象集団）

	リバーロキサバン 10/15 N=23 (100%)	リバーロキサバン 15/15 N=25 (100%)	リバーロキサバン全用量 N=48 (100%)	UFH／ワルファリン N=12 (100%)	全体 N=60 (100%)
DVT／PE の既往	0 (0.0%)	5 (20.0%)	5 (10.4%)	1 (8.3%)	6 (10.0%)
特発性 VTE	9 (39.1%)	11 (44.0%)	20 (41.7%)	6 (50.0%)	26 (43.3%)
最近の手術又は外傷	6 (26.1%)	5 (20.0%)	11 (22.9%)	1 (8.3%)	12 (20.0%)
活動性の制限	3 (13.0%)	5 (20.0%)	8 (16.7%)	3 (25.0%)	11 (18.3%)
エストロゲン含有医薬品の使用	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
産褥期	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
活動性悪性腫瘍	2 (8.7%)	3 (12.0%)	5 (10.4%)	2 (16.7%)	7 (11.7%)
既知の血栓性素因	2 (8.7%)	1 (4.0%)	3 (6.3%)	0 (0.0%)	3 (5.0%)
プロテイン C 欠損症	1 (50.0%)	1 (100.0%)	2 (66.7%)	0 (0.0%)	2 (66.7%)
アンチトロンビン欠損症	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)

ITT：intention-to-treat、UFH：未分画ヘパリン、DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症、VTE：静脈血栓塞栓症
被験者は 2 つ以上の危険因子や血栓性素因を有する場合もあるため、合計は一致しない。
特発性 VTE は治験責任（分担）医師の評価により分類された。
引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.1/23

予定投与期間別の危険因子を表 2.7.6.4-6に示す。

予定投与期間が 3 ヵ月のコホート（13 例、ITT 解析対象集団）において保有割合の高かった危険因子は、一過性危険因子である活動性の制限（リバーロキサバン 10／15 群 1 例：25.0%、リバーロキサバン 15／15 群 3 例：50.0%、UFH／ワルファリン群 1 例：33.3%）と、永続的危険因子である活動性悪性腫瘍（なし、3 例：50.0%、1 例：33.3%）であった。

予定投与期間が 6 ヵ月のコホート（30 例、ITT 解析対象集団）で保有割合の高かった危険因子は、永続的危険因子である特発性 VTE（リバーロキサバン 10／15 群 4 例：33.3%、リバーロキサバン 15／15 群 8 例：66.7%、UFH／ワルファリン群 4 例：66.7%）と、一過性危険因子である最近の手術又は外傷（3 例：25.0%、2 例：16.7%、1 例： 16.7%）であった。

予定投与期間が 12 ヵ月のコホート（17 例、ITT 解析対象集団）で保有割合の高かった危険因子は、永続的危険因子である特発性 VTE（リバーロキサバン 10／15 群 4 例：57.1%、リバーロキサバン 15／15 群 2 例：28.6%、UFH／ワルファリン群 1 例：33.3%）と、DVT／PE の既往（なし、4 例：57.1%、1 例：33.3%）であった。

表 2.7.6.4-6　予定投与期間別の血栓塞栓症の危険因子（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	リバーロキサバン全用量	UFH／ワルファリン	全体
3 ヵ月のコホート	(N=4)	(N=6)	(N=10)	(N=3)	(N=13)
DVT／PE の既往	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)
特発性 VTE	1 (25.0%)	1 (16.7%)	2 (20.0%)	1 (33.3%)	3 (23.1%)
最近の手術又は外傷	2 (50.0%)	1 (16.7%)	3 (30.0%)	0 (0.0%)	3 (23.1%)
活動性の制限	1 (25.0%)	3 (50.0%)	4 (40.0%)	1 (33.3%)	5 (38.5%)
活動性悪性腫瘍	0 (0.0%)	3 (50.0%)	3 (30.0%)	1 (33.3%)	4 (30.8%)
既知の血栓性素因	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
6 ヵ月のコホート	(N=12)	(N=12)	(N=24)	(N=6)	(N=30)
DVT／PE の既往	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
特発性 VTE	4 (33.3%)	8 (66.7%)	12 (50.0%)	4 (66.7%)	16 (53.3%)
最近の手術又は外傷	3 (25.0%)	2 (16.7%)	5 (20.8%)	1 (16.7%)	6 (20.0%)
活動性の制限	2 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (8.3%)	1 (16.7%)	3 (10.0%)
活動性悪性腫瘍	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)
既知の血栓性素因	2 (16.7%)	1 (8.3%)	3 (12.5%)	0 (0.0%)	3 (10.0%)
12 ヵ月のコホート	(N=7)	(N=7)	(N=14)	(N=3)	(N=17)
DVT／PE の既往	0 (0.0%)	4 (57.1%)	4 (28.6%)	1 (33.3%)	5 (29.4%)
特発性 VTE	4 (57.1%)	2 (28.6%)	6 (42.9%)	1 (33.3%)	7 (41.2%)
最近の手術又は外傷	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)	0 (0.0%)	3 (17.6%)
活動性の制限	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (14.3%)	1 (33.3%)	3 (17.6%)
活動性悪性腫瘍	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (33.3%)	2 (11.8%)
既知の血栓性素因	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

ITT：intention-to-treat、UFH：未分画ヘパリン、DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症、VTE：静脈血栓塞栓症
被験者は 2 つ以上の危険因子や血栓性素因を有する場合もあるため、合計は一致しない。
特発性 VTE は治験責任（分担）医師の評価により分類された。
引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.1/24

2.7.6.4.2.1.5　　ベースラインの index DVT

ITT 解析対象集団における Index イベント（DVT）は、CIAC にて中央判定された。ITT 解析対象集団の全例が CIAC によって DVT と判定された（**表 2.7.6.4-7**）。いずれの投与群においても症候性 PE を合併している被験者はいなかった。

表 2.7.6.4-7　ベースラインの CIAC による DVT の判定（ITT 解析対象集団）

	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)
DVT が疑われる被験者			
DVT（近位）と判定	20 (87.0%)	23 (92.0%)	11 (91.7%)
DVT（遠位）のみと判定	3 (13.0%)	2 (8.0%)	1 (8.3%)
評価不可能	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
DVT ではないと判定	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
DVT が疑われない被験者	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

ITT：intent to treat、UFH：未分画ヘパリン
引用元: 5.3.5.1.20 PH-37602/ Table 14.1/29

index イベント（DVT）は、治験責任（分担）医師により報告された血栓塞栓症の危険因子により、原発性又は二次性 DVT に分類された。下記の少なくとも一つの危険因子が治験責任（分担）医師により特定されれば、二次性 DVT に分類し、これら以外の場合は原発性 DVT と考えた。

- 最近の手術又は外傷
- 活動性の制限
- エストロゲン含有医薬品の使用
- 活動性悪性腫瘍
- 産褥

index イベントが原発性 DVT とされた被験者の割合は、リバーロキサバン 10／15 群 52.2%、リバーロキサバン 15／15 群 64.0%、UFH／ワルファリン群 58.3%であり、二次性 DVT とされた被験者の割合はそれぞれ 47.8%、36.0%及び 41.7%であった（表 2.7.6.4-8）。

表 2.7.6.4-8　ベースラインの index イベント（DVT）の評価（ITT 解析対象集団）

	リバーロキサバン 10/15 N=23 (100%)	リバーロキサバン 15/15 N=25 (100%)	UFH／ワルファリン N=12 (100%)
原発性 DVT/PE	12 (52.2%)	16 (64.0%)	7 (58.3%)
二次性 DVT/PE	11 (47.8%)	9 (36.0%)	5 (41.7%)
最近の手術又は外傷	6 (26.1%)	5 (20.0%)	1 (8.3%)
活動性の制限	3 (13.0%)	5 (20.0%)	3 (25.0%)
エストロゲン含有医薬品の使用	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
活動性悪性腫瘍	2 (8.7%)	3 (12.0%)	2 (16.7%)
産褥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

ITT：intention-to-treat、UFH：未分画ヘパリン、DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症
被験者は 2 つ以上の危険因子や血栓性素因を有する場合もある。
引用元：5.3.5.1.43 Additional_22/ Table /1

index イベント（DVT）発現から無作為割り付けまでの期間：

ITT 解析対象集団において、index イベント（DVT）兆候発現から無作為割り付けまでの期間の中央値（範囲）は、リバーロキサバン 10／15 群 6.0 日（2～17 日）、リバーロキサバン 15／15 群 4.0 日（1～25 日）、UFH／ワルファリン群 3.5 日（1～43 日）であった（5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.1/59）。PP 解析対象集団においても同様であった（5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.1/63）。

また、予定投与期間別においても両投与群間で大きな差はなかった（5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.1/60）。

2.7.6.4.2.1.6　病歴

血栓塞栓症の危険因子以外の病歴は、リバーロキサバン 10／15 群 95.7%、リバーロキサバン 15／15 群 92.0%、UFH／ワルファリン群 83.3%で報告された（5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.1/17）。器官別大分類別で報告が多かった病歴は、血管障害（65.2%、48.0%、58.3%）、胃腸障害（47.8%、68.0%、41.7%）、代謝および栄養障害（52.2%、48.0%、58.3%）、筋骨格系および結合組織障害（39.1%、48.0%、33.3%）であった。

2.7.6.4.2.1.7　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薬療法（48 時間まで）が認められた。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 群 56.5%（13/23 例）、リバーロキサバン 15／15 群 60.0%（15/25 例）、UFH／ワルファリン群 58.3%(7/12 例)であり、前治療期間は 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 43.5%、40.0%及び 41.7%であった（表 2.7.6.4-9）。

UFH 又はフォンダパリヌクスの前治療期間が 1 日であった被験者の割合は、リバーロキサバン 10／15 群 47.8%（11/23 例）、リバーロキサバン 15／15 群 40.0%（10/25 例）、UFH／ワルファリン群 58.3%(7/12 例)であった。予定投与期間が 3 ヵ月、6 ヵ月及び 12 ヵ月のコホートにおける前治療期間が 1 日であった被験者の割合は、予定投与期間が 3 ヵ月のコホートではそれぞれ 25.0%（1/4 例）、16.7%(1/6 例)及び 33.3%（1/3 例）、予定投与期間が 6 ヵ月のコホートでは 41.7%（5/12 例）、41.7%(5/12 例)及び 83.3%（5/6 例）、予定投与期間が 12 ヵ月のコホートでは 71.4%（5/7 例）、57.1%(4/7 例)及び 33.3%（1/3 例）あった（5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.1/90）。

表 2.7.6.4-9　無作為割り付け前のヘパリン／フォンダパリヌクスの投与期間（ITT 解析対象集団）

	リバーロキサバン 10/15 N (%)	リバーロキサバン 15/15 N (%)	リバーロキサバン全用量 N (%)	UFH／ワルファリン N (%)	全体 N (%)
無作為割り付け前のヘパリン／フォンダパリヌクスの投与期間					
N	23 (100.0%)	25 (100.0%)	48 (100.0%)	12 (100.0%)	60 (100.0%)
前治療なし	10 (43.5%)	10 (40.0%)	20 (41.7%)	5 (41.7%)	25 (41.7%)
1 日間	11 (47.8%)	10 (40.0%)	21 (43.8%)	7 (58.3%)	28 (46.7%)
2 日間	2 (8.7%)	5 (20.0%)	7 (14.6%)	0 (0.0%)	7 (11.7%)
無作為割り付け前のヘパリン／フォンダパリヌクスの投与期間（日）					
N	23	25	48	12	60
欠測	0	0	0	0	0
平均値	0.7	0.8	0.7	0.6	0.7
SD	0.6	0.8	0.7	0.5	0.7
最小値	0	0	0	0	0
Q1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
中央値	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Q3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
最大値	2	2	2	1	2

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、
投与開始日が index イベントよりも早い場合は index イベントの認められた日を用いて算出した。
要約統計量では、前治療を受けていない被験者の投与期間は 0 日間として算出に用いた。
引用元: 5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.1/89

リバーロキサバン 10／15 群の 1 例（4.3%）及びリバーロキサバン 15／15 群の 1 例（4.0%）が、無作為割り付け前に 1 日間のワルファリンによる前治療を受けていた。ほとんどの被験者（リバーロキサバン 10／15 群 95.7%、リバーロキサバン 15／15 群 96.0%、UFH／ワルファリン群 100.0%）は無作為割り付け前にワルファリンによる前治療を受けていなかった（表 2.7.6.4-10）。

予定投与期間別のワルファリンによる前治療を 1 日間受けていた被験者は、予定投与期間が 6 ヵ月のコホートでリバーロキサバン 15／15 群の 8.3%（1/25 例）、予定投与期間が 12 ヵ月のコホートでリバーロキサバン 10／15 群の 14.3%（1/7 例）であった（5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.1/96）。

表 2.7.6.4-10　無作為割り付け前のワルファリンの投与期間（ITT 解析対象集団）

	リバーロキサバン 10/15 N (%)	リバーロキサバン 15/15 N (%)	リバーロキサバン全用量 N (%)	UFH／ワルファリン N (%)	全体 N (%)
無作為割り付け前のワルファリンの投与期間					
N	23 (100.0%)	25 (100.0%)	48 (100.0%)	12 (100.0%)	60 (100.0%)
前治療なし	22 (95.7%)	24 (96.0%)	46 (95.8%)	12 (100.0%)	58 (96.7%)
1 日間	1 (4.3%)	1 (4.0%)	2 (4.2%)	0 (0.0%)	2 (3.3%)
無作為割り付け前のワルファリンの投与期間（日）					
N	23	25	48	12	60
欠測	0	0	0	0	0
平均値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
SD	0.2	0.2	0.2	0.0	0.2
最小値	0	0	0	0	0
Q1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
最大値	1	1	1	0	1

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
投与開始日が index イベントよりも早い場合は index イベントの認められた日を用いて算出した。
要約統計量では、前治療を受けていない被験者の投与期間は 0 日間として算出に用いた。
引用元: 5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.1/95

2.7.6.4.2.1.8　服薬状況

2.7.6.4.2.1.8.1　服薬期間

実際の服薬期間を表 2.7.6.4-11に示す。安全性解析対象集団において、実際の服薬期間は、約半数の被験者（リバーロキサバン 10／15 群 50.0%、リバーロキサバン 15／15 群 44.0%、UFH／ワルファリン群 50.0%）が 3 ヵ月以上、6 ヵ月未満であった。実際の服薬期間の中央値（四分位範囲）は、リバーロキサバン 10／15 群が 168.5 日間（110.0～224.0）、リバーロキサバン 15／15 群が 170.0 日間（91.0～191.0）、UFH／ワルファリン群が 169.5 日間（125.0～239.5）であった。実際の服薬期間の平均値は、リバーロキサバン 10／15 群 191.8 日間、リバーロキサバン 15／15 群 186.8 日間、UFH／ワルファリン群 192.1 日間であり、各投与群で同程度であった。

表 2.7.6.4-11　実際の服薬期間（安全性解析対象集団）

		リバーロキサバン 10/15 N (%)	リバーロキサバン 15/15 N (%)	リバーロキサバン全用量 N (%)	UFH／ワルファリン N (%)
服薬期間（区分）	n	22 (100.0%)	25 (100.0%)	47 (100.0%)	12 (100.0%)
	＜1 週間	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
	1 週間～＜1 ヵ月間	1 (4.5%)	2 (8.0%)	3 (6.4%)	0 (0.0%)
	1 ヵ月間～＜3 ヵ月間	0 (0.0%)	4 (16.0%)	4 (8.5%)	3 (25.0%)
	3 ヵ月間～＜6 ヵ月間	11 (50.0%)	11 (44.0%)	22 (46.8%)	6 (50.0%)
	6 ヵ月間～＜9 ヵ月間	4 (18.2%)	2 (8.0%)	6 (12.8%)	0 (0.0%)
	9 ヵ月間～＜12 ヵ月間	2 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (4.3%)	1 (8.3%)
	12 ヵ月間～	3 (13.6%)	6 (24.0%)	9 (19.1%)	2 (16.7%)
服薬期間（日）	n	22	25	47	12
	欠測	0	0	0	0
	中央値（IQR）	168.5 (110.0～224.0)	170.0 (91.0～191.0)	169.0 (107.0～224.0)	169.5 (125.0～239.5)
	平均値±SD	191.8±106.9	186.8±117.3	189.2 ± 111.4	192.1±100.5
	範囲	6～370	7～384	6～384	80～368

IQR：四分位範囲、SD：標準偏差、UFH：未分画ヘパリン
30 日間を 1 ヵ月とした。
服薬期間（日）の計算は、日付が判明している場合、治験薬の最終投与日又は予定投与期間－初回投与日＋1 のうち短い方の期間で算出した。
予定投与期間の終了日は、治験実施計画書の許容範囲の上限とする規定に準じて、3 ヵ月は第 98 日、6 ヵ月は第 185 日、12 ヵ月は第 359 日と定義した。
治験薬の投与終了日が不明の場合、補完を行った：治験総括報告書の SAP 補遺を参照。
百分率の算出には欠測値も含めた。
引用元： 5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.2/10

2.7.6.4.2.1.8.2　服薬コンプライアンス

予定投与スケジュールでの服薬コンプライアンスは、リバーロキサバン群については、実際に使用された錠数を治験薬の初回処方から投与終了日までの期間における予定服薬錠数（中止した場合も含む）で除して算出した。ITT 解析対象集団において、服薬コンプライアンスが 80%以上であった被験者の割合は、リバーロキサバン 10／15 群 95.7%、リバーロキサバン 15／15 群 100.0%、UFH／ワルファリン群 75.0%であった（表 2.7.6.4-12）。投与開始後の最初の 3 週間と、3 週間後以降の服薬コンプライアンスは、いずれの群でも良好であった。

表 2.7.6.4-12　服薬コンプライアンス（ITT 解析対象集団）

		リバーロキサバン 10／15 N=23 (100%)	リバーロキサバン 15／15 N=25 (100%)	リバーロキサバン全用量 N=48 (100%)	UFH／ワルファリン N=12 (100%)
全服薬コンプライアンス	欠測	1 (　4.3%)	0 (　0.0%)	1 (　2.1%)	0 (　0.0%)
	50～＜80%	0 (　0.0%)	0 (　0.0%)	0 (　0.0%)	3 (25.0%)*
	≧80%	22 (95.7%)	25 (100.0%)	47 (97.9%)	9 (75.0%)
服薬率：リバーロキサバン 1 日 2 回投与期間（最初の 3 週間）	欠測	1 (　4.3%)	0 (　0.0%)	1 (　2.1%)	0 (　0.0%)
	＜50%	1 (　4.3%)	0 (　0.0%)	1 (　2.1%)	0 (　0.0%)
	50～＜80%	1 (　4.3%)	1 (　4.0%)	2 (　4.2%)	2 (16.7%)
	≧80%	20 (87.0%)	24 (96.0%)	44 (91.7%)	10 (83.3%)
服薬率：リバーロキサバン 1 日 1 回投与期間（最初の 3 週間後から 3、6 及び 12 ヵ月の予定投与期間終了まで)	欠測	2 (　8.7%)	1 (　4.0%)	3 (　6.3%)	0 (　0.0%)
	50～＜80%	0 (　0.0%)	0 (　0.0%)	0 (　0.0%)	1 (　8.3%)
	≧80%	21 (91.3%)	24 (96.0%)	45 (93.8%)	11 (91.7%)

ITT：intention-to-treat、UFH：未分画ヘパリン
服薬コンプライアンスは、リバーロキサバン群では実際に使用された錠数を投与期間ごとに治験薬の初回処方から投与終了日までの期間における予定服薬錠数で除して算出した。UFH／ワルファリン群では、初期の UFH 投与期では投与期間が 4 日以上（5 日間のうち 80%以上）、又は 4 日未満で INR が治療域内である場合に服薬コンプライアンスが良好とした。ワルファリン投与期では、39 日間の投与期間のうち 80%以上の期間で 1 回以上 INR を測定している場合に服薬コンプライアンスが良好とした。投与期間には 1 週間の重複期間があった。
服薬コンプライアンスの算出値が 80%未満であった被験者、又は欠測のあった被験者の扱いについては被験者ごとに Validity Review Meeting (VRM) で検討した。詳細は Validity Review Report を参照。
*：UFH／ワルファリン群の 3 例の服薬コンプライアンスは 80%未満であった。被験者 200340051 及び被験者 200370051 は出血リスクが高かったため UFH 投与を中断した。UFH の投与期間は 5 日未満で服薬コンプライアンスは 80%未満であったが、治験実施計画書からの逸脱には該当しなかった。被験者 200280052 は投与期間が 3 ヵ月より短く、服薬コンプライアンスは算出の定義に従えば 80%未満であった。しかし、本被験者の PT-INR 測定投与期間中の予定来院時に実施されていたことから、治験実施計画書からの逸脱には該当しないことが再確認された。
引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.2/22、Table 14.2/25、Table 14.2/28

2.7.6.4.2.1.8.3　PT-INR が目標範囲内に達するまでの期間

UFH／ワルファリン群において、UFH 投与期間中（初期の UFH 投与から投与終了まで）における PT-INR の目標範囲である 1.5～2.5 の達成度を評価した。

PT-INR が目標範囲の下限（PT-INR が 1.5）以上に達するまでの期間及び初期の UFH 投与中止時の PT-INR を表 2.7.6.4-13に示す。PT-INR が目標範囲に達するまでの期間の平均値は 10.3 日、中央値は 6.0 日であった。初期の UFH 投与中止時の PT-INR が 1.5～2.5 であった被験者及び 2.5 以上であった被験者の割合は共に 41.7%（5/12 例）であった。

表 2.7.6.4-13　PT-INR が目標範囲（PT-INR が 1.5）以上に達するまでの期間及び初期の UFH 投与中止時の PT-INR（安全性解析対象集団）

	UFH／ワルファリン N=12（100%）
PT-INR が目標範囲の下限以上（PT-INR≧1.5）に達するまでの期間（無作為割り付けからの日数）	
N	12
欠測	0
平均値	10.3
SD	16.2
最小値	2
Q1	3.5
中央値	6.0
Q3	7.5
最大値	61
初期の UFH 投与中止時の PT-INR	
N	12 （ 100.0%）
初期の UFH 投与時に PT-INR 未測定	2 （ 16.7%）
1.5～2.5	5 （ 41.7%）
＞2.5	5 （ 41.7%）

UFH：未分画ヘパリン、PT-INR：プロトロンビン時間国際標準比、SD：標準偏差、Q1：第一四分位、Q3：第三四分位
値は実測及び推定（すなわち、線形補間）された PT-INR を基にした。
引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.2/110

2.7.6.4.2.1.8.4　PT-INR が目標範囲内であった期間割合（TTR）

ワルファリン投与期間中に被験者の PT-INR が目標範囲内（1.5～2.5）であった期間割合（TTR）を調整の有無別に表 2.7.6.4-14及び表 2.7.6.4-15に示す。調整 TTR は未調整 TTR から以下の期間を除外したため、より妥当な評価と考えられた。

- 治験責任（分担）医師による意図的な VKA 投与中断期間（CIAC 判定による）、及びワルファリン投与再開後の 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ナトリウム（フォンダパリヌクス）、そのほかのワルファリン〕
- 有効性主要評価項目又は「重大な出血事象」報告後の期間

調整 TTR の評価に関しては、心房細動患者における虚血性脳卒中の発症抑制に関して、偽の PT-INR を用いて検討を行った国内外第Ⅲ相試験（試験 12620 及び 11630）と同様の方法を採用した。

調整 TTR の算出には、最終 PT-INR 観察値を投与 16 日後まで外挿した（上述の除外期間を含めない）。欠測値あるいは補完値がない日は曝露期間には含めるが欠測値としてカウントした。薬剤（ワルファリン又は追加の抗凝固薬）は投与開始日及び終了日当日も服用したと考えた。報告された投与終了日以降に投与期間の範囲とされる期間は含めなかった（投与終了後 2 日目まで投与範囲とみなすなどは行わなかった）。

未調整 TTR は、最初の 1 ヵ月間では 61.905%（週平均値の範囲：59.524%～70.238%）であり、以降の 11 ヵ月間での月平均値の範囲は 41.111%～100.000%であった。ワルファリン投与期間全体の未調整 TTR は 79.433%であった。

未調整 TTR の解析において、PT-INR が目標範囲外であった期間割合（安全性解析対象集団）は、全 VKA 投与期間で、1.5 未満が 12.365%、2.5 超が 8.211%であった（5.3.5.1.20 PH-37602/ Table 14.2/114、Table 14.2/116）。

表 2.7.6.4-14　PT-INR が目標範囲内（PT-INR が 1.5～2.5）であった期間割合（未調整 TTR、安全性解析対象集団、UFH／ワルファリン群）

ワルファリン投与期間	平均 n	UFH／ワルファリン	ワルファリン投与期間	平均 n	UFH／ワルファリン
1 週目	12	59.524%	1 ヵ月目	12	61.905%
2 週目	12	51.190%	2 ヵ月目	12	69.444%
3 週目	12	66.667%	3 ヵ月目	12	75.833%
4 週目	12	70.238%	4 ヵ月目	9	91.852%
			5 ヵ月目	9	89.630%
			6 ヵ月目	9	61.481%
			7 ヵ月目	3	100.000%
			8 ヵ月目	3	86.667%
			9 ヵ月目	3	100.000%
			10 ヵ月目	3	91.111%
			11 ヵ月目	3	41.111%
			12 ヵ月目	2	100.000%
			ワルファリン投与期間全体	12	79.433%

PT-INR：プロトロンビン時間国際標準比、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未調整 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 14.2/112

調整 TTR は、最初の 1 ヵ月間では 61.607%（週平均値の範囲：51.190%～70.238%）、以降の 11 ヵ月間での月平均値の範囲は 35.556%～100%であった。ワルファリン投与期間全体の調整 TTR は 69.020%であった。

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、1.5 未満が 10.259%、2.5 超が 8.983%であった（5.3.5.1.20 PH-37602/ Table 14.2/122、Table 14.2/124）。

表 2.7.6.4-15　PT-INR が目標範囲内（PT-INR が 1.5～2.5）であった期間割合（調整 TTR、ITT on treatment 解析対象集団、UFH／ワルファリン群）

ワルファリン投与期間	平均 n	UFH／ワルファリン	ワルファリン投与期間	平均 n	UFH／ワルファリン
1 週目	12	58.333%	1 ヵ月目	12	61.607%
2 週目	12	51.190%	2 ヵ月目	12	68.333%
3 週目	12	66.667%	3 ヵ月目	12	65.556%
4 週目	12	70.238%	4 ヵ月目	9	91.852%
			5 ヵ月目	9	88.148%
			6 ヵ月目	9	36.296%
			7 ヵ月目	3	100.000%
			8 ヵ月目	3	70.000%
			9 ヵ月目	3	55.556%
			10 ヵ月目	3	76.667%
			11 ヵ月目	3	35.556%
			12 ヵ月目	2	80.000%
			ワルファリン投与期間全体	12	69.020%

PT-INR：プロトロンビン時間国際標準比、ITT：intention-to-treat 、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

2.7.6.4.2.2　有効性の結果

2.7.6.4.2.2.1　有効性主要評価項目

本試験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。

ITT 解析対象集団における有効性主要評価項目の結果を表 2.7.6.4-16に示す。

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は、リバーロキサバン 15／15 群で 1 例（4.0%）に認められ、リバーロキサバン 10／15 群及び UFH／ワルファリン群では発現は認められなかった。

有効性主要評価項目の発現が認められたリバーロキサバン 15／15 群の被験者 200310051 は 64 歳女性（体重 42.0kg、BMI 19.2kg/m^2）で、VTE の危険因子は保有しておらず、index VTE に対する前治療は受けていなかった。第 21 日に軽度の胸痛を発現し、第 22 日に sCT で症候性 PE と診断された。

表 2.7.6.4-16　予定投与期間終了までに発現した有効性主要評価項目の発現頻度（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
有効性主要評価項目						
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%
リバーロキサバン全用量	48	1	2.1%	0.1% - 11.1%	2.1%	-24.4% - 11.1%
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

2.7.6.4.2.2.2　有効性の副次的評価項目

有効性副次的評価項目を以下に示す。

- 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」の評価では、症候性 VTE 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 項目目の治験薬予定投与終了時の「無症候性の血栓像の悪化」では、3 週間目までに症候性 VTE を発現した被験者は評価に含めなかった。3 項目目の「症候性 VTE」は予定投与期間中の発現を評価し、「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。

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（表 2.7.6.4-17）。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。

ITT 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」であった被験者は、リバーロキサバン 10／15 群で 77.3%、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（表 2.7.6.4-17）。そのうち、「正常化」に至った被験者の割合は、それぞれ 18.2%、25.0%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（4.5%）、リバーロキサバン 15／15 群で 1 例（4.2%）に認められ、それぞれ無症候性の血栓像の悪化及び症候性 VTE 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、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%、90.9%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 50.0%、45.5%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、リバーロキサバン 15／15 群で 1 例（4.3%）に認められ、その他の投与群では認められなかった。

表 2.7.6.4-17　有効性副次的評価項目の結果（ITT for secondary efficacy 解析対象集団及び ITT 解析対象集団）

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	リバーロキサバン全用量	UFH／ワルファリン
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%)	39 (100.0%)	12 (100.0%)
スキャン未実施又は評価不能	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
評価可能な被験者数	19 (100.0%)	20 (100.0%)	39 (100.0%)	12 (100.0%)
改善（正常化を含む）	15 (78.9%)	15 (75.0%)	30 (76.9%)	10 (83.3%)
正常化	4 (21.1%)	6 (30.0%)	10 (25.6%)	2 (16.7%)
変化なし	3 (15.8%)	5 (25.0%)	8 (20.5%)	2 (16.7%)
悪化	1 (5.3%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)
無症候性の血栓像の悪化	1 (5.3%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)
症候性 VTE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
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%)	39 (100.0%)	12 (100.0%)
スキャン未実施又は評価不能	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
評価可能な被験者数	19 (100.0%)	20 (100.0%)	39 (100.0%)	12 (100.0%)
改善（正常化を含む）	19 (100.0%)	18 (90.0%)	37 (94.9%)	11 (91.7%)
正常化	10 (52.6%)	10 (50.0%)	20 (51.3%)	4 (33.3%)
変化なし	0 (0.0%)	2 (10.0%)	2 (5.1%)	1 (8.3%)
悪化	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
無症候性の血栓像の悪化	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3 週目のスキャン以降の症候性 VTE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
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%)	39 (100.0%)	12 (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 (0.0%)	0 (0.0%)
評価可能な被験者数	19 (100.0%)	20 (100.0%)	39 (100.0%)	12 (100.0%)
なし	19 (100.0%)	20 (100.0%)	39 (100.0%)	12 (100.0%)
あり	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.4-17 有効性副次的評価項目の結果（ITT for secondary efficacy 解析対象集団及び ITT 解析対象集団）（続き）

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	リバーロキサバン全用量	UFH／ワルファリン
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%)	48 (100.0%)	12 (100.0%)
スキャン未実施又は評価不能	1 (4.3%)	1 (4.0%)	2 (4.2%)	0 (0.0%)
評価可能な被験者数	22 (100.0%)	24 (100.0%)	46 (100.0%)	12 (100.0%)
改善（正常化を含む）	17 (77.3%)	18 (75.0%)	35 (76.1%)	10 (83.3%)
正常化	4 (18.2%)	6 (25.0%)	10 (21.7%)	2 (16.7%)
変化なし	4 (18.2%)	5 (20.8%)	9 (19.6%)	2 (16.7%)
悪化	1 (4.5%)	1 (4.2%)	2 (4.4%)	0 (0.0%)
無症候性の血栓像の悪化	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)
症候性 VTE	0 (0.0%)	1 (4.2%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)
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%)	47 (100.0%)	12 (100.0%)
スキャン未実施又は評価不能	3 (13.0%)	2 (8.3%)	5 (10.6%)	0 (0.0%)
評価可能な被験者数	20 (100.0%)	22 (100.0%)	42 (100.0%)	12 (100.0%)
改善（正常化を含む）	20 (100.0%)	20 (90.9%)	40 (95.2%)	11 (91.7%)
正常化	10 (50.0%)	10 (45.5%)	20 (47.6%)	4 (33.3%)
変化なし	0 (0.0%)	2 (9.1%)	2 (4.8%)	1 (8.3%)
悪化	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
無症候性の血栓像の悪化	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3 週目のスキャン以降の症候性 VTE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
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%)	48 (100.0%)	12 (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%)	5 (10.4%)	0 (0.0%)
評価可能な被験者数	20 (100.0%)	23 (100.0%)	43 (100.0%)	12 (100.0%)
なし	20 (100.0%)	22 (95.7%)	42 (97.7%)	12 (100.0%)
あり	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)

UFH：未分画ヘパリン
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」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。
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

2.7.6.4.2.2.3 有効性の探索的評価項目

探索的評価項目として、症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」〕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

の評価を行った。ITT 解析集団における予定投与期間終了までに発現した探索的評価項目の発現頻度を表 2.7.6.4-18に示す。

予定投与期間終了までの症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」〕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 群で 1 例（4.0%）に認められ、リバーロキサバン 10／15 群及び UFH／ワルファリン群では認められなかった。

総合有用性評価指標-1 は、症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」〕、死亡（PE 又は PE の可能性が否定できない）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 の発現は、リバーロキサバン 15／15 群で 1 例（4.0%）に認められ、リバーロキサバン 10／15 群及び UFH／ワルファリン群では認められなかった。

総合有用性評価指標-2 は、症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」〕、死亡（PE、PE の可能性が否定できない又は心血管死）、「重大な出血事象」、STEMI、NSTEMI、虚血性脳卒中、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 の発現は、リバーロキサバン 15／15 群で虚血性脳卒中が 2 例（8.0%）及び症候性 PE が 1 例（4.0%）に認められ、リバーロキサバン 10／15 群及び UFH／ワルファリン群では認められなかった。

表 2.7.6.4-18　有効性探索的評価項目の発現頻度の比較（ITT 解析対象集団）

Planned Treatment for Period 01	被験者数 全体	イベント	発現頻度 推定値	95%信頼区間	UFH／ワルファリン群からの差 推定値	95%信頼区間
症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」〕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%
リバーロキサバン全用量	48	1	2.1%	0.1% - 11.1%	2.1%	-24.4% - 11.1%
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%
リバーロキサバン全用量	48	1	2.1%	0.1% - 11.1%	2.1%	-24.4% - 11.1%
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%
リバーロキサバン全用量	48	3	6.3%	1.3% - 17.2%	6.3%	-19.1% - 17.2%
UFH／ワルファリン	12	0	0.0%	0.0% - 26.5%	-	

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

2.7.6.4.2.2.4　有効性副次評価項目の部分集団解析

予定投与期間：

有効性副次評価項目の予定投与期間ごとの部分集団解析において、リバーロキサバン 10／15 群の予定投与期間 6 カ月のコホートで認められた悪化の 1 例を除き、いずれの予定投与期間のコホートにおいてもほとんどの被験者で改善が認められた。

人口統計学的及びベースライン特性：

治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」で「改善」であった被験者の部分集団解析の結果を付表 2.7.6.4-3 に示す。リバーロキサバン 10／15 群で「悪化」の認められた被験者 200310051 は、女性、60 歳以上、BMI 30kg/m^2 未満、体重 90kg 未満、CL_{CR} 80mL/min 以上、無作為割り付け前の UFH／フォンダパリヌクス又はワルファリンによる前治療なし、危険因子なしであった。

予定投与期間終了時の「無症候性の血栓像の悪化」において、「悪化」の認められた被験者は認められなかった。

2.7.6.4.2.2.5　有効性の結論

- ITT 解析対象集団において、有効性主要評価項目の発現は少なく、リバーロキサバン 15／15 群の 1 例（4.0%）のみであった。発現頻度に投与群間で相違は認められなかった。

- 有効性副次評価項目の評価で、いずれの群においても血栓退縮の改善が認められた。

  - 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」において、「改善」であった被験者は、リバーロキサバン 10／15 群で 78.9%（15/19 例）、リバーロキサバン 15／15 群で 75.0%（15/20 例）、及び UFH／ワルファリン群で 83.3%（10/12 例）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 21.1%(4/19 例)、30.0%(6/20 例)及び 16.7%（2/12 例）であった。

  - ITT for secondary efficacy 解析対象集団において、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なかった。「改善」であった被験者は、それぞれ 100.0%（19/19 例）、90.0%（18/20 例）及び 91.7%（11/12 例）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%(10/19 例)、50.0%(10/20 例)及び 33.3%（4/12 例）であった。

  - ITT for secondary efficacy 解析対象集団において、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。ITT 解析対象集団における発現頻度は、リバーロキサバン 15／15 群で 4.3%（1/23 例）であり、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なかった。症候性 VTE の発現がなく、投与終了時のスキャン未実施の被験者数は、リバーロキサバン 10／15 群で 3 例、リバーロキサバン 15／15 群で 2 例であり、UFH／ワルファリン群では認められなかった。

- ITT 解析対象集団における有効性探索的評価項目の予定投与期間終了までの症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」〕又は全死亡の複合エンドポイントの発現は少なく、投与群間で大きな相違は認められなかった。

- 予定投与期間終了までの症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」〕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 群で 1 例（4.0%）に認められ、リバーロキサバン 10／15 群及び UFH／ワルファリン群では認められなかった。UFH／ワルファリン群からの差は、リバーロキサバン 10／15 群では 0.0%（95%信頼区間：-14.6%～7.8%）、リバーロキサバン 15／15 群では 4.0%（95%信頼区間：-23.8%～20.5%）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 の発現は、リバーロキサバン 15／15 群で 1 例（4.0%）に認められ、リバーロキサバン 10／15 群及び UFH／ワルファリン群では認められなかった。UFH／ワルファリン群からの差は、リバーロキサバン 10／15 群では 0.0%（95%信頼区間：-14.6%～7.8%）、リバーロキサバン 15／15 群では 4.0%（95%信頼区間：-23.8%～20.5%）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 の発現は、リバーロキサバン 15／15 群で 3 例（12.0%）に認められ、リバーロキサバン 10／15 群及び UFH／ワルファリン群では認められなかった。UFH／ワルファリン群からの差は、リバーロキサバン 10／15 群では 0.0%（95%信頼区間：-14.6%～7.8%）、リバーロキサバン 15／15 群では 12.0%（95%信頼区間：-13.7%～31.0%であった。

概して、予定投与期間の被験者数の内訳、人口統計学的及びベースライン特性は投与群間で同様であった。

2.7.6.4.2.3　安全性の結果

2.7.6.4.2.3.1　有害事象の要約

有害事象のコード化はすべて MedDRA Version 16.1 に基づいて行った。表 2.7.6.4-19に安全性解析対象集団における有害事象及び治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の要約を示す。本試験における「治験薬投与下」とは、無作為割り付け後から治験薬の投与終了後 2 日目までと定義した。

有害事象の発現頻度はリバーロキサバン 10／15 群で 81.8%、リバーロキサバン 15／15 群で 84.0%、UFH／ワルファリン群で 91.7%であった。TEAE の発現頻度は、81.8%、84.0%及び 83.3%であった。治験薬投与終了後 3 日目以降のフォローアップ期間に発現した有害事象の発現頻度は、13.6%、16.0%及び 16.7%であった。

出血関連有害事象〔治験責任（分担）医師の報告による〕を除く TEAE の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 群で 77.3%、リバーロキサバン 15／15 群で 76.0%、UFH／ワルファリン群で 83.3%であった。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、36.4%、24.0%及び 33.3%であった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 群で 36.4%、リバーロキサバン 15／15 群で 28.0%、UFH／ワルファリン群で 33.3%であった。

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 の発現頻度は、22.7%、8.0%及び 8.3%であり、治験薬との因果関係が否定できない出血事象の発現頻度は、27.3%、20.0%及び 25.0%であった。

死亡に至った有害事象（CIAC で判定）はリバーロキサバン 15／15 群で 1 例報告されたが、治験薬投与下に発現し死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な TEAE の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 群で 13.6%、リバーロキサバン 15／15 群で 8.0%、UFH／ワルファリン群で 8.3%であった。いずれの投与群においても、重篤な出血関連の TEAE は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 群で 22.7%、UFH／ワルファリン群で 8.3%であり、リバーロキサバン 15／15 群では発現は認められなかった。

表 2.7.6.4-19　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

有害事象	リバーロキサバン 10/15 N=22 (100%)	リバーロキサバン 15/15 N=25 (100%)	リバーロキサバン 全用量 N=47 (100%)	UFH／ワルファリン N=12 (100%)
AE	18 (81.8%)	21 (84.0%)	39 (83.0%)	11 (91.7%)
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%)
治験薬との因果関係が否定できないAE	8 (36.4%)	7 (28.0%)	15 (31.9%)	4 (33.3%)
治験薬投与終了後3日目以降の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%)
SAE	4 (18.2%)	3 (12.0%)	7 (14.9%)	1 (8.3%)
治験薬投与終了後3日目以降のSAE	1 (4.5%)	2 (8.0%)	3 (6.4%)	1 (8.3%)
治験薬との因果関係が否定できないSAE	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
治験薬投与終了後3日目以降の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%)
出血関連有害事象[a]	8 (36.4%)	7 (28.0%)	15 (31.9%)	4 (33.3%)
死亡に至った有害事象	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
治験薬投与下に発現し死亡に至った有害事象[b]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
TEAE[b]	18 (81.8%)	21 (84.0%)	39 (83.0%)	10 (83.3%)
TEAE（出血関連有害事象を除く）[a b]	17 (77.3%)	19 (76.0%)	36 (76.6%)	10 (83.3%)
出血関連のTEAE[a b]	8 (36.4%)	6 (24.0%)	14 (29.8%)	4 (33.3%)
治験薬投与下の出血事象（CIACで判定）[a b]	8 (36.4%)	6 (24.0%)	14 (29.8%)	4 (33.3%)
治験薬との因果関係が否定できないTEAE[b]	8 (36.4%)	7 (28.0%)	15 (31.9%)	4 (33.3%)
治験薬との因果関係が否定できないTEAE（出血関連有害事象を除く）[a b]	5 (22.7%)	2 (8.0%)	7 (14.9%)	1 (8.3%)
治験薬との因果関係が否定できない出血関連のTEAE[b]	6 (27.3%)	5 (20.0%)	11 (23.4%)	3 (25.0%)
重篤なTEAE[b]	3 (13.6%)	2 (8.0%)	5 (10.6%)	1 (8.3%)
重篤なTEAE（出血関連有害事象を除く）[a, b]	3 (13.6%)	2 (8.0%)	5 (10.6%)	1 (8.3%)
重篤な出血関連のTEAE[a b]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
治験薬との因果関係が否定できない重篤なTEAE[b]	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
治験薬の投与中止に至ったAE	5 (22.7%)	0 (0.0%)	5 (10.6%)	1 (8.3%)
治験薬の投与中止に至った出血関連有害事象	2 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)
入院（入院期間の延長）に至ったAE	4 (18.2%)	3 (12.0%)	7 (14.9%)	1 (8.3%)

AE：有害事象、SAE：重篤な有害事象、UFH：未分画ヘパリン

a：出血関連有害事象は治験責任（分担）医師による報告に基づく。

b：TEAEとは、無作為割り付け後から治験薬投与終了後2日目までに発現した有害事象とした。

引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.3.1/1

2.7.6.4.2.3.2　　比較的よく見られる有害事象

2.7.6.4.2.3.2.1　　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

TEAE の発現頻度を MedDRA 基本語別に表 2.7.6.4-20に示す。TEAE が認められた被験者の割合は、リバーロキサバン 10／15 群で 81.8%（18/22 例）、リバーロキサバン 15／15 群で 84.0%（21/25 例）、UFH／ワルファリン群で 83.3%（10/12 例）であった。

リバーロキサバン 10／15 群で発現頻度が最も高かった TEAE の器官別大分類は、「皮膚および皮下組織障害」（31.8%）であり、次いで「胃腸障害」（27.3%）、「感染症および寄生虫症」（22.7%）であった。基本語で 10%以上の発現頻度が認められた TEAE は、鼻出血（3 例：13.6%）、皮下出血（3 例：13.6%）であった。

リバーロキサバン 15／15 群で発現頻度が最も高かった TEAE の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」（36.0%）であり、次いで「胃腸障害」（32.0%）、「筋骨格系および結合組織障害」（32.0%）、「皮膚および皮下組織障害」（28.0%）であった。基本語で 10%以上の発現頻度が認められた TEAE は、鼻咽頭炎（6 例：24.0%）、皮下出血（4 例：16.0%）であった。

UFH／ワルファリン群で発現頻度が最も高かった TEAE の器官別大分類は、「皮膚および皮下組織障害」（41.7%）であり、次いで「胃腸障害」（33.3%）、「感染症および寄生虫症」（33.3%）、「筋骨格系および結合組織障害」（33.3%）であった。基本語で 10%以上の発現頻度が認められた TEAE は、不眠症（3 例：25.0%）、便秘（2 例：16.7%）、接触性皮膚炎（2 例：16.7%）であった。

表 2.7.6.4-20　TEAE の発現頻度（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 10/15 N=22 (100%)	リバーロキサバン 15/15 N=25 (100%)	リバーロキサバン全用量 N=47 (100%)	UFH／ワルファリン N=12 (100%)
全事象	18 (81.8%)	21 (84.0%)	39 (83.0%)	10 (83.3%)
血液およびリンパ系障害	1 (4.5%)	2 (8.0%)	3 (6.4%)	1 (8.3%)
貧血	1 (4.5%)	2 (8.0%)	3 (6.4%)	1 (8.3%)
心臓障害	2 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)
動悸	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
頻脈	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)
回転性めまい	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)
内分泌障害	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
クッシング様	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
眼障害	1 (4.5%)	2 (8.0%)	3 (6.4%)	1 (8.3%)
結膜出血	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
結膜炎	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
糖尿病網膜症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)
緑内障	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
胃腸障害	6 (27.3%)	8 (32.0%)	14 (29.8%)	4 (33.3%)
腹部不快感	2 (9.1%)	1 (4.0%)	3 (6.4%)	0 (0.0%)
腹痛	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
上腹部痛	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
便秘	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (4.3%)	2 (16.7%)
齲歯	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)
下痢	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
消化不良	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	1 (8.3%)
歯肉出血	2 (9.1%)	1 (4.0%)	3 (6.4%)	0 (0.0%)
血便排泄	1 (4.5%)	2 (8.0%)	3 (6.4%)	0 (0.0%)
痔核	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
大腸ポリープ	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	1 (8.3%)
悪心	2 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)
口内炎	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
亜イレウス	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
嘔吐	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (9.1%)	4 (16.0%)	6 (12.8%)	1 (8.3%)
疲労	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
注射部位腫脹	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
倦怠感	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
末梢性浮腫	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (8.3%)
穿刺部位出血	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
発熱	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
口渇	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
肝胆道系障害	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
肝機能異常	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.4-20　TEAE の発現頻度（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 10/15 N=22 (100%)	リバーロキサバン 15/15 N=25 (100%)	リバーロキサバン全用量 N=47 (100%)	UFH／ワルファリン N=12 (100%)
免疫系障害	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
薬物過敏症	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	5 (22.7%)	9 (36.0%)	14 (29.8%)	4 (33.3%)
細菌性関節炎	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
皮膚真菌感染	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)
歯肉炎	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
帯状疱疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)
麦粒腫	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
感染性皮膚嚢腫	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
インフルエンザ	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
リンパ管炎	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
鼻咽頭炎	2 (9.1%)	6 (24.0%)	8 (17.0%)	1 (8.3%)
外耳炎	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
歯周炎	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
手白癬	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (9.1%)	4 (16.0%)	6 (12.8%)	1 (8.3%)
挫傷	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
擦過傷	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
頭部損傷	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
靱帯捻挫	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
腰椎骨折	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
創傷出血	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (4.3%)	1 (8.3%)
臨床検査	4 (18.2%)	1 (4.0%)	5 (10.6%)	1 (8.3%)
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 (8.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
血中クレアチニン増加	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
尿中血陽性	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
肝機能検査異常	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
好中球数減少	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
血小板数減少	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	3 (13.6%)	4 (16.0%)	7 (14.9%)	0 (0.0%)
食欲減退	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)
痛風	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
高カリウム血症	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
高脂血症	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
高尿酸血症	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
低アルブミン血症	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
血液量減少症	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.4-20　TEAE の発現頻度（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 10/15 N=22 (100%)	リバーロキサバン 15/15 N=25 (100%)	リバーロキサバン全用量 N=47 (100%)	UFH／ワルファリン N=12 (100%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (13.6%)	8 (32.0%)	11 (23.4%)	4 (33.3%)
関節痛	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
背部痛	1 (4.5%)	2 (8.0%)	3 (6.4%)	1 (8.3%)
関節腫脹	0 (0.0%)	2 (8.0%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)
筋骨格不快感	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
筋骨格硬直	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)
筋肉痛	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	1 (8.3%)
筋炎	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
変形性関節症	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	1 (8.3%)
腱炎	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	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%)	0 (0.0%)	3 (6.4%)	1 (8.3%)
消化管間質性腫瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)
リンパ節転移	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
腎癌	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
腫瘍出血	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
神経系障害	2 (9.1%)	4 (16.0%)	6 (12.8%)	2 (16.7%)
脳梗塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)
糖尿病性ニューロパチー	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
浮動性めまい	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
頭痛	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
感覚鈍麻	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)
低血糖性意識消失	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
失神寸前の状態	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
坐骨神経痛	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
緊張性頭痛	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
精神障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (25.0%)
不安	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)
不眠症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (25.0%)
腎および尿路障害	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (4.3%)	2 (16.7%)
出血性膀胱炎	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
糖尿病性腎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)
血尿	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)
慢性腎不全	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (18.2%)	1 (4.0%)	5 (10.6%)	2 (16.7%)
誤嚥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)
咳嗽	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
鼻出血	3 (13.6%)	1 (4.0%)	4 (8.5%)	1 (8.3%)
しゃっくり	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
間質性肺疾患	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.4-20　TEAE の発現頻度（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 10/15 N=22 (100%)	リバーロキサバン 15/15 N=25 (100%)	リバーロキサバン全用量 N=47 (100%)	UFH／ワルファリン N=12 (100%)
皮膚および皮下組織障害	7 (31.8%)	7 (28.0%)	14 (29.8%)	5 (41.7%)
褥瘡性潰瘍	2 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)
皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)
アレルギー性皮膚炎	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
接触性皮膚炎	2 (9.1%)	1 (4.0%)	3 (6.4%)	2 (16.7%)
皮脂欠乏性湿疹	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
紅斑	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	1 (8.3%)
皮下出血	3 (13.6%)	4 (16.0%)	7 (14.9%)	1 (8.3%)
嵌入爪	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
点状出血	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
そう痒症	0 (0.0%)	2 (8.0%)	2 (4.3%)	1 (8.3%)
皮膚出血	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
蕁麻疹	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
血管障害	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
リンパ浮腫	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、UFH：未分画ヘパリン
MedDRA version 16.1
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。発現頻度は、各投与群の被験者数を分母にして、事象について器官別大分類及び基本語ごとに算出した。
治験薬投与下は無作為割り付け後から治験薬投与終了後 2 日目までとした。
引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.3.1/20

2.7.6.4.2.3.2.2　治験薬との因果関係が否定できない TEAE

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度を MedDRA 基本語別に表 2.7.6.4-21に示す。治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者の割合は、リバーロキサバン 10／15 群で 36.4%（8/22 例）、リバーロキサバン 15／15 群で 28.0%（7/25 例）、UFH／ワルファリン群で 33.3%（4/12 例）であった。

リバーロキサバン 10／15 群で 2 例以上に発現が認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、器官別大分類では「臨床検査」（2 例：9.1%）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（4 例：18.2%）であり、基本語では鼻出血（3 例：13.6%）であった。

リバーロキサバン 15／15 群で 2 例以上に発現が認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、器官別大分類では「一般・全身障害および投与部位の状態」（3 例：12.0%）、「胃腸障害」（2 例：8.0%）及び「皮膚および皮下組織障害」（3 例：12.0%）であり、基本語では皮下出血（3 例：12.0%）及び血便排泄（2 例：8.0%）であった。

UFH／ワルファリン群では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、いずれも 1 例のみにおける発現であり、内訳は、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、血尿、鼻出血及び皮下出血であった。

表 2.7.6.4-21　治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度（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 10/15 N=22 (100%)	リバーロキサバン 15/15 N=25 (100%)	リバーロキサバン全用量 N=47 (100%)	UFH／ワルファリン N=12 (100%)
全事象	8 (36.4%)	7 (28.0%)	15 (31.9%)	4 (33.3%)
眼障害	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
結膜出血	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
胃腸障害	1 (4.5%)	2 (8.0%)	3 (6.4%)	0 (0.0%)
腹痛	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
歯肉出血	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
血便排泄	1 (4.5%)	2 (8.0%)	3 (6.4%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	3 (12.0%)	3 (6.4%)	0 (0.0%)
穿刺部位出血	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
発熱	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
口渇	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
臨床検査	2 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (4.3%)	1 (8.3%)
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 (8.3%)
尿中血陽性	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
肝機能検査異常	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (8.3%)
血尿	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)
慢性腎不全	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (18.2%)	1 (4.0%)	5 (10.6%)	1 (8.3%)
咳嗽	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
鼻出血	3 (13.6%)	1 (4.0%)	4 (8.5%)	1 (8.3%)
間質性肺疾患	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.5%)	3 (12.0%)	4 (8.5%)	1 (8.3%)
皮下出血	1 (4.5%)	3 (12.0%)	4 (8.5%)	1 (8.3%)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、UFH：未分画ヘパリン
MedDRA version 16.1
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。発現頻度は、各投与群の被験者数を分母にして、事象について器官別大分類及び基本語ごとに算出した。
治験薬投与下は無作為割り付け後から治験薬投与終了後 2 日目までとした。
引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.3.1/28

2.7.6.4.2.3.2.3　　治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した有害事象

治験薬投与終了後 3 日目以降に有害事象を発現した被験者の割合は、リバーロキサバン 10／15 群 13.6%（3/22 例）、リバーロキサバン 15／15 群 16.0%（4/25 例）、UFH／ワルファリン群 16.7%（2/12 例）であった（5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.3.1/35）。リバーロキサバン 15／15 群で虚血性脳卒中が 2 例（8.0%）に認められたが、それ以外の事象はいずれも 1 例のみにおける発現であった。

2.7.6.4.2.3.3　有害事象の部分集団解析

有害事象の要約について、性別、年齢グループ、予定投与期間に関して部分集団解析を行った。

性別、2 つの年齢グループ（60 歳未満と 60 歳以上）間の発現頻度について、部分集団間で顕著な差は認められず、いずれの部分集団における結果も全体の結果と同様であった（5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.3.1/3、Table 14.3.1/5）。

予定投与期間が 3 ヵ月、6 ヵ月、12 ヵ月の各コホート間において、TEAE 及び出血関連有害事象〔治験責任（分担）医師の報告〕を除く TEAE の発現頻度は、いずれの群でも 3 ヵ月のコホートで低い傾向がみられた。各コホートで、投与群間における発現頻度に大きな違いはみられなかった。（5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.3.1/2）。

2.7.6.4.2.3.4　死亡

死因は CIAC によって判定された。

安全性解析対象集団において、治験薬投与 3 日目以降にリバーロキサバン 15／15 群の 1 例（被験者番号：200110054）で死亡が報告された。

被験者番号 200110054：本被験者は 70 歳の男性であり、体重 51.2kg、BMI 18.5kg/m^2 であった。第 173 日（最終投与の第 21 日）に虚血性脳卒中を発現した。本事象は重篤な有害事象で、重症度は中等度であり、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係はなしとされた。第 186 日（最終投与の第 34 日）に肺水腫を発現した。本事象は、死亡に至ったため重篤な有害事象とされた。治験責任（分担）医師により、重症度は高度で、治験薬との因果関係はなしとされた。

死亡例に関する詳細情報は付表 2.7.6.4-2 に示す。

2.7.6.4.2.3.5　重篤な有害事象

2.7.6.4.2.3.5.1　重篤な TEAE

重篤な TEAE を表 2.7.6.4-22に示す。

重篤な TEAE の発現は、リバーロキサバン 10／15 群 3 例（13.6%）、リバーロキサバン 15／15 群で 2 例（8.0%）、UFH／ワルファリン群 1 例（8.3%）に認められた。いずれの事象も 1 例のみにおける発現であり、2 例以上に発現した重篤な TEAE は認められなかった。

表 2.7.6.4-22　重篤な TEAE の発現頻度（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 10/15 N=22 (100%)	リバーロキサバン 15/15 N=25 (100%)	リバーロキサバン全用量 N=47 (100%)	UFH／ワルファリン N=12 (100%)
全事象	3 (13.6%)	2 (8.0%)	5 (10.6%)	1 (8.3%)
胃腸障害	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
亜イレウス	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (8.3%)
胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)
リンパ管炎	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
食欲減退	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	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%)	0 (0.0%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)
リンパ節転移	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
腎癌	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
間質性肺疾患	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、UFH：未分画ヘパリン
MedDRA version 16.1
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。発現頻度は、各投与群の被験者数を分母にして、事象について器官別大分類及び基本語ごとに算出した。
治験薬投与下は無作為割り付け後から治験薬投与終了後 2 日目までとした。
引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.3.1/24

治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の発現は、リバーロキサバン 10／15 群で 1 例（被験者番号：200150051）に認められた間質性肺疾患であった（5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.3.1/30、Table 14.3.2/2）。

2.7.6.4.2.3.5.2　治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した重篤な有害事象

治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した重篤な有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 群で 4.5%（1/22 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 8.3%（1/12 例）に認められた。（5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.3.1/37）。各投与群で発現した事象は、リバーロキサバン 10／15 群では結腸癌（1 例）、リバーロキサバン 15／15 群では虚血性脳卒中（2 例）及び肺水腫（1 例）、UFH／ワルファリン群では消化管間質性腫瘍（1 例）であった。

2.7.6.4.2.3.6　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者数は、リバーロキサバン 10／15 群で 5 例（22.7%）、UFH／ワルファリン群で 1 例（8.3%）であり、リバーロキサバン 15／15 群では有害事象によって治験薬投与を中止した被験者は認められなかった（表 2.7.6.4-23）。いずれ

の事象も 1 例のみにおける発現であり、2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.4-23 治験薬の投与中止に至った有害事象（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 10/15 N=22 (100%)	リバーロキサバン 15/15 N=25 (100%)	リバーロキサバン全用量 N=47 (100%)	UFH／ワルファリン N=12 (100%)
全事象	5 (22.7%)	0 (0.0%)	5 (10.6%)	1 (8.3%)
胃腸障害	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
血便排泄	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
臨床検査	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (8.3%)
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 (8.3%)
肝機能検査異常	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	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）	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (8.3%)
消化管間質性腫瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)
腫瘍出血	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
慢性腎不全	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
間質性肺疾患	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、UFH：未分画ヘパリン
MedDRA version 16.1
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。発現頻度は、各投与群の被験者数を分母にして、事象について器官別大分類及び基本語ごとに算出した。
引用元:5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.3.1/69

2.7.6.4.2.3.7 出血事象

出血事象の「治験薬投与下で発現した」とする期間の定義は、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。出血事象（疑い）は有害事象又は重篤な有害事象として報告され、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。

2.7.6.4.2.3.7.1 安全性主要評価項目

本試験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。

安全性解析対象集団において、治験薬投与下での安全性主要評価項目の発現の要約を表 2.7.6.4-24に示す。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 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 8.3%（1/12

例）に認められた。、UFH／ワルファリン群との差は、リバーロキサバン 10／15 群で 5.3%（95%信頼区間：-24.8%～29.8%）であり、リバーロキサバン 15／15 群で-0.3%（95%信頼区間：-30.7%～18.9%）であった。発現した事象は、いずれも「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」であった。

表 2.7.6.4-24　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（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	
Actual Treatment for Period 01	全体	イベント	推定値	95%信頼区間	推定値	95%信頼区間
安全性主要評価項目						
リバーロキサバン 10/15	22	3	13.6%	2.9% - 34.9%	5.3%	-24.8% - 29.8%
リバーロキサバン 15/15	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	47	5	10.6%	3.5% - 23.1%	2.3%	-29.5% - 17.1%
UFH／ワルファリン	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	22	0	0.0%	0.0% - 15.4%	0.0%	-14.6% - 8.3%
リバーロキサバン 15/15	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	47	0	0.0%	0.0% - 7.5%	0.0%	-14.6% - 4.0%
UFH／ワルファリン	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	22	3	13.6%	2.9% - 34.9%	5.3%	-24.8% - 29.8%
リバーロキサバン 15/15	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	47	5	10.6%	3.5% - 23.1%	2.3%	-29.5% - 17.1%
UFH／ワルファリン	12	1	8.3%	0.2% - 38.5%	-	

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

2.7.6.4.2.3.7.2　　重大な出血事象

「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」から構成された。

治験薬投与下の「重大な出血事象」の発現はいずれの投与群にも認められなかった（表 2.7.6.4-25）。

2.7.6.4.2.3.7.3　　重大ではないが臨床的に問題となる出血事象

治験薬投与下の「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」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 8.3%（1/12 例）に認められた（表 2.7.6.4-25）。出血部位は、リバーロキサバン 10／15 群では消化管（上部）、消化管（下部）及び皮膚（注射部位以外）（各 1 例）、リバーロキサバン 15／15 群では消化管（下部）及び肉眼的血尿（各 1 例）、UFH／ワルファリン群では肉眼的血尿（1 例）であった。

2.7.6.4.2.3.7.4　　致死的出血

治験薬投与下に致死的出血と判定された出血事象は両投与群共に認められなかった。

2.7.6.4.2.3.7.5　　すべての出血事象

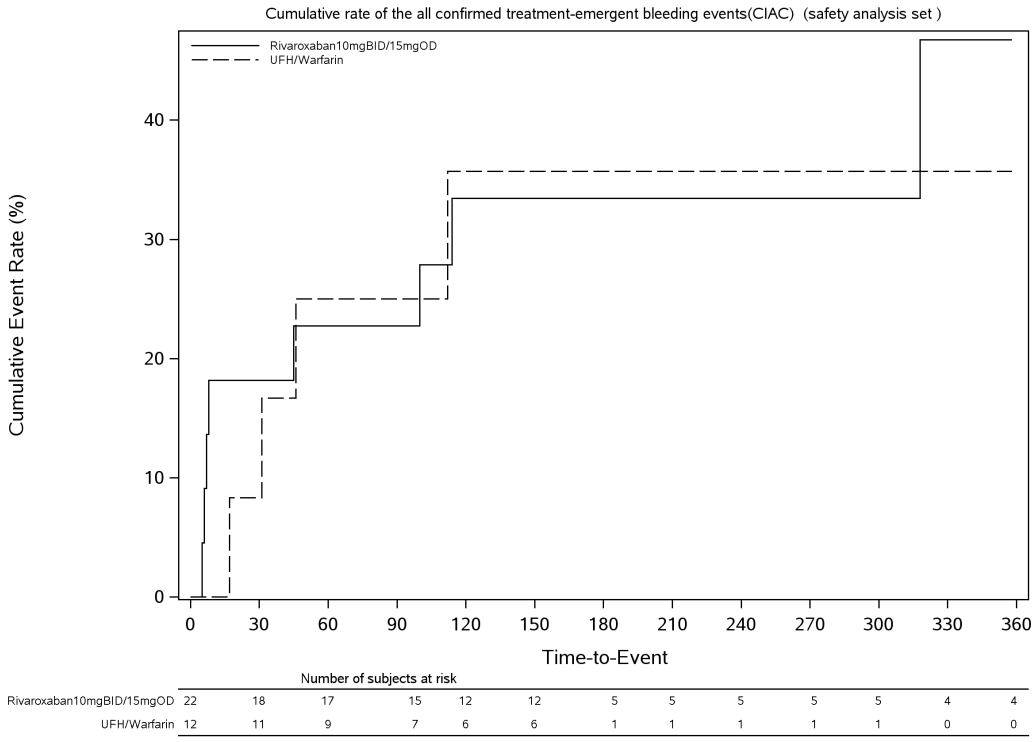
CIAC で判定されたすべての出血事象を表 2.7.6.4-25に示す。すべての出血事象の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 群で 36.4%(8/22 例)、リバーロキサバン 15／15 群で 24.0% (6/25 例) 、UFH／ワルファリン群 33.3% (4/12 例) であった。

表 2.7.6.4-25　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）

	リバーロキサバン 10/15 N=22 (100%)	リバーロキサバン 15/15 N=25 (100%)	リバーロキサバン全用量 N=47 (100%)	UFH／ワルファリン 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%)

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

Kaplan-Meier 法による、すべての出血事象の累積発現率を図 2.7.6.4-3に示す。



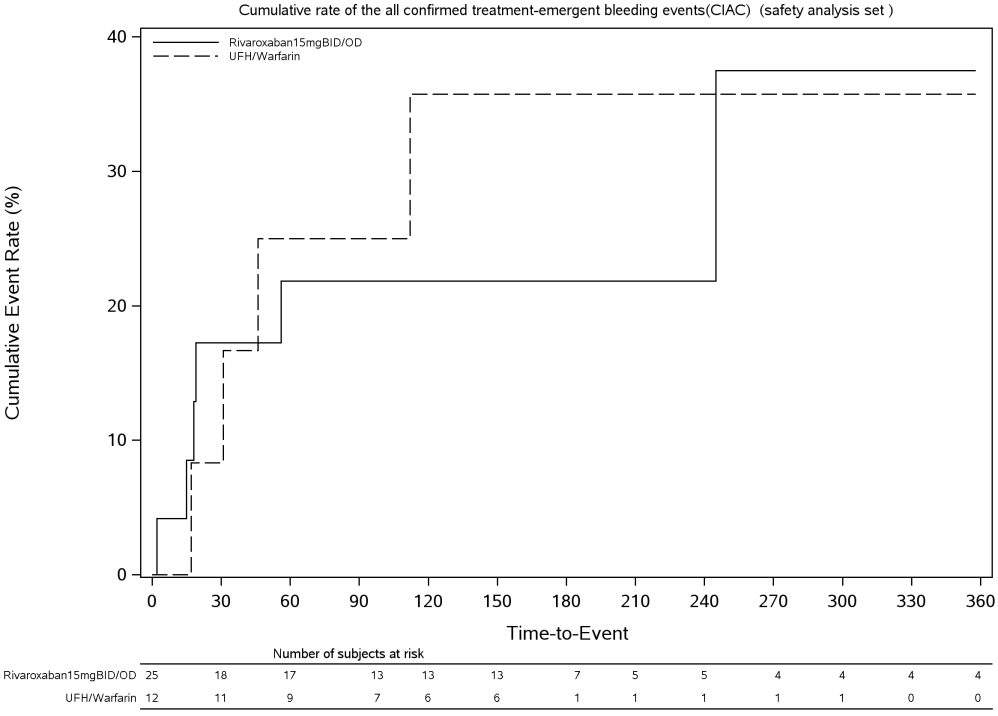
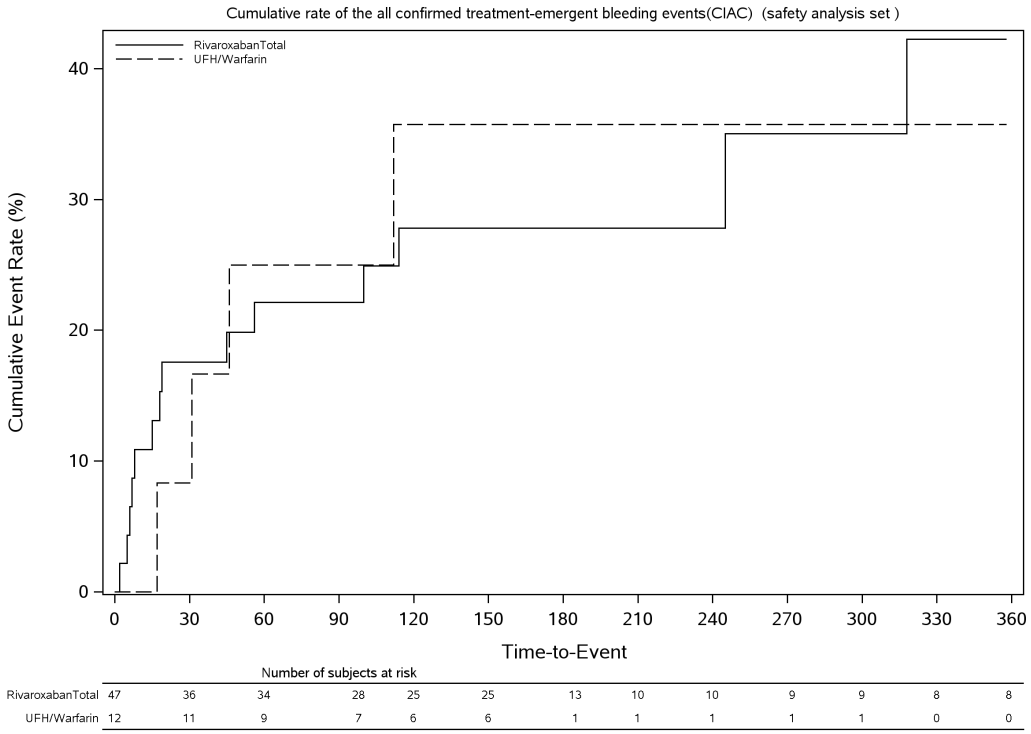


図 2.7.6.4-3　Kaplan-Meier 法による治験薬投与下で発現した「すべての出血事象」の累積発現率（安全性解析対象集団）



引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/Figure14.3.1/29

図 2.7.6.4-3　Kaplan-Meier 法による治験薬投与下で発現した「すべての出血事象」の累積発現率（安全性解析対象集団）（続き）

2.7.6.4.2.3.7.6　　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」のいずれの基準にも合致しない臨床的な明らかな出血は CIAC により「軽微な出血事象」に分類された。

治験薬投与下における「軽微な出血事象」の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 群で 31.8%(7/22 例)、リバーロキサバン 15／15 群で 24.0%（6/25 例）、UFH／ワルファリン群 25.0%（3/12 例）であった（表 2.7.6.4-25）。いずれの群でも比較的発現頻度が高い出血部位は、皮膚（注射部位以外）であった。

2.7.6.4.2.3.7.7　　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は、リバーロキサバン 10／15 群で 36.4%(8/22 例)、リバーロキサバン 15／15 群で 24.0%（6/25 例）、UFH／ワルファリン群 33.3%（4/12 例）に認められた（5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.3.1/41）。ほとんどの事象は 1 例のみにおける発現であった。2 例以上に発現が認められた出血関連有害事象は、リバーロキサバン 10／15 群では鼻出血、皮下出血（各 3/22 例：13.6%）及び歯肉出血(2/22 例：9.1%)、リバーロキサバン 15／15 群では皮下出血（4/25 例：16.0%）及び血便排泄（2/25 例：8.0%）であった。UFH／ワルファリン群では、いずれの事象も 1 例のみにおける発現であった。

2.7.6.4.2.3.8　　心血管事象

CIAC によって心血管事象（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）の判定が盲検下で行なわれた。この項においては特に明記しない限り、心血管事象は CIAC により判定された事象を指す。「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の投与終了後 2 日目から 30 日目までに発現した事象とした。

「投与中」に心血管事象の発現はいずれの投与群にも認められなかった（5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.3.1/174）。

「投与終了後」にリバーロキサバン 15/15 群で、虚血性脳卒中の発現が 1 例（4.8%）に認められた（5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.3.1/176）。

2.7.6.4.2.3.9　　肝臓安全性

2.7.6.4.2.3.9.1　　肝臓関連臨床検査値異常

表 2.7.6.4-26に、ベースライン後のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリホスファターゼ（ALP）、総ビリルビン、直接ビリルビン、γ-グルタミルトランスペプチターゼ（GGT）、乳酸脱水素酵素（LDH）の各臨床検査値異常の発現頻度を表 2.7.6.4-26に示す。ベースライン後の期間は、無作為割り付けからそれぞれの被験者の最終観察日までとした。

全体的に、ベースライン後の臨床検査値異常の発現頻度は、UFH／ワルファリン群に比べてリバーロキサバン群の方が高かった。

表 2.7.6.4-26　ベースライン後の臨床検査値異常の発現頻度（治験実施医療機関測定、安全性解析対象集団）

検査項目 臨床検査値異常の基準	リバーロキサバン 10/15 (N=22)	リバーロキサバン 15/15 (N=25)	リバーロキサバン全用量 (N=47)	UFH／ワルファリン (N=12)
ALP(U/L)				
Result > 1.5 ULN	0/22 (0.0%)	3/25 (12.0%)	3/47 (6.4%)	0/12 (0.0%)
Result > 2 ULN	0/22 (0.0%)	1/25 (4.0%)	1/47 (2.1%)	0/12 (0.0%)
Result > 3 ULN	0/22 (0.0%)	1/25 (4.0%)	1/47 (2.1%)	0/12 (0.0%)
直接ビリルビン(mg/dL)				
Result > 1.5 ULN	0/22 (0.0%)	1/25 (4.0%)	1/47 (2.1%)	0/12 (0.0%)
Result > 2 ULN	0/22 (0.0%)	1/25 (4.0%)	1/47 (2.1%)	0/12 (0.0%)
Result > 3 ULN	0/22 (0.0%)	1/25 (4.0%)	1/47 (2.1%)	0/12 (0.0%)
Result > 5 ULN	0/22 (0.0%)	1/25 (4.0%)	1/47 (2.1%)	0/12 (0.0%)
総ビリルビン(mg/dL)				
Result > 1.5 ULN	0/22 (0.0%)	1/25 (4.0%)	1/47 (2.1%)	0/12 (0.0%)
Result > 2 ULN	0/22 (0.0%)	1/25 (4.0%)	1/47 (2.1%)	0/12 (0.0%)
Result > 3 ULN	0/22 (0.0%)	1/25 (4.0%)	1/47 (2.1%)	0/12 (0.0%)
GGT(U/L)				
Result > 1.5 ULN	5/22 (22.7%)	3/25 (12.0%)	8/47 (17.0%)	3/12 (25.0%)
Result > 2 ULN	2/22 (9.1%)	3/25 (12.0%)	5/47 (10.6%)	1/12 (8.3%)
Result > 3 ULN	0/22 (0.0%)	2/25 (8.0%)	2/47 (4.3%)	0/12 (0.0%)
Result > 5 ULN	0/22 (0.0%)	2/25 (8.0%)	2/47 (4.3%)	0/12 (0.0%)
Result > 8 ULN	0/22 (0.0%)	1/25 (4.0%)	1/47 (2.1%)	0/12 (0.0%)
Result > 10 ULN	0/22 (0.0%)	1/25 (4.0%)	1/47 (2.1%)	0/12 (0.0%)
LDH(U/L)				
Result > 1.5 ULN	1/22 (4.5%)	3/25 (12.0%)	4/47 (8.5%)	0/12 (0.0%)
Result > 2 ULN	0/22 (0.0%)	1/25 (4.0%)	1/47 (2.1%)	0/12 (0.0%)
AST(U/L)				
Result > 1.5 ULN	1/22 (4.5%)	4/25 (16.0%)	5/47 (10.6%)	1/12 (8.3%)
Result > 2 ULN	1/22 (4.5%)	2/25 (8.0%)	3/47 (6.4%)	1/12 (8.3%)
Result > 3 ULN	1/22 (4.5%)	2/25 (8.0%)	3/47 (6.4%)	0/12 (0.0%)
Result > 5 ULN	1/22 (4.5%)	1/25 (4.0%)	2/47 (4.3%)	0/12 (0.0%)
Result > 8 ULN	0/22 (0.0%)	1/25 (4.0%)	1/47 (2.1%)	0/12 (0.0%)
ALT(U/L)				
Result > 1.5 ULN	2/22 (9.1%)	2/25 (8.0%)	4/47 (8.5%)	4/12 (33.3%)
Result > 2 ULN	1/22 (4.5%)	2/25 (8.0%)	3/47 (6.4%)	1/12 (8.3%)
Result > 3 ULN	1/22 (4.5%)	1/25 (4.0%)	2/47 (4.3%)	1/12 (8.3%)
Result > 5 ULN	0/22 (0.0%)	1/25 (4.0%)	1/47 (2.1%)	0/12 (0.0%)
Result > 8 ULN	0/22 (0.0%)	1/25 (4.0%)	1/47 (2.1%)	0/12 (0.0%)
Result > 10 ULN	0/22 (0.0%)	1/25 (4.0%)	1/47 (2.1%)	0/12 (0.0%)

UFH：未分画ヘパリン、ULN：基準値上限、ALP：アルカリホスファターゼ、GGT：γ-グルタミルトランスペプチターゼ、LDH： 乳酸脱水素酵素、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ

ベースライン後の期間は、無作為割り付けから各被験者での最終観察日までとした。

発現頻度は、事象を発現した被験者数を、ベースライン後の測定値を有する被験者数で割ることで算出した。

引用元： 5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.3.4/36

2.7.6.4.2.3.9.2　ALTが基準値上限の3倍かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍を超える被験者

基準値上限の3倍を超えるALTかつ基準値上限の2倍を超える総ビリルビン、基準値上限の3倍を超えるASTかつ基準値上限の2倍を超える総ビリルビン、基準値上限の3倍を超えるALTかつ基準値上限の2倍を超える総ビリルビンかつ直接ビリルビン／総ビリルビン≧50%、及び基準値上限の3倍を超えるASTかつ基準値上限の2倍を超える総ビリルビンかつ直接ビリルビン/総ビリルビン≧50%（中央測定による）の同時発現は、いずれの投与群でも認められなかった（5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.3.4/37）。

2.7.6.4.2.3.9.3　肝臓関連有害事象

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。肝障害SMQによる肝臓関連有害事象の発現頻度を表 2.7.6.4-27に示す。

肝臓関連有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン10／15群で9.1%（2/22例）、リバーロキサバン15／15群12.0%（3/25例）、UFH／ワルファリン群で8.3%（1/12例）であった。いずれの事象も1例のみにおける発現であった。

肝臓関連の重篤な有害事象の発現はいずれの投与群にも認められなかった（5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.3.1/67）。

表 2.7.6.4-27　肝臓関連有害事象の発現頻度（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10/15 N=22（100%）	リバーロキサバン15/15 N=25（100%）	リバーロキサバン全用量 N=47（100%）	UFH／ワルファリン N=12（100%）
全事象	2（ 9.1%）	3（ 12.0%）	5（ 10.6%）	1（ 8.3%）
肝胆道系障害	1（ 4.5%）	0（ 0.0%）	1（ 2.1%）	1（ 8.3%）
肝機能異常	1（ 4.5%）	0（ 0.0%）	1（ 2.1%）	1（ 8.3%）
臨床検査	1（ 4.5%）	2（ 8.0%）	3（ 6.4%）	0（ 0.0%）
血中アルカリホスファターゼ増加	0（ 0.0%）	1（ 4.0%）	1（ 2.1%）	0（ 0.0%）
肝機能検査異常	1（ 4.5%）	1（ 4.0%）	2（ 4.3%）	0（ 0.0%）
代謝および栄養障害	0（ 0.0%）	1（ 4.0%）	1（ 2.1%）	0（ 0.0%）
低アルブミン血症	0（ 0.0%）	1（ 4.0%）	1（ 2.1%）	0（ 0.0%）

UFH：未分画ヘパリン
MedDRA version 16.1
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。
肝臓関連の有害事象はSMQ（MedDRA標準検索式）を基に抽出した。
引用元： 5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.3.1/65

2.7.6.4.2.3.10 そのほかの臨床検査値の評価

本試験では肝臓関連の臨床検査値（AST、ALT、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン、GGT、LDH）に着目し、そのほかの臨床検査値のモニタリングは実施しなかった。

2.7.6.4.2.3.11 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連するほかの観察項目

SAP に準じて、バイタルサイン及び心電図の記述統計量を算出した（5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.3.5/1～Table 14.3.5/14）。

2.7.6.4.2.3.12 安全性の結論

リバーロキサバン 10／15 群及びリバーロキサバン 15／15 群は UFH／ワルファリン群と類似していた。安全性に関する結果の要約は以下のとおりである。

- TEAE の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 群 81.8%（18/22 例）、リバーロキサバン 15／15 群 84.0%（21/25 例）、UFH／ワルファリン群 83.3%（10/12 例）であった。
- 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 群 36.4%（8/22 例）、リバーロキサバン 15／15 群 28.0%（7/25 例）、UFH／ワルファリン群 33.3%（4/12 例）であった。
- 治験薬投与下での発現ではない重篤な有害事象の肺水腫がリバーロキサバン 15／15 群で 1 例に報告された。本事象は治験薬との因果関係はないと判断された。
  - 被験者 200110054：本被験者は 70 歳の男性で、体重 51.2kg、BMI 18.5kg/m^2 であった。リバーロキサバンの投与終了後の第 21 日に虚血性脳卒中を発現した。本事象は重篤な有害事象で、重症度は中等度であり、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係はないと判断された。治験薬の投与終了後の第 34 日に肺水腫を発現し、死亡に至ったため、本事象は重篤な有害事象とされた。本事象は、治験責任（分担）医師により、重症度は高度であり、治験薬との因果関係はないと判断された。
- 重篤な有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 群 18.2%（4/22 例）、リバーロキサバン 15／15 群 12.0%（3/25 例）、UFH／ワルファリン群 8.3%（1/12 例）であった。
- 治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の発現は、リバーロキサバン 10／15 群で 1 例（間質性肺疾患）に認められた。
  - 被験者 200150051：本被験者は 75 歳の女性で、体重 48.4kg、BMI 22.7kg/m^2 であり、びまん性間質性肺炎の既往歴を有していた。リバーロキサバンの投与開始後の第 23 日に間質性肺疾患を発現した。本事象は入院により重篤な有害事象とされた。本事象の発現により、治験薬投与は中止され、本被験者の最終投与は第 23 日であった。治験責任（分担）医師により、重症度は中等度であり、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。本事象は第 110 日に回復した。
- 安全性主要評価項目の初回発現による発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 群 13.6%（3/22 例）、リバーロキサバン 15／15 群 8.0%（2/25 例）、UFH／ワルファリン群 8.3%（1/12 例）であった。UFH／ワルファリン群との差は、リバーロキサバン 10／15 群で 5.3%（95%信頼区間：-24.8%～29.8%）、リバーロキサバン 15／15 群で-0.3%（95%信頼区

間：-30.7%～18.9%）であった。発現した事象は、いずれも「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」であった。安全性解析対象集団において、重大な出血事象はいずれの群でも認められなかった。「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現は、リバーロキサバン 10／15 群では消化管（上部）、消化管（下部）及び皮膚（注射部位以外）（各 1 例：4.5%）、リバーロキサバン 15／15 群では消化管（下部）及び肉眼的血尿（各 1 例：4.0%）、UFH／ワルファリン群では肉眼的血尿（1 例：8.3%）であった。

- 治験薬投与下でのすべての出血事象の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 群 36.4%（8/22 例）、リバーロキサバン 15／15 群 24.0%（6/25 例）、UFH／ワルファリン群 33.3%（4/12 例）であった。

- 「投与中」における心血管事象の発現は、いずれの群でも認められなかった。

- 基準値上限の 3 倍を超える ALT 上昇は 3 例に認められ、その内訳は、リバーロキサバン 10／15 群 4.5%（1/22 例）、リバーロキサバン 15／15 群 4.0%（1/25 例）、UFH／ワルファリン群 8.3%（1/12 例）であった。基準値上限の 3 倍を超える ALT かつ基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン、基準値上限の 3 倍を超える AST かつ基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン、基準値上限の 3 倍を超える ALT かつ基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビンかつ直接ビリルビン／総ビリルビン≧50%、及び基準値上限の 3 倍を超える AST かつ基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビンかつ直接ビリルビン/総ビリルビン≧50%（中央測定による）の同時発現は、いずれの投与群でも認められなかった。

2.7.6.4.3　　結論

本試験により、リバーロキサバンの 2 用量（投与開始後 21 日間は 10 mg又は 15 mg 1 日 2 回投与、投与開始後 21 日間以降 15 mg 1 日 1 回投与）は、日本人の症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者に対する DVT の治療並びに DVT 又は PE の発症及び再発の予防において良好な忍容性を示した。ほぼすべての被験者において、血栓退縮効果の改善が認められた。

2.7.6.4　　付表

付表 2.7.6.4- 1　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の発現頻度（試験 14568、安全性解析対象集団）.....2

付表 2.7.6.4- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 14568、無作為割り付け例）.....9

付表 2.7.6.4- 3　有効性副次評価項目の人口統計学的及びベースライン特性による部分集団解析（試験 14568、ITT 解析対象集団）.....58

付表 2.7.6.4- 1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の発現頻度（試験 14568、安全性解析対象集団）

	All adverse events				All drug-related adverse events			
Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Rivaroxaban 10 mg BID /15 mg OD N=22 (100%)	Rivaroxaban 15 mg BID /OD N=25 (100%)	Rivaroxaban Total N=47 (100%)	UFH / Warfarin N=12 (100%)	Rivaroxaban 10 mg BID /15 mg OD N=22 (100%)	Rivaroxaban 15 mg BID /OD N=25 (100%)	Rivaroxaban Total N=47 (100%)	UFH / Warfarin N=12 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event	18 (81.8%)	21 (84.0%)	39 (83.0%)	11 (91.7%)	8 (36.4%)	7 (28.0%)	15 (31.9%)	4 (33.3%)
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害 ）	1 (4.5%)	2 (8.0%)	3 (6.4%)	1 (8.3%)	0	0	0	0
Anaemia（貧血 ）	1 (4.5%)	2 (8.0%)	3 (6.4%)	1 (8.3%)	0	0	0	0
Cardiac disorders（心臓障害 ）	2 (9.1%)	0	2 (4.3%)	0	0	0	0	0
Palpitations（動悸 ）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Tachycardia（頻脈 ）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害 ）	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (4.3%)	0	0	0	0	0
Vertigo（回転性めまい ）	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (4.3%)	0	0	0	0	0
Endocrine disorders（内分泌障害 ）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Cushingoid（クッシング様 ）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Eye disorders（眼障害 ）	1 (4.5%)	2 (8.0%)	3 (6.4%)	1 (8.3%)	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0
Conjunctival haemorrhage（結膜出血 ）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0
Conjunctivitis（結膜炎 ）	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Diabetic retinopathy（糖尿病網膜症 ）	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0
Glaucoma（緑内障 ）	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.4- 1　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の発現頻度（試験 14568、安全性解析対象集団）（続き）

	All adverse events				All drug-related adverse events			
Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Rivaroxaban 10 mg BID /15 mg OD N=22 (100%)	Rivaroxaban 15 mg BID /OD N=25 (100%)	Rivaroxaban Total N=47 (100%)	UFH / Warfarin N=12 (100%)	Rivaroxaban 10 mg BID /15 mg OD N=22 (100%)	Rivaroxaban 15 mg BID /OD N=25 (100%)	Rivaroxaban Total N=47 (100%)	UFH / Warfarin N=12 (100%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	6 (27.3%)	9 (36.0%)	15 (31.9%)	4 (33.3%)	1 (4.5%)	2 (8.0%)	3 (6.4%)	0
Abdominal discomfort（腹部不快感）	2 (9.1%)	1 (4.0%)	3 (6.4%)	0	0	0	0	0
Abdominal pain（腹痛）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0
Abdominal pain upper（上腹部痛）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Cheilitis（口唇炎）	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Constipation（便秘）	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (4.3%)	2 (16.7%)	0	0	0	0
Dental caries（齲歯）	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0
Diarrhoea（下痢）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Dyspepsia（消化不良）	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	1 (8.3%)	0	0	0	0
Gingival bleeding（歯肉出血）	2 (9.1%)	1 (4.0%)	3 (6.4%)	0	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0
Haematochezia（血便排泄）	1 (4.5%)	2 (8.0%)	3 (6.4%)	0	1 (4.5%)	2 (8.0%)	3 (6.4%)	0
Haemorrhoids（痔核）	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Large intestine polyp（大腸ポリープ）	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	1 (8.3%)	0	0	0	0
Nausea（悪心）	2 (9.1%)	0	2 (4.3%)	0	0	0	0	0
Stomatitis（口内炎）	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Subileus（亜イレウス）	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Vomiting（嘔吐）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	2 (9.1%)	5 (20.0%)	7 (14.9%)	1 (8.3%)	0	3 (12.0%)	3 (6.4%)	0
Fatigue（疲労）	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Injection site swelling（注射部位腫脹）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Malaise（倦怠感）	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (4.3%)	0	0	0	0	0
Oedema peripheral（末梢性浮腫）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	1 (8.3%)	0	0	0	0
Puncture site haemorrhage（穿刺部位出血）	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0
Pyrexia（発熱）	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (4.3%)	0	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0
Thirst（口渇）	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	1 (8.3%)	0	0	0	0
Hepatic function abnormal（肝機能異常）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	1 (8.3%)	0	0	0	0

付表 2.7.6.4- 1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の発現頻度（試験 14568、安全性解析対象集団）（続き）

	All adverse events				All drug-related adverse events			
Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Rivaroxaban 10 mg BID /15 mg OD N=22 (100%)	Rivaroxaban 15 mg BID /OD N=25 (100%)	Rivaroxaban Total N=47 (100%)	UFH / Warfarin N=12 (100%)	Rivaroxaban 10 mg BID /15 mg OD N=22 (100%)	Rivaroxaban 15 mg BID /OD N=25 (100%)	Rivaroxaban Total N=47 (100%)	UFH / Warfarin N=12 (100%)
Immune system disorders (免疫系障害)	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Drug hypersensitivity (薬物過敏症)	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	6 (27.3%)	11 (44.0%)	17 (36.2%)	4 (33.3%)	0	0	0	0
Arthritis bacterial (細菌性関節炎)	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Fungal skin infection (皮膚真菌感染)	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Gastroenteritis (胃腸炎)	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0
Gingivitis (歯肉炎)	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Helicobacter infection (ヘリコバクター感染)	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Herpes zoster (帯状疱疹)	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0
Hordeolum (麦粒腫)	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Infected dermal cyst (感染性皮膚嚢腫)	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Influenza (インフルエンザ)	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Lymphangitis (リンパ管炎)	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	2 (9.1%)	7 (28.0%)	9 (19.1%)	1 (8.3%)	0	0	0	0
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Otitis externa (外耳炎)	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Periodontitis (歯周炎)	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Tinea manuum (手白癬)	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	2 (9.1%)	4 (16.0%)	6 (12.8%)	1 (8.3%)	0	0	0	0
Contusion (挫傷)	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Excoriation (擦過傷)	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Head injury (頭部損傷)	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Ligament sprain (靭帯捻挫)	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Lumbar vertebral fracture (腰椎骨折)	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Wound haemorrhage (創傷出血)	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (4.3%)	1 (8.3%)	0	0	0	0

付表 2.7.6.4- 1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の発現頻度（試験 14568、安全性解析対象集団）（続き）

	All adverse events				All drug-related adverse events			
Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Rivaroxaban 10 mg BID /15 mg OD N=22 (100%)	Rivaroxaban 15 mg BID /OD N=25 (100%)	Rivaroxaban Total N=47 (100%)	UFH / Warfarin N=12 (100%)	Rivaroxaban 10 mg BID /15 mg OD N=22 (100%)	Rivaroxaban 15 mg BID /OD N=25 (100%)	Rivaroxaban Total N=47 (100%)	UFH / Warfarin N=12 (100%)
Investigations（臨床検査）	4 (18.2%)	2 (8.0%)	6 (12.8%)	1 (8.3%)	2 (9.1%)	0	2 (4.3%)	1 (8.3%)
Activated partial thromboplastin time prolonged（活性化部分トロンボプラスチン時間延長）	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	1 (8.3%)
Blood alkaline phosphatase increased（血中アルカリホスファターゼ増加）	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Blood creatinine increased（血中クレアチニン増加）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Blood urine present（尿中血陽性）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0
Haemoglobin decreased（ヘモグロビン減少）	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0
Liver function test abnormal（肝機能検査異常）	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (4.3%)	0	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0
Neutrophil count decreased（好中球数減少）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Platelet count decreased（血小板数減少）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	3 (13.6%)	4 (16.0%)	7 (14.9%)	0	0	0	0	0
Decreased appetite（食欲減退）	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (4.3%)	0	0	0	0	0
Gout（痛風）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Hyperkalaemia（高カリウム血症）	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Hyperlipidaemia（高脂血症）	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Hyperuricaemia（高尿酸血症）	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia（低アルブミン血症）	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Hypovolaemia（血液量減少症）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.4- 1　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の発現頻度（試験 14568、安全性解析対象集団）（続き）

	All adverse events				All drug-related adverse events			
Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Rivaroxaban 10 mg BID /15 mg OD N=22 (100%)	Rivaroxaban 15 mg BID /OD N=25 (100%)	Rivaroxaban Total N=47 (100%)	UFH / Warfarin N=12 (100%)	Rivaroxaban 10 mg BID /15 mg OD N=22 (100%)	Rivaroxaban 15 mg BID /OD N=25 (100%)	Rivaroxaban Total N=47 (100%)	UFH / Warfarin N=12 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	3 (13.6%)	8 (32.0%)	11 (23.4%)	4 (33.3%)	0	0	0	0
Arthralgia（関節痛）	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Back pain（背部痛）	1 (4.5%)	2 (8.0%)	3 (6.4%)	1 (8.3%)	0	0	0	0
Joint swelling（関節腫脹）	0	2 (8.0%)	2 (4.3%)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal discomfort（筋骨格不快感）	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal stiffness（筋骨格硬直）	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0
Myalgia（筋肉痛）	0	2 (8.0%)	2 (4.3%)	1 (8.3%)	0	0	0	0
Myositis（筋炎）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Osteoarthritis（変形性関節症）	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	1 (8.3%)	0	0	0	0
Tendonitis（腱炎）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（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 (18.2%)	0	4 (8.5%)	1 (8.3%)	0	0	0	0
Colon cancer（結腸癌）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal stromal tumour（消化管間質性腫瘍）	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0
Metastases to lymph nodes（リンパ節転移）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Renal cancer（腎癌）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Tumour haemorrhage（腫瘍出血）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.4- 1　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の発現頻度（試験 14568、安全性解析対象集団）（続き）

	All adverse events				All drug-related adverse events			
Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Rivaroxaban 10 mg BID /15 mg OD N=22 (100%)	Rivaroxaban 15 mg BID /OD N=25 (100%)	Rivaroxaban Total N=47 (100%)	UFH / Warfarin N=12 (100%)	Rivaroxaban 10 mg BID /15 mg OD N=22 (100%)	Rivaroxaban 15 mg BID /OD N=25 (100%)	Rivaroxaban Total N=47 (100%)	UFH / Warfarin N=12 (100%)
Nervous system disorders（神経系障害）	3 (13.6%)	7 (28.0%)	10 (21.3%)	2 (16.7%)	0	0	0	0
Cerebral infarction（脳梗塞）	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0
Diabetic neuropathy（糖尿病性ニューロパチー）	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Dizziness（浮動性めまい）	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Headache（頭痛）	0	2 (8.0%)	2 (4.3%)	0	0	0	0	0
Hypoaesthesia（感覚鈍麻）	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0
Hypoglycaemic unconsciousness（低血糖性意識消失）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Ischaemic stroke（虚血性脳卒中）	0	2 (8.0%)	2 (4.3%)	0	0	0	0	0
Presyncope（失神寸前の状態）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Sciatica（坐骨神経痛）	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Somnolence（傾眠）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Tension headache（緊張性頭痛）	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders（精神障害）	0	0	0	3 (25.0%)	0	0	0	0
Anxiety（不安）	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0
Insomnia（不眠症）	0	0	0	3 (25.0%)	0	0	0	0
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (4.3%)	2 (16.7%)	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	1 (8.3%)
Cystitis haemorrhagic（出血性膀胱炎）	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Diabetic nephropathy（糖尿病性腎症）	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0
Haematuria（血尿）	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	1 (8.3%)
Renal failure chronic（慢性腎不全）	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0

付表 2.7.6.4- 1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の発現頻度（試験 14568、安全性解析対象集団）（続き）

	All adverse events				All drug-related adverse events			
Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Rivaroxaban 10 mg BID /15 mg OD N=22 (100%)	Rivaroxaban 15 mg BID /OD N=25 (100%)	Rivaroxaban Total N=47 (100%)	UFH / Warfarin N=12 (100%)	Rivaroxaban 10 mg BID /15 mg OD N=22 (100%)	Rivaroxaban 15 mg BID /OD N=25 (100%)	Rivaroxaban Total N=47 (100%)	UFH / Warfarin N=12 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	4 (18.2%)	3 (12.0%)	7 (14.9%)	2 (16.7%)	4 (18.2%)	1 (4.0%)	5 (10.6%)	1 (8.3%)
Aspiration (誤嚥)	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0
Cough (咳嗽)	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0
Epistaxis (鼻出血)	3 (13.6%)	2 (8.0%)	5 (10.6%)	1 (8.3%)	3 (13.6%)	1 (4.0%)	4 (8.5%)	1 (8.3%)
Hiccups (しゃっくり)	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Interstitial lung disease (間質性肺疾患)	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0
Pulmonary oedema (肺水腫)	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	7 (31.8%)	8 (32.0%)	15 (31.9%)	5 (41.7%)	1 (4.5%)	3 (12.0%)	4 (8.5%)	1 (8.3%)
Decubitus ulcer (褥瘡性潰瘍)	2 (9.1%)	0	2 (4.3%)	0	0	0	0	0
Dermatitis (皮膚炎)	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0
Dermatitis allergic (アレルギー性皮膚炎)	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Dermatitis contact (接触性皮膚炎)	2 (9.1%)	1 (4.0%)	3 (6.4%)	2 (16.7%)	0	0	0	0
Eczema asteatotic (皮脂欠乏性湿疹)	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Erythema (紅斑)	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	1 (8.3%)	0	0	0	0
Haemorrhage subcutaneous (皮下出血)	3 (13.6%)	4 (16.0%)	7 (14.9%)	1 (8.3%)	1 (4.5%)	3 (12.0%)	4 (8.5%)	1 (8.3%)
Ingrowing nail (嵌入爪)	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Petechiae (点状出血)	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Pruritus (そう痒症)	0	3 (12.0%)	3 (6.4%)	1 (8.3%)	0	0	0	0
Skin haemorrhage (皮膚出血)	1 (4.5%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Urticaria (蕁麻疹)	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Vascular disorders (血管障害)	0	2 (8.0%)	2 (4.3%)	0	0	0	0	0
Lymphoedema (リンパ浮腫)	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
Peripheral artery aneurysm (末梢動脈瘤)	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term. A subject is counted only once within each preferred term of any primary SOC.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/14568-15960/stat/prod/pgms/t-14-3-1-adae-j1-table.sas erjli 07MAR2014 15:00
引用元：5.3.5.3.12 Integrated-J Table 14.3.1/94

付表 2.7.6.4- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 14568、無作為割り付け例）

Subject ID: 200050051

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	14568/200050051/Rivaroxaban 15 mg BID/OD
Sex/Age/Race/Country/Safety population	Male/64/ASIAN/JPN/YES
Medical history	Vascular hypertensive disorders NEC; Dental disorders NEC; Gastritis (excl infective); Large intestine therapeutic procedures; Appetite disorders; Oedema NEC; Anal and rectal pains; Sensory abnormalities NEC; Stomatitis and ulceration; Peritoneal and retroperitoneal disorders; Musculoskeletal and connective tissue pain and discomfort; Gastrointestinal atonic and hypomotility disorders NEC; Non-site specific embolism and thrombosis; Neoplasms malignant site unspecified NEC; Musculoskeletal and connective tissue signs and symptoms NEC
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	DIURETICS; STOMATOLOGICAL PREPARATIONS; VASOPROTECTIVES; CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS; ANTI-ACNE PREPARATIONS; CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE; NASAL PREPARATIONS; OPHTHALMOLOGICALS; OTOLOGICALS; OPHTHALMOLOGICAL AND OTOLOGICAL PREPARATIONS; UROLOGICALS; ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS; TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN; DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS; DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS; LAXATIVES; MINERAL SUPPLEMENTS; BETA BLOCKING AGENTS; ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS; CONTRAST MEDIA; ANTINEOPLASTIC AGENTS; AGENTS ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM; CALCIUM CHANNEL BLOCKERS; ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Ischaemic stroke (虚血性脳卒中) 2. Epistaxis (鼻出血) 3. Pyrexia (発熱) 4. Anaemia (貧血)
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/NO 2. MILD/NO/NO/NO 3. MILD/YES/NO/YES 4. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 30AUG2012 (63) - --------- (.) 2. 02AUG2012 (35) - 02AUG2012 (35) 3. 30JUN2012 (2) - 02JUL2012 (4) 4. 18JUL2012 (20) - --------- (.)
Duration of AE	1. . 2. 1 3. 3 4. .
Dose on AE onset	1. 15mg OD 2. 15mg OD 3. 15mg BID 4. 15mg OD
Dose status on AE onset	1. F 2. F 3. - 4. -
Action taken	1. Rivaroxaban:NOT APPLICABLE 2. Rivaroxaban:NOT APPLICABLE 3. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED 4. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED

付表 2.7.6.4- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 14568、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200050051

Parameter	Value
Outcome of event	1. RECOVERING/RESOLVING 2. RECOVERED/RESOLVED 3. RECOVERED/RESOLVED 4. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be liste d.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, "I" will be listed. If AE onset is after treatment phase, "F" will be listed.
GB: .../projects/597939/14568-15960/stat/prod/pgms/t-14-3-2-adae-j4-j7-individual-data-listing.sas erjli 07MAR2014 16:42
引用元：5.3.5.3.12 Integrated-J Table 14.3.2/3

被験者は 64 歳の男性で、日本人の症候性肺塞栓症（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）患者を対象に、DVT 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 2 用量の有効性及び安全性、薬物動態（PK）、薬力学的効果（PD）を検討する試験 14568 に組み入れられた。

被験者は、リバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回 21 日間投与し、続いて 15mg を 1 日 1 回投与する群に割り付けられた（予定投与期間は 3 ヵ月）。

被験者は、高血圧（1998 年～継続中）、歯周病（2002 年～継続中）、萎縮性胃炎（2011 年 5 月 18 日～継続中）、S 状結腸切除（2011 年 5 月 31 日）、食欲不振（2011 年 6 月～継続中）、下肢浮腫（2011 年 6 月～継続中）、肛門痛（2011 年 8 月 19 日～継続中）、味覚減退（2011 年 10 月 14 日～継続中）、口内炎（2012 年 2 月 3 日～継続中）、腹水（2012 年 2 月 8 日～継続中）、背部痛（2012 年 2 月 8 日～2012 年 6 月 28 日）、頚部痛（2012 年 3 月 6 日～継続中）、及び便秘（2012 年 4 月 6 日～継続中）の病歴を有していた。VTE の既知の危険因子として、活動性悪性腫瘍及び身体固定期間の延長（活動性の制限）を有し、特発性 VTE と診断されていた。

本被験者の治験薬（リバーロキサバン）投与期間は、2012 年 6 月 29 日から 2012 年 7 月 18 日であった。

2012 年 8 月 30 日、被験者は虚血性脳卒中を発現した。本事象により被験者は入院したため、重篤な事象とされた。治験責任（分担）医師は本事象の重症度を中等度、治験薬との関連性を「なし」と判断した。本事象の最終転帰は「軽快」であった。

CIOMS による臨床経過は以下の通り。

2011 年、近医にて肝腫瘍及び大腸腫瘍が見つかり、当治験実施施設を紹介された。

2011 年 5 月 31 日、S 状結腸切除術を施行し、続けて外来での化学療法を行った。

2012 年 6 月 19 日、13 時間のフライトを経て海外旅行から帰国後、左下肢に疼痛と腫脹をきたした。

2012年6月27日、左下肢の症状が軽快しないため、当施設を受診。下肢超音波検査により左下肢の近位DVTが認められたため、緊急入院後にヘパリンの投与を開始した。

2012年6月28日、本試験の参加に対する同意書を取得。

2012年6月29日、ヘパリン投与を中止し、治験薬（リバーロキサバン）の投与を開始。

2012年7月18日、転移性肝腫瘍に起因する肝障害の進行により出血事象を発現するリスクが高まったため、被験者の安全を考慮して治験薬の投与を中止し、試験も中止した。

2012年8月22日、フォローアップ期間（治験薬投与中止後30日間）の評価を実施。DVT又はPEの徴候は認められなかった。

2012年8月30日の午前11時15分頃、突然、構音障害及び失語をきたしたため当施設に救急搬送後、緊急入院。頭部MRI検査の結果、虚血性脳卒中と診断。四肢の麻痺は認めず。ノバスタンHI注の投与を開始したが、8.2mgを投与したところで出血のリスクを考慮して中止した。その後ラジカットの投与を開始し、2012年9月4日に中止した。

2012年9月19日、予定投与期間（3ヵ月）終了時の評価を実施。構音障害及び失語をきたしてはいるが、会話は可能。四肢の麻痺は認めず。DVT又はPEの徴候も認められなかった。

治験責任（分担）医師は、本事象（虚血性脳卒中）が原疾患及び悪性腫瘍に起因する凝固異常により発現したとし、治験薬との関連性を「なし」と判断した。

本事象の重症度は中等度とされた。治験責任（分担）医師は、被験者の状態は安定しているため経過観察は不要と判断した。

治験責任（分担）医師は、本事象と、治験薬及び治験手技との関連性をいずれも「なし」と判断した。

その他の有害事象は以下の通り。

- 2012年6月30日、被験者は発熱を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「あり」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2012年7月2日に消失した。
- 2012年7月18日、被験者は貧血を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象の最終転帰は「未回復」であった。
- 2012年8月2日、被験者は鼻出血を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。本事象は同日中に消失した。

併用薬：

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
Blopress tablets 8 mg	CANDESARTAN CILEXETIL	8 mg SID	1998	ONGOING
Calblock tablets 16 mg	AZELNIDIPINE	16 mg SID	1998	ONGOING
Seltop tablets 200 mg	CELIPROLOL HYDROCHLORIDE	200 mg SID	1998	ONGOING
HARU-UKON-TSUBU		30 grain TID	JUL 2011	ONGOING
Posterisan forte	ESCHERICHIA COLI / HYDROCORTISONE	optimum dose	19 AUG 2011	ONGOING
Promac D tablets75	POLAPREZINC	75 mg BID	14 OCT 2011	ONGOING
Dexaltin oral ointment	DEXAMETHASONE	optimum dose	03 FEB 2012	ONGOING
ConCool F		optimum dose	MAR 2012	04 JUL 2012
Sector lotion 3 %	KETOPROFEN	optimum dose	06 MAR 2012	31 JUL 2012
Celecox tablets 100 mg	CELECOXIB	100 mg BID	16 MAR 2012	28 JUN 2012
Magmitt tablets 330mg	MAGNESIUM OXIDE	330 mg PRN	06 APR 2012	ONGOING
Kuromai-P ointment AS	CHLORAMPHENICOL / NEOMYCIN SULFATE / PREDNISOLONE	optimum dose	MAY 2012	ONGOING
Aldactone-A tablets 25 mg	SPIRONOLACTONE	25 mg SID	02 MAY 2012	ONGOING
Lasix tablets 40 mg	FUROSEMIDE	40 mg SID	02 MAY 2012	ONGOING
Nauzelin tablets 10 mg	DOMPERIDONE	10 mg BID	08 JUN 2012	21 JUN 2012
Neriproct suppos.	DIFLUCORTOLONE VALERATE / LIDOCAINE	1 piece PRN	08 JUN 2012	ONGOING
TS-1 combination granule T20	GIMERACIL / OTERACIL POTASSIUM / TEGAFUR	40 mg BID	08 JUN 2012	21 JUN 2012
Iopamiron Inj.370	IOPAMIDOL	97 mL SID	27 JUN 2012	27 JUN 2012
Decadron Phosphate Injection	DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	2 mL SID	02 JUL 2012	02 JUL 2012
Kytril	GRANISETRON	3 mg SID	02 JUL 2012	02 JUL 2012
Nauzelin tablets 10 mg	DOMPERIDONE	10 mg BID	02 JUL 2012	13 JUL 2012
Topotecin intravenous drip infusion	IRINOTECAN HYDROCHLORIDE	249 mg SID	02 JUL 2012	02 JUL 2012
TS-1 combination granule T20	GIMERACIL / OTERACIL POTASSIUM / TEGAFUR	40 mg BID	02 JUL 2012	13 JUL 2012
Decadron tablets 0.5mg	DEXAMETHASONE	4 mg BID	03 JUL 2012	06 JUL 2012
Iomeron 350	IOMEPROL	135 mL SID	18 JUL 2012	18 JUL 2012
Decadron phosphate Injection	DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	2 mL SID	20 JUL 2012	20 JUL 2012
Kytril	GRANISETRON	10 mg SID	20 JUL 2012	20 JUL 2012
Nauzelin tablets 10 mg	DOMPERIDONE	10 mg BID	20 JUL 2012	02 AUG 2012
Topotecin intravenous drip infusion	IRINOTECAN HYDROCHLORIDE	249 mg SID	20 JUL 2012	20 JUL 2012
Tramal capsules 25 mg	TRAMADOL HYDROCHLORIDE	25 mg PRN	20 JUL 2012	ONGOING
TS-1 combination granule T20	GIMERACIL / OTERACIL POTASSIUM / TEGAFUR	40 mg BID	20 JUL 2012	02 AUG 2012

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
Decadron tablets 0.5 mg	DEXAMETHASONE	4 mg BID	21 JUL 2012	24 JUL 2012
Aloxi I.V. injection 0.75 mg	PALONOSETRON HYDROCHLORIDE	0.75 mg SID	10 AUG 2012	10 AUG 2012
Buscopan Injection 20 mg	HYOSCINE BUTYLBROMIDE	20 mg SID	10 AUG 2012	10 AUG 2012
Chlor-trimeton Injection 10 mg	CHLORPHENAMINE MALEATE	10 mg SID	10 AUG 2012	10 AUG 2012
Decadron phosphate Injection	DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	2 mL SID	10 AUG 2012	10 AUG 2012
ERBITUX Injection	CETUXIMAB	600 mg SID	10 AUG 2012	10 AUG 2012
Rulid tablets 150 mg	ROXITHROMYCIN	150 mg BID	10 AUG 2012	ONGOING
Topotecin intravenous drip infusion	IRINOTECAN HYDROCHLORIDE	240 mg SID	10 AUG 2012	10 AUG 2012
Decadron tablets 0.5 mg	DEXAMETHASONE	4 mg BID	11 AUG 2012	14 AUG 2012
Novastan HI inj. 10 mg/2 mL	ARGATROBAN	1.64 mL SID	30 AUG 2012	30 AUG 2012
Radicut bag for I.V. Infusion 30 mg	EDARAVONE	30 mg SID	30 AUG 2012	30 AUG 2012
Radicut bag for I.V. Infusion 30 mg	EDARAVONE	30 mg BID	31 AUG 2012	04 SEP 2012

付表 2.7.6.4- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 14568、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200090052

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	14568/200090052/Rivaroxaban 10 mg BID/15 mg OD
Sex/Age/Race/Country/Safety population	Male/59/ASIAN/JPN/YES
Medical history	Vascular hypertensive disorders NEC; Bladder neoplasms malignant; Renal obstructive disorders; Metastases to specified sites; Peripheral vasoconstriction, necrosis and vascular insufficiency
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANTIPRURITICS,INCL ANTIHIST,ANESTHET,ETC.; PSYCHOLEPTICS; ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE; ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS; VASOPROTECTIVES; CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS; STOMATOLOGICAL PREPARATIONS; ANTI-ACNE PREPARATIONS; CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE; NASAL PREPARATIONS; OPHTHALMOLOGICALS; OTOLOGICALS; OPHTHALMOLOGICAL AND OTOLOGICAL PREPARATIONS; ANTIANEMIC PREPARATIONS; DIURETICS; UROLOGICALS; CARDIAC THERAPY; ANESTHETICS; THROAT PREPARATIONS; LAXATIVES; BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS; DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS; ANTIBIOTICS AND CHEMOTHER. FOR DERMATOLOGICAL USE; ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE; DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS; OTHER GYNECOLOGICALS; ANTINEOPLASTIC AGENTS; IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS; ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS; MEDICATED DRESSINGS; GYNECOLOGICAL ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS; EMOLLIENTS AND PROTECTIVES; ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS; TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN; DIAGNOSTIC RADIOPHARMACEUTICALS; BILE AND LIVER THERAPY; COUGH AND COLD PREPARATIONS; OTHER HEMATOLOGICAL AGENTS; ANTITHROMBOTIC AGENTS; OTHER DRUGS FOR DISORD. OF THE MUSCULO-SKELET.SYST; CONTRAST MEDIA; CALCIUM CHANNEL BLOCKERS; IMMUNOSTIMULANTS; DIAGNOSTIC AGENTS; OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS; ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Pyrexia（発熱 ） 2. Diarrhoea（下痢 ） 3. Eczema asteatotic（皮脂欠乏性湿疹 ） 4. Anaemia（貧血 ） 5. Metastases to lymph nodes（リンパ節転移 ） 6. Hepatic function abnormal（肝機能異常 ） 7. Malaise（倦怠感 ） 8. Lymphangitis（リンパ管炎 ） 9. Nausea（悪心 ） 10. Back pain（背部痛 ） 11. Neutrophil count decreased（好中球数減少 ） 12. Hiccups（しゃっくり ） 13. Decubitus ulcer（褥瘡性潰瘍 ） 14. Decubitus ulcer（褥瘡性潰瘍 ） 15. Constipation（便秘 ） 16. Infected dermal cyst（感染性皮膚嚢腫 ） 17. Decreased appetite（食欲減退 ） 18. Skin haemorrhage（皮膚出血 ） 19. Haemorrhage subcutaneous（皮下出血 ） 20. Presyncope（失神寸前の状態 ） 21. Vertigo（回転性めまい ） 22. Injection site swelling（注射部位腫脹 ） 23. Vomiting（嘔吐 ） 24. Epistaxis（鼻出血 ） 25. Abdominal discomfort（腹部不快感 ） 26. Platelet count decreased（血小板数減少 ） 27. Neutrophil count decreased（好中球数減少 ）
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/NO/NO 2. MILD/NO/NO/YES 3. MILD/NO/NO/YES

付表 2.7.6.4- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 14568、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200090052

Parameter	Value
	4. MILD/NO/NO/YES
	5. MODERATE/NO/YES/YES
	6. MILD/NO/NO/YES
	7. MILD/NO/NO/YES
	8. MILD/NO/YES/YES
	9. MILD/NO/NO/YES
	10. MILD/NO/NO/YES
	11. MODERATE/NO/NO/YES
	12. MILD/NO/NO/YES
	13. MILD/NO/NO/YES
	14. MILD/NO/NO/NO
	15. MILD/NO/NO/YES
	16. MILD/NO/NO/YES
	17. MILD/NO/NO/YES
	18. MILD/NO/NO/YES
	19. MILD/NO/NO/YES
	20. MILD/NO/NO/YES
	21. MILD/NO/NO/YES
	22. MILD/NO/NO/YES
	23. MILD/NO/NO/YES
	24. MILD/YES/NO/YES
	25. MILD/NO/NO/YES
	26. MILD/NO/NO/YES
	27. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 22JUN2013 (243) - 27JUN2013 (248)
	2. 23JAN2013 (93) - 26JAN2013 (96)
	3. 04FEB2013 (105) - 02MAR2013 (131)
	4. 06MAR2013 (135) - 15APR2013 (175)
	5. 10JAN2013 (80) - ---------- (.)
	6. 18JAN2013 (88) - 21JAN2013 (91)
	7. 22JAN2013 (92) - ---------- (.)
	8. 09NOV2012 (18) - 13DEC2012 (52)
	9. 18FEB2013 (119) - ---------- (.)
	10. 11JAN2013 (81) - 23JAN2013 (93)
	11. 22APR2013 (182) - 25APR2013 (185)
	12. 18JAN2013 (88) - 18JAN2013 (88)
	13. --DEC2012 (.) - 01FEB2013 (102)
	14. 22JUN2013 (243) - ---------- (.)
	15. 22JAN2013 (92) - 23JAN2013 (93)
	16. 11JAN2013 (81) - 03MAR2013 (132)
	17. 20JAN2013 (90) - 08MAY2013 (198)
	18. 02FEB2013 (103) - 23FEB2013 (124)
	19. 20FEB2013 (121) - 12MAR2013 (141)
	20. 20MAR2013 (149) - 20MAR2013 (149)
	21. 22JAN2013 (92) - 08MAY2013 (198)
	22. 14MAR2013 (143) - 29MAR2013 (158)
	23. 17FEB2013 (118) - 17FEB2013 (118)
	24. 30JAN2013 (100) - 02FEB2013 (103)
	25. 22JAN2013 (92) - ---------- (.)
	26. 28JAN2013 (98) - 30APR2013 (190)
	27. 30JAN2013 (100) - 22APR2013 (182)
Duration of AE	1. 6
	2. 4
	3. 27
	4. 41
	5. .
	6. 4
	7. .
	8. 35

付表 2.7.6.4- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 14568、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200090052

Parameter	Value
	9. .
	10. 13
	11. 4
	12. 1
	13. .
	14. .
	15. 2
	16. 52
	17. 109
	18. 22
	19. 21
	20. 1
	21. 107
	22. 16
	23. 1
	24. 4
	25. .
	26. 93
	27. 83
Dose on AE onset	1. 15mg OD
	2. 15mg OD
	3. 15mg OD
	4. 15mg OD
	5. 15mg OD
	6. 15mg OD
	7. 15mg OD
	8. 10mg BID
	9. 15mg OD
	10. 15mg OD
	11. 15mg OD
	12. 15mg OD
	13.
	14. 15mg OD
	15. 15mg OD
	16. 15mg OD
	17. 15mg OD
	18. 15mg OD
	19. 15mg OD
	20. 15mg OD
	21. 15mg OD
	22. 15mg OD
	23. 15mg OD
	24. 15mg OD
	25. 15mg OD
	26. 15mg OD
	27. 15mg OD
Dose status on AE onset	1. F
	2. -
	3. -
	4. -
	5. -
	6. -
	7. -
	8. -
	9. -
	10. -
	11. -
	12. -
	13.

付表 2.7.6.4- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 14568、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200090052

Parameter	Value
	14. F
	15. -
	16. -
	17. -
	18. -
	19. -
	20. -
	21. -
	22. -
	23. -
	24. -
	25. -
	26. -
	27. -
Action taken	1. Rivaroxaban:NOT APPLICABLE
	2. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	3. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	4. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	5. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	6. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	7. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	8. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	9. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	10. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	11. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	12. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	13. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	14. Rivaroxaban:NOT APPLICABLE
	15. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	16. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	17. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	18. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	19. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	20. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	21. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	22. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	23. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	24. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	25. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	26. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	27. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. RECOVERED/RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	6. RECOVERED/RESOLVED
	7. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	8. RECOVERED/RESOLVED
	9. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	10. RECOVERED/RESOLVED
	11. RECOVERED/RESOLVED
	12. RECOVERED/RESOLVED
	13. RECOVERED/RESOLVED
	14. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	15. RECOVERED/RESOLVED
	16. RECOVERED/RESOLVED
	17. RECOVERED/RESOLVED
	18. RECOVERED/RESOLVED

付表 2.7.6.4- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 14568、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200090052

Parameter	Value
	19. RECOVERED/RESOLVED
	20. RECOVERED/RESOLVED
	21. RECOVERED/RESOLVED
	22. RECOVERED/RESOLVED
	23. RECOVERED/RESOLVED
	24. RECOVERED/RESOLVED
	25. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	26. RECOVERED/RESOLVED
	27. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be liste d.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, "I" will be listed. If AE onset is after treatment phase, "F" will be listed.
GB: .../projects/597939/14568-15960/stat/prod/pgms/t-14-3-2-adae-j4-j7-individual-data-listing.sas erjli 07MAR2014 16:42
引用元：5.3.5.3.12 Integrated-J Table 14.3.2/3

被験者は 59 歳の男性で、日本人の症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者を対象に、DVT 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 2 用量の有効性及び安全性、PK、PD を検討する試験 14568 に組み入れられた。

被験者は、リバーロキサバン 10mg を 1 日 2 回 21 日間投与し、続いて 15mg を 1 日 1 回投与する群に割り付けられた（予定投与期間は 12 ヵ月）。

被験者は、高血圧（1988 年～継続中）、膀胱癌（2011 年 8 月 11 日～2011 年 10 月 6 日）、水腎症（2011 年 8 月 11 日～継続中）、及び右骨盤リンパ節転移（2011 年 12 月 22 日～2012 年 7 月 19 日）の病歴を有していた。VTE の危険因子として右総腸骨静脈の機械的圧迫を有していた。

本被験者の治験薬（リバーロキサバン）投与期間は、2012 年 10 月 23 日から 2013 年 6 月 3 日であった。

2012 年 11 月 9 日、被験者はリンパ管炎を発現した。本事象により被験者は入院したため、重篤な事象とされた。治験責任（分担）医師は本事象の重症度を軽度、治験薬との関連性を「なし」と判断した。本事象は 2012 年 12 月 13 日に消失した。

2013 年 1 月 10 日、被験者は膀胱癌のリンパ節転移を発現した。本事象により被験者は入院したため、重篤な事象とされた。治験責任（分担）医師は本事象の重症度を中等度、治験薬との関連性を「なし」と判断した。本事象の最終転帰は「未回復」であった。

CIOMS による臨床経過は以下の通り。

2012 年 10 月 22 日、DVT と診断され当治験実施施設に入院。アリクストラ皮下注 7.5mg を投与した。

2012年10月23日、本試験に対する同意書を取得し、リバーロキサバン1日2回の投与を開始した。

2012年10月25日、入院時の造影CTで右総腸骨動脈及び右総腸骨静脈以外のリンパ節に異常を認めた。膀胱癌が転移した可能性もあるため、泌尿器科医と協議した。

2012年10月29日、泌尿器科を受診し、膀胱癌のリンパ節転移の再発を疑う所見はなしと診断された。

2012年10月31日、右下肢の浮腫は回復傾向を示したため、被験者は退院。

2012年11月9日、退院後、右下肢の浮腫は徐々に悪化。右下肢の熱感、疼痛及び皮膚変色の自覚症状があった。

2012年11月10日、当施設の救急外来を受診。DVT再発の疑いから緊急入院。同日の造影CTでは、退縮傾向ではあるがDVTが依然消失していないことを確認した。APTT：50.4、Dダイマー：1.6。腫瘍排除による静脈性高血圧に起因する浮腫、もしくはリンパ節病変によるリンパ流の異常に起因するリンパ浮腫と考えられた。泌尿器科医と相談し、安静・経過観察となった。

2012年11月11日、泌尿器科での検査の結果、リンパ節転移の明らかな再発は認められなかった。リンパのうっ血によるリンパ管炎と診断。感染予防にフロモックスを処方した。

2012年11月13日、Day 22の評価を実施。被験者は治験薬投与第2期に移行し、リバーロキサバン15mgの1日1回投与に用量が変更された。

2012年11月14日、右下肢の浮腫は消失し、退院。

2012年12月13日、事象発現時に比べて右下肢の浮腫及びCRPは改善し、リンパ管炎（右下肢）は消失した。CTスキャンで右内腸骨リンパ節に低吸収域を認めた。2013年1月10日、リンパ節転移の治療のため当施設に入院した。

2013年1月16日、ゲムシタビン＋シスプラチン併用療法（GC療法）の初回コースを開始し、2013年1月30日に終了した。

2013年2月4日、造影CTで右総腸骨のリンパ節転移が認められた。大きさに変化はみられなかった。

2013年2月13日、GC療法の2コース目を開始し、2013年2月27日に終了した。

2013年3月4日、造影CTにより右総腸骨動脈リンパ節のわずかな縮小傾向が認められた。

2013年3月13日、M-VAC療法（メトトレキサート、ビンブラスチン、ドキソルビシン、シスプラチン）の初回コースを開始し、2013年4月9日に終了した。

2013年4月5日、造影CTの結果、右総腸骨リンパ節の大きさに変化なし。

2013年4月10日、M-VAC療法の2コース目を開始し、2013年5月4日に終了した。

被験者の希望により、2013 年 5 月 8 日に退院した。

2013 年 5 月 14 日、PET-CT 検査で右総腸骨のリンパ節転移が認められたが、明らかな悪化は認められなかった。癌疼痛を訴えたためハイペン投与を開始した。

2013 年 5 月 23 日、疼痛コントロールが最優先と考え、この日は治験薬を投与しなかった。

2013 年 6 月 4 日、試験を中止し、試験のフォローアップは 2013 年 10 月 21 日に終了した。

その他の有害事象は以下の通り。

- 2012 年 12 月、被験者は褥瘡性潰瘍を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は 2013 年 2 月 1 日に消失した。

- 2013 年 1 月 11 日、被験者は背部痛を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は 2013 年 1 月 23 日に消失した。

- 2013 年 1 月 11 日、被験者は感染性皮膚嚢腫を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は 2013 年 3 月 3 日に消失した。

- 2013 年 1 月 18 日、被験者は肝機能異常を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は 2013 年 1 月 21 日に消失した。

- 2013 年 1 月 18 日午前 11 時、被験者はしゃっくりを発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は同日の午後 5 時 30 分に消失した。

- 2013 年 1 月 20 日、被験者は食欲減退を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は 2013 年 5 月 8 日に消失した。

- 2013 年 1 月 22 日、被験者は腹部不快感を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象の最終転帰は「未回復」であった。

- 2013 年 1 月 22 日、被験者は回転性めまいを発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は 2013 年 5 月 8 日に消失した。

- 2013 年 1 月 22 日、被験者は便秘を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は 2013 年 1 月 23 日に消失した。

- 2013年1月22日、被験者は倦怠感を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象の最終転帰は「未回復」であった。

- 2013年1月23日、被験者は下痢を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2013年1月26日に消失した。

- 2013年1月28日、被験者は血小板数減少を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2013年4月30日に消失した。

- 2013年1月30日、被験者は好中球数減少を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。2013年4月22日時点の本事象の転帰は「未回復」であった。

- 2013年1月30日、被験者は鼻出血を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「あり」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2013年2月2日に消失した。

- 2013年2月2日、被験者は皮膚出血を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2013年2月23日に消失した。

- 2013年2月4日、被験者は皮脂欠乏性湿疹を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2013年3月2日に消失した。

- 2013年2月17日午前9時、被験者は嘔吐を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2013年2月17日午後4時に消失した。

- 2013年2月18日、被験者は悪心を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象の最終転帰は「未回復」であった。

- 2013年2月20日、被験者は皮下出血を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2013年3月12日に消失した。

- 2013年3月6日、被験者は貧血を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2013年4月15日に消失した。

- 2013年3月14日、被験者は注射部位腫脹を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2013年3月29日に消失した。

- 2013 年 3 月 20 日、被験者は失神寸前の状態を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は同日中に消失した。

- 2013 年 4 月 22 日、被験者は好中球数減少を発現した。本事象の重症度は中等度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は 2013 年 4 月 25 日に消失した。

- 2013 年 6 月 22 日、被験者は褥瘡性潰瘍を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。本事象の最終転帰は「未回復」であった。

- 2013 年 6 月 22 日、被験者は発熱を発現した。本事象の重症度は中等度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。本事象は 2013 年 6 月 27 日に消失した。

併用薬：

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
Landel tablets	EFONIDIPINE HYDROCHLORIDE	40 mg od	1998	22 OCT 2012
Celecox tablets 100 mg	CELECOXIB	200 mg	17 JAN 2012	22 OCT 2012
Mucosta tablets 100 mg	REBAMIPIDE	200 mg	17 JAN 2012	22 OCT 2012
Loxonin tablets	LOXOPROFEN	60 mg PRN	15 OCT 2012	15 OCT 2012
Iomeron	IOMEPROL	135 mL	22 OCT 2012	22 OCT 2012
Amlodin OD	AMLODIPINE BESILATE	5 mg	23 OCT 2012	18 FEB 2013
MS cool shippu	CAMPHOR / MENTHOL / METHYL SALICYLATE	optimum dose PRN	25 OCT 2012	25 OCT 2012
Mohrus tape	KETOPROFEN	optimum dose PRN	26 OCT 2012	30 OCT 2012
Krypton (81mKr) generator	KRYPTON (81M KR)	1 Kit	31 OCT 2012	31 OCT 2012
Techne maa kit	SUCRALFATE	1 Kit	31 OCT 2012	31 OCT 2012
Ultra-techne kow	TECHNETIUM TC 99M	185 MBq	31 OCT 2012	31 OCT 2012
Iomeron	IOMEPROL	135 mL	10 NOV 2012	10 NOV 2012
Flomox	CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	300 mg	12 NOV 2012	03 DEC 2012
Oronine	CHLORHEXIDINE GLUCONATE	optimum dose	DEC 2012	11 JAN 2013
Optiray	IOVERSOL	100 mL	13 DEC 2012	13 DEC 2012
Ms reishippu	CAMPHOR / MENTHOL / METHYL SALICYLATE	optimum dose PRN	11 JAN 2013	11 JUN 2013
Myslee tablets 5 mg	ZOLPIDEM TARTRATE	5 mg PRN	14 JAN 2013	ONGOING
GENTACIN	GENTAMICIN SULFATE	optimum dose	15 JAN 2013	15 JAN 2013
Decadron phosphate Injection	DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	3.3 mg	16 JAN 2013	16 JAN 2013
Gemcitabine for I.V. infusion	GEMCITABINE	1500 mg	16 JAN 2013	16 JAN 2013
Minomycin capsules 100 mg	MINOCYCLINE HYDROCHLORIDE	200 mg	16 JAN 2013	25 JAN 2013

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
Aloxi I.V. infusion bag 0.75 mg	PALONOSETRON HYDROCHLORIDE	0.75 mg	17 JAN 2013	17 JAN 2013
Cisplatin for I.V. infusion	CISPLATIN	90 mg	17 JAN 2013	17 JAN 2013
Decadron phosphate injection	DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	9.9 mg	17 JAN 2013	17 JAN 2013
Emend	APREPITANT	125 mg	17 JAN 2013	17 JAN 2013
Lasix	FUROSEMIDE	40 mg	17 JAN 2013	17 JAN 2013
Decadron phosphate injection	DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	6.6 mg	18 JAN 2013	21 JAN 2013
Emend	APREPITANT	80 mg	18 JAN 2013	19 JAN 2013
Gaster injection 20 mg	FAMOTIDINE	20 mg	18 JAN 2013	21 JAN 2013
Primperan tablets 5	METOCLOPRAMIDE	5 mg	18 JAN 2013	18 JAN 2013
Stronger neo-minophargen C inj.syringe 40 mL	CYSTEINE / GLYCINE / GLYCYRRHIZIC ACID	40 mL	18 JAN 2013	21 JAN 2013
Pursennid tablets 12 mg	SENNOSIDE A+B	24 mg	22 JAN 2013	22 JAN 2013
Decadron phosphate injection	DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	3.3 mg	23 JAN 2013	23 JAN 2013
Gemcitabine for I.V. infusion	GEMCITABINE	1500 mg	23 JAN 2013	23 JAN 2013
Miya-bm fine granules	CLOSTRIDIUM BUTYRICUM	1-3 g PRN	23 JAN 2013	29 JUN 2013
New lecicarbon supp.	SODIUM BICARBONATE / SODIUM PHOSPHATE MONOBASIC (ANHYDRATE)	1 Piace	23 JAN 2013	23 JAN 2013
Neutrogin	LENOGRASTIM	100 microgram	01 FEB 2013	01 FEB 2013
Iopromide injection syringe fri	IOPROMIDE	100 mL	04 FEB 2013	04 FEB 2013
Restamin kowa cream 1 %	DIPHENHYDRAMINE	optimum dose	04 FEB 2013	02 MAR 2013
Decadron phosphate injection	DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	3.3 mg	13 FEB 2013	13 FEB 2013
Gemcitabine for I.V. infusion	GEMCITABINE	1600 mg	13 FEB 2013	13 FEB 2013
Aloxi I.V. infusion bag 0.75 mg	PALONOSETRON HYDROCHLORIDE	0.75 mg	14 FEB 2013	14 FEB 2013
Cisplatin for I.V. infusion	CISPLATIN	90 mg	14 FEB 2013	14 FEB 2013
Decadron phosphate injection	DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	9.9 mg	14 FEB 2013	14 FEB 2013
Emend	APREPITANT	125 mg	14 FEB 2013	14 FEB 2013
Lasix	FUROSEMIDE	40 mg	14 FEB 2013	14 FEB 2013
Decadron phosphate injection	DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	6.6 mg	15 FEB 2013	15 FEB 2013
Emend	APREPITANT	80 mg	15 FEB 2013	16 FEB 2013
Gaster injection 20 mg	FAMOTIDINE	20 mg	15 FEB 2013	15 FEB 2013

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
Primperan injection 10 mg	METOCLOPRAMIDE	10 mg	17 FEB 2013	17 FEB 2013
Decadron phosphate Injection	DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	3.3 mg	20 FEB 2013	20 FEB 2013
Gemcitabine for I.V. infusion	GEMCITABINE	1600 mg	20 FEB 2013	20 FEB 2013
Antebate	BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE	optimum dose	27 FEB 2013	02 MAR 2013
Hirudoid	HEPARINOID	optimum dose	27 FEB 2013	02 MAR 2013
Optiray	IOVERSOL	100 mL	04 MAR 2013	04 MAR 2013
Ferromia	FERROUS CITRATE	100 mg	06 MAR 2013	26 MAR 2013
Gascon drops 2 %	DIMETICONE	5 mL	11 MAR 2013	11 MAR 2013
Pronase ms	PRONASE	0.5 g	11 MAR 2013	11 MAR 2013
Sodium bicarbonate	SODIUM BICARBONATE	1 g	11 MAR 2013	11 MAR 2013
Xylocaine jelly 2 %	LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	5 mL	11 MAR 2013	11 MAR 2013
Xylocaine viscous 2 %	LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	10 mL	11 MAR 2013	11 MAR 2013
Lasix	FUROSEMIDE	40 mg	13 MAR 2013	14 MAR 2013
Methotrexate parenteral 50 mg	METHOTREXATE	40 mg	13 MAR 2013	13 MAR 2013
Meylon injection 7 %	SODIUM BICARBONATE	40 mL	13 MAR 2013	13 MAR 2013
Primperan injection 10 mg	METOCLOPRAMIDE	20 mg	13 MAR 2013	13 MAR 2013
Acrinol gauze	ETHACRIDINE	optimum dose	14 MAR 2013	14 MAR 2013
Aloxi I.V. infusion bag 0.75 mg	PALONOSETRON HYDROCHLORIDE	0.75 mg	14 MAR 2013	14 MAR 2013
Cisplatin for I.V. infusion	CISPLATIN	90 mg	14 MAR 2013	14 MAR 2013
Decadron phosphate injection	DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	9.9 mg	14 MAR 2013	14 MAR 2013
Dermovate ointment	CLOBETASOL PROPIONATE	optimum dose	14 MAR 2013	30 MAR 2013
Emend	APREPITANT	125 mg	14 MAR 2013	14 MAR 2013
Exal for inj. 10 mg	VINBLASTINE SULFATE	4 mg	14 MAR 2013	14 MAR 2013
Gaster injection 20 mg	FAMOTIDINE	40 mg	14 MAR 2013	14 MAR 2013
20 % mannitol inj "YD"	MANNITOL	200 mL	14 MAR 2013	14 MAR 2013
Primperan injection 10 mg	METOCLOPRAMIDE	50 mg	14 MAR 2013	14 MAR 2013
Saxizon for I.V. injection	HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE	200 mg	14 MAR 2013	14 MAR 2013
Therarubicin 20 mg for injection	PIRARUBICIN	40 mg	14 MAR 2013	14 MAR 2013
Decadron phosphate injection	DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	6.6 mg	15 MAR 2013	18 MAR 2013
Emend	APREPITANT	80 mg	15 MAR 2013	16 MAR 2013

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
Primperan tablets	METOCLOPRAMIDE	5 mg	15 MAR 2013	15 MAR 2013
Lactec injection	CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE / POTASSIUM CHLORIDE / SODIUM LACTATE	500 mL	20 MAR 2013	20 MAR 2013
Lopemin capsules 1 mg	LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE	1 mg PRN	21 MAR 2013	21 MAR 2013
Neutrogin	LENOGRASTIM	150 microgram	25 MAR 2013	28 MAR 2013
Exal for inj. 10 mg	VINBLASTINE SULFATE	4 mg	03 APR 2013	03 APR 2013
Lasix	FUROSEMIDE	40 mg	03 APR 2013	03 APR 2013
Methotrexate parenteral 50 mg	METHOTREXATE	40 mg	03 APR 2013	03 APR 2013
Meylon injection 7 %	SODIUM BICARBONATE	40 mL	03 APR 2013	03 APR 2013
Primperan injection 10 mg	METOCLOPRAMIDE	30 mg	03 APR 2013	03 APR 2013
Iopromide injection syringe fri	IOPROMIDE	100 mL	05 APR 2013	05 APR 2013
Gaster D tablets 20 mg	FAMOTIDINE	20 mg	07 APR 2013	17 APR 2013
Lasix	FUROSEMIDE	40 mg	10 APR 2013	10 APR 2013
Methotrexate parenteral 50 mg	METHOTREXATE	40 mg	10 APR 2013	10 APR 2013
Meylon injection 7 %	SODIUM BICARBONATE	40 mL	10 APR 2013	10 APR 2013
Primperan injection 10 mg	METOCLOPRAMIDE	20 mg	10 APR 2013	10 APR 2013
Aloxi I.V. infusion bag 0.75 mg	PALONOSETRON HYDROCHLORIDE	0.75 mg	11 APR 2013	11 APR 2013
Cisplatin for I.V. infusion	CISPLATIN	80 mg	11 APR 2013	11 APR 2013
Decadron phosphate injection	DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	9.9 mg	11 APR 2013	11 APR 2013
Emend	APREPITANT	125 mg	11 APR 2013	11 APR 2013
Exal for inj.10 mg	VINBLASTINE SULFATE	4 mg	11 APR 2013	11 APR 2013
Lasix	FUROSEMIDE	20 mg	11 APR 2013	11 APR 2013
Gaster injection 20 mg	FAMOTIDINE	60 mg	11 APR 2013	11 APR 2013
20 % mannitol inj. "YD"	MANNITOL	200 mL	11 APR 2013	11 APR 2013
Primperan injection 10 mg	METOCLOPRAMIDE	50 mg	11 APR 2013	11 APR 2013
Therarubicin 20 mg for injection	PIRARUBICIN	40 mg	11 APR 2013	11 APR 2013
Decadron phosphate injection	DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	6.6 mg	12 APR 2013	15 APR 2013
Emend	APREPITANT	80 mg	12 APR 2013	13 APR 2013
Ferromia	FERROUS CITRATE	100 mg	15 APR 2013	17 APR 2013
Neutrogin	LENOGRASTIM	150 microgram	20 APR 2013	21 APR 2013

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
Neutrogin	LENOGRASTIM	300 microgram	22 APR 2013	24 APR 2013
Neutrogin	LENOGRASTIM	150 microgram	25 APR 2013	25 APR 2013
Exal for Inj. 10 mg	VINBLASTINE SULFATE	4 mg	01 MAY 2013	01 MAY 2013
Lasix	FUROSEMIDE	40 mg	01 MAY 2013	01 MAY 2013
Methotrexate parenteral 50 mg	METHOTREXATE	40 mg	01 MAY 2013	01 MAY 2013
Meylon injection 7 %	SODIUM BICARBONATE	40 mL	01 MAY 2013	01 MAY 2013
Primperan injection 10 mg	METOCLOPRAMIDE	30 mg	01 MAY 2013	01 MAY 2013
FDGscan injectable	FLUDEOXYGLUCOSE (18F)	273 MB	14 MAY 2013	14 MAY 2013
Hypen Tablets	ETODOLAC	200-1000 mg PRN	14 MAY 2013	19 JUN 2013
Mucosta tablets 100 mg	REBAMIPIDE	100-500 mg PRN	14 MAY 2013	19 JUN 2013
Plavix tablets 75 mg	CLOPIDOGREL	75 mg	04 JUN 2013	02 JUL 2013
Tramal capsules 25 mg	TRAMADOL HYDROCHLORIDE	25 mg	11 JUN 2013	13 JUN 2013
Hypen tablets 200 mg	ETODOLAC	600 mg	20 JUN 2013	ONGOING
Maglax tablets 330 mg	MAGNESIUM OXIDE	990 mg PRN	20 JUN 2013	ONGOING
Mucosta tablets 100 mg	REBAMIPIDE	300 mg	20 JUN 2013	ONGOING
Nexium capsules 20	ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM	20 mg	20 JUN 2013	ONGOING
Novamin tablets 5 mg	PROCHLORPERAZINE	15 mg	20 JUN 2013	27 JUN 2013
Oxinorm powders 2.5 mg	OXYCODONE HYDROCHLORIDE	2.5 mg~12.5 mg	20 JUN 2013	ONGOING
Oxycontin tablets 5 mg	OXYCODONE HYDROCHLORIDE	10 mg	20 JUN 2013	21 JUN 2013
Oxycontin tablets 5 mg	OXYCODONE HYDROCHLORIDE	20 mg	22 JUN 2013	ONGOING
Pacetcool	CEFOTIAM HYDROCHLORIDE	1 g	22 JUN 2013	26 JUN 2013
Lyrica capsules 25 mg	PREGABALIN	25 mg	24 JUN 2013	ONGOING
Heparin sodium	HEPARIN SODIUM	10000 unit	02 JUL 2013	16 JUL 2013
Plavix tablets 75 mg	CLOPIDOGREL	75 mg	17 JUL 2013	22 SEP 2013
Heparin sodium	HEPARIN SODIUM	10000 unit	23 SEP 2013	07 OCT 2013
Iomeron	IOMEPROL	135 mL	21 OCT 2013	21 OCT 2013

付表 2.7.6.4- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 14568、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200110054

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	14568/200110054/Rivaroxaban 15 mg BID/OD
Sex/Age/Race/Country/Safety population	Male/70/ASIAN/JPN/YES
Medical history	Gastric therapeutic procedures; Prostatic neoplasms and hypertrophy; Lymphoedemas; Paraesthesias and dysaesthesias; Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents; Disturbances in initiating and maintaining sleep; Vascular hypertensive disorders NEC; Protein metabolism disorders NEC; Gastrointestinal atonic and hypomotility disorders NEC; Non-site specific embolism and thrombosis
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	STOMATOLOGICAL PREPARATIONS; ANTITHROMBOTIC AGENTS; TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN; ANALGESICS; ANTIANEMIC PREPARATIONS; DIURETICS; BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS; ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS; MEDICATED DRESSINGS; GYNECOLOGICAL ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS; THROAT PREPARATIONS; OPHTHALMOLOGICALS; OTOLOGICALS; OPHTHALMOLOGICAL AND OTOLOGICAL PREPARATIONS; DIGESTIVES, INCL. ENZYMES; LAXATIVES; PERIPHERAL VASODILATORS; DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS; MINERAL SUPPLEMENTS; CONTRAST MEDIA; MUSCLE RELAXANTS; GENERAL NUTRIENTS; PSYCHOLEPTICS; ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS; CALCIUM CHANNEL BLOCKERS; UNSPECIFIED HERBAL; UROLOGICALS; ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE; DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Ischaemic stroke（虚血性脳卒中 ） 2. Decreased appetite（食欲減退 ） 3. Pulmonary oedema（肺水腫 ） 4. Lymphoedema（リンパ浮腫 ） 5. Hypoalbuminaemia（低アルブミン血症 ） 6. Excoriation（擦過傷 ） 7. Decreased appetite（食欲減退 ） 8. Anaemia（貧血 ） 9. Dyspepsia（消化不良 ） 10. Fatigue（疲労 ）
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/NO 2. MODERATE/NO/YES/YES 3. SEVERE/NO/YES/NO 4. MILD/NO/NO/YES 5. MODERATE/NO/NO/YES 6. MILD/NO/NO/YES 7. MODERATE/NO/NO/YES 8. MODERATE/NO/NO/YES 9. MILD/NO/NO/YES 10. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 25NOV2012 (173) - ---------- (.) 2. 07NOV2012 (155) - ---------- (.) 3. 08DEC2012 (186) - 08DEC2012 (186) 4. 11JUN2012 (6) - ---------- (.) 5. 22OCT2012 (139) - ---------- (.) 6. 31JUL2012 (56) - 19AUG2012 (75) 7. 28AUG2012 (84) - ---------- (.) 8. 27AUG2012 (83) - ---------- (.) 9. 30JUN2012 (25) - ---------- (.) 10. 25JUN2012 (20) - ---------- (.)
Duration of AE	1. . 2. . 3. 1 4. . 5. . 6. 20 7. .

付表 2.7.6.4- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 14568、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200110054

Parameter	Value
	8. .
	9. .
	10. .
Dose on AE onset	1. 15mg OD
	2. 15mg OD
	3. 15mg OD
	4. 15mg BID
	5. 15mg OD
	6. 15mg OD
	7. 15mg OD
	8. 15mg OD
	9. 15mg OD
	10. 15mg OD
Dose status on AE onset	1. F
	2. F
	3. F
	4. -
	5. -
	6. -
	7. -
	8. -
	9. -
	10. -
Action taken	1. Rivaroxaban:NOT APPLICABLE
	2. Rivaroxaban:NOT APPLICABLE
	3. Rivaroxaban:NOT APPLICABLE
	4. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	5. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	6. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	7. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	8. Rivaroxaban:DRUG INTERRUPTED
	9. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	10. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	2. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	3. FATAL
	4. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	5. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	6. RECOVERED/RESOLVED
	7. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	8. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	9. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	10. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, "I" will be listed. If AE onset is after treatment phase, "F" will be listed.
GB: .../projects/597939/14568-15960/stat/prod/pgms/t-14-3-2-adae-j4-j7-individual-data-listing.sas erjli 07MAR2014 16:42
引用元：5.3.5.3.12 Integrated-J Table 14.3.2/3

被験者は70歳の男性で、日本人の症候性PEを伴わない急性症候性DVT患者を対象に、DVT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2用量の有効性及び安全性、PK、PDを検討する試験14568に組み入れられた。

被験者は、リバーロキサバン15mgを1日2回21日間投与し、続いて15mgを1日1回投与する群に割り付けられた（予定投与期間は6ヵ月）。

被験者は、胃切除（1994年3月）、前立腺肥大症（1994年3月～継続中）、リンパ浮腫（1994年6月29日～継続中）、しびれ感（2006年11月17日～継続中）、脳梗塞（2007年8月22日～継続中）、不眠症（2008年6月4日～継続中）、高血圧（2009年4月15日～継続中）、低アルブミン血症（2012年～継続中）、及び便秘（2012年4月～継続中）の病歴を有しており、特発性VTEと診断されていた。

本被験者の治験薬（リバーロキサバン）投与期間は、2012年6月6日から2012年11月5日であった。

2012年11月7日、被験者は食欲減退を発現した。本事象により被験者は入院したため、重篤な事象とされた。治験責任（分担）医師は本事象の重症度を中等度、治験薬との関連性を「なし」と判断した。本事象の最終転帰は「未回復」であった。

2012年11月25日、被験者は虚血性脳卒中を発現した。本事象により被験者は機能不全に陥ったため、重篤な事象とされた。治験責任（分担）医師は本事象の重症度を中等度、治験薬との関連性を「なし」と判断した。本事象の最終転帰は「未回復」であった。

2012年12月8日、被験者は肺水腫を発現した。本事象により被験者は死亡に至ったため、重篤な事象とされた。治験責任（分担）医師は本事象の重症度を高度、治験薬との関連性を「なし」と判断した。同日、本事象により被験者は死亡した。

CIOMSによる臨床経過は以下の通り。

2012年6月5日の組み入れ時のアルブミンは2.4g/dL（基準値4.1～5.0g/dL）、ヘモグロビンは11.5g/dL（基準値13.2～17.2g/dL）といずれも低値であった。

2012年8月27日、ヘモグロビンが9.9g/dLまで低下したため、リバーロキサバンの投与を同日から次回来院までの間中断した。

2012年9月10日、アルブミンは2.3g/dL、ヘモグロビンは10.6g/dLまで再度低下。胃切除術後のビタミンB12欠乏による貧血と診断された。補充療法により一時的に貧血は改善したが、その後再発。ビタミンB12の注射では消失せず、徐々に進行した。引き続き骨髄検査を予定した。その他の異常所見は認められなかった。リバーロキサバンの投与は2012年9月10日に再開した。

2012年10月22日の定期来院において、アルブミンは1.9g/dLまで低下、食欲不振及び脱水をみとめた。胃内視鏡検査を行った医師により要経過観察との指示。

2012年11月7日、被験者の妻によると、被験者は経口摂取困難を主訴に他院を受診し、そのまま入院となった。当該医療機関からの情報（報告日2013年2月5日）：入院後に経鼻胃管栄養

法を開始。精密検査の結果、胃全摘後の盲係蹄症候群による吸収不良が疑われた。抗菌薬を投与したが改善せず。

2012 年 11 月 25 日、左不全麻痺を呈す。検査の結果、心原性の虚血性脳卒中と診断。全身状態低下のため血栓溶解療法は行わず、ラジカットと補液にて加療。

2012 年 12 月 8 日、低アルブミン血症による肺水腫を発現し、同日、呼吸不全のため死亡した。死因は低アルブミン血症（盲係蹄症候群の疑い）、多発性脳梗塞及び呼吸不全と報告された。

治験責任（分担）医師は、これら事象（低アルブミン血症及び虚血性脳卒中）と治験薬との関連性は「なし」と判断した。低アルブミン血症は盲係蹄症候群に起因し、虚血性脳卒中は心原性であった。抗凝固療法を中止したために虚血性脳卒中が発現した可能性はあるが、直接の原因ではないと考えられた。

また、治験責任（分担）医師は食欲減退及び肺水腫と治験薬との関連性も「なし」と判断した。食欲減退は、胃全摘後に自然経過的に起こったものが結果として入院に至ったと考えられるため、治験薬の影響はないと判断した。また、試験期間中に実施した胸部造影 CT では肺水腫を疑う所見は認められなかったため、被験者は心不全又は虚血性脳卒中に続発する誤嚥性肺炎による肺水腫が原因で死亡したと考えられた。更に、事象はすべて治験薬投与終了後に発現しているため、治験薬との時間的な関連はないと判断した。

その他の有害事象は以下の通り。

- 2012 年 6 月 11 日、被験者はリンパ浮腫を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象の転帰は「未回復」であった。

- 2012 年 6 月 25 日、被験者は疲労を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象の転帰は「未回復」であった。

- 2012 年 6 月 30 日、被験者は消化不良を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象の転帰は「未回復」であった。

- 2012 年 7 月 31 日、被験者は擦過傷を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は 2012 年 8 月 19 日に消失した。

- 2012 年 8 月 27 日、被験者は貧血を発現した。本事象の重症度は中等度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の投与は中断された。本事象の転帰は「未回復」であった。

- 2012 年 8 月 28 日、被験者は食欲減退を発現した。本事象の重症度は中等度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象の転帰は「未回復」であった。

- 2012年10月22日、被験者は低アルブミン血症を発現した。本事象の重症度は中等度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象の転帰は「未回復」であった。

併用薬：

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
Abovis	ACLATONIUM NAPADISILATE	150 mg	MAR 1994	ONGOING
Gasmotin	MOSAPRIDE CITRATE	15 mg	MAR 1994	ONGOING
HarnalD Tablets	TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE	0.2 mg q.d	MAR 1994	ONGOING
Nonnerv tablets	ETIZOLAM	1.5 mg	17 NOV 2006	ONGOING
Loxonin tablets	LOXOPROFEN	60 mg PRN	17 NOV 2006	ONGOING
Mucosta tablets	REBAMIPIDE	100 mg PRN	17 NOV 2006	ONGOING
Telzanine tablets	TIZANIDINE HYDROCHLORIDE	1 mg q.d	17 NOV 2006	ONGOING
Bayaspirin	ACETYLSALICYLIC ACID	100 mg q.d	27 NOV 2006	06 JUN 2012
Cerocral	IFENPRODIL TARTRATE	40 mg	22 AUG 2007	ONGOING
Amoban	ZOPICLONE	7.5 mg PRN	04 JUN 2008	ONGOING
Herb medicine Yokukansan	HERBAL EXTRACT NOS	2.5 mg q.d	04 JUN 2008	29 JUN 2012
Amlodin	AMLODIPINE BESILATE	2.5 mg q.d	15 APR 2009	13 JUL 2012
Laxoberon solution 0.75 %	SODIUM PICOSULFATE	optimal dose q.d	APR 2012	ONGOING
Magnesium oxide	MAGNESIUM OXIDE	3 g	APR 2012	ONGOING
Sennoside tablets	SENNOSIDE A+B CALCIUM	24 mg q.d	APR 2012	ONGOING
Herb medicine goreisan	HERBAL EXTRACT NOS	7.5 g	28 MAY 2012	29 JUN 2012
Iopamiron	IOPAMIDOL	100 mL q.d	05 JUN 2012	05 JUN 2012
Takepron OD tablets	LANSOPRAZOLE	15 mg q.d	11 JUN 2012	09 JUL 2012
Iopamiron	IOPAMIDOL	100 mL q.d	25 JUN 2012	25 JUN 2012
SM	CALCIUM CARBONATE / CINNAMOMUM VERUM POWDER / COPTIS TRIFOLIA / DIASTASE, TAKA / FOENICULUM VULGARE / GLYCYRRHIZA GLABRA / MENTHOL / SIMALDRATE / SODIUM BICARBONATE / SYZYGIUM AROMATICUM FLOWER / ZANTHOXYLUM AMERICANUM BARK / ZINGIBER OFFICINALE RHIZOME	3.9 g	09 JUL 2012	06 AUG 2012
Takepron	LANSOPRAZOLE	30 mg	10 JUL 2012	ONGOING
Fluitran	TRICHLORMETHIAZIDE	1 mg q.d	23 JUL 2012	06 AUG 2012
Flomox	CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	200 mg	31 JUL 2012	07 AUG 2012
Methycobal	MECOBALAMIN	500 microgram	06 AUG 2012	06 AUG 2012
StericlonR	CHLORHEXIDINE GLUCONATE	optimal dose PRN	06 AUG 2012	18 AUG 2012

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
Fluitran	TRICHLORMETHIAZIDE	2 mg q.d	07 AUG 2012	ONGOING
Ferrous fumarate	FERROUS FUMARATE	100 mg q.d	27 AUG 2012	ONGOING
Ensure liquid	CARBOHYDRATES NOS / ELECTROLYTES NOS / FATTY ACIDS NOS / MINERALS NOS / PROTEINS NOS / VITAMINS NOS	1 can	28 AUG 2012	ONGOING
Amicaliq	AMINO ACIDS NOS / ELECTROLYTES NOS / GLUCOSE	500 mL	22 OCT 2012	22 OCT 2012
Radicut	EDARAVONE		25 NOV 2012	ONGOING

付表 2.7.6.4- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 14568、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200140053

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	14568/200140053/Rivaroxaban 15 mg BID/OD
Sex/Age/Race/Country/Safety population	Male/76/ASIAN/JPN/YES
Medical history	Peritoneal and retroperitoneal fibrosis and adhesions; Musculoskeletal and connective tissue pain and discomfort; Metastases to specified sites; Neoplasms malignant site unspecified NEC
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS; ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE; CONTRAST MEDIA; DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS; LAXATIVES; MINERAL SUPPLEMENTS; UNSPECIFIED HERBAL; DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Subileus（亜イレウス ） 2. Subileus（亜イレウス ） 3. Subileus（亜イレウス ） 4. Malaise（倦怠感 ） 5. Nasopharyngitis（鼻咽頭炎 ）
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MODERATE/NO/YES/YES 4. MILD/NO/NO/NO 5. MILD/NO/NO/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 22DEC2012 (59) - 28FEB2013 (127) 2. 05DEC2012 (42) - 10DEC2012 (47) 3. 11DEC2012 (48) - 21DEC2012 (58) 4. 13FEB2013 (112) - ---------- (.) 5. 27JAN2013 (95) - ---------- (.)
Duration of AE	1. 69 2. 6 3. 11 4. . 5. .
Dose on AE onset	1. 15mg OD 2. 15mg OD 3. 15mg OD 4. 15mg OD 5. 15mg OD
Dose status on AE onset	1. - 2. - 3. - 4. F 5. F
Action taken	1. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED 2. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED 3. Rivaroxaban:DRUG INTERRUPTED 4. Rivaroxaban:NOT APPLICABLE 5. Rivaroxaban:NOT APPLICABLE
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED 2. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 3. RECOVERING/RESOLVING 4. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

付表 2.7.6.4- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 14568、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200140053

Parameter	Value
	5. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be listed.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, "I" will be listed. If AE onset is after treatment phase, "F" will be listed.
GB: .../projects/597939/14568-15960/stat/prod/pgms/t-14-3-2-adae-j4-j7-individual-data-listing.sas erjli 07MAR2014 16:42
引用元：5.3.5.3.12 Integrated-J Table 14.3.2/3

被験者は 76 歳の男性で、日本人の症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者を対象に、DVT 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 2 用量の有効性及び安全性、PK、PD を検討する試験 14568 に組み入れられた。

被験者は、リバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回 21 日間投与し、続いて 15mg を 1 日 1 回投与する群に割り付けられた（予定投与期間は 3 ヵ月）。

被験者は、後腹膜線維症（2005 年 5 月～継続中）、腰痛（2010 年～継続中）、及び腹部リンパ節転移（2012 年 6 月～継続中）の病歴を有していた。VTE の既知の危険因子として活動性悪性腫瘍を有していた。

本被験者の治験薬（リバーロキサバン）投与期間は、2012 年 10 月 25 日から 2013 年 1 月 23 日であった。

2012 年 12 月 11 日、被験者は亜イレウスを発現した。本事象により被験者は入院したため、重篤な事象とされた。治験責任（分担）医師は本事象の重症度を中等度、治験薬との関連性を「なし」と判断した。本事象の最終転帰は「軽快」であった。

CIOMS による臨床経過は以下の通り。

2012 年 12 月 5 日、亜イレウスを発現した。

2012 年 12 月 6 日、規定来院時に腹部不快感を訴えた。腸閉塞の疑いから外科を受診し、ソルデム（ソリターＴ１号輸液）を投与。その後帰宅。

2012 年 12 月 7 日、外来でソルデム投与、その後は経過観察とした。

2012 年 12 月 11 日、腹部膨満感を主訴に来院。この日のリバーロキサバン投与を中止。ソルデムを投与し帰宅。

同日、別の病院に入院。翌日からの経口薬の服用をやめるよう指示されたため、リバーロキサバンの投与を中断するに至った。

2012 年 12 月 21 日、退院。亜イレウスは消失したとみなされ、リバーロキサバン 15mg の 1 日 1 回投与を同日再開した。

胃癌の手術歴があることから、亜イレウスは腹膜癒着に伴って発現した可能性が高く、亜イレウスと治験薬との関連性はなしと判断した。

その他の有害事象は以下の通り。

- 2012 年 12 月 5 日、被験者は亜イレウスを発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。2012 年 12 月 10 日時点の転帰は「未回復」であった。

- 2012 年 12 月 22 日、被験者は亜イレウスを発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は 2013 年 2 月 28 日に消失した。

- 2013 年 1 月 27 日、被験者は鼻咽頭炎を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。本事象の最終転帰は「未回復」であった。

- 2013 年 2 月 13 日、被験者は倦怠感を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。本事象の最終転帰は「未回復」であった。

併用薬：

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
Omnipaque	IOHEXOL	150 mL	25 OCT 2012	25 OCT 2012
Omnipaque	IOHEXOL	150 mL	15 NOV 2012	15 NOV 2012
Soldem1	GLUCOSE / SODIUM CHLORIDE / SODIUM LACTATE	500 mL	06 DEC 2012	07 DEC 2012
Soldem1	GLUCOSE / SODIUM CHLORIDE / SODIUM LACTATE	500 mL	10 DEC 2012	11 DEC 2012
Pipetazol	CEFMETAZOLE SODIUM	2 g	11 DEC 2012	15 DEC 2012
Daikentyuto	HERBAL EXTRACT NOS	7.5 g	16 DEC 2012	ONGOING
Gasmotin	MOSAPRIDE CITRATE	15 mg	26 DEC 2012	ONGOING
Magnesium oxide	MAGNESIUM OXIDE	0.5 g	26 DEC 2012	15 JAN 2013
Magnesium oxide	MAGNESIUM OXIDE	1.5 g	16 JAN 2013	ONGOING
Warfarin	WARFARIN	2 mg	24 JAN 2013	30 JAN 2013
Warfarin	WARFARIN	1 mg	31 JAN 2013	12 FEB 2013
Naixan	NAPROXEN	200 mg	13 FEB 2013	27 FEB 2013
Warfarin	WARFARIN	1.5 mg	13 FEB 2013	27 FEB 2013
PL granule	CAFFEINE / PARACETAMOL / PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE / SALICYLAMIDE	3 g	27 FEB 2013	ONGOING

付表 2.7.6.4- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 14568、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200150051

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	14568/200150051/Rivaroxaban 10 mg BID/15 mg OD
Sex/Age/Race/Country/Safety population	Female/75/ASIAN/JPN/YES
Medical history	Uterine neoplasms benign; Vascular hypertensive disorders NEC; Colitis (excl infective); Parenchymal lung disorders NEC; Disturbances in initiating and maintaining sleep; Diabetes mellitus (incl subtypes); Conjunctival structural change, deposit and degeneration; Dermatitis and eczema; Gastrointestinal atonic and hypomotility disorders NEC; Non-site specific embolism and thrombosis
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS; VASOPROTECTIVES; CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS; CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE; NASAL PREPARATIONS; OPHTHALMOLOGICALS; OTOLOGICALS; OPHTHALMOLOGICAL AND OTOLOGICAL PREPARATIONS; ANTITHROMBOTIC AGENTS; COUGH AND COLD PREPARATIONS; ANTI-ACNE PREPARATIONS; LAXATIVES; MINERAL SUPPLEMENTS; BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS; ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE; IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS; CONTRAST MEDIA; PREPARATIONS FOR TREATMENT OF WOUNDS AND ULCERS; OTHER DRUGS FOR DISORD. OF THE MUSCULO-SKELET.SYST; DRUGS USED IN DIABETES; PSYCHOLEPTICS; CALCIUM CHANNEL BLOCKERS; AGENTS ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM; DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS; DRUGS FOR TREATMENT OF BONE DISEASES; EMOLLIENTS AND PROTECTIVES
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Conjunctival haemorrhage (結膜出血) 2. Interstitial lung disease (間質性肺疾患) 3. Oral candidiasis (口腔カンジダ症) 4. Somnolence (傾眠) 5. Cough (咳嗽)
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/YES/NO/YES 2. MODERATE/YES/YES/YES 3. MILD/NO/NO/NO 4. MILD/NO/NO/NO 5. MILD/YES/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 05APR2012 (8) - 16JUL2012 (110) 2. 20APR2012 (23) - 16JUL2012 (110) 3. 17MAY2012 (50) - 23JUN2012 (87) 4. 26APR2012 (29) - 11MAY2012 (44) 5. 14APR2012 (17) - 01MAY2012 (34)
Duration of AE	1. 103 2. 88 3. 38 4. 16 5. 18
Dose on AE onset	1. 10mg BID 2. 15mg OD 3. 15mg OD 4. 15mg OD 5. 10mg BID
Dose status on AE onset	1. - 2. - 3. F 4. F 5. -
Action taken	1. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED 2. Rivaroxaban:DRUG WITHDRAWN 3. Rivaroxaban:NOT APPLICABLE 4. Rivaroxaban:NOT APPLICABLE 5. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED

付表 2.7.6.4- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 14568、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200150051

Parameter	Value
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED
	2. RECOVERING/RESOLVING
	3. RECOVERED/RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be liste d.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, "I" will be listed. If AE onset is after treatment phase, "F" will be listed.
GB: .../projects/597939/14568-15960/stat/prod/pgms/t-14-3-2-adae-j4-j7-individual-data-listing.sas erjli 07MAR2014 16:42
引用元：5.3.5.3.12 Integrated-J Table 14.3.2/3

被験者は 75 歳の女性で、日本人の症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者を対象に、DVT 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 2 用量の有効性及び安全性、PK、PD を検討する試験 14568 に組み入れられた。

被験者は、リバーロキサバン 10mg を 1 日 2 回 21 日間投与し、続いて 15mg を 1 日 1 回投与する群に割り付けられた（予定投与期間は 3 ヵ月）。

被験者は、子宮類線維症（1982 年）、高血圧（1986 年～継続中）、潰瘍性大腸炎（2010 年 10 月～継続中）、びまん性間質性肺炎（2011 年 10 月 20 日～継続中）、不眠症（2011 年 11 月 4 日～継続中）、ステロイド糖尿病（2011 年 11 月 4 日～継続中）、結膜弛緩症（2011 年 12 月～継続中）、湿疹（2012 年 1 月 1 日～継続中）、及び便秘（2012 年 1 月 31 日～継続中）の病歴を有しており、特発性 VTE と診断されていた。

本被験者の治験薬（リバーロキサバン）投与期間は、2012 年 3 月 29 日から 2012 年 4 月 20 日であった。

2012 年 4 月 20 日、被験者は間質性肺疾患を発現した。本事象により被験者は入院したため、重篤な事象とされた。本事象の発現を受けて治験薬の投与は中止された（最終投与日：2012 年 4 月 20 日）。治験責任（分担）医師は本事象の重症度を中等度、治験薬との関連性を「あり」と判断した。2012 年 7 月 16 日時点の転帰は「軽快」であった。

被験者は 2011 年 10 月 20 日にびまん性間質性肺炎と診断されており（継続中）、組み入れ時にプレドニン（プレドニゾロン）25mg を内服中であった（2012 年 2 月 20 日～2012 年 4 月 15 日）。

CIOMS による臨床経過は以下の通り。

2012 年 3 月 29 日、被験者から本試験に対する同意を得て、治験薬（リバーロキサバン）の投与を開始。

2012年4月5日、下肢浮腫（DVTの症状）が消失したため退院。その後、右眼に結膜下出血（非重篤な出血事象）が認められた。本事象は無加療で経過観察とした。

2012年4月14日、乾性咳嗽を発現。

2012年4月16日、規定来院のため呼吸器科を受診。KL-6が低下し、C－反応性蛋白（CRP）が3.40まで増加した。胸部X線で重大な変化は認められなかった。プレドニン25mgを20mgに減量。咳嗽に対してメジコン（デキストロメトルファン）及びジェニナック（ガレノキサシン）を投与した。

2012年4月20日、Day 22の規定来院。胸部CT検査の結果、両肺の下肺野及び末梢部に陰影の悪化とすりガラス陰影を伴う蜂巣肺を認めた。

2012年4月20日、CRPは15.63に増加し、酸素飽和度（SpO2）は91%に低下。間質性肺疾患と診断され、入院した。治験薬との因果関係を否定できないため、治験薬の投与を中止した。同日、びまん性間質性肺炎に対してステロイドパルス療法を開始。細菌性肺炎が疑われたため抗菌薬の投与を開始。DVT及びPEに対してヘパリンナトリウム注射液を同日から2012年4月25日まで投与した。

2012年4月21日、咳嗽が増悪。血痰陰性。SpO2は89%まで低下。真菌感染の可能性があるため、ブイフェンド（点滴静注）及びバクタ配合顆粒の投与を高用量で開始した。

2012年4月23日、咳嗽は軽快。ワルファリン投与を開始した。

2012年4月26日、全身倦怠（傾眠）が発現。結膜化血腫が認められた。

2012年4月27日、プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）高値のため、ワルファリンの投与を中止。アスペルギルス抗原陽性。胸部X線では陰影は改善傾向を示した。

2012年4月28日、抑鬱傾向が認められた。

2012年5月2日、結膜浮腫が認められた。

2012年5月7日、ワルファリン投与を再開。眼科を受診し、結膜弛緩症、結膜下血腫、及び軽度の結膜浮腫と診断された。

2012年5月11日、胸部CT検査の結果、両肺下肺野のすりガラス陰影は消失傾向にあり、右肺尖部の陰影は拡大していた。

同日、傾眠は消失した。

2012年5月16日、血糖コントロール不良が認められたため、ジャヌビアを増量。

2012年5月17日、口腔カンジダ症を発現した。

2012年5月25日、PT-INR高値のため、ワルファリンの投与を中止。被験者は別の場所への移動中に転倒した。

2012年5月26日、血糖コントロール不良に対してセイブルの投与を開始。

2012年5月27日、口内炎が発現。

2012年5月28日、胸部CT検査の結果、肺野の陰影は不変もしくは減少傾向。PE及びDVTを依然として認めた。

2012年6月1日、被験者が薬の服用のために上を向いている時、意識消失の発作が発現した。心電図では変化は認められず。椎骨脳底動脈の低形成が認められた。ホルター心電図では異常なし。ワルファリンの投与を再開した。

2012年6月7日、頸部MRIにて左椎骨脳底動脈の低形成が疑われたが、脳神経外科的見地から意識消失との関連性は除外した。PT-INR高値のためワルファリンの投与を中止した。

2012年6月21日、胸部CT画像では肺野の陰影に変化は認められなかった。

2012年6月25日、ワルファリンの投与を再開。

2012年7月7日、精神科を受診。意識変容と同時に複数の精神科的症状の発現が疑われた。意識変容に対する継続的な投薬は要しなかった。

症状が安定したため、2012年7月16日に退院した。

間質性肺疾患に対してソル・メドロール（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム）を投与し、2012年7月16日に本事象は消失した。

その他の有害事象は以下の通り。

- 2012年4月5日、被験者は結膜出血を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「あり」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2012年7月16日に消失した。
- 2012年4月14日、被験者は咳嗽を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「あり」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2012年5月1日に消失した。
- 2012年4月26日、被験者は傾眠を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。本事象は2012年5月11日に消失した。
- 2012年5月17日、被験者は口腔カンジダ症を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。本事象は2012年6月23日に消失した。

併用薬：

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
Myslee	ZOLPIDEM TARTRATE	5 mg PRN	04 NOV 2011	ONGOING
Takepron	LANSOPRAZOLE	15 mg	05 NOV 2011	ONGOING

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
Amlodin	AMLODIPINE BESILATE	5 mg	18 NOV 2011	ONGOING
Nu-lotan	LOSARTAN POTASSIUM	50 mg	18 NOV 2011	ONGOING
Baktar	SULFAMETHOXAZOLE / TRIMETHOPRIM	1 g	22 NOV 2011	20 APR 2012
Fosamac	ALENDRONATE SODIUM	35 mg a week	02 DEC 2011	ONGOING
Propeto	WHITE SOFT PARAFFIN	optimum dose	01 JAN 2012	ONGOING
Neoral	CICLOSPORIN	50 mg	25 JAN 2012	20 APR 2012
Januvia	SITAGLIPTIN PHOSPHATE	50 mg	28 JAN 2012	15 MAY 2012
Pursennid	SENNOSIDE A+B	12 mg PRN	31 JAN 2012	ONGOING
Predonine	PREDNISOLONE	25 mg	20 FEB 2012	15 APR 2012
Iomeron	IOMEPROL	135 mL a day	29 MAR 2012	29 MAR 2012
Medicon	DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE	90 mg	16 APR 2012	01 MAY 2012
Flumetholon	FLUOROMETHOLONE	optimum dose	16 APR 2012	ONGOING
Geninax	GARENOXACIN MESILATE	400 mg	16 APR 2012	19 APR 2012
Hyalein	HYALURONATE SODIUM	optimum dose	16 APR 2012	ONGOING
Predonine	PREDNISOLONE	20 mg	16 APR 2012	20 APR 2012
Picillibacta	AMPICILLIN SODIUM / SULBACTAM SODIUM	1.5 g	20 APR 2012	20 APR 2012
Heparin Sodium	HEPARIN SODIUM	10000 IU	20 APR 2012	21 APR 2012
HumulinR	INSULIN HUMAN	optimum dose	20 APR 2012	ONGOING
Klaricid	CLARITHROMYCIN	400 mg	20 APR 2012	01 MAY 2012
Omnipaque	IOHEXOL	100 mL a day	20 APR 2012	20 APR 2012
Sodium chloride 3%	SODIUM CHLORIDE	65 mL	20 APR 2012	21 APR 2012
Solu-medrol	METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	1000 mg	20 APR 2012	22 APR 2012
Zosyn	PIPERACILLIN SODIUM / TAZOBACTAM SODIUM	4.5 g	20 APR 2012	01 MAY 2012
Baktar	SULFAMETHOXAZOLE / TRIMETHOPRIM	9 g	21 APR 2012	23 APR 2012
Dihydrocodeine phosphate powder	DIHYDROCODEINE PHOSPHATE	10 mg	21 APR 2012	21 APR 2012
Neoral	CICLOSPORIN	50 mg	21 APR 2012	01 MAY 2012
Vfend	VORICONAZOLE	300 mg	21 APR 2012	21 APR 2012
Heparin sodium	HEPARIN SODIUM	12000 IU	22 APR 2012	23 APR 2012
Vfend	VORICONAZOLE	200 mg	22 APR 2012	01 MAY 2012
Predonine	PREDNISOLONE	40 mg	23 APR 2012	10 MAY 2012
Warfarin	WARFARIN	3 mg	23 APR 2012	24 APR 2012
Baktar	SULFAMETHOXAZOLE / TRIMETHOPRIM	12 g	24 APR 2012	02 MAY 2012
Heparin sodium	HEPARIN SODIUM	14000 IU	24 APR 2012	25 APR 2012
Warfarin	WARFARIN	1.5 mg	26 APR 2012	26 APR 2012
KaytwoN	MENATETRENONE	10 mg	27 APR 2012	27 APR 2012
Wypax	LORAZEPAM	1 mg	28 APR 2012	01 MAY 2012
Medicon	DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE	90 mg	02 MAY 2012	ONGOING
Neoral	CICLOSPORIN	35 mg	02 MAY 2012	07 MAY 2012
Vfend	VORICONAZOLE	400 mg	02 MAY 2012	02 MAY 2012

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
Baktar	SULFAMETHOXAZOLE / TRIMETHOPRIM	9 g	03 MAY 2012	03 MAY 2012
Baktar	SULFAMETHOXAZOLE / TRIMETHOPRIM	12 g	04 MAY 2012	07 MAY 2012
Warfarin	WARFARIN	1 mg	07 MAY 2012	09 MAY 2012
Baktar	SULFAMETHOXAZOLE / TRIMETHOPRIM	9 g	08 MAY 2012	10 MAY 2012
Neoral	CICLOSPORIN	50 mg	08 MAY 2012	10 MAY 2012
Warfarin	WARFARIN	1.5 mg	10 MAY 2012	ONGOING
Baktar	SULFAMETHOXAZOLE / TRIMETHOPRIM	1 g	11 MAY 2012	ONGOING
Neoral	CICLOSPORIN	75 mg	11 MAY 2012	14 MAY 2012
Predonine	PREDNISOLONE	35 mg	11 MAY 2012	17 May 2012
Neoral	CICLOSPORIN	100 mg	15 MAY 2012	18 JUN 2012
Januvia	SITAGLIPTIN PHOSPHATE	100 mg	16 MAY 2012	ONGOING
Florid	MICONAZOLE	optimum dose	17 MAY 2012	22 JUN 2012
Predonine	PREDNISOLONE	30 mg	18 MAY 2012	20 JUN 2012
Neoral	CICLOSPORIN	75 mg	19 JUN 2012	21 JUN 2012
Predonine	PREDNISOLONE	25 mg	21 JUN 2012	05 JUL 2012
Neoral	CICLOSPORIN	100 mg	22 JUN 2012	25 JUN 2012
Neoral	CICLOSPORIN	125 mg	26 JUN 2012	28 JUN 2012
Neoral	CICLOSPORIN	150 mg	29 JUN 2012	02 JUL 2012
Neoral	CICLOSPORIN	125 mg	03 JUL 2012	05 JUL 2012
Neoral	CICLOSPORIN	100 mg	06 JUL 2012	12 JUL 2012
Predonine	PREDNISOLONE	20 mg	06 JUL 2012	ONGOING
Neoral	CICLOSPORIN	50 mg	13 JUL 2012	ONGOING

付表 2.7.6.4- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 14568、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200350051

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	14568/200350051/Rivaroxaban 10 mg BID/15 mg OD
Sex/Age/Race/Country/Safety population	Female/71/ASIAN/JPN/YES
Medical history	Musculoskeletal and connective tissue pain and discomfort; Rheumatoid arthropathies; Gastritis (excl infective); Metabolic bone disorders; Disturbances in initiating and maintaining sleep; Vascular hypertensive disorders NEC; Gastrointestinal atonic and hypomotility disorders NEC; Lacrimation disorders; Varicose veins non-site specific; Atopic disorders; Coagulation disorders congenital
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS; VASOPROTECTIVES; CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS; CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE; NASAL PREPARATIONS; OPHTHALMOLOGICALS; OTOLOGICALS; OPHTHALMOLOGICAL AND OTOLOGICAL PREPARATIONS; VITAMINS; DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS; LAXATIVES; MINERAL SUPPLEMENTS; PREPARATIONS FOR TREATMENT OF WOUNDS AND ULCERS; OTHER DRUGS FOR DISORD. OF THE MUSCULO-SKELET.SYST; CONTRAST MEDIA; PSYCHOLEPTICS; ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE; CALCIUM CHANNEL BLOCKERS; UNSPECIFIED HERBAL
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Abdominal pain (腹痛) 2. Haematochezia (血便排泄) 3. Gingival bleeding (歯肉出血) 4. Colon cancer (結腸癌)
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/YES/NO/YES 2. MILD/YES/NO/YES 3. MILD/YES/NO/YES 4. MILD/NO/YES/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 19SEP2012 (101) - 21NOV2012 (164) 2. 20JUN2012 (10) - 21NOV2012 (164) 3. 17JUN2012 (7) - 17JUN2012 (7) 4. 20NOV2012 (163) - 21NOV2012 (164)
Duration of AE	1. 64 2. 155 3. 1 4. 2
Dose on AE onset	1. 15mg OD 2. 10mg BID 3. 10mg BID 4. 15mg OD
Dose status on AE onset	1. - 2. - 3. - 4. F
Action taken	1. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED 2. Rivaroxaban:DRUG WITHDRAWN 3. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED 4. Rivaroxaban:NOT APPLICABLE
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED 2. RECOVERED/RESOLVED 3. RECOVERED/RESOLVED

付表 2.7.6.4- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 14568、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200350051

Parameter	Value
	4. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be liste d.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, "I" will be listed. If AE onset is after treatment phase, "F" will be listed.
GB: .../projects/597939/14568-15960/stat/prod/pgms/t-14-3-2-adae-j4-j7-individual-data-listing.sas erjli 07MAR2014 16:42
引用元：5.3.5.3.12 Integrated-J Table 14.3.2/3

被験者は 71 歳の女性で、日本人の症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者を対象に、DVT 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 2 用量の有効性及び安全性、PK、PD を検討する試験 14568 に組み入れられた。

被験者は、リバーロキサバン 10mg を 1 日 2 回 21 日間投与し、続いて 15mg を 1 日 1 回投与する群に割り付けられた（予定投与期間は 6 ヵ月）。

被験者は、右下肢痛（1972 年～継続中）、関節リウマチ（2000 年 1 月～継続中）、胃炎（2000 年 6 月 14 日～継続中）、骨粗鬆症（2000 年 6 月 14 日～継続中）、不眠症（2001 年 11 月 5 日～継続中）、高血圧（2006 年 10 月 23 日～継続中）、便秘（2007 年 10 月 12 日～継続中）、眼乾燥（2009 年 10 月 27 日～継続中）、分娩前の静脈瘤（2011 年 10 月～継続中）、及び花粉症（2012 年 2 月 21 日～継続中）の病歴を有していた。VTE の既知の危険因子としてアンチトロンビン欠損症を有していた。

本被験者の治験薬（リバーロキサバン）投与期間は、2012 年 6 月 11 日から 2012 年 9 月 25 日であった。

2012 年 6 月 20 日、被験者は血便排泄を発現した。本事象は非重篤な事象とされた。本事象の発現を受けて治験薬の投与は中止された（最終投与日：2012 年 9 月 25 日）。治験責任（分担）医師は本事象の重症度を軽度、治験薬との関連性を「あり」と判断した。本事象は 2012 年 11 月 21 日に消失した。

2012 年 11 月 20 日、被験者は結腸癌を発現した。本事象により被験者は入院したため、重篤な事象とされた。治験責任（分担）医師は本事象の重症度を軽度、治験薬との関連性を「なし」と判断した。本事象は 2012 年 11 月 21 日に消失した。

CIOMS による臨床経過は以下の通り。

2012 年 6 月 11 日、被験者から本試験の参加に対する同意を得て、第 1 期の治験薬投与を開始。

2012 年 6 月 20 日、血便排泄を発現。

2012 年 7 月 2 日、第 2 期の治験薬投与を開始。

2012年9月19日、激しい腹痛をきたした。

2012年9月26日、来院。血便排泄及び腹痛が続くため治験薬の投与を中止した。

2012年10月11日、被験者より、血便が以前より増していると電話連絡があり、翌日の12日に規定外来院するよう指示した。

2012年10月15日、消化器内科を受診。精密検査のため下部消化管内視鏡検査を予約した。

2012年10月22日の規定外来院時に、血液検査、腹部超音波検査及び腹部CTスキャンを実施。多発性肝嚢胞、右腎嚢胞及び左側結腸に憩室が認められた。アドナ及びトランサミンカプセルを処方した。

血便排泄も腹痛も2012年10月12日以降認められていなかったが、治験薬投与により血便排泄が再発する恐れがあるため、2012年10月22日に試験の中止を決定した。検査は治験薬投与中止時に実施した。

2012年11月20日、下部消化管内視鏡検査のため来院。検査の結果、12mm大の結腸癌及び結腸憩室を認めた。血便排泄はこの結腸癌によるものと考えられた。EMR（内視鏡的粘膜切除術）により結腸癌を切除した。

2012年11月21日、腹部は平坦で板状硬なし。腹部症状、血便排泄、圧痛のいずれも認めず。被験者は退院した。

退院後に、治験薬投与終了時及びフォローアップ来院時の検査と診察を実施した。検査と診察の結果、異常は認められなかったため、本被験者に対する試験は同日終了した。

治験責任（分担）医師による因果関係評価

結腸癌の直径が12mmであったことから、試験期間中に発現したとは考えられず、結腸癌と治験薬との因果関係は否定された。

その他の有害事象は以下の通り。

- 2012年6月17日、被験者は歯肉出血を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「あり」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2012年6月17日に消失した。
- 2012年9月19日、被験者は腹痛を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「あり」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2012年11月21日に消失した。

併用薬：

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
Alfarol	ALFACALCIDOL	0.5 microgram OD	14 JUN 2000	ONGOING
Predonine	PREDNISOLONE	2.5 mg OD	14 JUN 2000	ONGOING

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
Selbex	TEPRENONE	0.5 g BID	14 JUN 2000	ONGOING
Depas	ETIZOLAM	1 mg OD	05 NOV 2001	ONGOING
Amlodin	AMLODIPINE BESILATE	2.5 mg OD	23 OCT 2006	ONGOING
Magnesium oxide	MAGNESIUM OXIDE	330 mg BID	12 OCT 2007	ONGOING
Hyalein	HYALURONATE SODIUM	optimum dose	27 OCT 2009	ONGOING
Tumura keishibukuryogan ekisukaryu	HERBAL EXTRACT NOS	2.5 g TID	21 JAN 2012	18 JUN 2012
Cetirizine	CETIRIZINE	5 mg OD	21 FEB 2012	ONGOING
Bystage	IOPAMIDOL	100 mL	11 JUN 2012	11 JUN 2012
Tumura keishibukuryogan ekisukaryu	HERBAL EXTRACT NOS	2.5 g TID	21 JUN 2012	ONGOING
Iopamiron inj syringe	IOPAMIDOL	100 mL	02 JUL 2012	02 JUL 2012
Adona	CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	30 mg TID	12 OCT 2012	15 OCT 2012
Transamin	TRANEXAMIC ACID	250 mg TID	12 OCT 2012	15 OCT 2012
Sennaride	SENNOSIDE A+B	24 mg BID	19 NOV 2012	19 NOV 2012
Bosmin	EPINEPHRINE	optimum dose	20 NOV 2012	20 NOV 2012
Buscopan	HYOSCINE BUTYLBROMIDE	20 mg	20 NOV 2012	20 NOV 2012
Gascondrop	DIMETICONE	100 mg	20 NOV 2012	20 NOV 2012
Indigocarmin	INDIGO CARMINE	optimum dose	20 NOV 2012	20 NOV 2012
Laxoberon	SODIUM PICOSULFATE	20 drops	20 NOV 2012	20 NOV 2012
Niflec	POTASSIUM CHLORIDE / SODIUM BICARBONATE / SODIUM CHLORIDE / SODIUM SULFATE ANHYDROUS	137.155 g	20 NOV 2012	20 NOV 2012
Xylocainejelly	LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20 g	20 NOV 2012	20 NOV 2012

付表 2.7.6.4- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 14568、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200370051

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	14568/200370051/UFH / Warfarin
Sex/Age/Race/Country/Safety population	Male/67/ASIAN/JPN/YES
Medical history	Disorders of purine metabolism; Vascular hypertensive disorders NEC; Sensory abnormalities NEC; Allergies to foods, food additives, drugs and other chemicals; Non-site specific embolism and thrombosis
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS; OPHTHALMOLOGICALS; CARDIAC THERAPY; ANTITHROMBOTIC AGENTS; VASOPROTECTIVES; ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS; CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS; CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE; OTOLOGICALS; PSYCHOLEPTICS; ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE; BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS; ANTIGOUT PREPARATIONS; CALCIUM CHANNEL BLOCKERS; DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS; LAXATIVES; MINERAL SUPPLEMENTS; CONTRAST MEDIA; AGENTS ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM; OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS; GENERAL NUTRIENTS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Dermatitis contact (接触性皮膚炎) 2. Constipation (便秘) 3. Gastrointestinal stromal tumour (消化管間質性腫瘍) 4. Cerebral infarction (脳梗塞) 5. Gastrointestinal stromal tumour (消化管間質性腫瘍) 6. Gastroenteritis (胃腸炎) 7. Activated partial thromboplastin time prolonged (活性化部分トロンボプラスチン時間延長) 8. Insomnia (不眠症) 9. Insomnia (不眠症) 10. Gastrointestinal stromal tumour (消化管間質性腫瘍) 11. Haemoglobin decreased (ヘモグロビン減少)
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/NO/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MODERATE/NO/NO/NO 4. MILD/NO/NO/YES 5. SEVERE/NO/YES/NO 6. MODERATE/NO/YES/YES 7. MILD/YES/NO/YES 8. MILD/NO/NO/NO 9. MILD/NO/NO/YES 10. SEVERE/NO/NO/YES 11. MILD/NO/NO/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 21MAY2013 (214) - 09AUG2013 (294) 2. 02NOV2012 (14) - 07SEP2013 (323) 3. 04SEP2013 (320) - --------- (.) 4. 31JUL2013 (285) - --------- (.) 5. 28AUG2013 (313) - 04SEP2013 (320) 6. 31JUL2013 (285) - 09AUG2013 (294) 7. 22OCT2012 (3) - 28NOV2012 (40) 8. 20OCT2012 (1) - 29OCT2012 (10) 9. 04AUG2013 (289) - 09AUG2013 (294) 10. 31JUL2013 (285) - 27AUG2013 (312) 11. 30AUG2013 (315) - --------- (.)
Duration of AE	1. 81 2. 310 3. . 4. . 5. 8 6. 10 7. 38 8. 10

付表 2.7.6.4- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 14568、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200370051

Parameter	Value
	9. 6
	10. 28
	11. .
Dose on AE onset	1.
	2.
	3.
	4.
	5.
	6.
	7.
	8.
	9.
	10.
	11.
Dose status on AE onset	1.
	2.
	3.
	4.
	5.
	6.
	7.
	8.
	9.
	10.
	11.
Action taken	1. Warfarin:DOSE NOT CHANGED , UFH:NOT APPLICABLE
	2. Warfarin:DOSE NOT CHANGED , UFH:NOT APPLICABLE
	3. Warfarin:NOT APPLICABLE , UFH:NOT APPLICABLE
	4. Warfarin:DOSE NOT CHANGED , UFH:NOT APPLICABLE
	5. Warfarin:NOT APPLICABLE , UFH:NOT APPLICABLE
	6. Warfarin:DOSE NOT CHANGED , UFH:NOT APPLICABLE
	7. Warfarin:DOSE REDUCED , UFH:DRUG WITHDRAWN
	8. Warfarin:DOSE NOT CHANGED , UFH:DOSE NOT CHANGED
	9. Warfarin:DOSE NOT CHANGED , UFH:NOT APPLICABLE
	10. Warfarin:DRUG WITHDRAWN , UFH:NOT APPLICABLE
	11. Warfarin:NOT APPLICABLE , UFH:NOT APPLICABLE
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. RECOVERING/RESOLVING
	4. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	5. RECOVERING/RESOLVING
	6. RECOVERED/RESOLVED
	7. RECOVERED/RESOLVED
	8. RECOVERED/RESOLVED
	9. RECOVERED/RESOLVED
	10. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	11. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be liste d.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, "I" will be listed. If AE onset is after treatment phase, "F" will be listed.
GB: .../projects/597939/14568-15960/stat/prod/pgms/t-14-3-2-adae-j4-j7-individual-data-listing.sas erjli 07MAR2014 16:42
引用元：5.3.5.3.12 Integrated-J Table 14.3.2/3

被験者は67歳の男性で、日本人の症候性PEを伴わない急性症候性DVT患者を対象に、DVT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2用量の有効性及び安全性、PK、PDを検討する試験14568に組み入れられた。

被験者は、未分画ヘパリン（UFH）／ワルファリン群に割り付けられた（予定投与期間は12ヵ月）。

被験者は、痛風（2005年～継続中）、高血圧（2005年～継続中）、右手指のしびれ感（2010年～継続中）、及び造影剤アレルギー（2012年10月17日～継続中）病歴を有しており、特発性VTEと診断されていた。。

本被験者の治験薬（UFH／ワルファリン）投与期間は、2012年10月20日から2013年8月19日であった。

2012年10月22日、被験者は活性化部分トロンボプラスチン時間延長を発現した。本事象は非重篤な事象とされた。本事象の発現を受けて、ワルファリンは減量され、UFHの投与は中止された。治験責任（分担）医師は本事象の重症度を軽度、治験薬との関連性を「あり」と判断した。本事象は2012年11月28日に消失した。

2013年7月31日、被験者は胃腸炎を発現した。本事象により被験者は入院したため、重篤な事象とされた。治験責任（分担）医師は本事象の重症度を中等度、治験薬との関連性を「なし」と判断した。本事象は2013年8月9日に消失した。

2013年7月31日、被験者は消化管間質性腫瘍を発現した。本事象は非重篤な事象とされた。本事象の発現を受けて、ワルファリンの投与は中止された。治験責任（分担）医師は本事象の重症度を高度、治験薬との関連性を「なし」と判断した。2013年8月27日時点の本事象の転帰は「未回復」であった。

2013年8月28日、被験者は消化管間質性腫瘍を発現した。本事象により被験者は入院したため、重篤な事象とされた。治験責任（分担）医師は本事象の重症度を高度、治験薬との関連性を「なし」と判断した。2013年9月4日時点の本事象の転帰は「軽快」であった。

CIOMSによる臨床経過は以下の通り。

2012年10月6日、右下肢に腫脹が発現し、起床が困難となった。

2012年10月10日、かかりつけ医を受診し、当治験実施施設を紹介された。

2012年10月17日、当施設を受診し、DVTと診断。同日中に本試験に対する同意書を提出したが、被験者都合により割り付けは2012年10月20日に行うこととした。

2012年10月20日、被験者は対照群に割り付けられ（予定投与期間12ヵ月）、対照薬のワルファリン及びヘパリンの投与を開始した。

2013年7月31日、40℃の発熱、意識消失、及び尿失禁を発現した。意識は回復したが、家族が発話異常に気付き、救急車を呼んだ。当施設への救急搬送後に入院。発熱の原因を調べるため腹部CT検査を実施し、小腸周辺に腫瘤を認めた。

2013年8月1日、下痢の発現後に点滴を投与。

2013年8月2日、外科を受診。小腸周辺の腫瘤は消化管間質性腫瘍（入院）の疑いがあり、今後手術が必要になると考えられた。

2013年8月9日、治験責任（分担）医師は、入院中の経過から発熱は急性胃腸炎によるものと判断した。被験者とその家族に対して腹部CTの所見を説明したあと、再入院（2013年8月28日）と小腸切除術（2013年8月29日）の日程を決めた。急性胃腸炎の症状が消失した後に退院した。

2013年8月20日、術前検査のため来院。腹部蛍光透視検査、心電図検査、及び肺機能検査を実施。腹部腫瘤の治療と目前に迫った手術に集中する必要があると判断し、被験者の試験を中止した。

2013年8月28日、小腸切除術のため入院し、翌日手術は終了した。

2013年8月30日、DVT予防のためのワルファリン投与を再開。疼痛は耐えうる程度で、出血もなかった。

2013年9月4日、良好な状態で退院した。

2013年9月17日、外科を受診。病理検査の結果から、消化管間質性腫瘍と診断された。転移のリスクが高いため術後補助化学療法が必要である旨を伝えた。

2013年9月24日、翌日から投与を開始するグリベック（イマチニブメシル酸塩）はワルファリンとの併用で副作用が発現する恐れがあるため、ワルファリンの投与を中止した。

2013年10月22日、試験の検査を受けるため来院。グリベック投与開始以降、副作用の明らかな兆候は認められていなかった。

その他の有害事象は以下の通り。

- 2012年10月20日、被験者は不眠症を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。ワルファリン及びUFHの用量は変更されなかった。本事象は2012年10月29日に消失した。
- 2012年11月2日、被験者は便秘を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。ワルファリンの用量は変更されなかった。本事象は2013年9月7日に消失した。
- 2013年5月21日、被験者は接触性皮膚炎を発現した。本事象の重症度は中等度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。ワルファリンの用量は変更されなかった。本事象は2013年8月9日に消失した。
- 2013年7月31日、被験者は脳梗塞を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。ワルファリンの用量は変更されなかった。本事象の最終転帰は「未回復」であった。

- 2013年8月4日、被験者は不眠症を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。ワルファリンの用量は変更されなかった。本事象は2013年8月9日に消失した。

- 2013年8月30日、被験者はヘモグロビン減少を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。本事象の最終転帰は「未回復」であった。

- 2013年9月4日、被験者は消化管間質性腫瘍を発現した。本事象の重症度は中等度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。本事象の最終転帰は「軽快」であった。

併用薬：

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
Blopress tab.	CANDESARTAN CILEXETIL	4 mg	10 OCT 2012	10 APR 2013
Narcaricin tab.	BENZBROMARONE	50 mg	10 OCT 2012	09 NOV 2012
Nifelantern cr tab.	NIFEDIPINE	40 mg	10 OCT 2012	09 NOV 2012
Bystage 370	IOPAMIDOL	100 mL	17 OCT 2012	17 OCT 2012
Saxizon for injection	HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE	100 mg	17 OCT 2012	17 OCT 2012
Takepron OD tablets.	LANSOPRAZOLE	30 mg	20 OCT 2012	02 NOV 2012
Lendormin D tablets	BROTIZOLAM	0.25 mg	23 OCT 2012	28 OCT 2012
Myslee tablets	ZOLPIDEM TARTRATE	5 mg	28 OCT 2012	29 OCT 2012
Bystage370	IOPAMIDOL	100 mL	09 NOV 2012	09 NOV 2012
Saxizon for injection	HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE	300 mg	09 NOV 2012	09 NOV 2012
Adalat-CR	NIFEDIPINE	40 mg	10 NOV 2012	ONGOING
Urinorm tab.	BENZBROMARONE	50 mg	10 NOV 2012	ONGOING
Maglax tab.	MAGNESIUM OXIDE	330-990 mg PRN	28 NOV 2012	27 AUG 2013
Olmetec tablets	OLMESARTAN MEDOXOMIL	10 mg	11 APR 2013	ONGOING
Rinderon-VG	BETAMETHASONE VALERATE / GENTAMICIN SULFATE	SID, optimum dose	28 MAY 2013	09 AUG 2013
Iomeron	IOMEPROL	135 mL	05 JUN 2013	05 JUN 2013
Saxizon for injection	HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE	300 mg	05 JUN 2013	05 JUN 2013
Atarax-p parenteral solution	HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE	25 mg	26 JUN 2013	26 JUN 2013
Atropine sulfate injection	ATROPINE SULFATE	0.5 mg	26 JUN 2013	26 JUN 2013
Novo-Heparin	HEPARIN SODIUM	2000 E	26 JUN 2013	26 JUN 2013
Iomeron	IOMEPROL	100 mL	26 JUN 2013	26 JUN 2013
Saxizon for injection	HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE	300 mg	26 JUN 2013	26 JUN 2013

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
Veen-F inj.	CALCIUM CHLORIDE ANHYDROUS / MAGNESIUM CHLORIDE ANHYDROUS / POTASSIUM CHLORIDE / SODIUM ACETATE / SODIUM CHLORIDE	500 mL	31 JUL 2013	31 JUL 2013
Bfluid injection	AMINO ACIDS NOS / ELECTROLYTES NOS / GLUCOSE / THIAMINE HYDROCHLORIDE	500 mL	01 AUG 2013	01 AUG 2013
Miya-bm tablets	CLOSTRIDIUM BUTYRICUM	TID, 3-6 tablets	02 AUG 2013	08 AUG 2013
Soldem 3AG	GLUCOSE / POTASSIUM CHLORIDE / SODIUM CHLORIDE / SODIUM LACTATE	500 mL	02 AUG 2013	05 AUG 2013
Myslee tablets	ZOLPIDEM TARTRATE	5 mg	04 AUG 2013	08 AUG 2013
Niflec	POTASSIUM CHLORIDE / SODIUM BICARBONATE / SODIUM CHLORIDE / SODIUM SULFATE ANHYDROUS	2 L	28 AUG 2013	28 AUG 2013
Pursennid Tablets	SENNOSIDE A+B	24 mg	28 AUG 2013	28 AUG 2013
Bridion intravenous		150 mg	29 AUG 2013	29 AUG 2013
Carbocain injection 1 %	MEPIVACAINE HYDROCHLORIDE	13 mL	29 AUG 2013	29 AUG 2013
Cefmetazole sodium for intravenous, I.V. infusion	CEFMETAZOLE SODIUM	2 g	29 AUG 2013	29 AUG 2013
Droleptan injection	DROPERIDOL	2 mL	29 AUG 2013	29 AUG 2013
Ephedrin	EPHEDRINE HYDROCHLORIDE	24 mg	29 AUG 2013	29 AUG 2013
Fentanyl injection	FENTANYL	12 mL	29 AUG 2013	29 AUG 2013
Glycerin anema "OHTA"	GLYCEROL	120 mL	29 AUG 2013	29 AUG 2013
Neo-synesin kowa inj.1 mg	PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE	0.3 mg	29 AUG 2013	29 AUG 2013
1 % propofol inj. "Maruishi"	PROPOFOL	160 mg	29 AUG 2013	29 AUG 2013
Eslax intravenous	ROCURONIUM BROMIDE	70 mg	29 AUG 2013	29 AUG 2013
Ropion	FLURBIPROFEN AXETIL	50 mg	29 AUG 2013	29 AUG 2013
Anapeine injection	ROPIVACAINE HYDROCHLORIDE	300 mL	29 AUG 2013	29 AUG 2013
Sevofrane	SEVOFLURANE	90 mL	29 AUG 2013	29 AUG 2013
Soldem 3A	CARBOHYDRATES NOS / POTASSIUM CHLORIDE / SODIUM CHLORIDE / SODIUM LACTATE	500 mL	29 AUG 2013	30 AUG 2013
Ultiva intravenous	REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE	2.5 mg	29 AUG 2013	29 AUG 2013
Loxonin tablets	LOXOPROFEN	180 mg	30 AUG 2013	03 SEP 2013

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
Takepron OD tablets 15	LANSOPRAZOLE	15 mg	30 AUG 2013	08 SEP 2013
Warfarin potassium	WARFARIN POTASSIUM	3 mg	30 AUG 2013	30 AUG 2013
Bfluid injection	AMINO ACIDS NOS / ELECTROLYTES NOS / GLUCOSE / THIAMINE HYDROCHLORIDE	500 mL	31 AUG 2013	01 SEP 2013
Warfarin potassium	WARFARIN POTASSIUM	1.5 mg	31 AUG 2013	16 SEP 2013
Warfarin potassium	WARFARIN POTASSIUM	1 mg	17 SEP 2013	ONGOING
Glivec tablets	IMATINIB MESILATE	300 mg	25 SEP 2013	ONGOING
Iomeron	IOMEPROL	135 mL	22 OCT 2013	22 OCT 2013
Saxizon for injection	HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE	100 mg	22 OCT 2013	22 OCT 2013

付表 2.7.6.4- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 14568、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200380051

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	14568/200380051/Rivaroxaban 10 mg BID/15 mg OD
Sex/Age/Race/Country/Safety population	Female/61/ASIAN/JPN/YES
Medical history	Depressive disorders; Gastritis (excl infective); Vascular hypertensive disorders NEC; Urinary tract neoplasms unspecified malignancy NEC; Non-site specific embolism and thrombosis
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	PSYCHOANALEPTICS; DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS; OPHTHALMOLOGICALS; CARDIAC THERAPY; ANTITHROMBOTIC AGENTS; VASOPROTECTIVES; DIURETICS; UROLOGICALS; STOMATOLOGICAL PREPARATIONS; ANTIPRURITICS,INCL ANTIHIST,ANESTHET,ETC.; ANESTHETICS; THROAT PREPARATIONS; OTOLOGICALS; ANTIBIOTICS AND CHEMOTHER. FOR DERMATOLOGICAL USE; ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE; OPHTHALMOLOGICAL AND OTOLOGICAL PREPARATIONS; ANTIHEMORRHAGICS; NASAL PREPARATIONS; ANALGESICS; LAXATIVES; EMOLLIENTS AND PROTECTIVES; COUGH AND COLD PREPARATIONS; ANTIEPILEPTICS; PSYCHOLEPTICS; BETA BLOCKING AGENTS; MINERAL SUPPLEMENTS; BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS; CONTRAST MEDIA; DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS; ANTIHYPERTENSIVES; AGENTS ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM; ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS; MUSCLE RELAXANTS; ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Haemorrhage subcutaneous (皮下出血) 2. Wound haemorrhage (創傷出血) 3. Renal cancer (腎癌) 4. Renal cancer (腎癌)
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MODERATE/NO/NO/YES 4. MODERATE/NO/YES/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 17MAY2013 (114) - 14JUN2013 (142) 2. 16JUN2013 (144) - 09AUG2013 (198) 3. 10APR2013 (77) - 19MAY2013 (116) 4. 19MAY2013 (116) - 12JUL2013 (170)
Duration of AE	1. 29 2. 55 3. 40 4. 55
Dose on AE onset	1. 15mg OD 2. 15mg OD 3. 15mg OD 4. 15mg OD
Dose status on AE onset	1. - 2. - 3. - 4. -
Action taken	1. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED 2. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED 3. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED 4. Rivaroxaban:DRUG INTERRUPTED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED 2. RECOVERED/RESOLVED 3. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

付表 2.7.6.4- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 14568、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200380051

Parameter	Value
	4. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be liste d.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, "I" will be listed. If AE onset is after treatment phase, "F" will be listed.
GB: .../projects/597939/14568-15960/stat/prod/pgms/t-14-3-2-adae-j4-j7-individual-data-listing.sas erjli 07MAR2014 16:42
引用元：5.3.5.3.12 Integrated-J Table 14.3.2/3

被験者は 61 歳の女性で、日本人の症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者を対象に、DVT 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 2 用量の有効性及び安全性、PK、PD を検討する試験 14568 に組み入れられた。

被験者は、リバーロキサバン 10mg を 1 日 2 回 21 日間投与し、続いて 15mg を 1 日 1 回投与する群に割り付けられた（予定投与期間は 6 ヵ月）。

被験者は、うつ病（2006 年 5 月～継続中）、慢性胃炎（2006 年 7 月～継続中）、高血圧（2006 年 8 月～継続中）、及び左腎腫瘍（2013 年 1 月 24 日～2013 年 7 月 12 日）の病歴を有しており、特発性 VTE と診断されていた。

本被験者の治験薬（リバーロキサバン）投与期間は、2013 年 1 月 24 日から 2013 年 7 月 18 日であった。

2013 年 5 月 19 日、被験者は腎癌を発現した。本事象により被験者は入院したため、重篤な事象とされた。治験責任（分担）医師は本事象の重症度を中等度、治験薬との関連性を「なし」と判断した。本事象は 2013 年 7 月 12 日に消失した。

CIOMS による臨床経過は以下の通り。

2013 年 1 月 19 日、左下肢に疼痛及び腫脹をきたした。

2013 年 1 月 21 日、被験者は近医の外科を受診し、抗菌薬と鎮痛薬を処方された。

2013 年 1 月 24 日、症状に改善がみられないため、当治験実施施設を受診。超音波検査及び CT の結果、左下肢の DVT と診断。CT では左腎癌を疑う所見も認められたが、治験責任（分担）医師は迅速治療の必要はないと判断し、急性 DVT の治療を優先することを決定した。その後治験責任（分担）医師が本試験の説明を行い、被験者から文書による同意を得た。予定投与期間は 6 ヵ月とし、同日、リバーロキサバンの 1 日 2 回投与を開始した。

2013年2月14日、治験実施計画書で事前に規定されたDay 22のCT検査を実施。左腎癌の可能性が高いと診断された。

2013年3月22日、泌尿器科を受診。

2013年4月5日、CT検査を再実施。

2013年4月10日、泌尿器科を再受診。左腎癌と確定診断。

2013年5月19日、腎摘出術のため当施設に入院。

2013年5月20日、翌日の手術に備えリバーロキサバンの経口投与を中断。代替として観察下で弾性ストッキングを装着した。

2013年5月21日、腹腔鏡下腎癌摘除術を施行。

被験者は本試験に参加する以前から腎癌を併発しており、1月と4月時点でのCT所見に変化がみられないことから、治験責任（分担）医師は本事象と治験薬との関連性を「なし」と判断した。

2013年5月21日の手術前に末梢静脈超音波検査を実施した。左膝窩静脈に浅大腿静脈の血栓形成が認められたが、前回評価時（Day 22）から退縮していることが確認された。

手術直後に実施された2013年5月22日付のX線で右心房拡大が認められた。心エコー検査では異常はなく、PE所見は認められなかった。末梢静脈超音波検査で見つかった左浅大腿静脈の血栓形成は、前回検査時に比べてより頭部側で拡大していた。

2013年5月23日、超音波検査所見に基づき、ヘパリン15000単位／日の連続投与を午前11時に開始した。

2013年5月24日、ドレーン抜去。末梢静脈超音波検査を再度実施し、22日の所見と比べて大きな変化は認められなかった。VTEを疑う異常所見は認められず、臨床経過は問題なしと判断した。午後5時、ヘパリンを7500単位／日に減量した。

2013年5月25日午前7時、ヘパリン投与を中止。同日午前11時、リバーロキサバンの経口投与を再開。

2013年5月29日、被験者は腎癌から回復し、術後経過も良好なため同日退院した。

2013年7月12日、胸部及び腹部CTで再発を疑う所見は認められないため、腎癌は同日消失したとした。

その他の有害事象は以下の通り。

- 2013年4月10日、被験者は腎癌を発現した。本事象の重症度は中等度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。2013年5月19日時点の本事象の転帰は「未回復」であった。

- 2013 年 5 月 17 日、被験者は皮下出血を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は 2013 年 6 月 14 日に消失した。

- 2013 年 6 月 16 日、被験者は創傷出血を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は 2013 年 8 月 9 日に消失した。

併用薬：

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
Wypax tablets	LORAZEPAM	0.5 mg	24 MAY 2008	ONGOING
Coversyl tablets	PERINDOPRIL ERBUMINE	4 mg	21 JAN 2010	12 APR 2013
Tenormin tablets	ATENOLOL	25 mg BID	17 FEB 2010	12 APR 2013
Cardenalin Tablets	DOXAZOSIN MESILATE	1 mg	24 JAN 2013	31 JAN 2013
Depromel tablets	FLUVOXAMINE	25 mg BID	24 JAN 2013	31 JAN 2013
Iopamiron Inj. syringe	IOPAMIDOL	100 mL	24 JAN 2013	24 JAN 2013
Lendormin D tablets	BROTIZOLAM	0.25 mg	24 JAN 2013	31 JAN 2013
Mucosta tablets	REBAMIPIDE	100 mg TID	24 JAN 2013	31 JAN 2013
Tryptanol tablets	AMITRIPTYLINE	10 mg	24 JAN 2013	31 JAN 2013
Donashin tablets	DOXAZOSIN MESILATE	1 mg	01 FEB 2013	05 JUN 2013
Luvox	FLUVOXAMINE MALEATE	25 mg BID	01 FEB 2013	ONGOING
Normaln	AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE	10 mg	01 FEB 2013	ONGOING
Rebamipide tablets	REBAMIPIDE	100 mg TID	01 FEB 2013	ONGOING
Zestromin tablets	BROTIZOLAM	0.25 mg	01 FEB 2013	ONGOING
Iopamiron Inj. syringe	IOPAMIDOL	100 mL	14 FEB 2013	14 FEB 2013
Almylar tab.25	ATENOLOL	25 mg	13 APR 2013	ONGOING
Perindopril	PERINDOPRIL	4 mg	13 APR 2013	ONGOING
Magcorol P	MAGNESIUM CITRATE	50 g	20 MAY 2013	20 MAY 2013
Pursennid tablets	SENNOSIDE A+B	24 mg	20 MAY 2013	20 MAY 2013
Adona injection	CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	200 mg	21 MAY 2013	21 MAY 2013
Bridion intravenous		200 mg	21 MAY 2013	21 MAY 2013
Atropine injection 0.05 %	ATROPINE	0.5 mg	21 MAY 2013	21 MAY 2013
1 % diprivan injection-kit	PROPOFOL	100 mL	21 MAY 2013	21 MAY 2013
Fentanyl injection	FENTANYL	2.3 mg	21 MAY 2013	23 MAY 2013
Lasix	FUROSEMIDE	10 mg	21 MAY 2013	21 MAY 2013
Novo-heparin 1000 units/5 mL for injection	HEPARIN SODIUM	5 mL	21 MAY 2013	21 MAY 2013
Kenei G enema 50 %	GLYCEROL	60 mL	21 MAY 2013	21 MAY 2013

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
Lendormin D tablets	BROTIZOLAM	0.25 mg	21 MAY 2013	21 MAY 2013
Pacetcool for intravenous	CEFOTIAM HYDROCHLORIDE	2 g	21 MAY 2013	21 MAY 2013
Neo-synesin kowa Inj.5 mg	PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE	0.05 mg	21 MAY 2013	21 MAY 2013
Primperan injection	METOCLOPRAMIDE	10 mg	21 MAY 2013	21 MAY 2013
Eslax intravenous	ROCURONIUM BROMIDE	150 mg	21 MAY 2013	21 MAY 2013
Anapeine injection	ROPIVACAINE HYDROCHLORIDE	13 mL	21 MAY 2013	21 MAY 2013
Sevofrane	SEVOFLURANE	10 mL	21 MAY 2013	21 MAY 2013
Ultiva intravenous	REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE	5 mg	21 MAY 2013	23 MAY 2013
Xylocaine injection polyamp 1 %	LIDOCAINE	4 mL	21 MAY 2013	21 MAY 2013
Zantac injection	RANITIDINE HYDROCHLORIDE	50 mg	21 MAY 2013	21 MAY 2013
Zantac injection	RANITIDINE HYDROCHLORIDE	100 mg	22 MAY 2013	23 MAY 2013
Novo-heparin 5000 units/5 mL for injection	HEPARIN SODIUM	38 mL/3 days	23 MAY 2013	25 MAY 2013
Loxoprofen Na	LOXOPROFEN SODIUM	60 mg	23 MAY 2013	24 MAY 2013
Amoban	ZOPICLONE	7.5 mg	24 MAY 2013	25 MAY 2013
Magmitt tab	MAGNESIUM OXIDE	1500 mg	27 MAY 2013	29 MAY 2013
Gentacin ointment	GENTAMICIN SULFATE	optimum dose	17 JUN 2013	17 JUN 2013
Omnipaque injection syringe	IOHEXOL	100 mL	12 JUL 2013	12 JUL 2013
Warfarin	WARFARIN	1 mg	12 JUL 2013	19 JUL 2013
Warfarin	WARFARIN	2 mg	20 JUL 2013	ONGOING

付表 2.7.6.4- 3 有効性副次評価項目の人口統計学的及びベースライン特性による部分集団解析（試験 14568、ITT 解析対象集団）

治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」:改善

		リバーロキサバン 10/15 n/N(%)	リバーロキサバン 15/15 n/N(%)	リバーロキサバン全用量 n/N(%)	UFH／ワルファリン n/N(%)
年齢（区分 2）	＜60 歳	4/4 (100.0%)	2/5 (40.0%)	6/9 (66.7%)	3/3 (100.0%)
	≧60 歳	13/19 (68.4%)	16/20 (80.0%)	29/39 (74.4%)	7/9 (77.8%)
年齢（区分 3）	＜65 歳	8/10 (80.0%)	3/7 (42.9%)	11/17 (64.7%)	4/5 (80.0%)
	65～75 歳	7/11 (63.6%)	5/6 (83.3%)	12/17 (70.6%)	3/4 (75.0%)
	＞75 歳	2/2 (100.0%)	10/12 (83.3%)	12/14 (85.7%)	3/3 (100.0%)
BMI（区分 2）	＜30kg/m²	14/20 (70.0%)	17/24 (70.8%)	31/44 (70.5%)	8/10 (80.0%)
	≧30kg/m²	3/3 (100.0%)	1/1 (100.0%)	4/4 (100.0%)	2/2 (100.0%)
BMI（区分 3）	≦18.5 kg/m²	1/2 (50.0%)	3/3 (100.0%)	4/5 (80.0%)	2/2 (100.0%)
	18.5＜～≦25kg/m²	10/13 (76.9%)	8/13 (61.5%)	18/26 (69.2%)	5/7 (71.4%)
	25＜～≦30kg/m²	3/5 (60.0%)	6/8 (75.0%)	9/13 (69.2%)	1/1 (100.0%)
	30＜～≦35kg/m²	2/2 (100.0%)		2/2 (100.0%)	2/2 (100.0%)
	＞35kg/m²	1/1 (100.0%)	1/1 (100.0%)	2/2 (100.0%)	
未分画ヘパリン（UFH）、フォンダパリヌクス又はワルファリンの無作為化割り付け前の治療	なし	6/10 (60.0%)	5/10 (50.0%)	11/20 (55.0%)	4/5 (80.0%)
	あり	11/13 (84.6%)	13/15 (86.7%)	24/28 (85.7%)	6/7 (85.7%)
CL_{CR}（区分 2）	＜50mL/min		5/5 (100.0%)	5/5 (100.0%)	
	50～＜80mL/min	6/9 (66.7%)	7/11 (63.6%)	13/20 (65.0%)	6/7 (85.7%)
	≧80mL/min	11/14 (78.6%)	6/9 (66.7%)	17/23 (73.9%)	4/5 (80.0%)
CL_{CR}（区分 3）	30～＜50mL/min		5/5 (100.0%)	5/5 (100.0%)	
	50～＜80mL/min	6/9 (66.7%)	7/11 (63.6%)	13/20 (65.0%)	6/7 (85.7%)
	≧80mL/min	11/14 (78.6%)	6/9 (66.7%)	17/23 (73.9%)	4/5 (80.0%)
性別	男性	12/16 (75.0%)	8/13 (61.5%)	20/29 (69.0%)	7/8 (87.5%)
	女性	5/7 (71.4%)	10/12 (83.3%)	15/19 (78.9%)	3/4 (75.0%)
体重（区分 2）	＜90kg	16/22 (72.7%)	17/24 (70.8%)	33/46 (71.7%)	10/12 (83.3%)
	≧90kg	1/1 (100.0%)	1/1 (100.0%)	2/2 (100.0%)	
体重（区分 1）	≦70kg	10/15 (66.7%)	15/20 (75.0%)	25/35 (71.4%)	7/9 (77.8%)
	70＜～≦90kg	6/7 (85.7%)	2/4 (50.0%)	8/11 (72.7%)	3/3 (100.0%)
	＞90kg	1/1 (100.0%)	1/1 (100.0%)	2/2 (100.0%)	
体重（区分 3）	≦50kg	3/4 (75.0%)	5/6 (83.3%)	8/10 (80.0%)	1/2 (50.0%)
	50＜～≦70kg	7/11 (63.6%)	10/14 (71.4%)	17/25 (68.0%)	6/7 (85.7%)
	70＜～≦90kg	6/7 (85.7%)	2/4 (50.0%)	8/11 (72.7%)	3/3 (100.0%)
	＞90kg	1/1 (100.0%)	1/1 (100.0%)	2/2 (100.0%)	
index DVT の部位	大腿又は近位	12/17 (70.6%)	15/22 (68.2%)	27/39 (69.2%)	7/9 (77.8%)
	膝窩又は遠位	5/6 (83.3%)	3/3 (100.0%)	8/9 (88.9%)	3/3 (100.0%)
index イベント（DVT 又は PE）	原発性 DVT 又は PE	10/12 (83.3%)	11/16 (68.8%)	21/28 (75.0%)	7/7 (100.0%)
	二次性 DVT 又は PE	7/11 (63.6%)	7/9 (77.8%)	14/20 (70.0%)	3/5 (60.0%)
DVT/PE の既往	なし	17/23 (73.9%)	16/20 (80.0%)	33/43 (76.7%)	9/11 (81.8%)
	あり		2/5 (40.0%)	2/5 (40.0%)	1/1 (100.0%)
特発性 VTE	なし	10/14 (71.4%)	9/14 (64.3%)	19/28 (67.9%)	4/6 (66.7%)
	あり	7/9 (77.8%)	9/11 (81.8%)	16/20 (80.0%)	6/6 (100.0%)

付表 2.7.6.4- 3 有効性副次評価項目の人口統計学的及びベースライン特性による部分集団解析（試験 14568、ITT 解析対象集団）（続き）

治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」:改善

		リバーロキサバン 10/15 n/N(%)	リバーロキサバン 15/15 n/N(%)	リバーロキサバン全用量 n/N(%)	UFH／ワルファリン n/N(%)
最近の手術又は外傷	なし	14/17 (82.4%)	15/20 (75.0%)	29/37 (78.4%)	9/11 (81.8%)
	あり	3/6 (50.0%)	3/5 (60.0%)	6/11 (54.5%)	1/1 (100.0%)
活動性の制限	なし	15/20 (75.0%)	14/20 (70.0%)	29/40 (72.5%)	8/9 (88.9%)
	あり	2/3 (66.7%)	4/5 (80.0%)	6/8 (75.0%)	2/3 (66.7%)
エストロゲン含有薬の使用	なし	17/23 (73.9%)	18/25 (72.0%)	35/48 (72.9%)	10/12 (83.3%)
産褥	なし	17/23 (73.9%)	18/25 (72.0%)	35/48 (72.9%)	10/12 (83.3%)
活動性悪性腫瘍	なし	15/21 (71.4%)	15/22 (68.2%)	30/43 (69.8%)	9/10 (90.0%)
	あり	2/2 (100.0%)	3/3 (100.0%)	5/5 (100.0%)	1/2 (50.0%)
アンチトロンビン欠損症	なし	16/22 (72.7%)	18/25 (72.0%)	34/47 (72.3%)	10/12 (83.3%)
	あり	1/1 (100.0%)		1/1 (100.0%)	
第 V 因子 Leiden 欠損	なし	17/23 (73.9%)	18/25 (72.0%)	35/48 (72.9%)	10/12 (83.3%)
高ホモシステイン血症	なし	17/23 (73.9%)	18/25 (72.0%)	35/48 (72.9%)	10/12 (83.3%)
抗リン脂質抗体	なし	17/23 (73.9%)	18/25 (72.0%)	35/48 (72.9%)	10/12 (83.3%)
プロテイン C 欠損症	なし	16/22 (72.7%)	17/24 (70.8%)	33/46 (71.7%)	10/12 (83.3%)
	あり	1/1 (100.0%)	1/1 (100.0%)	2/2 (100.0%)	
プロテイン S 欠損症	なし	17/23 (73.9%)	18/25 (72.0%)	35/48 (72.9%)	10/12 (83.3%)
プロトロンビン遺伝子変異	なし	17/23 (73.9%)	18/25 (72.0%)	35/48 (72.9%)	10/12 (83.3%)
肺疾患	肺疾患なし	14/19 (73.7%)	15/22 (68.2%)	29/41 (70.7%)	10/12 (83.3%)
	肺疾患あり	3/4 (75.0%)	3/3 (100.0%)	6/7 (85.7%)	
心疾患	心疾患なし	17/22 (77.3%)	14/20 (70.0%)	31/42 (73.8%)	10/12 (83.3%)
	心疾患あり	0/1 (0.0%)	4/5 (80.0%)	4/6 (66.7%)	

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 14.2/83

付表 2.7.6.4- 3　有効性副次評価項目の人口統計学的及びベースライン特性による部分集団解析（試験 14568、ITT 解析対象集団）（続き）

予定投与期間終了時の「無症候性の血栓像の悪化」：悪化

		リバーロキサバン 10/15 n/N(%)	リバーロキサバン 15/15 n/N(%)	リバーロキサバン全用量 n/N(%)	UFH／ワルファリン n/N(%)
年齢（区分 2）	＜60 歳	0/4 (0.0%)	0/5 (0.0%)	0/9 (0.0%)	0/3 (0.0%)
	≧60 歳	0/19 (0.0%)	0/20 (0.0%)	0/39 (0.0%)	0/9 (0.0%)
年齢（区分 3）	＜65 歳	0/10 (0.0%)	0/7 (0.0%)	0/17 (0.0%)	0/5 (0.0%)
	65～75 歳	0/11 (0.0%)	0/6 (0.0%)	0/17 (0.0%)	0/4 (0.0%)
	＞75 歳	0/2 (0.0%)	0/12 (0.0%)	0/14 (0.0%)	0/3 (0.0%)
BMI（区分 2）	＜30kg/m²	0/20 (0.0%)	0/24 (0.0%)	0/44 (0.0%)	0/10 (0.0%)
	≧30kg/m²	0/3 (0.0%)	0/1 (0.0%)	0/4 (0.0%)	0/2 (0.0%)
BMI（区分 3）	≦18.5 kg/m²	0/2 (0.0%)	0/3 (0.0%)	0/5 (0.0%)	0/2 (0.0%)
	18.5＜～≦25kg/m²	0/13 (0.0%)	0/13 (0.0%)	0/26 (0.0%)	0/7 (0.0%)
	25＜～≦30kg/m²	0/5 (0.0%)	0/8 (0.0%)	0/13 (0.0%)	0/1 (0.0%)
	30＜～≦35kg/m²	0/2 (0.0%)		0/2 (0.0%)	0/2 (0.0%)
	＞35kg/m²	0/1 (0.0%)	0/1 (0.0%)	0/2 (0.0%)	
未分画ヘパリン（UFH）、フォンダパリヌクス又はワルファリンの無作為化割り付け前の治療	なし	0/10 (0.0%)	0/10 (0.0%)	0/20 (0.0%)	0/5 (0.0%)
	あり	0/13 (0.0%)	0/15 (0.0%)	0/28 (0.0%)	0/7 (0.0%)
CL_{CR}（区分 2）	＜50mL/min		0/5 (0.0%)	0/5 (0.0%)	
	50～＜80mL/min	0/9 (0.0%)	0/11 (0.0%)	0/20 (0.0%)	0/7 (0.0%)
	≧80mL/min	0/14 (0.0%)	0/9 (0.0%)	0/23 (0.0%)	0/5 (0.0%)
CL_{CR}（区分 3）	30～＜50mL/min		0/5 (0.0%)	0/5 (0.0%)	
	50～＜80mL/min	0/9 (0.0%)	0/11 (0.0%)	0/20 (0.0%)	0/7 (0.0%)
	≧80mL/min	0/14 (0.0%)	0/9 (0.0%)	0/23 (0.0%)	0/5 (0.0%)
性別	男性	0/16 (0.0%)	0/13 (0.0%)	0/29 (0.0%)	0/8 (0.0%)
	女性	0/7 (0.0%)	0/12 (0.0%)	0/19 (0.0%)	0/4 (0.0%)
体重（区分 2）	＜90kg	0/22 (0.0%)	0/24 (0.0%)	0/46 (0.0%)	0/12 (0.0%)
	≧90kg	0/1 (0.0%)	0/1 (0.0%)	0/2 (0.0%)	
体重（区分 1）	≦70kg	0/15 (0.0%)	0/20 (0.0%)	0/35 (0.0%)	0/9 (0.0%)
	70＜～≦90kg	0/7 (0.0%)	0/4 (0.0%)	0/11 (0.0%)	0/3 (0.0%)
	＞90kg	0/1 (0.0%)	0/1 (0.0%)	0/2 (0.0%)	
体重（区分 3）	≦50kg	0/4 (0.0%)	0/6 (0.0%)	0/10 (0.0%)	0/2 (0.0%)
	50＜～≦70kg	0/11 (0.0%)	0/14 (0.0%)	0/25 (0.0%)	0/7 (0.0%)
	70＜～≦90kg	0/7 (0.0%)	0/4 (0.0%)	0/11 (0.0%)	0/3 (0.0%)
	＞90kg	0/1 (0.0%)	0/1 (0.0%)	0/2 (0.0%)	
index DVT の部位	大腿又は近位	0/17 (0.0%)	0/22 (0.0%)	0/39 (0.0%)	0/9 (0.0%)
	膝窩又は遠位	0/6 (0.0%)	0/3 (0.0%)	0/9 (0.0%)	0/3 (0.0%)
index イベント（DVT 又は PE）	原発性 DVT 又は PE	0/12 (0.0%)	0/16 (0.0%)	0/28 (0.0%)	0/7 (0.0%)
	二次性 DVT 又は PE	0/11 (0.0%)	0/9 (0.0%)	0/20 (0.0%)	0/5 (0.0%)
DVT/PE の既往	なし	0/23 (0.0%)	0/20 (0.0%)	0/43 (0.0%)	0/11 (0.0%)
	あり		0/5 (0.0%)	0/5 (0.0%)	0/1 (0.0%)
特発性 VTE	なし	0/14 (0.0%)	0/14 (0.0%)	0/28 (0.0%)	0/6 (0.0%)
	あり	0/9 (0.0%)	0/11 (0.0%)	0/20 (0.0%)	0/6 (0.0%)
最近の手術又は外傷	なし	0/17 (0.0%)	0/20 (0.0%)	0/37 (0.0%)	0/11 (0.0%)
	あり	0/6 (0.0%)	0/5 (0.0%)	0/11 (0.0%)	0/1 (0.0%)
活動性の制限	なし	0/20 (0.0%)	0/20 (0.0%)	0/40 (0.0%)	0/9 (0.0%)
	あり	0/3 (0.0%)	0/5 (0.0%)	0/8 (0.0%)	0/3 (0.0%)

付表 2.7.6.4- 3 有効性副次評価項目の人口統計学的及びベースライン特性による部分集団解析（試験 14568、ITT 解析対象集団）（続き）

予定投与期間終了時の「無症候性の血栓像の悪化」：悪化

		リバーロキサバン 10/15 n/N(%)	リバーロキサバン 15/15 n/N(%)	リバーロキサバン全用量 n/N(%)	UFH／ワルファリン n/N(%)
エストロゲン含有薬の使用	なし	0/23 (0.0%)	0/25 (0.0%)	0/48 (0.0%)	0/12 (0.0%)
産褥	なし	0/23 (0.0%)	0/25 (0.0%)	0/48 (0.0%)	0/12 (0.0%)
活動性悪性腫瘍	なし	0/21 (0.0%)	0/22 (0.0%)	0/43 (0.0%)	0/10 (0.0%)
	あり	0/2 (0.0%)	0/3 (0.0%)	0/5 (0.0%)	0/2 (0.0%)
アンチトロンビン欠損症	なし	0/22 (0.0%)	0/25 (0.0%)	0/47 (0.0%)	0/12 (0.0%)
	あり	0/1 (0.0%)		0/1 (0.0%)	
第 V 因子 Leiden 欠損	なし	0/23 (0.0%)	0/25 (0.0%)	0/48 (0.0%)	0/12 (0.0%)
高ホモシステイン血症	なし	0/23 (0.0%)	0/25 (0.0%)	0/48 (0.0%)	0/12 (0.0%)
抗リン脂質抗体	なし	0/23 (0.0%)	0/25 (0.0%)	0/48 (0.0%)	0/12 (0.0%)
プロテイン C 欠損症	なし	0/22 (0.0%)	0/24 (0.0%)	0/46 (0.0%)	0/12 (0.0%)
	あり	0/1 (0.0%)	0/1 (0.0%)	0/2 (0.0%)	
プロテイン S 欠損症	なし	0/23 (0.0%)	0/25 (0.0%)	0/48 (0.0%)	0/12 (0.0%)
プロトロンビン遺伝子変異	なし	0/23 (0.0%)	0/25 (0.0%)	0/48 (0.0%)	0/12 (0.0%)
肺疾患	肺疾患なし	0/19 (0.0%)	0/22 (0.0%)	0/41 (0.0%)	0/12 (0.0%)
	肺疾患あり	0/4 (0.0%)	0/3 (0.0%)	0/7 (0.0%)	
心疾患	心疾患なし	0/22 (0.0%)	0/20 (0.0%)	0/42 (0.0%)	0/12 (0.0%)
	心疾患あり	0/1 (0.0%)	0/5 (0.0%)	0/6 (0.0%)	

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。
治験薬投与開始第 21 日までに症候性 VTE が認められた被験者は治験薬投与終了時の評価には含まれなかった（一部修正）。
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 14.2/83

付表 2.7.6.4- 3　有効性副次評価項目の人口統計学的及びベースライン特性による部分集団解析（試験 14568、ITT 解析対象集団）（続き）

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：あり

Covariate	Category	リバーロキサバン 10/15 n/N(%)	リバーロキサバン 15/15 n/N(%)	リバーロキサバン全用量 n/N(%)	UFH／ワルファリン n/N(%)
年齢（区分 2）	＜60 歳	0/4 (0.0%)	0/5 (0.0%)	0/9 (0.0%)	0/3 (0.0%)
	≧60 歳	1/19 (5.3%)	1/20 (5.0%)	2/39 (5.1%)	0/9 (0.0%)
年齢（区分 3）	＜65 歳	0/10 (0.0%)	1/7 (14.3%)	1/17 (5.9%)	0/5 (0.0%)
	65～75 歳	1/11 (9.1%)	0/6 (0.0%)	1/17 (5.9%)	0/4 (0.0%)
	＞75 歳	0/2 (0.0%)	0/12 (0.0%)	0/14 (0.0%)	0/3 (0.0%)
BMI（区分 2）	＜30kg/m²	1/20 (5.0%)	1/24 (4.2%)	2/44 (4.5%)	0/10 (0.0%)
	≧30kg/m²	0/3 (0.0%)	0/1 (0.0%)	0/4 (0.0%)	0/2 (0.0%)
BMI（区分 3）	≦18.5 kg/m²	0/2 (0.0%)	0/3 (0.0%)	0/5 (0.0%)	0/2 (0.0%)
	18.5＜～≦25kg/m²	1/13 (7.7%)	1/13 (7.7%)	2/26 (7.7%)	0/7 (0.0%)
	25＜～≦30kg/m²	0/5 (0.0%)	0/8 (0.0%)	0/13 (0.0%)	0/1 (0.0%)
	30＜～≦35kg/m²	0/2 (0.0%)		0/2 (0.0%)	0/2 (0.0%)
	＞35kg/m²	0/1 (0.0%)	0/1 (0.0%)	0/2 (0.0%)	
未分画ヘパリン（UFH）、フォンダパリヌクス又はワルファリンの無作為化割り付け前の治療	なし	1/10 (10.0%)	1/10 (10.0%)	2/20 (10.0%)	0/5 (0.0%)
	あり	0/13 (0.0%)	0/15 (0.0%)	0/28 (0.0%)	0/7 (0.0%)
CL_{CR}（区分 2）	＜50mL/min		0/5 (0.0%)	0/5 (0.0%)	
	50～＜80mL/min	1/9 (11.1%)	1/11 (9.1%)	2/20 (10.0%)	0/7 (0.0%)
	≧80mL/min	0/14 (0.0%)	0/9 (0.0%)	0/23 (0.0%)	0/5 (0.0%)
CL_{CR}（区分 3）	30～＜50mL/min		0/5 (0.0%)	0/5 (0.0%)	
	50～＜80mL/min	1/9 (11.1%)	1/11 (9.1%)	2/20 (10.0%)	0/7 (0.0%)
	≧80mL/min	0/14 (0.0%)	0/9 (0.0%)	0/23 (0.0%)	0/5 (0.0%)
性別	男性	1/16 (6.3%)	0/13 (0.0%)	1/29 (3.4%)	0/8 (0.0%)
	女性	0/7 (0.0%)	1/12 (8.3%)	1/19 (5.3%)	0/4 (0.0%)
体重（区分 2）	＜90kg	1/22 (4.5%)	1/24 (4.2%)	2/46 (4.3%)	0/12 (0.0%)
	≧90kg	0/1 (0.0%)	0/1 (0.0%)	0/2 (0.0%)	
体重（区分 1）	≦70kg	1/15 (6.7%)	1/20 (5.0%)	2/35 (5.7%)	0/9 (0.0%)
	70＜～≦90kg	0/7 (0.0%)	0/4 (0.0%)	0/11 (0.0%)	0/3 (0.0%)
	＞90kg	0/1 (0.0%)	0/1 (0.0%)	0/2 (0.0%)	
体重（区分 3）	≦50kg	0/4 (0.0%)	1/6 (16.7%)	1/10 (10.0%)	0/2 (0.0%)
	50＜～≦70kg	1/11 (9.1%)	0/14 (0.0%)	1/25 (4.0%)	0/7 (0.0%)
	70＜～≦90kg	0/7 (0.0%)	0/4 (0.0%)	0/11 (0.0%)	0/3 (0.0%)
	＞90kg	0/1 (0.0%)	0/1 (0.0%)	0/2 (0.0%)	
index DVT の部位	大腿又は近位	1/17 (5.9%)	1/22 (4.5%)	2/39 (5.1%)	0/9 (0.0%)
	膝窩又は遠位	0/6 (0.0%)	0/3 (0.0%)	0/9 (0.0%)	0/3 (0.0%)
index イベント（DVT 又は PE）	原発性 DVT 又は PE	0/12 (0.0%)	1/16 (6.3%)	1/28 (3.6%)	0/7 (0.0%)
	二次性 DVT 又は PE	1/11 (9.1%)	0/9 (0.0%)	1/20 (5.0%)	0/5 (0.0%)
DVT/PE の既往	なし	1/23 (4.3%)	1/20 (5.0%)	2/43 (4.7%)	0/11 (0.0%)
	あり		0/5 (0.0%)	0/5 (0.0%)	0/1 (0.0%)
特発性 VTE	なし	1/14 (7.1%)	0/14 (0.0%)	1/28 (3.6%)	0/6 (0.0%)
	あり	0/9 (0.0%)	1/11 (9.1%)	1/20 (5.0%)	0/6 (0.0%)
最近の手術又は外傷	なし	0/17 (0.0%)	1/20 (5.0%)	1/37 (2.7%)	0/11 (0.0%)
	あり	1/6 (16.7%)	0/5 (0.0%)	1/11 (9.1%)	0/1 (0.0%)
活動性の制限	なし	1/20 (5.0%)	1/20 (5.0%)	2/40 (5.0%)	0/9 (0.0%)
	あり	0/3 (0.0%)	0/5 (0.0%)	0/8 (0.0%)	0/3 (0.0%)

付表 2.7.6.4- 3　有効性副次評価項目の人口統計学的及びベースライン特性による部分集団解析（試験 14568、ITT 解析対象集団）（続き）

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：あり

Covariate	Category	リバーロキサバン 10/15 n/N(%)	リバーロキサバン 15/15 n/N(%)	リバーロキサバン全用量 n/N(%)	UFH／ワルファリン n/N(%)
エストロゲン含有薬の使用	なし	1/23 (4.3%)	1/25 (4.0%)	2/48 (4.2%)	0/12 (0.0%)
産褥	なし	1/23 (4.3%)	1/25 (4.0%)	2/48 (4.2%)	0/12 (0.0%)
活動性悪性腫瘍	なし	1/21 (4.8%)	1/22 (4.5%)	2/43 (4.7%)	0/10 (0.0%)
	あり	0/2 (0.0%)	0/3 (0.0%)	0/5 (0.0%)	0/2 (0.0%)
アンチトロンビン欠損症	なし	1/22 (4.5%)	1/25 (4.0%)	2/47 (4.3%)	0/12 (0.0%)
	あり	0/1 (0.0%)		0/1 (0.0%)	
第 V 因子 Leiden 欠損	なし	1/23 (4.3%)	1/25 (4.0%)	2/48 (4.2%)	0/12 (0.0%)
高ホモシステイン血症	なし	1/23 (4.3%)	1/25 (4.0%)	2/48 (4.2%)	0/12 (0.0%)
抗リン脂質抗体	なし	1/23 (4.3%)	1/25 (4.0%)	2/48 (4.2%)	0/12 (0.0%)
プロテイン C 欠損症	なし	1/22 (4.5%)	1/24 (4.2%)	2/46 (4.3%)	0/12 (0.0%)
	あり	0/1 (0.0%)	0/1 (0.0%)	0/2 (0.0%)	
プロテイン S 欠損症	なし	1/23 (4.3%)	1/25 (4.0%)	2/48 (4.2%)	0/12 (0.0%)
プロトロンビン遺伝子変異	なし	1/23 (4.3%)	1/25 (4.0%)	2/48 (4.2%)	0/12 (0.0%)
肺疾患	肺疾患なし	1/19 (5.3%)	1/22 (4.5%)	2/41 (4.9%)	0/12 (0.0%)
	肺疾患あり	0/4 (0.0%)	0/3 (0.0%)	0/7 (0.0%)	
心疾患	心疾患なし	0/22 (0.0%)	1/20 (5.0%)	1/42 (2.4%)	0/12 (0.0%)
	心疾患あり	1/1 (100.0%)	0/5 (0.0%)	1/6 (16.7%)	

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 14.2/83

2.7.6.5 【国内試験】急性症候性肺塞栓症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験：試験番号15960（J-EINSTEIN-PE 試験）［報告書番号 PH-37586］

参照項目：5.3.5.1.21 PH-37586

2.7.6.5.1 試験計画

治験の標題：急性症候性肺塞栓症（症候性深部静脈血栓症の有無を問わない）の治療並びに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を検討することを目的とした多施設共同、無作為化、非盲検、盲検下評価、実薬対照、並行群間比較試験

治験調整医師：[redacted]

実施医療機関：本試験は国内の 30 施設において実施され、24 施設において被験者の組み入れがあった。

公表論文：なし

治験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅲ相
最初の患者の組み入れ日：2012 年 2 月 20 日 最後の患者の最終来院日：2013 年 10 月 18 日	

目的：

日本人の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〕患者を対象に、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、薬物動態（PK）、薬力学的効果（PD）を検討する。

試験方法：

本試験は、国内で実施した多施設共同、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、症候性深部静脈血栓症（DVT)の併発の有無を問わない急性症候性肺塞栓症（急性症候性 PE）と確定診断された患者を対象とした。治験薬の予定投与期間は、3 ヵ月、6 ヵ月又は 12 ヵ月のいずれかとした。

PE 発症から無作為割り付け前までの間に、治療用量での抗凝固薬が 48 時間を超えて投与されたもの、あるいは 2 回以上のワルファリンの投与を受けたものは本試験の対象外とした。

被験者をリバーロキサバン群と対照薬群の合計 2 群のいずれかに無作為に割り付けた。リバーロキサバン群に割り付けられた被験者には、割り付け後にリバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回 21 日間投与し、続いて 15mg の 1 日 1 回投与を 3 ヵ月、6 ヵ月又は 12 ヵ月まで継続することとした。対照薬群に割り付けられた被験者には、血漿ヘパリン濃度が抗第 Xa 因子活性の 0.3～0.7IU/mL に相当する治療域、すなわち活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が正常対照の 1.5～2.5 倍となるように未分画ヘパリン（UFH）を用量調節し、少なくとも 5 日間ワルファリンと共に投与することとした（ワルファリンとの 4～5 日間の併用が勧められた）。UFH の投与は 24 時間以上の間隔で連続して測定したプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）が 1.5 以上になるまで継続することとした。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することとした。

無作為割り付けは Web 応答システム（IWRS）にて行い、予定投与期間ごとに層別化された。

本試験は、スクリーニング日、治験薬投与期（第 1 日～治験薬投与終了時来院日）及びフォローアップ期（治験薬投与終了 30 日後のフォローアップ来院日まで）から構成された。なお、第 1～21 日を治験薬投与第 1 期（初期治療期）、第 22 日～治験薬投与終了時来院日（第 85 日、第 169 日又は第 365 日）を治験薬投与第 2 期（維持期）とした。

図 2.7.6.5-1に試験デザインの概要を、表 2.7.6.5-1に試験スケジュールを示す。

スクリーニング時、治験薬投与開始 3 週間後、並びに 3 ヵ月、6 ヵ月又は 12 ヵ月後に画像検査〔超音波検査-圧迫法（CUS）、スパイラル CT スキャン（sCT）〕を行うこととした。更に、DVT が疑わ

れる場合には、CUS 又は静脈造影を、PE が疑われる場合には、sCT、肺動脈造影（PA）又は肺換気／血流スキャンを実施することとした。このとき、CUS 又は静脈造影で下肢の DVT が確認された場合、sCT、PA 及び肺換気／血流スキャンでは確定診断には至らない場合でも、PE と確定することとした。検査にて DVT あるいは PE を確認した場合は、治験薬の投与を中止し、DVT 又は PE の治療を行うこととした。DVT 及び PE のいずれも確認できない場合は、治験薬の投与を継続することとした。

中央独立判定委員会（CIAC）は、治験薬投与期及びフォローアップ期間に認められたすべての症候性 DVT 又は症候性 PE、出血事象、心血管事象並びに死亡について、盲検下で評価を行うこととした。

データモニタリング委員会（DMC）は、試験期間中に報告されたすべての重篤な有害事象、CIAC により判定されていない PE/DVT 及び出血事象も含めて定期的に評価し、被験者保護の観点から、試験の継続、変更又は中止を治験依頼者に対して提言することとした。

治験責任（分担）医師は、規定の来院時に以下の内容について確認することとした。

- DVT 又は PE の発現、悪化あるいは再発
- 出血事象を含む有害事象（重篤な有害事象）
- 併用薬
- リバーロキサバン又は対照薬（UFH/ワルファリン）の投与遵守状況及び PT-INR モニタリング

更に、試験スケジュールに示す時点で中央測定用の血液採取を行うこととした。血漿中リバーロキサバン濃度、プロトロンビン時間（PT）及び D-ダイマーはリバーロキサバンのピーク値とトラフ値を評価するために用いられた。

各被験者について、治験薬投与終了（中止）30 日後のフォローアップ来院日まで、経過観察を行うこととした。また、試験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、すなわち 3、6 又は 12 ヵ月の時点に来院することとした。

治験責任（分担）医師は、以下のリスク評価に出血の可能性も勘案し、被験者の予定投与期間（3 ヵ月、6 ヵ月又は 12 ヵ月）を決定した。

以下のような一過性の危険因子を有する被験者には、多くの場合 3 ヵ月の投与期間を適用した。

- 最近の手術又は外傷後
- 活動性の制限
- エストロゲン含有医薬品の使用
- 産褥期

特発性の VTE 又は以下のような永続的な危険因子を有する被験者には、多くの場合 6 又は 12 ヵ月の投与期間を適用した。

- 活動性悪性腫瘍
- PE/DVT の既往
- 既知の血栓性素因（例えば、アンチトロンビンⅢ、プロテイン S 又は C、第 V 因子の欠損症、プロトロンビン遺伝子変異、あるいは抗リン脂質抗体）

診断と選択基準：

選択基準

(1)　症候性 DVT の有無にかかわらず急性症候性 PE と確定診断されたもの
(2)　20 歳以上の男性又は女性の日本人患者
(3)　男性及び妊娠可能な女性については、試験中に以下の医学的に適切な避妊法のいずれか 1 つ以上を実施し、かつ試験終了後も 30 日間継続することが可能なもの
- 避妊の二重バリア法（例：コンドームとペッサリーの併用）
- 子宮内避妊器具
- 承認済みの避妊薬（例：経口避妊薬）

(4)　文書による同意を得たもの

除外基準

(1)　過去に本試験への無作為割り付けが行われたもの
(2)　試験対象として診断された PE の治療のために、血栓除去術、下大静脈フィルター留置、あるいは血栓溶解剤による治療を受けたもの又は必要とするもの
(3)　PE 以外に、ワルファリン並びに UFH の適応となる疾患を有するもの
(4)　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
(5)　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

$$\text{男性}\quad CL_{CR} = \frac{(140-\text{Age}) \times [\text{Body Weight (kg)}]}{72 \times [\text{Serum creatinine (mg/dL)}]}$$

$$\text{女性}\quad CL_{CR} = \frac{(140-\text{Age}) \times [\text{Body Weight (kg)}]}{72 \times [\text{Serum creatinine (mg/dL)}]} \times 0.85$$

(6)　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
(7)　細菌性心内膜炎を有するもの
(8)　生命予後が 3 ヵ月未満と考えられる重篤な合併症を有するもの
(9)　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
(10)　コントロール不良の高血圧（SBP が 180mmHg を超える又は DBP が 110mmHg を超える）を合併しているもの
(11)　妊娠中又は授乳中のもの、あるいは妊娠可能な女性で適切な避妊法を行えないもの
(12)　ワルファリンあるいは UFH の国内添付文書に記載されている、そのほかの禁忌を有するもの
(13)　チトクローム P450 酵素 3A4（CYP3A4）及び P-糖タンパクに対する強力な阻害薬であるアゾール系抗真菌薬〔ケトコナゾール経口剤（国内未承認）など〕又は HIV プロテアーゼ阻害薬（リトナビルなど）、あるいは強力な CYP3A4 誘導薬（リファンピシンなど）の投与が治験薬投与期間中に予定されているもの
(14)　無作為割り付け前 3 年以内にアルコールあるいは薬物に対する依存症を有するもの
(15)　無作為割り付け前 30 日以内に他の医薬品あるいは医療機器の治験に参加したもの
(16)　リバーロキサバン、ワルファリン又は UFH に対してアレルギーや過敏症の既往を有するもの
(17)　試験に関連する一連の手順を遵守できないもの
(18)　治験実施医療機関と密接な関係にあるもの〔例えば、治験責任（分担）医師の近親者、実施医療機関の職員又は学生〕

有効性の評価項目：

有効性主要評価項目：予定投与期間中（3 ヵ月、6 ヵ月又は 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）

有効性副次的評価項目：

- 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

探索的評価項目：

- 症候性 VTE〔「症候性 DVT」、「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：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

安全性の評価項目：

安全性主要評価項目は、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」の複合エンドポイント）とした。そのほかの安全性評価項目は、出血事象の各構成要素、全死亡及びそのほかの心血管事象とした。

薬物動態及び薬力学的効果の評価項目：

血漿中リバーロキサバン濃度、プロトロンビン時間（PT）及び D-ダイマーの測定

症例数：

計画時：40 例（リバーロキサバン群：32 例、対照薬群：8 例）

症例数の設定根拠

症例数は国内での試験実施の可能性を考慮し設定した。

解析方法：

解析対象集団

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た（ただし、重大な GCP 違反例は除外した）。被験者は 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、又は UFH／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たが、割り付けられた投与群で解析した。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。以下の被験者を PP 解析対象集団から除くこととした。

- スクリーニング時に PE が CIAC によって認められなかった被験者
- IWRS によって無作為割り付けされた薬剤が投与されなかった被験者、もしくは治験薬投与がなかった被験者
- 治験薬を適切に投与されなかった被験者（詳細は統計解析計画書に記載する）

有効性副次的評価項目のための 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〔超音波検査-圧迫法（CUS）、スパイラル CT スキャン（sCT）〕を許容期間内（±14 日）に実施した被験者とした。副次的評価項目のための PP 解析対象集団は、PP 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、かつ治験薬の直近の投与日から 10 日目までに治験薬投与開始 3 週間後、及び予定投与期間終了時の血栓像の評価

（脚及び肺）を実施した被験者とした。

有効性

有効性評価項目は ITT 解析対象集団で解析した。有効性主要評価項目については、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、有効性副次的評価項目については ITT for secondary efficacy 解析対象集団及び PP for secondary efficacy 解析対象集団についても解析した。各解析対象集団で用いたイベントの定義を以下に示す。

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。

主要解析として、有効性主要評価項目及び有効性に関する探索的評価項目に対して、イベントの発現頻度の点推定値とその正確な 95%信頼区間を投与群ごとに算出した。リバーロキサバン群と対照薬群との発現頻度の差について点推定値及び漸近的な 95%信頼区間を算出した。

安全性

すべての安全性解析は、安全性解析対象集団に対して実施した。出血事象の解析は、治験薬投与期間中もしくは治験薬投与終了後 2 日目までに得られた安全性データに基づいて行った。「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。更に、出血事象及び死亡の解析については ITT 解析集団に対しても実施した。

主要解析として、安全性主要評価項目に対して、発現頻度の点推定値とその正確な 95%信頼区間を投与群ごとに算出した。リバーロキサバン群と対照薬群との発現頻度の差について点推定値及び漸近的な 95%信頼区間を算出した。

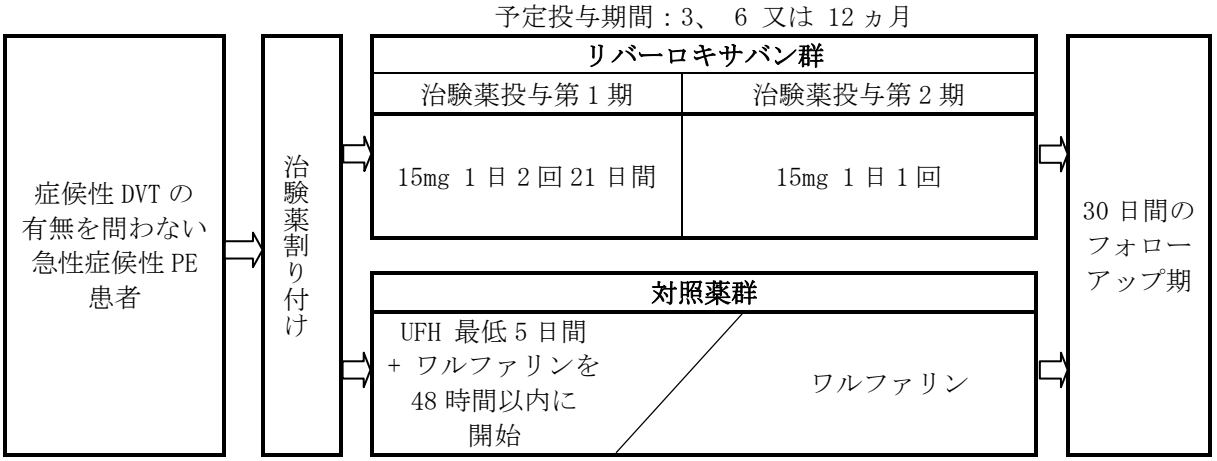
PK/PD

母集団解析の手法を用いて探索的な解析を行った。解析の目的は、年齢、性別、BMI など、リバーロキサバンの PK 及び PD に影響を及ぼす因子の探索、並びに曝露量と PD との関係を検討することであった。

中間解析

該当せず。

本試験のデザインの概要を図 2.7.6.5-1に、試験スケジュールを表 2.7.6.5-1に示す。



DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症、UFH：未分画ヘパリン

図 2.7.6.5-1　試験デザインの概要

表 2.7.6.5-1　試験スケジュール

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	
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	○									
SPO_2、呼吸数	○									
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		15mg 1日2回		15mg 1日1回						

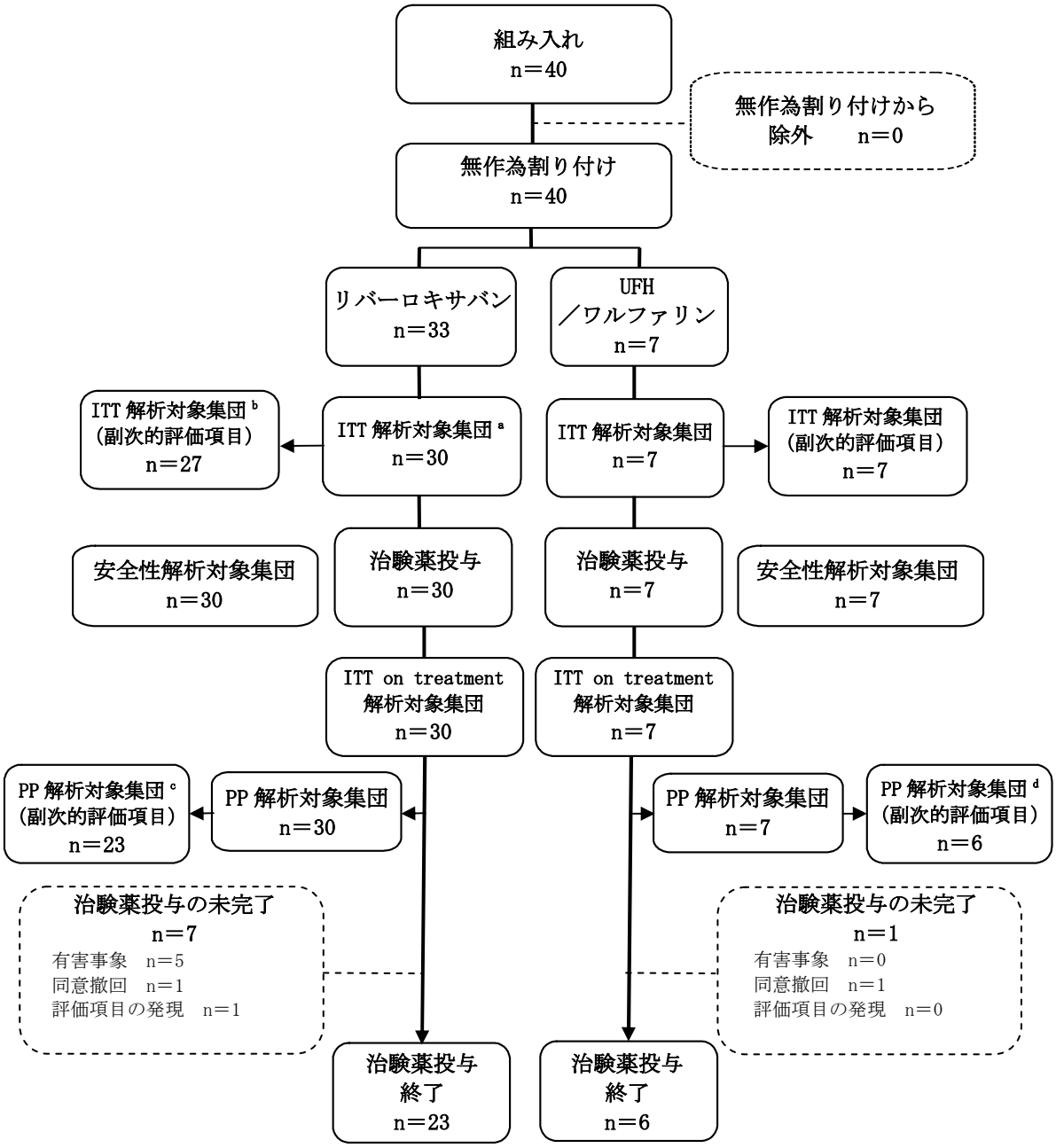
a：血液学的検査：Hb、ヘマトクリット、RBC、WBC、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）、血小板数
　血液生化学的検査：Na、K、Cl、クレアチニン、アルブミン、BUN、アミラーゼ、リパーゼ
b：予定投与期間の終了時のみ（3、6又は12ヵ月）
c：肝機能検査：AST、ALT、GGT、総ビリルビン、直接ビリルビン、ALP、LDH
d：すべての被験者を対象に、スクリーニング時におけるPD検討用検体を採取する。リバーロキサバン投与群の被験者を対象に、第22日のリバーロキサバン投与前（リバーロキサバンの服用前に来院するように指示する）及び投与後2～4時間目（ピーク）にPK及びPD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

2.7.6.5.2　成績

2.7.6.5.2.1　被験者の背景

2.7.6.5.2.1.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.5-2に示す。国内の 24 施設で 40 例が無作為割り付けを受け、37 例が ITT 解析対象集団の対象となった（リバーロキサバン群 30 例、UFH／ワルファリン群 7 例）。治験薬投与を受けた被験者数は、リバーロキサバン群で 30 例、UFH／ワルファリン群で 7 例であり、全例が安全性解析対象集団及び PP 解析対象集団の対象となった。



ITT：intention-to-treat、PP: 治験実施計画書に適合した、UFH：未分画ヘパリン

a：被験者 200180001、200180002 及び 200180003 は重大な GCP 違反のため、割り付けされたが ITT 解析対象から除外された。

b：被験者 200020003、200210001 及び 200230001 はスクリーニング時、治験薬投与開始 3 週間後、又は予定投与期間の終了時（3 ヵ月、6 ヵ月又は 12 ヵ月後）のいずれかの時点で画像検査〔超音波検査-圧迫法（CUS）、スパイラル CT スキャン（sCT）〕を実施しなかった、又は許容期間内（±14 日）に実施しなかったため、副次的評価項目のための ITT 解析対象から除外された。

c：被験者 200020003、200210001 及び 200230001 はスクリーニング時、治験薬投与開始 3 週間後、又は予定投与期間の終了時（3 ヵ月、6 ヵ月又は 12 ヵ月後）のいずれかの時点で画像検査（CUS、sCT）を実施しなかった、又は許容期間内（±14 日）に実施しなかったため、副次的評価項目のための PP 解析対象から除外された。被験者 200090002、200170003、200230001 及び 200310002 は治験薬投与開始 3 週間後、又は投与期間終了時の血栓像の評価を治験薬の最終投与日から 10 日を超えて実施したため、副次的評価項目のための PP 解析対象から除外された。

d：被験者 200110002 は治験薬投与開始 3 週間後、又は投与期間終了時の血栓像の評価を治験薬の最終投与日から 10 日を超えて実施したため、副次的評価項目のための PP 解析対象から除外された。

引用元：5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/1、Table 14.1/3、Table 14.1/7

図 2.7.6.5-2　被験者の内訳

予定投与期間として 3 ヵ月、6 ヵ月又は 12 ヵ月のいずれかの投与期間を無作為割り付け前に治験責任（分担）医師が決定した。予定投与期間別の被験者数を表 2.7.6.5-2に示す。各予定投与期間の被験者数は、3 ヵ月が 6 例、6 ヵ月が 19 例、12 ヵ月が 15 例であった。

表 2.7.6.5-2　予定投与期間別の被験者数の内訳（無作為割り付けされた被験者）

予定投与期間	リバーロキサバン N=33 (n)	UFH／ワルファリン N=7 (n)	全体 N=40 (n)
3 ヵ月	5	1	6
6 ヵ月	16	3	19
12 ヵ月	12	3	15

UFH：未分画ヘパリン

引用元：5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/2

2.7.6.5.2.1.1.1　　治験薬投与の完了及び未完了

ITT 解析対象集団のうち、リバーロキサバン群で 76.7%（23/30 例）、UFH／ワルファリン群で 85.7%（6/7 例）の被験者が治験薬の投与を予定どおり完了した（5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/3）。

治験薬投与の未完了の理由は、有害事象〔リバーロキサバン群：5 例（16.7%）、UFH／ワルファリン群：0 例（0.0%）〕、同意撤回〔リバーロキサバン群：1 例（3.3%）、UFH／ワルファリン群：1 例（14.3%）〕、評価項目の発現〔リバーロキサバン群：1 例（3.3%）、UFH／ワルファリン群：0 例（0.0%）〕であった。

すべての被験者は治験薬投与終了（中止）後 30 日間のフォローアップ期間に移行した。フォローアップ期間を完了した被験者は 35 例（94.6%）であり、その内訳はリバーロキサバン群 28 例（93.3%）、UFH／ワルファリン群 7 例（100.0%）であった。未完了の被験者はリバーロキサバン群の 2 例（6.7%）であり、未完了の理由は死亡であった（5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/5）。

2.7.6.5.2.1.2　　症例の取扱い及び解析対象集団

40 例（リバーロキサバン群：33 例、UFH／ワルファリン群：7 例）の被験者が無作為割り付けされ、そのうち 37 例（リバーロキサバン群：30 例、UFH／ワルファリン群：7 例）が ITT 解析対象集団に採用された。無作為割り付けされた被験者のうち、リバーロキサバン群の 3 例は重大な GCP 違反があったため、Validity Review Meeting における症例の取り扱いの検討により ITT 解析対象集団、PP 解析対象集団及び安全性解析集団から除外された。

ITT 解析対象集団の 37 例（リバーロキサバン群：30 例、UFH／ワルファリン群：7 例）のうち、全例が PP 解析対象集団、安全性解析集団及び ITT on treatment 解析対象集団に採用された。

各解析集団の内訳を表 2.7.6.5-3に示す。

表 2.7.6.5-3　各解析対象集団の内訳

	リバーロキサバン N=30（100%）	UFH／ワルファリン N=7（100%）	全体 N=37（100%）
ITT 解析対象集団	30（ 100%）	7（ 100%）	37（ 100%）
PP 解析対象集団	30（ 100%）	7（ 100%）	37（ 100%）
安全性解析対象集団	30（ 100%）	7（ 100%）	37（ 100%）
ITT on treatment 解析対象集団	30（ 100%）	7（ 100%）	37（ 100%）
ITT for secondary efficacy 解析対象集団	27（90.0%）	7（ 100%）	34（91.9%）
PP for secondary efficacy 解析対象集団	23（76.7%）	6（85.7%）	29（78.4%）

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：5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/7

2.7.6.5.2.1.3　人口統計学的特性

ITT 解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.5-4に要約して示す。

ITT on treatment 解析対象集団、安全性解析対象集団及び PP 解析対象集団の対象となった被験者はすべて ITT 解析対象集団と同一であった。

全被験者において、男性の割合の方が低く、リバーロキサバン群で 40.0%、UFH／ワルファリン群で 28.6%であった。

平均年齢は、リバーロキサバン群で 67.4 歳、UFH／ワルファリン群で 64.9 歳であり、年齢範囲はそれぞれ 41～80 歳及び 25～82 歳であった。年齢（区分 2）の分類では、60 歳未満が 13.3%及び 28.6%、60 歳以上が 86.7%及び 71.4%であった。年齢（区分 3）の分類では、65 歳未満が 26.7%及び 28.6%、65～75 歳が 53.3%及び 28.6%、75 歳超が 20.0%及び 42.9%であった。

平均体重〔平均値±標準偏差（SD）〕はリバーロキサバン群で 63.34±15.7kg、UFH／ワルファリン群で 63.23±14.0kg、体重範囲はそれぞれ 37.9～97.0kg 及び 48.7～90.2kg であった。平均 BMI（平均値±SD）は 25.46±5.95kg/m^2 及び 25.40±4.60kg/m^2、BMI 範囲は 18.6～45.5kg/m^2 及び 21.0～33.3kg/m^2、肥満の被験者（BMI が 30kg/m^2 以上と定義）は 10.0%及び 28.6%であった。

CL_{CR}（区分 3）の分類ではそれぞれ 80mL/min 以上が 33.3%及び 42.9%、50～80mL/min が 53.3%及び 57.1%、30～50mL/min が 13.3%及び 0%であった。CL_{CR}が 30mL/min 未満の被験者はいなかった。

表 2.7.6.5-4　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

	リバーロキサバン N=30 (100%)	UFH／ワルファリン N=7 (100%)	全体 N=37 (100%)
性別			
男性	12 (40.0%)	2 (28.6%)	14 (37.8%)
女性	18 (60.0%)	5 (71.4%)	23 (62.2%)
年齢			
平均値±標準偏差 (SD)	67.4±10.5	64.9±19.7	66.9±12.4
範囲	41～80	25～82	25～82
年齢 (区分 2)			
＜60 歳	4 (13.3%)	2 (28.6%)	6 (16.2%)
≧60 歳	26 (86.7%)	5 (71.4%)	31 (83.8%)
年齢 (区分 3)			
＜65 歳	8 (26.7%)	2 (28.6%)	10 (27.0%)
65～75 歳	16 (53.3%)	2 (28.6%)	18 (48.6%)
＞75 歳	6 (20.0%)	3 (42.9%)	9 (24.3%)
体重 (kg)			
平均値±SD	63.3±15.7	63.2±14.0	63.3±15.2
範囲	37.9～97.0	48.7～90.2	37.9～97.0
体重 (区分 1)			
≦70kg	21 (70.0%)	6 (85.7%)	27 (73.0%)
70＜～≦90kg	6 (20.0%)	0 (0.0%)	6 (16.2%)
＞90kg	3 (10.0%)	1 (14.3%)	4 (10.8%)
体重 (区分 2)			
＜90kg	27 (90.0%)	6 (85.7%)	33 (89.2%)
≧90kg	3 (10.0%)	1 (14.3%)	4 (10.8%)
体重 (区分 3)			
≦50kg	4 (13.3%)	1 (14.3%)	5 (13.5%)
50＜～≦70kg	17 (56.7%)	5 (71.4%)	22 (59.5%)
70＜～≦90kg	6 (20.0%)	0 (0.0%)	6 (16.2%)
＞90kg	3 (10.0%)	1 (14.3%)	4 (10.8%)
身長 (cm)			
平均値±SD	157.7±11.6	157.4±7.2	157.6±10.8
範囲	138～186	148～166	138～186
BMI (kg/m^2)			
平均値±SD	25.46±5.95	25.40±4.60	25.45±5.66
範囲	18.6～45.5	21.0～33.3	18.6～45.5
BMI (区分 2)			
＜30kg/m^2	27 (90.0%)	5 (71.4%)	32 (86.5%)
≧30kg/m^2	3 (10.0%)	2 (28.6%)	5 (13.5%)
BMI (区分 3)			
18.5～≦25kg/m^2	16 (53.3%)	5 (71.4%)	21 (56.8%)
25＜～≦30kg/m^2	11 (36.7%)	0 (0.0%)	11 (29.7%)
30＜～≦35kg/m^2	1 (3.3%)	2 (28.6%)	3 (8.1%)
＞35kg/m^2	2 (6.7%)	0 (0.0%)	2 (5.4%)

表 2.7.6.5-4　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）（続き）

	リバーロキサバン N=30（100%）	UFH／ワルファリン N=7（100%）	全体 N=37（100%）
CL_{CR}（区分 2）[a]			
＜50mL/min	4（ 13.3%）	0（ 0.0%）	4（ 10.8%）
50～＜80mL/min	16（ 53.3%）	4（ 57.1%）	20（ 54.1%）
≧80mL/min	10（ 33.3%）	3（ 42.9%）	13（ 35.1%）
CL_{CR}（区分 3）			
30～＜50mL/min	4（ 13.3%）	0（ 0.0%）	4（ 10.8%）
50～＜80mL/min	16（ 53.3%）	4（ 57.1%）	20（ 54.1%）
≧80mL/min	10（ 33.3%）	3（ 42.9%）	13（ 35.1%）
収縮期血圧（mmHg）			
平均値±SD	121.0±16.7	121.9±13.5	121.2±16.0
範囲	90.0～160.0	95.0～138.0	90.0～160.0
拡張期血圧（mmHg）			
平均値±SD	71.7±11.0	69.0±6.4	71.2±10.2
範囲	49.0～97.0	60.0～78.0	49.0～97.0

ITT：intention-to-treat、UFH：未分画ヘパリン、SD：標準偏差、BMI：body mass index（体格指数）、CL_{CR}：クレアチニンクリアランス
頻度（%）は欠測値も含めて算出した。
a：ベースライン時
b：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。
引用元：5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/11

2.7.6.5.2.1.4　　血栓塞栓症の危険因子

血栓塞栓症の危険因子は、最近の手術又は外傷、活動性の制限、エストロゲン含有医薬品の使用、及び産褥期からなる「一過性」危険因子と、活動性悪性腫瘍、特発性 VTE、DVT／PE の既往、及び既知の血栓性素因からなる「永続的」危険因子に分類した。

最も多く報告された危険因子は特発性 VTE であり、全被験者の 51.4%で報告された。次いで、最近の手術又は外傷（18.9%）、活動性の制限（10.8%）、DVT/PE の既往（10.0%）であった（表 2.7.6.5-5）。

表 2.7.6.5-5　血栓塞栓症の危険因子（ITT 解析対象集団）

	リバーロキサバン N=30 (100%)	UFH／ワルファリン N=7 (100%)	全体 N=37 (100%)
DVT／PE の既往	3 (10.0%)	0 (0.0%)	3 (10.0%)
特発性 VTE	17 (56.7%)	2 (28.6%)	19 (51.4%)
最近の手術又は外傷	6 (20.0%)	1 (14.3%)	7 (18.9%)
活動性の制限	3 (10.0%)	1 (14.3%)	4 (10.8%)
エストロゲン含有医薬品の使用	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (2.7%)
産褥期	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
活動性悪性腫瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
既知の血栓性素因	0 (0.0%)	3 (42.9%)	3 (8.1%)
プロテイン S 欠損症	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (2.7%)
プロテイン C 欠損症	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (5.4%)

ITT：intention-to-treat、UFH：未分画ヘパリン、DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症、VTE：静脈血栓塞栓症
被験者は 2 つ以上の危険因子や血栓性素因を有する場合もあるため、合計は一致しない。
特発性 VTE は治験責任（分担）医師の評価により分類された。
引用元：5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/23

予定投与期間別の危険因子を表 2.7.6.5-6に示す。

予定投与期間が 3 ヵ月のコホート（5 例、ITT 解析対象集団）において認められた危険因子には、永続的危険因子である活動性悪性腫瘍、DVT／PE の既往、既知の血栓性素因を保有する被験者はいなかった。

予定投与期間が 6 ヵ月のコホート（17 例、ITT 解析対象集団）では、全体集団で認められた危険因子と類似した傾向がみられた。

予定投与期間が 12 ヵ月のコホート（15 例、ITT 解析対象集団）では、特発性 VTE がリバーロキサバン群 9 例（75.0%）で認められた。一過性危険因子の最近の手術又は外傷と活動性の制限はリバーロキサバン群のみに認められた（それぞれ、2 例：16.7%、1 例：8.3%）。

表 2.7.6.5-6　予定投与期間別の血栓塞栓症の危険因子（ITT 解析対象集団）

	リバーロキサバン	UFH／ワルファリン	全体
3 ヵ月のコホート	(N=4)	(N=1)	(N=5)
特発性 VTE	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)
最近の手術又は外傷	1 (25.0%)	1 (100.0%)	2 (40.0%)
活動性の制限	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)
6 ヵ月のコホート	(N=14)	(N=3)	(N=17)
DVT／PE の既往	1 (7.1%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)
特発性 VTE	7 (50.0%)	2 (66.7%)	9 (52.9%)
最近の手術又は外傷	3 (21.4%)	0 (0.0%)	3 (17.6%)
活動性の制限	1 (7.1%)	1 (33.3%)	2 (11.8%)
既知の血栓性素因	0 (0.0%)	2 (66.7%)	2 (11.8%)
プロテイン S 欠損症	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (5.9%)
プロテイン C 欠損症	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (5.9%)
12 ヵ月のコホート	(N=12)	(N=3)	(N=15)
DVT／PE の既往	2 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
特発性 VTE	9 (75.0%)	0 (0.0%)	9 (60.0%)
最近の手術又は外傷	2 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
活動性の制限	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
エストロゲン含有医薬品の使用	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (6.7%)
既知の血栓性素因	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (6.7%)
プロテイン C 欠損症	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (6.7%)

ITT：intention-to-treat、UFH：未分画ヘパリン、DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症、VTE：静脈血栓塞栓症
被験者は 2 つ以上の危険因子や血栓性素因を保有する場合もあるため、合計は一致しない。
特発性 VTE は治験責任（分担）医師の評価により分類された。
引用元:5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/24

2.7.6.5.2.1.5　index イベント（PE）及び併発した DVT

ITT 解析対象集団における Index イベント（PE）は、CIAC にて中央判定された。判定には CT スキャン（血管造影法）、肺動脈造影又は肺換気／血流スキャンにより得られたフィルム又は画像を用いた。全身の他の部位における系統的な血栓の探索は実施しなかった。

ITT 解析対象集団において、被験者の全例が CIAC によって PE と判定された（表 2.7.6.5-7）。Index イベント（PE）の判定は、すべての被験者において CT スキャン（血管造影法）に基づいて判定された。

表 2.7.6.5-7　ベースラインの CIAC による PE の判定（ITT 解析対象集団）

	リバーロキサバン N=30（100%）	UFH／ワルファリン N=7（100%）
PE と判定		
CT スキャン（血管造影法）	30（100.0%）	7（100.0%）
肺動脈造影	1（ 3.3%）	0（ 0.0%）
肺動脈造影又は肺換気／血流スキャン	0（ 0.0%）	1（ 14.3%）

CT：コンピューター断層撮影法、ITT：intent to treat、UFH：未分画ヘパリン
被験者は 2 つ以上の判定方法を受ける場合もある。
引用元: 5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/47

index イベント（PE）に併発した DVT の CIAC による判定結果を表 2.7.6.5-88 に示す。ITT 解析対象集団で、DVT（近位）と判定されたのはリバーロキサバン群で 8/30 例（26.7%）、UFH／ワルファリン群で 1/7 例（14.3%）、DVT（遠位）と判定されたのはそれぞれ 2 例（6.7%）、1 例（14.3%）であった。DVT が疑われる被験者のうち、DVT ではないと判定された被験者は、それぞれ 1 例（3.3%）、1 例（14.3%）であった。DVT が疑われない被験者はそれぞれ 19 例（63.3%）、4 例（57.1%）であった。

表 2.7.6.5-8　ベースラインの CIAC による DVT の判定（ITT 解析対象集団）

	リバーロキサバン N=30（100%）	UFH／ワルファリン N=7（100%）
DVT が疑われる被験者	11（ 36.7%）	3（ 42.9%）
DVT（近位）と判定	8（ 26.7%）	1（ 14.3%）
DVT（遠位）のみと判定	2（ 6.7%）	1（ 14.3%）
評価不可能	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）
DVT ではないと判定	1（ 3.3%）	1（ 14.3%）
DVT が疑われない被験者	19（ 63.3%）	4（ 57.1%）

DVT：深部静脈血栓症、ITT：intention-to-treat、UFH：未分画ヘパリン、PE：肺塞栓症
引用元: 5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/29、Table 14.1/35

index イベント（PE）は、治験責任（分担）医師により報告された血栓塞栓症の危険因子により、原発性又は二次性 PE に分類された。下記の少なくとも一つの危険因子が治験責任（分担）医師により特定されれば、二次性 PE に分類し、これら以外の場合は原発性 PE と考えた。

- 最近の手術又は外傷
- 活動性の制限
- エストロゲン含有医薬品の使用
- 活動性悪性腫瘍
- 産褥

index イベント（PE）が原発性 PE とされた被験者の割合は、リバーロキサバン群では 73.3%、UFH／ワルファリン群では 57.1%であり、二次性 PE とされた被験者の割合はそれぞれ 26.7%、42.9%であった（表 2.7.6.5-9）。

表 2.7.6.5-9　ベースラインの index イベント（DVT/PE）の評価（ITT 解析対象集団）

	リバーロキサバン N=30（100%）	UFH／ワルファリン N=7（100%）	合計 N=37（100%）
原発性 DVT/PE	22（ 73.3%）	4（ 57.1%）	26（ 70.3%）
二次性 DVT/PE	8（ 26.7%）	3（ 42.9%）	11（ 29.7%）
最近の手術又は外傷	6（ 20.0%）	1（ 14.3%）	7（ 18.9%）
活動性の制限	3（ 10.0%）	1（ 14.3%）	4（ 10.8%）
エストロゲン含有医薬品の使用	0（ 0.0%）	1（ 14.3%）	1（ 2.7%）
活動性悪性腫瘍	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）
産褥	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）

DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症、ITT：intention-to-treat、UFH：未分画ヘパリン
被験者は 2 つ以上の危険因子を有する場合もある。
引用元：5.3.5.1.43 Additional_22 /Table /5

index イベント（PE）発現から無作為割り付けまでの期間：

ITT 解析対象集団において、index イベント（PE）兆候発現から無作為割り付けまでの期間の中央値（範囲）は、リバーロキサバン群で 3 日（1～33 日）、UFH／ワルファリン群で 2 日（1～9 日）であった（5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/53）。PP 解析対象集団においても同様であった（5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/57）。

また、予定投与期間別においても両投与群間で大きな差はなかった（5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/54）。

2.7.6.5.2.1.6　病歴

血栓塞栓症の危険因子以外の病歴は、リバーロキサバン群及び UFH／ワルファリン群の全例で報告された（5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/17）。器官別大分類別で報告が多かった病歴は胃腸障害（リバーロキサバン群：56.7%、UFH／ワルファリン群：57.1%）、筋骨格系および結合組織障害（50.0%、85.7%）、代謝および栄養障害（46.7%、42.9%）、血管障害（53.3%、14.3%）であった。

2.7.6.5.2.1.7　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薬療法（48 時間まで）が認められた。

ITT 解析対象集団で、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、リバーロキサバン群で 93.3%（28/30 例）、UFH／ワルファリン群で 85.7%（6/7 例）であった。そのうち、おおよそ 3 分の 2 の被験者の前治療期間は 1 日のみであった（表 2.7.6.5-10）。

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、予定投与期間ごとのコホートで大きな違いは認められなかった（5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/90）。

表 2.7.6.5-10　無作為割り付け前のヘパリン／フォンダパリヌクスの投与期間（ITT 解析対象集団）

	リバーロキサバン N=30 (100%)	UFH／ワルファリン N=7 (100%)	合計 N=37 (100%)
無作為割り付け前のヘパリン／フォンダパリヌクスの投与期間			
N	30 (100.0%)	7 (100.0%)	37 (100.0%)
前治療なし	2 (6.7%)	1 (14.3%)	3 (8.1%)
1 日間	19 (63.3%)	4 (57.1%)	23 (62.2%)
2 日間	9 (30.0%)	2 (28.6%)	11 (29.7%)
無作為割り付け前のヘパリン／フォンダパリヌクスの投与期間（日）			
N	30	7	37
欠測	0	0	0
平均値	1.2	1.1	1.2
SD	0.6	0.7	0.6
最小値	0	0	0
Q1	1.0	1.0	1.0
中央値	1.0	1.0	1.0
Q3	2.0	2.0	2.0
最大値	2	2	2

SD：標準偏差、Q1：第一四分位、Q3：第三四分位、UFH：未分画ヘパリン
投与開始日が index イベントよりも早い場合は index イベントの認められた日を用いて算出した。
要約統計量では、前治療を受けていない被験者の投与期間は 0 日間として算出に用いた。
引用元: 5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/89

ITT 解析対象集団で、無作為割り付け前にワルファリンによる前治療を受けていた被験者の割合は、リバーロキサバン群で 1 例（3.3%:1/30 例）、UFH／ワルファリン群で 1 例（14.3%:1/7 例）であり、両被験者共に前治療期間は 1 日のみであった（表 2.7.6.5-11）。

ワルファリンの前治療を受けていた被験者の割合は、予定投与期間ごとのコホートで大きな違いは認められなかった（5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/96）。

表 2.7.6.5-11　無作為割り付け前のワルファリンの投与期間（ITT 解析対象集団）

	リバーロキサバン N=30（100%）	UFH／ワルファリン N=7（100%）	合計 N=37（100%）
前治療のワルファリンの投与期間			
N	30 （100.0%）	7 （100.0%）	37 （100.0%）
前治療なし	29 （ 96.7%）	6 （ 85.7%）	35 （ 94.6%）
1 日間	1 （ 3.3%）	1 （ 14.3%）	2 （ 5.4%）
無作為割り付け前のワルファリンの投与期間（日）			
N	30	7	37
欠測	0	0	0
平均値	0.0	0.1	0.1
SD	0.2	0.4	0.2
最小値	0	0	0
Q1	0.0	0.0	0.0
中央値	0.0	0.0	0.0
Q3	0.0	0.0	0.0
最大値	1	1	1

SD：標準偏差、Q1：第一四分位、Q3：第三四分位、UFH：未分画ヘパリン
投与開始日が index イベントよりも早い場合は index イベントの認められた日を用いて算出した。
要約統計量では、前治療を受けていない被験者の投与期間は 0 日間として算出に用いた。
引用元: 5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/95

2.7.6.5.2.1.8　服薬状況

2.7.6.5.2.1.8.1　服薬期間

実際の服薬期間を表 2.7.6.5-12に示す。安全性解析対象集団において、実際の服薬期間は、約半数の被験者（リバーロキサバン群 50.0%、UFH／ワルファリン群 57.1%）が 3 ヵ月以上、6 ヵ月未満であった。実際の服薬期間の中央値（四分位範囲）は、リバーロキサバン群が 168.5 日間（127.0～363.0）、UFH／ワルファリン群が 167.0 日間（162.0～370.0）であった。実際の服薬期間の平均値は、リバーロキサバン群が 204.7 日間、UFH／ワルファリン群が 213.0 日間であり、両投与群で同程度であった。

表 2.7.6.5-12　実際の服薬期間（安全性解析対象集団）

		リバーロキサバン N=30（100%）	UFH／ワルファリン N=7（100%）
服薬期間（区分）	＜1 週間	1（ 3.3%）	0（ 0.0%）
	1 週間～＜1 ヵ月間	3（ 10.0%）	0（ 0.0%）
	1 ヵ月間～＜3 ヵ月間	1（ 3.3%）	1（ 14.3%）
	3 ヵ月間～＜6 ヵ月間	15（ 50.0%）	4（ 57.1%）
	6 ヵ月間～＜9 ヵ月間	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）
	9 ヵ月間～＜12 ヵ月間	1（ 3.3%）	0（ 0.0%）
	12 ヵ月間～	9（ 30.0%）	2（ 28.6%）
服薬期間（日）	欠測	0	0
	中央値（IQR）	168.5(127.0～363.0)	167.0(162.0～370.0)
	平均値±SD	204.7±126.7	213.0±110.8
	範囲	2～379	89～370

IQR：四分位範囲、SD：標準偏差、UFH：未分画ヘパリン
30 日間を 1 ヵ月とした。
服薬期間（日）の計算は、日付が判明している場合、治験薬投与終了日－初回投与日＋1 とした。
予定投与期間の終了日は、治験実施計画書の許容範囲の上限とする規定に準じて、3 ヵ月は第 98 日、6 ヵ月は第 185 日、12 ヵ月は第 359 日と定義した。
治験薬の投与終了日が不明の場合、補完を行った：治験総括報告書の SAP 補遺を参照。
引用元： 5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.2/10

2.7.6.5.2.1.8.2　服薬コンプライアンス

予定投与スケジュールでの服薬コンプライアンスは、リバーロキサバン群については、実際に使用された錠数を治験薬の初回処方から投与終了日までの期間における予定服薬錠数（中止した場合も含む）で除して算出した。

ITT 解析対象集団において、リバーロキサバン群でのすべての被験者において全服薬コンプライアンスは 80%以上であった。UFH／ワルファリン群では、全服薬コンプライアンスが 80%以上の被験者の割合は 85.7%であった（表 2.7.6.5-13）。最初の 3 週間及び最初の 3 週間後から治験薬投与終了時来院日までの期間毎の服薬コンプライアンスは、いずれの群においても全服薬コンプライアンスと同程度であった。

表 2.7.6.5-13　服薬コンプライアンス（ITT 解析対象集団）

		リバーロキサバン N=30（100%）	UFH／ワルファリン N=7（100%）
全服薬コンプライアンス	50～＜80%	0（　0.0%）	1（　14.3%）
	≧80%	30（　100%）	6（　85.7%）
服薬率：15mg 1日2回投与期間（最初の3週間）	50～＜80%	1（　3.3%）	0（　0.0%）
	≧80%	29（　96.7%）	7（　100%）
服薬率：15mg 1日1回投与期間（最初の3週間後から治験薬投与終了時来院日まで）	欠測	2（　6.7%）	0（　0.0%）
	50～＜80%	0（　0.0%）	1（　14.3%）
	≧80%	28（　93.3%）	6（　85.7%）

ITT：intention-to-treat、UFH：未分画ヘパリン
服薬コンプライアンスは、リバーロキサバン群では実際に使用された錠数を投与期間ごとに治験薬の初回処方から投与終了日までの期間における予定服薬錠数で除して算出した。UFH／ワルファリン群では、初期の UFH 投与期では投与期間が 4 日以上（5 日間のうち 80%以上）、又は 4 日未満で INR が治療域内である場合に服薬コンプライアンスが良好とした。ワルファリン投与期では、39 日間の投与期間のうち 80%以上の期間で 1 回以上 INR を測定している場合に服薬コンプライアンスが良好とした。投与期間には 1 週間の重複期間があった。
服薬コンプライアンスの算出値が 80%未満であった被験者、又は欠測のあった被験者の扱いについては被験者ごとに Validity Review Meeting（VRM）で検討した。被験者 200020002 は投与期間が 3 ヵ月よりも短く、コンプライアンスは 80%未満と算出された。VRM の適格性の確認においては PT-INR 測定時点は予定最終来院日（Day85）を含めて算出されたが、最終投与日の翌日であったために統計解析者のデータベースの解析では含まれなかった。統計解析者によるコンプライアンスの算出では 80%未満であったが、本被験者の PT-INR 測定は投与期間内にプロトコルで予定されていた来院日に実施されたことから治験実施計画書からの逸脱には該当しないことが確認された。したがって、本被験者はすべての解析に含まれた。詳細は Validity Review Report を参照。
誤投与又は部分的に治験薬投与中断があった場合、全服薬率は中止日とみなした日を基に算出したが、投与期間ごとの服薬率は算出しなかった。
引用元：5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.2/22、Table 14.2/25、Table 14.2/28

2.7.6.5.2.1.8.3　PT-INR が目標範囲内に達するまでの期間

UFH／ワルファリン群において、UFH 投与期間中（初期の UFH 投与から投与終了まで）における PT-INR の目標範囲である 1.5～2.5 の達成度を評価した。

PT-INR が目標範囲の下限（PT-INR が 1.5）以上に達するまでの期間及び初期の UFH 投与中止時の PT-INR を表 2.7.6.5-14に示す。PT-INR が目標範囲に達するまでの期間は 4.9 日であった。初期の UFH 投与中止時の PT-INR が 1.5～2.5 であった被験者及び 2.5 以上であった被験者の割合は、それぞれ 71.4%（5/7 例）及び 14.3%（1/7 例）であった。

表 2.7.6.5-14　PT-INR が目標範囲（PT-INR が 1.5）以上に達するまでの期間及び初期の UFH 投与中止時の PT-INR（安全性解析対象集団）

	UFH／ワルファリン N=7（100%）
PT-INR が目標範囲の下限以上（PT-INR≧1.5）に達するまでの期間（無作為割り付けからの日数）	
N	7
欠測	0
平均値	4.9
SD	2.4
最小値	1
Q1	2.0
中央値	6.0
Q3	7.0
最大値	7
初期の UFH 投与中止時の PT-INR	
N	7 （ 100.0%）
初期の UFH 投与時に PT-INR 未測定	1 （ 14.3%）
1.5～2.5	5 （ 71.4%）
＞2.5	1 （ 14.3%）

UFH：未分画ヘパリン、PT-INR：プロトロンビン時間国際標準比、SD：標準偏差、Q1：第一四分位、Q3：第三四分位
値は実測及び推定（すなわち、線形補間）された PT-INR を基にした。
引用元：5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.2/110

2.7.6.5.2.1.8.4　PT-INR が目標範囲内であった期間割合（TTR）

ワルファリン投与期間中に被験者の PT-INR が目標範囲内（1.5～2.5）であった期間割合（TTR）を調整の有無別に表 2.7.6.5-15及び表 2.7.6.5-16に示す。調整 TTR は未調整 TTR から以下の期間を除外したため、より妥当な評価と考えられた。

- 治験責任（分担）医師による意図的な VKA 投与中断期間（CIAC 判定による）、及びワルファリン投与再開後の 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ナトリウム（フォンダパリヌクス）、そのほかのワルファリン〕
- 有効性主要評価項目又は「重大な出血事象」報告後の期間

調整 TTR の評価に関しては、心房細動患者における虚血性脳卒中の発症抑制に関して、偽の PT-INR を用いて検討を行った国内外第Ⅲ相試験（試験 12620 及び 11630）と同様の方法を採用した。

調整 TTR の算出には、最終 PT-INR 観察値を投与 16 日後まで外挿した（上述の除外期間を含めない）。欠測値あるいは補完値がない日は曝露期間には含めるが欠測値としてカウントした。薬剤（ワルファリン又は追加の抗凝固薬）は投与開始日及び終了日当日も服用したと考えた。報告された投与終了日以降に投与期間の範囲とされる期間は含めなかった（投与終了後 2 日目まで投与範囲とみなすなどは行わなかった）。

未調整 TTR は、最初の 1 ヵ月間では 71.429％であり、以降の月平均値は 6 ヵ月目（50.000%）を除いて 80%以上であった。ワルファリン投与期間全体の未調整 TTR は 87.816%であった。

未調整 TTR の解析において、PT-INR が目標範囲外であった期間割合（安全性解析対象集団）は、全 VKA 投与期間で、1.5 未満が 6.830%、2.5 超が 5.354%であった（5.3.5.1.20 PH-37602/ Table 14.2/114、Table 14.2/116）。

表 2.7.6.5-15　PT-INR が目標範囲内（PT-INR が 1.5～2.5）であった期間割合（未調整 TTR、安全性解析対象集団、UFH／ワルファリン群　N＝7）

ワルファリン投与期間	平均 n	UFH／ワルファリン	ワルファリン投与期間	平均 n	UFH／ワルファリン
1 週目	7	59.184%	1 ヵ月目	7	71.429%
2 週目	7	75.510%	2 ヵ月目	7	90.000%
3 週目	7	73.469%	3 ヵ月目	7	91.905%
4 週目	7	77.551%	4 ヵ月目	7	90.000%
			5 ヵ月目	7	82.222%
			6 ヵ月目	7	50.000%
			7 ヵ月目	2	100.000%
			8 ヵ月目	2	96.667%
			9 ヵ月目	2	86.667%
			10 ヵ月目	2	100.000%
			11 ヵ月目	2	100.000%
			12 ヵ月目	2	100.000%
			ワルファリン投与期間全体	7	87.816%

PT-INR：プロトロンビン時間国際標準比、VKA ：ビタミン K 拮抗薬、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未調整 PT-INR を基に目標範囲内であった期間を示した。
引用元：5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.2/112

調整 TTR は、最初の 1 ヵ月間では 71.429%であり、以降の月平均値は 6 ヵ月（29.444%）を除いて 60%以上であった。ワルファリン投与期間全体の調整 TTR は 78.895%であった。

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、1.5 未満が 6.890%、2.5 超が 6.238%であった（5.3.5.1.21 PH-37586/ Table 14.2/122、Table 14.2/124）。

表 2.7.6.5-16　PT-INR が目標範囲内（PT-INR が 1.5～2.5）であった期間割合（調整 TTR、ITT on treatment 解析対象集団、UFH／ワルファリン群　N＝7）

ワルファリン投与期間	平均 n	UFH／ワルファリン	ワルファリン投与期間	平均 n	UFH／ワルファリン
1 週目	7	59.184%	1 ヵ月目	7	71.429%
2 週目	7	75.510%	2 ヵ月目	7	90.000%
3 週目	7	73.469%	3 ヵ月目	7	78.571%
4 週目	7	77.551%	4 ヵ月目	6	90.000%
			5 ヵ月目	6	85.000%
			6 ヵ月目	6	29.444%
			7 ヵ月目	2	100.000%
			8 ヵ月目	2	96.667%
			9 ヵ月目	2	86.667%
			10 ヵ月目	2	100.000%
			11 ヵ月目	2	100.000%
			12 ヵ月目	2	68.333%
			ワルファリン投与期間全体	7	78.895%

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、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：5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.2/120

2.7.6.5.2.2　有効性の結果

2.7.6.5.2.2.1　有効性主要評価項目

本試験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。

本試験では、ITT 解析対象集団における有効性主要評価項目の結果を表 2.7.6.5-17に示す。

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は、リバーロキサバン群及び UFH／ワルファリン群のいずれにおいても認められなかった。

表 2.7.6.5-17　予定投与期間終了までに発現した有効性主要評価項目の発現頻度（ITT 解析対象集団）

	被験者数		発現率		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
有効性主要評価項目						
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

2.7.6.5.2.2.2　有効性の副次的評価項目

2.7.6.5.2.2.2.1　有効性の副次的評価項目

有効性副次的評価項目を以下に示す。

- 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」の評価では、症候性 VTE 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 項目目の治験薬予定投与終了時の「無症候性の血栓像の悪化」では、3 週間目までに症候性 VTE を発現した被験者は評価に含めなかった。3 項目目の「症候性 VTE」は予定投与期間中の発現を評価し、「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。

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」が「改善」であった被験者は、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（表 2.7.6.5-18）。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、ｓCT による 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、ｓCT による 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。

ITT 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」が「改善」であった被験者は、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（表 2.7.6.5-18）。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 14.3%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（3.6%）に認められたが、UFH／ワルファリン群では認められなかった。

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、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。「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 53.6%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 1 例（14.3%）に認められた。症候性 VTE の発現なし及び終了時のスキャン未実施の被験者は、リバーロキサバン群では 2 例に認められたが、UFH／ワルファリン群では該当する被験者はいなかった。

表 2.7.6.5-18　有効性副次的評価項目の結果（ITT for secondary efficacy 解析対象集団及び ITT 解析対象集団）

ITT for secondary efficacy 解析対象集団	リバーロキサバン	UFH／ワルファリン
治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」		
全被験者数	27 (100.0%)	7 (100.0%)
スキャン未実施又は評価不能	0 (0.0%)	0 (0.0%)
評価可能な被験者数	27 (100.0%)	7 (100.0%)
改善（正常化を含む）	26 (96.3%)	7 (100.0%)
正常化	4 (14.8%)	0 (0.0%)
変化なし	0 (0.0%)	0 (0.0%)
悪化	1 (3.7%)	0 (0.0%)
無症候性の血栓像の悪化	1 (3.7%)	0 (0.0%)
症候性 VTE	0 (0.0%)	0 (0.0%)
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	27 (100.0%)	7 (100.0%)
スキャン未実施又は評価不能	0 (0.0%)	0 (0.0%)
評価可能な被験者数	27 (100.0%)	7 (100.0%)
改善（正常化を含む）	27 (100.0%)	6 (85.7%)
正常化	15 (55.6%)	1 (14.3%)
変化なし	0 (0.0%)	0 (0.0%)
悪化	0 (0.0%)	1 (14.3%)
無症候性の血栓像の悪化	0 (0.0%)	1 (14.3%)
3 週目のスキャン以降の症候性 VTE	0 (0.0%)	0 (0.0%)
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	27 (100.0%)	7 (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%)
評価可能な被験者数	27 (100.0%)	7 (100.0%)
なし	27 (100.0%)	6 (85.7%)
あり	0 (0.0%)	1 (14.3%)

表 2.7.6.5-18　有効性副次的評価項目の結果（ITT for secondary efficacy 解析対象集団及び ITT 解析対象集団）（続き）

ITT 解析対象集団	リバーロキサバン	UFH／ワルファリン
治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」		
全被験者数	30 (100.0%)	7 (100.0%)
スキャン未実施又は評価不能	2 (6.7%)	0 (0.0%)
評価可能な被験者数	28 (100.0%)	7 (100.0%)
改善（正常化を含む）	27 (96.4%)	7 (100.0%)
正常化	4 (14.3%)	0 (0.0%)
変化なし	0 (0.0%)	0 (0.0%)
悪化	1 (3.6%)	0 (0.0%)
無症候性の血栓像の悪化	1 (3.6%)	0 (0.0%)
症候性 VTE	0 (0.0%)	0 (0.0%)
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	30 (100.0%)	7 (100.0%)
スキャン未実施又は評価不能	2 (6.7%)	0 (0.0%)
評価可能な被験者数	28 (100.0%)	7 (100.0%)
改善（正常化を含む）	28 (100.0%)	6 (85.7%)
正常化	15 (53.6%)	1 (14.3%)
変化なし	0 (0.0%)	0 (0.0%)
悪化	0 (0.0%)	1 (14.3%)
無症候性の血栓像の悪化	0 (0.0%)	1 (14.3%)
3 週目のスキャン以降の症候性 VTE	0 (0.0%)	0 (0.0%)
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	30 (100.0%)	7 (100.0%)
症候性 VTE の発現なし及び終了時のスキャン未実施の被験者	2 (6.7%)	0 (0.0%)
評価可能な被験者数	28 (100.0%)	7 (100.0%)
なし	28 (100.0%)	6 (85.7%)
あり	0 (0.0%)	1 (14.3%)

UFH：未分画ヘパリン
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」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。
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：5.3.5.1.21 PH-37586/ Table 14.2/139、Table 14.2/140

2.7.6.5.2.2.2.2　有効性の探索的評価項目

探索的評価項目として、症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」〕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 の評価を行った。ITT 解析集団における予定投与期間終了までに発現した探索的評価項目の発現頻度を表 2.7.6.5-19に示す。

予定投与期間終了までの症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」〕又は全死亡の複合エンドポイントの発現は、リバーロキサバン群で 6.7%（2/30 例）に認められ、UFH／ワルファリン群では認められなかった。

総合有用性評価指標-1 は、症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」〕、死亡（PE 又は PE の可能性が否定できない）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 の発現は、リバーロキサバン群で 3.3%（1/30 例）に認められ、UFH／ワルファリン群では認められなかった。

総合有用性評価指標-2 は、症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」〕、死亡（PE、PE の可能性が否定できない又は心血管死）、「重大な出血事象」、STEMI、NSTEMI、虚血性脳卒中、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 の発現は、リバーロキサバン群で 10.0%（3/30 例）に認められ、UFH／ワルファリン群では認められなかった。

表 2.7.6.5-19　予定投与期間終了までに発現した有効性探索的評価項目の発現頻度の比較（ITT解析対象集団）

	被験者数		発現率		UFH／ワルファリン群からの差	
Planned Treatment for Period 01	全体	イベント	推定値	95%信頼区間	推定値	95%信頼区間
症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」〕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%	-	

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：5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.2/89

2.7.6.5.2.2.2.3　有効性副次評価項目の部分集団解析

予定投与期間：

有効性副次評価項目の予定投与期間ごとの部分集団解析において、予定投与期間 12 ヵ月のコホートで両投与群で 1 例ずつ悪化が認められたのを除き、いずれの予定投与期間のコホートにおいてもほとんどすべての被験者で改善が認められた。

人口統計学的及びベースライン特性：

有効性副次的評価項目の人口統計学的及びベースライン特性による部分集団解析の結果を付表 2.7.6.5-3 に示す。

治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」において、リバーロキサバン群の 1 例を除くほとんどすべての被験者で「改善」が認められた。「改善」の認められなかった被験者のカテゴリーは、男性、60 歳以下、BMI 30kg/m^2 以上、体重 90kg 以上、CL_{CR} 80mL/min 以上、無作為割り付け前の UFH／フォンダパリヌクス又はワルファリンによる前治療なし、危険因子なしであった。

治験薬予定投与終了時の「無症候性の血栓像の悪化」は、リバーロキサバン群では認められず、UFH／ワルファリン群の 1 例で「悪化」が認められた。本被験者のカテゴリーは、男性、60 歳以上、BMI 30kg/m^2 未満、体重 90kg 未満、CL_{CR} 80mL/min 以上、無作為割り付け前の UFH／フォンダパリヌクス又はワルファリンによる前治療あり、危険因子なしであった。

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、リバーロキサバン群では認められず、UFH／ワルファリン群の 1 例で発現が認められた。本被験者のカテゴリーは、男性、60 歳以上、BMI 30kg/m^2 未満、体重 90kg 未満、CL_{CR}

80mL/min 以上、無作為割り付け前の UFH／フォンダパリヌクス又はワルファリンによる前治療あり、危険因子なしであった。

2.7.6.5.2.2.3　有効性の結論

- ITT 解析対象集団において、有効性主要評価項目の発現は、リバーロキサバン群及び UFH／ワルファリン群共に認められなかった。

- 有効性副次評価項目の評価で、血栓退縮の改善が認められた。

  - 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」において、「改善」であった被験者は、リバーロキサバン群で 96.3%、UFH／ワルファリン群で 100.0%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 14.8%、0.0%であった。

  - ITT for secondary efficacy 解析対象集団において、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、「改善」であった被験者は、リバーロキサバン群で 100.0%、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%、14.3%であった。

  - ITT for secondary efficacy 解析対象集団において、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、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。ITT 解析対象集団における結果も同様であった。症候性 VTE の発現がなく、症候性 VTE の発現なし／終了時のスキャン未実施の被験者数は、リバーロキサバン群で 2 例であり、UFH／ワルファリン群では認められなかった。

- 有効性探索的評価項目の発現は全体的に少なく、投与群間で大きな相違は認められなかった。

  - 予定投与期間終了までの症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」〕又は全死亡の複合エンドポイントの発現は、ITT 解析対象集団において、リバーロキサバン群で 6.7%に認められ、UFH／ワルファリン群では認められなかった。UFH／ワルファリン群からの差は、6.7%（95%信頼区間: -30.7%～23.2%）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 の発現は、ITT 解析対象集団において、リバーロキサバン群で 1 例（3.3%）に認められ、UFH／ワルファリン群では認められなかった。UFH／ワルファリン群からの差は、3.3%（95%信頼区間: -34.6%～17.2%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 の発現は、ITT 解析対象集団において、リバーロキサバン群で 3 例（10.0%）に認められ、UFH／ワルファリン群では認められなかった。UFH／ワルファリン群からの差は、10.0%（95%信頼区間: -27.0%～26.2%）であった。

概して、予定投与期間の被験者数の内訳、人口統計学的及びベースライン特性は投与群間で同様であった。イベントの発現数が少なかったため、本試験の結果のみから有効性に関する結論を導くことはできなかった。

2.7.6.5.2.3　　安全性の結果

2.7.6.5.2.3.1　　有害事象の要約

有害事象のコード化はすべて MedDRA Version 16.1 に基づいて行った。表 2.7.6.5-20に安全性解析対象集団における有害事象及び治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の要約を示す。本試験における「治験薬投与下」とは、無作為割り付け後から治験薬の投与終了後 2 日目までと定義した。

有害事象の発現頻度はリバーロキサバン群で 90.0%、UFH／ワルファリン群で 100.0%であった。TEAE の発現頻度はリバーロキサバン群で 90.0%、UFH／ワルファリン群で 100.0%であった。治験薬投与終了後 3 日目以降のフォローアップ期間に発現した有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群で 23.3%、UFH／ワルファリン群で 14.3%であった。

出血関連有害事象〔治験責任（分担）医師の報告による〕を除く TEAE の発現頻度は、リバーロキサバン群で 83.3%、UFH／ワルファリン群で 100.0%であった。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 36.7%、UFH／ワルファリン群で 57.1%であった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は UFH／ワルファリン群（57.1%）とリバーロキサバン群（50.0%）で同様であった。

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 の発現頻度は、リバーロキサバン群で 26.7%、UFH／ワルファリン群で 28.6%であり、両投与群で同様であった。

死亡例（CIAC で判定）は 2 例報告され、リバーロキサバン群で 2 例（6.7%）、UFH／ワルファリン群では認められなかった。そのうち治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（心不全にて入院）の転帰として治験薬投与中止後に死亡した被験者が 1 例（3.3%）認められた。

重篤な TEAE の発現頻度はリバーロキサバン群で 13.3%、UFH／ワルファリン群での発現は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群で 16.7%であり、UFH／ワルファリン群での発現はなかった。

表 2.7.6.5-20　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

有害事象	リバーロキサバン N=30 (100%)	UFH／ワルファリン N=7 (100%)
AE	27 (90.0%)	7 (100.0%)
治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した AE	7 (23.3%)	1 (14.3%)
治験薬との因果関係が否定できない AE	15 (50.0%)	4 (57.1%)
治験薬投与終了後 3 日目以降の治験薬との因果関係が否定できない AE	0 (0.0%)	0 (0.0%)
SAE	7 (23.3%)	0 (0.0%)
治験薬投与終了後 3 日目以降の SAE	4 (13.3%)	0 (0.0%)
治験薬との因果関係が否定できない SAE	0 (0.0%)	0 (0.0%)
治験薬投与終了後 3 日目以降の治験薬との因果関係が否定できない SAE	0 (0.0%)	0 (0.0%)
出血関連有害事象[a]	14 (46.7%)	4 (57.1%)
死亡に至った有害事象[b]	2 (6.7%)	0 (0.0%)
治験薬投与下に発現し死亡に至った有害事象	1 (3.3%)	0 (0.0%)
TEAE[b]	27 (90.0%)	7 (100.0%)
TEAE（出血関連有害事象を除く）[a b]	25 (83.3%)	7 (100.0%)
出血関連の TEAE[a b]	11 (36.7%)	4 (57.1%)
治験薬投与下の出血事象（CIAC で判定）	11 (36.7%)	4 (57.1%)
治験薬との因果関係が否定できない TEAE[b]	15 (50.0%)	4 (57.1%)
治験薬との因果関係が否定できない TEAE（出血関連有害事象を除く）[a b]	8 (26.7%)	2 (28.6%)
治験薬との因果関係が否定できない 出血関連の TEAE[b]	9 (30.0%)	2 (28.6%)
重篤な TEAE[b]	4 (13.3%)	0 (0.0%)
重篤な TEAE（出血関連有害事象を除く）[a, b]	4 (13.3%)	0 (0.0%)
重篤な出血関連の TEAE[a b]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE[b]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
治験薬の投与中止に至った AE	5 (16.7%)	0 (0.0%)
治験薬の投与中止に至った出血関連有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)
入院（入院期間の延長）に至った AE	6 (20.0%)	0 (0.0%)

AE：有害事象、SAE：重篤な有害事象、UFH：未分画ヘパリン
a：出血関連有害事象は治験責任（分担）医師による報告に基づく。
b：治験薬投与下の期間は、無作為割り付け後から治験薬投与終了後 2 日目までとした。
引用元：5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.1/1

2.7.6.5.2.3.2　　比較的よく見られる有害事象

2.7.6.5.2.3.2.1　　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

TEAE の発現頻度を MedDRA 基本語別に表 2.7.6.5-21に示す。TEAE が認められた被験者数は、リバーロキサバン群で 27 例（90.0%）、UFH／ワルファリン群で 7 例（100.0%）であった。リバーロキサバン群で発現頻度が高かった TEAE は、鼻咽頭炎（26.7%）、皮下出血（13.3%）、下痢（10.0%）、嘔吐（10.0%）、鼻出血（10.0%）、湿疹（10.0%）であった。UFH／ワルファリン群で発現頻度が高かった TEAE は、皮下出血（57.1%）、アラニンアミノトランスフェ

ラーゼ増加（42.9%）、胃腸炎（28.6%）、鼻咽頭炎（28.6%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（28.6%）であった。

器官別大分類別で発現頻度が高かった TEAE は、リバーロキサバン群では「感染症および寄生虫症」（46.7%）、「皮膚および皮下組織障害」（40.0%）、「胃腸障害」（30.0%）であった。UFH／ワルファリン群では「感染症および寄生虫症」（71.4%）、「皮膚および皮下組織障害」（71.4%）、「胃腸障害」（57.1%）、「臨床検査」（57.1%）であった（5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.1/20）。

表 2.7.6.5-21　TEAE の発現頻度（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＝30（100%）	UFH／ワルファリン N＝7（100%）
全事象	27 （ 90.0%）	7 （100.0%）
心臓障害	2 （ 6.7%）	0 （ 0.0%）
心房細動	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
心不全	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
眼障害	3 （ 10.0%）	1 （ 14.3%）
白内障	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
結膜出血	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
結膜炎	2 （ 6.7%）	1 （ 14.3%）
胃腸障害	9 （ 30.0%）	4 （ 57.1%）
腹部不快感	0 （ 0.0%）	1 （ 14.3%）
腹痛	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
便秘	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
下痢	3 （ 10.0%）	2 （ 28.6%）
胃食道逆流性疾患	2 （ 6.7%）	0 （ 0.0%）
歯肉出血	1 （ 3.3%）	1 （ 14.3%）
血便排泄	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
痔出血	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
口の感覚鈍麻	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
悪心	2 （ 6.7%）	1 （ 14.3%）
口内炎	0 （ 0.0%）	1 （ 14.3%）
嘔吐	3 （ 10.0%）	0 （ 0.0%）
一般・全身障害および投与部位の状態	3 （ 10.0%）	2 （ 28.6%）
胸部不快感	0 （ 0.0%）	1 （ 14.3%）
顔面浮腫	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
局所腫脹	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
倦怠感	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
末梢性浮腫	1 （ 3.3%）	1 （ 14.3%）
発熱	0 （ 0.0%）	1 （ 14.3%）
肝胆道系障害	2 （ 6.7%）	0 （ 0.0%）
肝機能異常	2 （ 6.7%）	0 （ 0.0%）
免疫系障害	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
季節性アレルギー	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
感染症および寄生虫症	14 （ 46.7%）	5 （ 71.4%）
頚部膿瘍	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
蜂巣炎	2 （ 6.7%）	0 （ 0.0%）
膀胱炎	2 （ 6.7%）	0 （ 0.0%）
胃腸炎	0 （ 0.0%）	2 （ 28.6%）
帯状疱疹	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
鼻咽頭炎	8 （ 26.7%）	2 （ 28.6%）
口腔ヘルペス	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
外耳炎	0 （ 0.0%）	1 （ 14.3%）
咽頭炎	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
肺炎	2 （ 6.7%）	0 （ 0.0%）
足部白癬	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
尿路感染	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）

表 2.7.6.5-21　TEAE の発現頻度（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＝30（100%）	UFH／ワルファリン N＝7（100%）
傷害、中毒および処置合併症	4 (13.3%)	1 (14.3%)
眼部化学熱傷	1 (3.3%)	0 (0.0%)
放射線皮膚損傷	1 (3.3%)	0 (0.0%)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0%)	1 (14.3%)
皮下血腫	2 (6.7%)	0 (0.0%)
創傷出血	1 (3.3%)	0 (0.0%)
臨床検査	5 (16.7%)	4 (57.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	3 (42.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	2 (28.6%)
血中ビリルビン増加	1 (3.3%)	0 (0.0%)
血中カルシウム減少	1 (3.3%)	0 (0.0%)
血中コレステロール増加	0 (0.0%)	1 (14.3%)
尿中血陽性	1 (3.3%)	0 (0.0%)
肝機能検査異常	2 (6.7%)	0 (0.0%)
便潜血陽性	1 (3.3%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	3 (10.0%)	0 (0.0%)
食欲減退	1 (3.3%)	0 (0.0%)
脱水	1 (3.3%)	0 (0.0%)
痛風	1 (3.3%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (6.7%)	3 (42.9%)
関節痛	1 (3.3%)	0 (0.0%)
筋痙縮	0 (0.0%)	1 (14.3%)
筋骨格硬直	1 (3.3%)	0 (0.0%)
骨粗鬆症	1 (3.3%)	1 (14.3%)
仙腸骨炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)
滑液嚢腫	0 (0.0%)	1 (14.3%)
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）	1 (3.3%)	0 (0.0%)
下咽頭癌	1 (3.3%)	0 (0.0%)
神経系障害	4 (13.3%)	1 (14.3%)
浮動性めまい	2 (6.7%)	1 (14.3%)
頭痛	2 (6.7%)	0 (0.0%)
感覚鈍麻	0 (0.0%)	1 (14.3%)
坐骨神経痛	1 (3.3%)	0 (0.0%)
感覚障害	1 (3.3%)	0 (0.0%)
傾眠	1 (3.3%)	0 (0.0%)
精神障害	2 (6.7%)	0 (0.0%)
譫妄	1 (3.3%)	0 (0.0%)
不眠症	1 (3.3%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.5-21　TEAE の発現頻度（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＝30（100%）	UFH／ワルファリン N＝7（100%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 （ 23.3%）	2 （ 28.6%）
咳嗽	0 （ 0.0%）	1 （ 14.3%）
鼻出血	3 （ 10.0%）	0 （ 0.0%）
喀血	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
しゃっくり	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
喉頭痛	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
鼻閉	0 （ 0.0%）	1 （ 14.3%）
上気道の炎症	2 （ 6.7%）	0 （ 0.0%）
皮膚および皮下組織障害	12 （ 40.0%）	5 （ 71.4%）
皮膚炎	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
接触性皮膚炎	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
薬疹	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
湿疹	3 （ 10.0%）	1 （ 14.3%）
皮下出血	4 （ 13.3%）	4 （ 57.1%）
点状出血	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
そう痒症	2 （ 6.7%）	0 （ 0.0%）
全身性そう痒症	0 （ 0.0%）	1 （ 14.3%）
発疹	2 （ 6.7%）	0 （ 0.0%）

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、UFH：未分画ヘパリン
MedDRA version 16.1
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。発現頻度は、各投与群の被験者数を分母にして、事象について器官別大分類及び基本語ごとに算出した。
治験薬投与下は無作為割り付け後から治験薬投与終了後 2 日目までとした。
引用元：5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.1/20

2.7.6.5.2.3.2.2　治験薬との因果関係が否定できない TEAE

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度を MedDRA 基本語別に表 2.7.6.5-22に示す。治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者数は、リバーロキサバン群 15 例（50.0%）、UFH／ワルファリン群 4 例（57.1%）であった。

リバーロキサバン群で発現頻度が高かった治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、皮下出血（13.3%）、肝機能異常（6.7%）、鼻出血（6.7%）であった。UFH／ワルファリン群で発現頻度が高かった治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（28.6%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（28.6%）、皮下出血（28.6%）であった。

器官別大分類別で発現頻度が高かったのは、リバーロキサバン群では「皮膚および皮下組織障害」（20.0%）、「胃腸障害」（13.3%）、「臨床検査」（10.0%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（10.0%）であった。UFH／ワルファリン群では「胃腸障害」（28.6%）、「臨床検査」（28.6%）、「皮膚および皮下組織障害」（28.6%）であった（5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.1/28）。

表 2.7.6.5-22　治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度（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＝30（100%）	UFH／ワルファリン N＝7（100%）
全事象	15 （ 50.0%）	4 （ 57.1%）
眼障害	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
結膜炎	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
胃腸障害	4 （ 13.3%）	2 （ 28.6%）
便秘	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
下痢	0 （ 0.0%）	1 （ 14.3%）
歯肉出血	0 （ 0.0%）	1 （ 14.3%）
血便排泄	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
痔出血	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
口の感覚鈍麻	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
一般・全身障害および投与部位の状態	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
末梢性浮腫	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
肝胆道系障害	2 （ 6.7%）	0 （ 0.0%）
肝機能異常	2 （ 6.7%）	0 （ 0.0%）
傷害、中毒および処置合併症	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
皮下血腫	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
臨床検査	3 （ 10.0%）	2 （ 28.6%）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 （ 0.0%）	2 （ 28.6%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 （ 0.0%）	2 （ 28.6%）
血中ビリルビン増加	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
尿中血陽性	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
肝機能検査異常	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 （ 10.0%）	0 （ 0.0%）
鼻出血	2 （ 6.7%）	0 （ 0.0%）
喀血	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
皮膚および皮下組織障害	6 （ 20.0%）	2 （ 28.6%）
薬疹	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
皮下出血	4 （ 13.3%）	2 （ 28.6%）
点状出血	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、UFH：未分画ヘパリン
MedDRA version 16.1
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。発現頻度は、各投与群の被験者数を分母にして、事象について器官別大分類及び基本語ごとに算出した。
治験薬投与下は無作為割り付け後から治験薬投与終了後 2 日目までとした。
引用元：5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.1/28

2.7.6.5.2.3.2.3　　治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した有害事象

治験薬投与終了後 3 日目以降に有害事象を発現した被験者数は、リバーロキサバン群 7 例（23.3％）、UFH／ワルファリン群 1 例（14.3％）であった（5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.1/35）。リバーロキサバン群で発現した有害事象は、心房細動、複視、胃腸出血、カテーテル留置部位血腫、足部白癬、血中アルカリホスファターゼ増加、γ－グルタミルトランスフェ

ラーゼ増加、頚部痛、浮動性めまい、虚血性脳卒中、鼻出血、胸水、皮下出血、出血性ショックで、各 1 例に認められた。UFH／ワルファリン群で発現した有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加で、各 1 例に認められた。

2.7.6.5.2.3.3　有害事象の部分集団解析

有害事象の要約について、性別、年齢グループ、予定投与期間に関して部分集団解析を行った。

TEAE 又は出血関連有害事象を除く TEAE に関して、性別、2 つの年齢グループ（60 歳未満と 60 歳以上）間の発現頻度について顕著な差は認められず、いずれの部分集団における結果も全体の結果と同様であった（5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.1/3、Table 14.3.1/ 5）。

予定投与期間が 3 ヵ月、6 ヵ月、12 ヵ月の各コホート間において、UFH／ワルファリン群では TEAE 及び出血関連有害事象〔治験責任（分担）医師の報告〕を除く TEAE の発現頻度はいずれも 100%であった。リバーロキサバン群では 3 ヵ月のコホートにおいて、TEAE 及び出血関連有害事象を除く TEAE の発現頻度が、それぞれ 50.0%及び 25.0%であった。6 ヵ月及び 12 ヵ月のコホートでは両投与群間で同程度であった（5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.1/2）。

2.7.6.5.2.3.4　死亡

死因は CIAC によって判定された。

安全性解析対象集団において、リバーロキサバン群の 2 例（被験者番号：200020003 及び被験者番号：200210001）で死亡が報告された。

被験者番号：200020003（76 歳、男性）：リバーロキサバンの投与を開始し、第 2 日に肝機能異常（ALT 値；ベースライン：55U/L、第 2 日：305U/L）により治験薬の投与を中止し、市販薬のワルファリン及び UFH に切り替えた。第 5 日に消化管出血が認められた。市販薬のワルファリン及び UFH の投与は継続した。第 10 日に出血性ショックにより死亡した。本事象は、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

被験者番号：200210001（79 歳、男性）：リバーロキサバンの投与を開始し、第 124 日に発熱及び食欲不振のために入院し、心不全、肺炎及び胸水と診断された。第 127 日に治験薬の投与を中止した。第 154 日に本被験者は心不全により死亡した。本事象は治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

死亡例に関する詳細情報は付表 2.7.6.5-2 に示す。

2.7.6.5.2.3.5　重篤な有害事象

2.7.6.5.2.3.5.1　重篤な TEAE

重篤な TEAE を表 2.7.6.5-23に示す。

重篤な TEAE の発現頻度は、リバーロキサバン群で 13.3%、UFH／ワルファリン群では認められなかった。

表 2.7.6.5-23　重篤な TEAE の発現頻度（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＝30（100%）	UFH／ワルファリン N＝7（100%）
全事象	4 （ 13.3%）	0 （ 0.0%）
心臓障害	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
心不全	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
感染症および寄生虫症	3 （ 10.0%）	0 （ 0.0%）
蜂巣炎	2 （ 6.7%）	0 （ 0.0%）
肺炎	1 （ 3.3%）	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）	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
下咽頭癌	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、UFH：未分画ヘパリン
MedDRA version 16.1
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。発現頻度は、各投与群の被験者数を分母にして、事象について器官別大分類及び基本語ごとに算出した。
治験薬投与下は無作為割り付け後から治験薬投与終了後 2 日目までとした。
引用元：5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.1/24

治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の発現は両投与群共に認められなかった（5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.1/30）。

2.7.6.5.2.3.5.2　治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した重篤な有害事象

治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した重篤な有害事象の発現例数は、リバーロキサバン群では 4 例（13.3%）で、UFH／ワルファリン群では認められなかった（5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.1/37）。リバーロキサバン群で発現した重篤な有害事象は、心房細動、胃腸出血、虚血性脳卒中、胸水、出血性ショックで、各 1 例に認められた。

2.7.6.5.2.3.6　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者数は、リバーロキサバン群で 5 例（16.7%）であり、UFH／ワルファリン群では有害事象によって治験薬投与を中止した被験者は認められなかった（表 2.7.6.5-24）。リバーロキサバン群において器官別大分類別で 2 例以上に発現した有害事象は「肝胆道系障害」であった。

表 2.7.6.5-24　治験薬の投与中止に至った有害事象（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＝30（100%）	UFH／ワルファリン N＝7（100%）
全事象	5 （ 16.7%）	0 （ 0.0%）
心臓障害	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
心不全	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
一般・全身障害および投与部位の状態	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
末梢性浮腫	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
肝胆道系障害	2 （ 6.7%）	0 （ 0.0%）
肝機能異常	2 （ 6.7%）	0 （ 0.0%）
感染症および寄生虫症	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
肺炎	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
皮膚および皮下組織障害	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）
薬疹	1 （ 3.3%）	0 （ 0.0%）

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、UFH：未分画ヘパリン
引用元：5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.1/69

2.7.6.5.2.3.7　出血事象

出血事象の「治験薬投与下で発現した」とする期間の定義は、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。出血事象（疑い）は有害事象又は重篤な有害事象として報告され、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。

2.7.6.5.2.3.7.1　安全性主要評価項目

本試験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。

安全性解析対象集団において、治験薬投与下での安全性主要評価項目の発現の要約を表2.7.6.5-25に示す。安全性主要評価項目の発現頻度は、リバーロキサバン群 3.3%（1/30 例）であり、UFH／ワルファリン群では認められなかった。UFH／ワルファリン群からの差は、3.3%（95%信頼区間：-34.0%～17.2%）。「重大な出血事象」は両群共に認められなかった。「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 3.3%（1/30 例）であり、UFH／ワルファリン群では認められなかった。UFH／ワルファリン群からの差は、3.3%（95%信頼区間：-34.0%～17.2%）。

表 2.7.6.5-25 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（安全性解析対象集団）

Actual Treatment for Period 01	被験者数 全体	イベント	発現頻度 推定値	95%信頼区間	UFH／ワルファリン群からの差 推定値	95%信頼区間
安全性主要評価項目						
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%	-	
重大な出血事象						
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%	-	
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	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%	-	

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：5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.1/180

2.7.6.5.2.3.7.2 重大な出血事象

「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」から構成された。

安全性対象集団において、治験薬投与下の「重大な出血事象」の発現は両投与群共に認められなかった（5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.1/105）。

2.7.6.5.2.3.7.3 重大ではないが臨床的に問題となる出血事象

治験薬投与下の「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は、リバーロキサバン群で 1 例（被験者番号：200270001）に認められ、出血部位は皮膚（注射部位以外）であった（5.3.5.1.21 PH-37586/Table14.3.2/7、表 2.7.6.5-26）。本被験者は、74 歳の女性で、体重 62.6kg、BMI 27.3kg/m^2 であった。治験薬投与の第 23 日に皮膚（注射部位以外）の出血事象を発現した。本事象は、重篤ではなく、治験薬との因果関係ありと判断された。治験薬の変更はなく、第 60 日に回復した。

2.7.6.5.2.3.7.4 致死的出血

リバーロキサバン群に 1 例（被験者番号：200020003、出血性ショック）で出血性ショックが認められた（2.7.6.5.2.3.4参照）。治験薬投与下に致死的出血と判定された出血事象は両投与群共に認められなかった。

本被験者（被験者番号：200020003）は 76 歳の男性であり、体重 63.5kg、BMI 24.1kg/m^2 であった。リバーロキサバンの投与開始の第 2 日に肝機能異常（ALT 値；ベースライン：55U/L、第 2 日：305U/L）により治験薬の投与を中止し、市販薬のワルファリン及び UFH に切り替えた。第 5 日に消化管出血が認められた。市販薬のワルファリン及び UFH の投与は継続した。第 10 日

に出血性ショックにより死亡した。本事象は、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係はないと判断された

2.7.6.5.2.3.7.5　　すべての出血事象

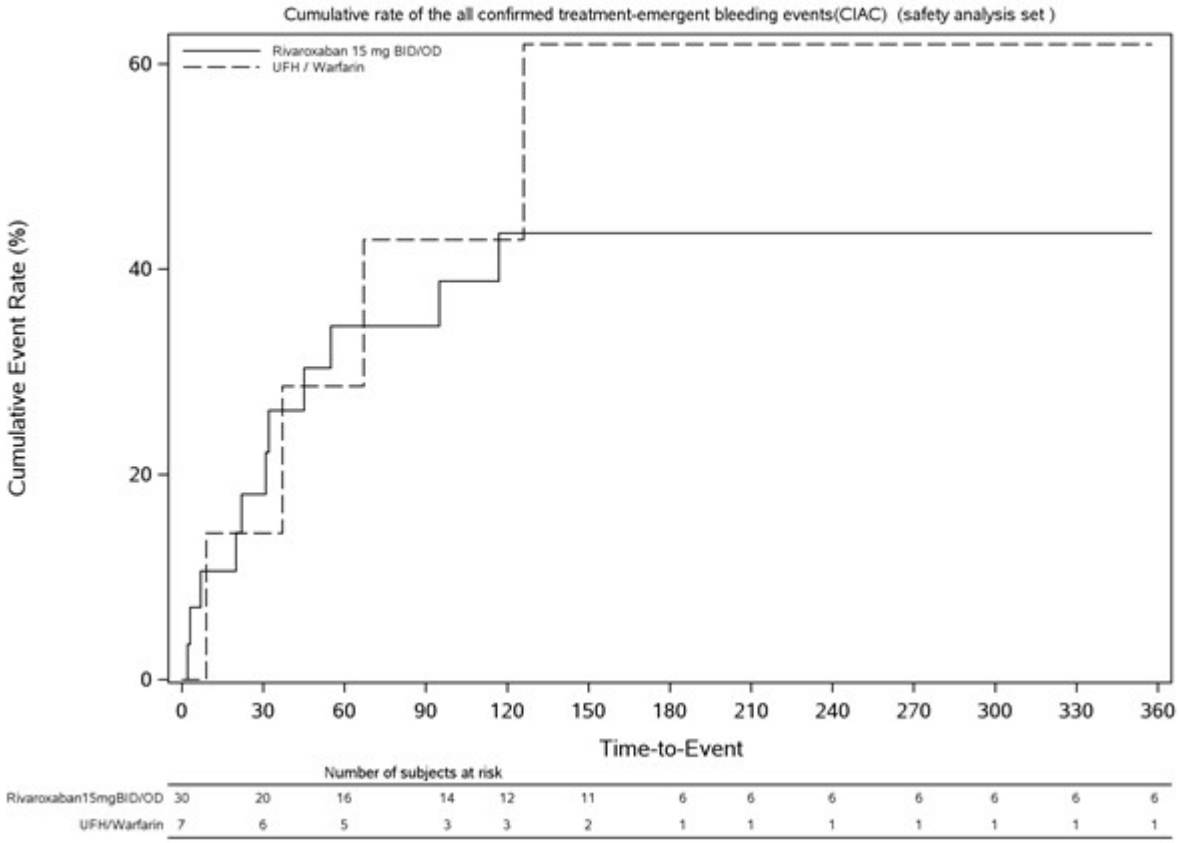
CIAC で判定されたすべての出血事象を表 2.7.6.5-26に示す。すべての出血事象の発現頻度は、リバーロキサバン群で 36.7%、UFH／ワルファリン群で 57.1%であった。

表 2.7.6.5-26　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）

	リバーロキサバン N＝30（100%）	UFH／ワルファリン 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%）

UFH：未分画ヘパリン
引用元：5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.1/132

Kaplan-Meier 法による、すべての出血事象の累積発現率を図 2.7.6.5-3に示す。



引用元：5.3.5.1.21 PH-37586/Figure 14.3.1/25

図 2.7.6.5-3　Kaplan-Meier 法による治験薬投与下で発現した「すべての出血事象」の累積発現率（安全性解析対象集団）

2.7.6.5.2.3.7.6　　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」のいずれの基準にも合致しない臨床的な明らかな出血は CIAC により「軽微な出血事象」に分類された。

治験薬投与下における「軽微な出血事象」の発現頻度はリバーロキサバン群で 36.7%、UFH／ワルファリン群で 57.1%であった（表 2.7.6.5-26）。両投与群で発現頻度が高い出血部位は皮膚（注射部位以外）（リバーロキサバン群：23.3%、UFH／ワルファリン群：57.1%）であった。

2.7.6.5.2.3.7.7　　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は、リバーロキサバン群で 11 例（36.7%）、UFH／ワルファリン群で 4 例（57.1%）に認められた（5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.1/41）。器官別大分類で両投与群共に最も多かった事象は「皮膚および皮下組織障害」であり、リバーロキサバン群 16.7%、UFH／ワルファリン群 57.1%であった。

2.7.6.5.2.3.8　　心血管事象

CIAC によって心血管事象（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）の判定が盲検下で行なわれた。この項においては特に明記しない限り、心血管事象は CIAC により判定された事象を指す。「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の投与終了後 2 日目から 30 日目までに発現した事象とした。

「投与中」に心血管事象の発現は両投与群共に認められなかった（5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.1/174）。

「投与終了後」にリバーロキサバン群の 1 例（被験者番号：200210001）に心不全が認められ、本被験者は心不全により死亡した（5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.1/176）。

死亡した被験者に関する叙述は付表 2.7.6.5-2 に示す。

2.7.6.5.2.3.9　　肝臓安全性

2.7.6.5.2.3.9.1　　肝臓関連臨床検査値異常

表 2.7.6.5-27に、ベースライン後のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリホスファターゼ（ALP）、総ビリルビン、直接ビリルビン、γ-グルタミルトランスペプチターゼ（GGT）、乳酸脱水素酵素（LDH）の各臨床検査値異常の発現頻度を表 2.7.6.5.-28 に示す。ベースライン後の期間は、無作為割り付けからそれぞれの被験者の最終観察日までとした。

全体的に、ベースライン後の肝臓関連の臨床検査値異常の発現頻度は、UFH／ワルファリン群に比べてリバーロキサバン群の方が高かった。

表 2.7.6.5-27 ベースライン後の臨床検査値異常の発現頻度（治験実施医療機関測定、安全性解析対象集団）

検査項目 臨床検査値異常の基準	リバーロキサバン (N=30)	UFH／ワルファリン (N=7)
ALP(U/L)		
Result > 1.5 ULN	3/30 (10.0%)	0/7 (0.0%)
Result > 2 ULN	2/30 (6.7%)	0/7 (0.0%)
Result > 3 ULN	1/30 (3.3%)	0/7 (0.0%)
直接ビリルビン(mg/dL)		
Result > 1.5 ULN	1/30 (3.3%)	0/7 (0.0%)
Result > 2 ULN	1/30 (3.3%)	0/7 (0.0%)
総ビリルビン(mg/dL)		
Result > 1.5 ULN	1/30 (3.3%)	0/7 (0.0%)
GGT(U/L)		
Result > 1.5 ULN	6/30 (20.0%)	1/7 (14.3%)
Result > 2 ULN	6/30 (20.0%)	0/7 (0.0%)
Result > 3 ULN	4/30 (13.3%)	0/7 (0.0%)
Result > 5 ULN	1/30 (3.3%)	0/7 (0.0%)
Result > 8 ULN	1/30 (3.3%)	0/7 (0.0%)
LDH(U/L)		
Result > 1.5 ULN	3/30 (10.0%)	1/7 (14.3%)
Result > 2 ULN	1/30 (3.3%)	0/7 (0.0%)
AST(U/L)		
Result > 1.5 ULN	6/30 (20.0%)	2/7 (28.6%)
Result > 2 ULN	3/30 (10.0%)	2/7 (28.6%)
Result > 3 ULN	2/30 (6.7%)	1/7 (14.3%)
Result > 5 ULN	1/30 (3.3%)	0/7 (0.0%)
Result > 8 ULN	1/30 (3.3%)	0/7 (0.0%)
Result > 10 ULN	1/30 (3.3%)	0/7 (0.0%)
ALT(U/L)		
Result > 1.5 ULN	7/30 (23.3%)	3/7 (42.9%)
Result > 2 ULN	5/30 (16.7%)	2/7 (28.6%)
Result > 3 ULN	4/30 (13.3%)	1/7 (14.3%)
Result > 5 ULN	1/30 (3.3%)	0/7 (0.0%)

UFH：未分画ヘパリン、ULN：基準値上限、ALP：アルカリホスファターゼ、GGT：γ-グルタミルトランスペプチターゼ、LDH： 乳酸脱水素酵素、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ

ベースライン後の期間は、無作為割り付けから各被験者での最終観察日までとした。

発現頻度は、事象を発現した被験者数を、ベースライン後の測定値を有する被験者数で割ることで算出した。

引用元：5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.4/36

2.7.6.5.2.3.9.2 ALTが基準値上限の3倍かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍を超える被験者

基準値上限の3倍を超えるALTかつ基準値上限の2倍を超える総ビリルビン、基準値上限の3倍を超えるASTかつ基準値上限の2倍を超える総ビリルビン、基準値上限の3倍を超えるALTかつ基準値上限の2倍を超える総ビリルビンかつ直接ビリルビン／総ビリルビン≧50%、及び基準値上限の3倍を超えるASTかつ基準値上限の2倍を超える総ビリルビンかつ直接ビリルビン/総ビリルビン≧50％（中央測定による）の同時発現は、両投与群共に認められなかった（5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.4/37）。

2.7.6.5.2.3.9.3 肝臓関連有害事象

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。肝障害SMQによる肝臓関連有害事象の発現頻度を表 2.7.6.5-28に示す。

肝臓関連有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群で20.0%（6/30例）、UFH／ワルファリン群で42.9%（3/7例）であった。これらの事象の大部分は臨床検査値であり、器官別大分類の「臨床検査」の発現頻度は、リバーロキサバン群で13.3%（4/30例）、UFH／ワルファリン群で42.9%（3/7例）であった。これらの臨床検査に関する有害事象のうち発現頻度が高かったのは、リバーロキサバン群では肝機能検査異常6.7%（2/30例）であり、UFH／ワルファリン群ではアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加42.9%（3/7例）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加28.6%（2/7例）であった。

肝臓関連の重篤な有害事象の発現は両投与群共に認められなかった（5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.1/67）。

表 2.7.6.5-28 肝臓関連有害事象の発現頻度（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=30 (100%)	UFH／ワルファリン N=7 (100%)
全事象	6 (20.0%)	3 (42.9%)
肝胆道系障害	2 (6.7%)	0 (0.0%)
肝機能異常	2 (6.7%)	0 (0.0%)
臨床検査	4 (13.3%)	3 (42.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	3 (42.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	2 (28.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (3.3%)	0 (0.0%)
血中ビリルビン増加	1 (3.3%)	0 (0.0%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (3.3%)	1 (14.3%)
肝機能検査異常	2 (6.7%)	0 (0.0%)

UFH：未分画ヘパリン
MedDRA version 16.1
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。
肝臓関連の有害事象は SMQ（MedDRA 標準検索式）を基に抽出した。
引用元：5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.1/65

2.7.6.5.2.3.10 そのほかの臨床検査値の評価

本試験では肝臓関連の臨床検査値（AST、ALT、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン、GGT、LDH）に着目し、そのほかの臨床検査値のモニタリングは実施しなかった。

2.7.6.5.2.3.11 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連するほかの観察項目

SAP に準じて、バイタルサイン及び心電図の記述統計量を算出した（5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.5/1 to Table 14.3.5/8 and Table 14.3.5/9 to Table 14.3.5/14）。

2.7.6.5.2.3.12 安全性の結論

リバーロキサバン群における安全性は UFH／ワルファリン群と類似していた。安全性に関する結果の要約は以下のとおりである。

- TEAE の発現頻度は、リバーロキサバン群 90.0%、UFH／ワルファリン群 100%であった。
- 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は、リバーロキサバン群 50.0（15/30 例）、UFH／ワルファリン群 57.1%（4/7 例）であった。
- 死亡は、安全性解析対象集団において、リバーロキサバン群で 2 例（出血性ショック及び心不全）に認められた。いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。
  - 第 2 日に肝機能異常（ALT 値；ベースライン：55U/L、第 2 日：305U/L）により治験薬の投与を中止し、市販薬のワルファリン及び UFH に切り替えた。第 5 日に消化管出血が認

められた。市販薬のワルファリン及び UFH の投与は継続した。第 10 日に出血性ショックにより死亡した。

- 第 124 日に心不全、肺炎及び胸水のため他院に入院し、第 127 日に治験薬の投与を中止した。第 154 日に本被験者は心不全により死亡した。

- 重篤な有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群 23.3%(7/30 例)であり、UFH／ワルファリン群では認められなかった。治験薬と因果関係のある重篤な有害事象は認められなかった。

- 治験薬投与下で初回に発現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）の発現頻度は、リバーロキサバン群 3.3%（1/30 例）であり、UFH／ワルファリン群では認められなかった。UFH／ワルファリン群との差は、3.3%（95%信頼区間：-34.0%～17.2%）であった。「重大な出血事象」の発現は、リバーロキサバン群及び UFH／ワルファリン群共に認められず、UFH／ワルファリン群との差は、0.0%（95%信頼区間：-25.0%～6.2%）であった。「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 3.3%（1/30 例）であり、UFH／ワルファリン群では認められなかった。UFH／ワルファリン群との差は、3.3%（95%信頼区間：-34.0%~17.2%）であった。リバーロキサバン群の 1 例で認められた「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の出血部位は皮膚（注射部位以外）であった。
- 治験薬投与下で発現した「すべての出血事象」の発現頻度は、リバーロキサバン群で 36.7%（11/30 例）、UFH／ワルファリン群で 57.1%（4/7 例）であった。
- 「投与中」に心血管事象の発現は両投与群共に認められなかった。
- 基準値上限の 3 倍を超える ALT 上昇は 5 例に認められ、その内訳は、リバーロキサバン群 13.3%（4/30 例）、UFH／ワルファリン群 14.3%（1/7 例）であった。肝臓関連有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群で 20.0%（6/30 例）、UFH／ワルファリン群で 42.9%（3/7 例）であった。基準値上限の 3 倍を超える ALT かつ基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン、基準値上限の 3 倍を超える AST かつ基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン、基準値上限の 3 倍を超える ALT かつ基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビンかつ直接ビリルビン／総ビリルビン≧50%、及び基準値上限の 3 倍を超える AST かつ基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビンかつ直接ビリルビン/総ビリルビン≧50%（中央測定による）の同時発現は、いずれの投与群でも認められなかった。

2.7.6.5.3　　結論

症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 患者において、リバーロキサバン固定用量での単剤療法（最初の 3 週間は 15mg 1 日 2 回、続いて 15mg 1 日 1 回経口投与）は、DVT の治療並びに DVT 又は PE の発症及び再発の予防において良好な忍容性を示した。有効性イベントの発現は少なかった。ほぼすべての被験者において、血栓退縮効果の改善が認められた

2.7.6.5　　付表

付表 2.7.6.5- 1　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の発現頻度（試験 15960、安全性解析対象集団） 2

付表 2.7.6.5- 2　重篤な有害事象の叙述（試験 15960、無作為割り付け例） 7

付表 2.7.6.5- 3　有効性副次評価項目の人口統計学的及びベースライン特性による部分集団解析（試験 15960、ITT 解析対象集団） 45

付表 2.7.6.5- 1　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の発現頻度（試験 15960、安全性解析対象集団）

	All adverse events				All drug-related adverse events			
Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Rivaroxaban 10 mg BID /15 mg OD N=0 (100%)	Rivaroxaban 15 mg BID /OD N=30 (100%)	Rivaroxaban Total N=30 (100%)	UFH / Warfarin N=7 (100%)	Rivaroxaban 10 mg BID /15 mg OD N=0 (100%)	Rivaroxaban 15 mg BID /OD N=30 (100%)	Rivaroxaban Total N=30 (100%)	UFH / Warfarin N=7 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event	0	27 (90.0%)	27 (90.0%)	7 (100.0%)	0	15 (50.0%)	15 (50.0%)	4 (57.1%)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	0	0	0	0	0
Atrial fibrillation (心房細動)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Cardiac failure (心不全)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Eye disorders (眼障害)	0	4 (13.3%)	4 (13.3%)	1 (14.3%)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0
Cataract (白内障)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Conjunctival haemorrhage (結膜出血)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Conjunctivitis (結膜炎)	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	1 (14.3%)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0
Diplopia (複視)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	0	10 (33.3%)	10 (33.3%)	4 (57.1%)	0	4 (13.3%)	4 (13.3%)	2 (28.6%)
Abdominal discomfort (腹部不快感)	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	0
Abdominal pain (腹痛)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Constipation (便秘)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0
Diarrhoea (下痢)	0	3 (10.0%)	3 (10.0%)	2 (28.6%)	0	0	0	1 (14.3%)
Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	0	0	0	0	0
Gingival bleeding (歯肉出血)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	1 (14.3%)
Haematochezia (血便排泄)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0
Haemorrhoidal haemorrhage (痔出血)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0
Hypoaesthesia oral (口の感覚鈍麻)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0
Nausea (悪心)	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
Stomatitis (口内炎)	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	0
Vomiting (嘔吐)	0	3 (10.0%)	3 (10.0%)	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.5- 1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の発現頻度（試験 15960、安全性解析対象集団）（続き）

	All adverse events				All drug-related adverse events			
Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Rivaroxaban 10 mg BID /15 mg OD N=0 (100%)	Rivaroxaban 15 mg BID /OD N=30 (100%)	Rivaroxaban Total N=30 (100%)	UFH / Warfarin N=7 (100%)	Rivaroxaban 10 mg BID /15 mg OD N=0 (100%)	Rivaroxaban 15 mg BID /OD N=30 (100%)	Rivaroxaban Total N=30 (100%)	UFH / Warfarin N=7 (100%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	0	4 (13.3%)	4 (13.3%)	2 (28.6%)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0
Catheter site haematoma（カテーテル留置部位血腫）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Chest discomfort（胸部不快感）	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	0
Face oedema（顔面浮腫）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Local swelling（局所腫脹）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Malaise（倦怠感）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Oedema peripheral（末梢性浮腫）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (14.3%)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0
Pyrexia（発熱）	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	0	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	0
Hepatic function abnormal（肝機能異常）	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	0	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	0
Immune system disorders（免疫系障害）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Seasonal allergy（季節性アレルギー）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	0	14 (46.7%)	14 (46.7%)	5 (71.4%)	0	0	0	0
Abscess neck（頚部膿瘍）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Cellulitis（蜂巣炎）	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	0	0	0	0	0
Cystitis（膀胱炎）	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	0	0	0	0	0
Gastroenteritis（胃腸炎）	0	0	0	2 (28.6%)	0	0	0	0
Herpes zoster（帯状疱疹）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	0	8 (26.7%)	8 (26.7%)	2 (28.6%)	0	0	0	0
Oral herpes（口腔ヘルペス）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Otitis externa（外耳炎）	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	0
Pharyngitis（咽頭炎）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Pneumonia（肺炎）	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	0	0	0	0	0
Tinea pedis（足部白癬）	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	0	0	0	0	0
Urinary tract infection（尿路感染）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.5- 1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の発現頻度（試験 15960、安全性解析対象集団）（続き）

	All adverse events				All drug-related adverse events			
Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Rivaroxaban 10 mg BID /15 mg OD N=0 (100%)	Rivaroxaban 15 mg BID /OD N=30 (100%)	Rivaroxaban Total N=30 (100%)	UFH / Warfarin N=7 (100%)	Rivaroxaban 10 mg BID /15 mg OD N=0 (100%)	Rivaroxaban 15 mg BID /OD N=30 (100%)	Rivaroxaban Total N=30 (100%)	UFH / Warfarin N=7 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	0	4 (13.3%)	4 (13.3%)	1 (14.3%)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0
Chemical burns of eye（眼部化学熱傷）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Radiation skin injury（放射線皮膚損傷）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Spinal compression fracture（脊椎圧迫骨折）	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	0
Subcutaneous haematoma（皮下血腫）	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0
Wound haemorrhage（創傷出血）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Investigations（臨床検査）	0	5 (16.7%)	5 (16.7%)	4 (57.1%)	0	3 (10.0%)	3 (10.0%)	2 (28.6%)
Alanine aminotransferase increased（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）	0	0	0	3 (42.9%)	0	0	0	2 (28.6%)
Aspartate aminotransferase increased（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）	0	0	0	2 (28.6%)	0	0	0	2 (28.6%)
Blood alkaline phosphatase increased（血中アルカリホスファターゼ増加）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Blood bilirubin increased（血中ビリルビン増加）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0
Blood calcium decreased（血中カルシウム減少）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Blood cholesterol increased（血中コレステロール増加）	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	0
Blood urine present（尿中血陽性）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0
Gamma-glutamyltransferase increased（γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
Liver function test abnormal（肝機能検査異常）	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0
Occult blood positive（便潜血陽性）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	0	3 (10.0%)	3 (10.0%)	0	0	0	0	0
Decreased appetite（食欲減退）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Dehydration（脱水）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Gout（痛風）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.5- 1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の発現頻度（試験 15960、安全性解析対象集団）（続き）

	All adverse events				All drug-related adverse events			
Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Rivaroxaban 10 mg BID /15 mg OD N=0 (100%)	Rivaroxaban 15 mg BID /OD N=30 (100%)	Rivaroxaban Total N=30 (100%)	UFH / Warfarin N=7 (100%)	Rivaroxaban 10 mg BID /15 mg OD N=0 (100%)	Rivaroxaban 15 mg BID /OD N=30 (100%)	Rivaroxaban Total N=30 (100%)	UFH / Warfarin N=7 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	0	3 (10.0%)	3 (10.0%)	3 (42.9%)	0	0	0	0
Arthralgia (関節痛)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Muscle spasms (筋痙縮)	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	0
Musculoskeletal stiffness (筋骨格硬直)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Neck pain (頚部痛)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Osteoporosis (骨粗鬆症)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
Sacroiliitis (仙腸骨炎)	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	0
Synovial cyst (滑液嚢腫)	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Hypopharyngeal cancer (下咽頭癌)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Nervous system disorders (神経系障害)	0	4 (13.3%)	4 (13.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
Dizziness (浮動性めまい)	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
Headache (頭痛)	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	0	0	0	0	0
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	0
Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Sciatica (坐骨神経痛)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Sensory disturbance (感覚障害)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Somnolence (傾眠)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders (精神障害)	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	0	0	0	0	0
Delirium (譫妄)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Insomnia (不眠症)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.5- 1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の発現頻度（試験 15960、安全性解析対象集団）（続き）

	All adverse events				All drug-related adverse events			
Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Rivaroxaban 10 mg BID /15 mg OD N=0 (100%)	Rivaroxaban 15 mg BID /OD N=30 (100%)	Rivaroxaban Total N=30 (100%)	UFH / Warfarin N=7 (100%)	Rivaroxaban 10 mg BID /15 mg OD N=0 (100%)	Rivaroxaban 15 mg BID /OD N=30 (100%)	Rivaroxaban Total N=30 (100%)	UFH / Warfarin N=7 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	0	8 (26.7%)	8 (26.7%)	2 (28.6%)	0	3 (10.0%)	3 (10.0%)	0
Cough（咳嗽）	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	0
Epistaxis（鼻出血）	0	4 (13.3%)	4 (13.3%)	0	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	0
Haemoptysis（喀血）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0
Hiccups（しゃっくり）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Laryngeal pain（喉頭痛）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Nasal congestion（鼻閉）	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	0
Pleural effusion（胸水）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract inflammation（上気道の炎症）	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	0	12 (40.0%)	12 (40.0%)	5 (71.4%)	0	6 (20.0%)	6 (20.0%)	2 (28.6%)
Dermatitis（皮膚炎）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Dermatitis contact（接触性皮膚炎）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Drug eruption（薬疹）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0
Eczema（湿疹）	0	3 (10.0%)	3 (10.0%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
Haemorrhage subcutaneous（皮下出血）	0	5 (16.7%)	5 (16.7%)	4 (57.1%)	0	4 (13.3%)	4 (13.3%)	2 (28.6%)
Petechiae（点状出血）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0
Pruritus（そう痒症）	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	0	0	0	0	0
Pruritus generalised（全身性そう痒症）	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	0
Rash（発疹）	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	0	0	0	0	0
Vascular disorders（血管障害）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0
Shock haemorrhagic（出血性ショック）	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term of any primary SOC.

Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/597939/14568-15960/stat/prod/pgms/t-14-3-1-adae-j1-table.sas erjli 07MAR2014 15:00

引用元：5.3.5.3.12 Integrated-J Table 14.3.1/94

付表 2.7.6.5- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 15960、無作為割り付け例）

Subject ID: 200020003

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	15960/200020003/Rivaroxaban 15 mg BID/OD
Sex/Age/Race/Country/Safety population	Male/76/ASIAN/JPN/YES
Medical history	Spine and neck deformities; Diabetes mellitus (incl subtypes); Hepatobiliary and spleen infections; Inflammations
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANTITHROMBOTIC AGENTS; VASOPROTECTIVES; OPHTHALMOLOGICALS; ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS; TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN; ANTIHEMORRHAGICS; BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS; ALLERGENS; ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血) 2. Hepatic function abnormal (肝機能異常) 3. Shock haemorrhagic (出血性ショック)
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. SEVERE/NO/YES/NO 2. MODERATE/YES/NO/YES 3. SEVERE/NO/YES/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 16JUL2012 (5) - --------- (.) 2. 13JUL2012 (2) - 19JUL2012 (8) 3. 21JUL2012 (10) - 21JUL2012 (10)
Duration of AE	1. . 2. 7 3. 1
Dose on AE onset	1. 15mg OD 2. 15mg BID 3. 15mg OD
Dose status on AE onset	1. F 2. - 3. F
Action taken	1. Rivaroxaban:NOT APPLICABLE 2. Rivaroxaban:DRUG WITHDRAWN 3. Rivaroxaban:NOT APPLICABLE
Outcome of event	1. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 2. RECOVERED/RESOLVED 3. FATAL

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be liste d.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, "I" will be listed. If AE onset is after treatment phase, "F" will be listed.
GB: .../projects/597939/14568-15960/stat/prod/pgms/t-14-3-2-adae-j4-j7-individual-data-listing.sas erjli 07MAR2014 16:42
引用元：5.3.5.3.12 Integrated-J Table 14.3.2/3

被験者は 76 歳の男性で、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（急性症候性 PE）患者を対象に、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、安全性、薬物動態（PK）及び薬力学的効果（PD）を検討する試験 15960 に組み入れられ、リバーロキサバン群に割り付けられた。予定投与期間は 3 ヵ月とした。

被験者は、脊柱管狭窄症（継続中）、糖尿病（2012 年～継続中）、及び肝嚢胞感染（2012 年 7 月 9 日～継続中）の病歴を有していた。VTE の危険因子として炎症を有していた。

被験者の治験薬（リバーロキサバン）投与期間は、2012 年 7 月 12 日から 2012 年 7 月 13 日であった。

2012 年 7 月 13 日、被験者は肝機能異常を発現した。本事象は非重篤で、かつ治験薬との関連性は「あり」と判断された。治験薬の投与は中止され、市販のワルファリン及びヘパリンによる治療に切り替えられた。本事象は 2012 年 7 月 19 日に消失した。

2012 年 7 月 16 日、被験者は胃腸出血を発現した。本事象は生命を脅かす事象であったため重篤な事象とされた。治験責任（分担）医師は本事象の重症度を高度、治験薬との関連性を「なし」と判断した。最終転帰は「未回復」であった。

2012 年 7 月 21 日、被験者は出血性ショックを発現した。本事象により被験者は死亡に至ったため、重篤な事象とされた。治験責任（分担）医師は本事象の重症度を高度、治験薬との関連性を「なし」と判断した。2012 年 7 月 21 日、本事象により被験者は死亡した。剖検の結果、死因は出血性ショック、感染の変化及び敗血症と特定された。

CIOMS による臨床経過は以下の通り。

2012 年 7 月 9 日、被験者は肝膿瘍の疑いで治験実施施設の消化器・肝臓内科に入院し、肝嚢胞感染に対してフィニバックスの投与を開始した。2012 年 7 月 11 日午後 12 時 30 分頃、被験者は呼吸困難と胸痛を訴えた。酸素飽和度（SpO2）は 88%まで低下。胸部造影 CT 検査により肺塞栓症と診断、同施設の冠疾患集中治療室（CCU）に移された。抗凝固療法が必要なため、本試験の説明を行い被験者の同意を得て、2012 年 7 月 12 日にリバーロキサバンの経口投与を開始した。2012 年 7 月 13 日、血液検査で肝機能値の上昇が認められた（AST 542、ALT 305）。これが中止基準に合致したため、治験薬の投与を中止し、ワルファリンとヘパリンによる治療に切り替えた。2012 年 7 月 16 日、レシカルボン坐剤投与後、被験者は濃褐色の泥状便を排便。腫脹をきたしたため、腹部 X 線検査を実施した。ガスは腹部全体に充満しておらず、後日腹部 CT 検査を実施することとした。2012 年 7 月 17 日、腹部 CT 検査の結果、肝嚢胞上部に部分的に capsule 形成が認められた。腹水は依然として認められたが、わずかに減少していた。胸水が認められた。2012 年 7 月 18 日、被験者は一般病棟に移った。肝機能値の低下が認められた（AST 64、ALT 105）。ヘモグロビンが 7.7g/dL まで低下したため、濃厚赤血球を 2 単位輸血した。2012 年 7 月 19 日、タール便を排便。依然として腫脹が認められた。2012 年 7 月 20 日、タール便は続いているが、呼吸状態が不安定なため胃カメラ検査は実施できず。濃厚赤血球の輸血を継続した。2012 年 7 月 21 日の午前 0 時過ぎ、タール便が増加。末梢冷感及び冷汗をきたす。収縮期血圧は 80～100mmHg の間で変動したためカタボン Hi 注を投与。消化管出血が疑われたため、濃厚赤血球の輸血を継続した。同日午後 12 時 30 分、血圧が極度に低下し、ショック状態。輸血を継続するも改善せず、13 時 30 分に死亡を確認した。

併用薬：

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
FINIBAX		1.5g	2012-07-09	2012-07-13
Reminaron	GABEXATE MESILATE	1500mg	2012-07-09	2012-07-21
Voltaren SUPPO	DICLOFENAC SODIUM	25-50mg PRN	2012-07-10	2012-07-21
Albumin 25%	ALBUMEN	50ml	2012-07-13	2012-07-13
HEPARIN SODIUM injection	HEPARIN SODIUM	10000U	2012-07-13	2012-07-19
Warfarin	WARFARIN	2mg	2012-07-13	2012-07-16
FINIBAX		2g	2012-07-14	2012-07-14

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
URSO tablets	URSODEOXYCHOLIC ACID	600mg	2012-07-14	2012-07-21
FINIBAX		3g	2012-07-15	2012-07-21
Humulin R	INSULIN HUMAN	12U	2012-07-16	2012-07-16
NEW LECICARBON Supp	SODIUM BICARBONATE / SODIUM PHOSPHATE MONOBASIC (ANHYDRATE)	1Peace	2012-07-16	2012-07-16
Humulin R	INSULIN HUMAN	28U	2012-07-17	2012-07-17
Humulin R	INSULIN HUMAN	8U	2012-07-17	2012-07-17
Warfarin	WARFARIN	3mg	2012-07-17	2012-07-20
Humulin R	INSULIN HUMAN	24U	2012-07-18	2012-07-18
Albumin 25%	ALBUMEN	50ml	2012-07-20	2012-07-20
Atarax-P Parenteral Solution	HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE	25-50mg	2012-07-20	2012-07-21
Lasix	FUROSEMIDE	20mg	2012-07-20	2012-07-21
HEPARIN SODIUM injection	HEPARIN SODIUM	15000U	2012-07-20	2012-07-21
sosegon injection	PENTAZOCINE	15mg	2012-07-20	2012-07-20
Atropine	ATROPINE	0.5mg	2012-07-21	2012-07-21
CATABON hi injection600mg	DOPAMINE HYDROCHLORIDE	5ml	2012-07-21	2012-07-21
Gaster Injection	FAMOTIDINE	20mg	2012-07-21	2012-07-21

ALT 及び総ビリルビンのベースラインからの変化：

Visit	ALT (U/L)	ALT ULN (U/L)	Bilirubin (mg/dL)	Bilirubin ULN (mg/dL)
Baseline	55.0	44	1.2	1.2
Day 2	305.0	44	1.3	1.2
Day 8	68.0	44	0.9	1.2

付表 2.7.6.5- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 15960、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200090002

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	15960/200090002/Rivaroxaban 15 mg BID/OD
Sex/Age/Race/Country/Safety population	Female/72/ASIAN/JPN/YES
Medical history	Gastritis (excl infective); Vasculitides NEC; Disturbances in initiating and maintaining sleep; Metabolic bone disorders; Cholecystitis and cholelithiasis; Vascular hypertensive disorders NEC; Non-site specific embolism and thrombosis
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	PSYCHOANALEPTICS; ANTITHROMBOTIC AGENTS; ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS; VASOPROTECTIVES; CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS; CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE; NASAL PREPARATIONS; OPHTHALMOLOGICALS; OTOLOGICALS; OPHTHALMOLOGICAL AND OTOLOGICAL PREPARATIONS; ANTIEPILEPTICS; VITAMINS; SERUM LIPID REDUCING AGENTS; ANTIANEMIC PREPARATIONS; PSYCHOLEPTICS; ANALGESICS; DRUGS FOR TREATMENT OF BONE DISEASES; CARDIAC THERAPY; DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS; CONTRAST MEDIA; ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE; AGENTS ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Sensory disturbance (感覚障害) 2. Ischaemic stroke (虚血性脳卒中) 3. Diplopia (複視)
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES 2. MILD/NO/YES/NO 3. MILD/NO/NO/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 01JUL2012 (24) - 10NOV2012 (156) 2. 24OCT2012 (139) - 10NOV2012 (156) 3. 08JUL2012 (31) - 12JUL2012 (35)
Duration of AE	1. 133 2. 18 3. 5
Dose on AE onset	1. 15mg OD 2. 15mg OD 3. 15mg OD
Dose status on AE onset	1. - 2. F 3. F
Action taken	1. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED 2. Rivaroxaban:NOT APPLICABLE 3. Rivaroxaban:NOT APPLICABLE
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED 2. RECOVERED/RESOLVED 3. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be liste d.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, "I" will be listed. If AE onset is after treatment phase, "F" will be listed.
GB:.../projects/597939/14568-15960/stat/prod/pgms/t-14-3-2-adae-j4-j7-individual-data-listing.sas erjli 07MAR2014 16:42
引用元：5.3.5.3.12 Integrated-J Table 14.3.2/3

被験者は 72 歳の女性で、症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 患者を対象に、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、安全性、PK 及び PD を検討する試験 15960 に組み入れられ、リバーロキサバン群に割り付けられた。予定投与期間は 6 ヵ月とした。

被験者は、胃炎（2005 年～継続中）、結節性多発動脈炎（2005 年 8 月～継続中）、不眠症（2006 年～継続中）、骨粗鬆症（2006 年 3 月～継続中）、胆石症（2006 年 3 月 13 日～継続中）、及び高血圧（2011 年 11 月 29 日～継続中）の病歴を有していた。VTE の危険因子として VTE の既往を有していた。

被験者の治験薬（リバーロキサバン）投与期間は、2012 年 6 月 8 日から 2012 年 7 月 4 日であった。

2012 年 10 月 24 日、被験者は虚血性脳卒中を発現した。本事象により被験者は入院したため重篤な事象とされた。治験責任（分担）医師は本事象の重症度を軽度、治験薬との関連性を「なし」と判断した。本事象は 2012 年 11 月 10 日に消失した。

CIOMS による臨床経過は以下の通り。

2012 年 6 月 7 日、急性症候性 PE と診断、未分画ヘパリンの投与を開始した。2012 年 6 月 8 日、被験者から本試験に対する文書による同意を得た。リバーロキサバン群に割り付けられ、未分画ヘパリン及び併用薬のテグレトールの投与を中止した。リバーロキサバン 1 回 15mg の 1 日 2 回投与を開始した。2012 年 6 月 28 日、Day 22 の評価を実施。被験者は治験薬投与の第 2 期に進み、リバーロキサバンの用量を 1 回 15mg の 1 日 1 回投与に変更した。2012 年 7 月 3 日、結節性多発動脈炎の合併症として異常感覚をきたしたため来院。試験期間中の併用禁止薬であるテグレトールを再開する必要があると判断し、投与を再開した。そのため、2012 年 7 月 4 日にリバーロキサバンの投与を中止し、VTE に対しては市販薬ワルファリンによる治療に変更した。2012 年 7 月 8 日、複視を発現し来院。MRI 及び頭部 CT では異常所見を認めず。2012 年 7 月 31 日、フォローアップ来院時の評価を実施。VTE の再発がないことを確認した。2012 年 10 月 24 日、左側口周囲異常感覚及び左手の異常感覚の増悪のため緊急入院。頭部 MRI 検査の結果、虚血性脳卒中と診断。オザペンバッグ注 80mg 及びラジカット点滴静注バッグ 30mg の投与を開始した。2012 年 10 月 26 日、リハビリ（作業療法及び理学療法）を開始。2012 年 10 月 30 日、胸部及び腹部 CT 検査のいずれでも血栓は認められず。また、頭部 CT 検査では出血は認められず。2012 年 10 月 31 日、プラビックス錠の 50mg 1 日 1 回投与を開始し、ラジカット点滴静注バッグ 30mg の投与を中止。リハビリ（言語療法）を追加。2012 年 11 月 1 日、オザペンバッグ注 80mg の投与を中止。2012 年 11 月 2 日、MRI では新たな梗塞は認められず。しびれは拡大しておらず、明らかな麻痺も認められなかった。2012 年 11 月 10 日、経過良好のため退院した。

その他の有害事象は以下の通り。

- 2012 年 7 月 1 日、被験者は感覚障害を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は 2012 年 11 月 10 日に消失した。

- 2012 年 7 月 8 日、被験者は複視を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。本事象は 2012 年 7 月 12 日に無処置にて消失した。

併用薬：

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
Methycobal	MECOBALAMIN	1500micrg	2005-11-29	ONGOING
Mucosta tablets 100mg	REBAMIPIDE	300mg	2005-11-29	ONGOING
OPALMON	LIMAPROST	30microg	2005-11-29	ONGOING
BENET Tablets 2.5mg	RISEDRONATE SODIUM	2.5mg	2006-03-22	ONGOING
JuvelaN	TOCOPHERYL NICOTINATE	600mg	2006-12-19	ONGOING
Pariet	RABEPRAZOLE SODIUM	10mg	2007-06-12	ONGOING
Tegretol	CARBAMAZEPINE	300mg	2010-06-11	2012-06-08
ROHYPNOL	FLUNITRAZEPAM	1mg	2010-06-16	ONGOING
TRYPTANOL Tablets 25	AMITRIPTYLINE	25mg	2010-06-23	ONGOING
GABAPEN Tablets	GABAPENTIN	400mg	2011-07-12	ONGOING
Predonine	PREDNISOLONE	5mg	2011-08-09	ONGOING
BLOPRESS TABLETS 4	CANDESARTAN CILEXETIL	4mg	2011-11-29	ONGOING
IOMERON 350	IOMEPROL	135ml	2012-06-07	2012-06-07
Meropen	MEROPENEM	0.5g	2012-06-07	2012-06-13
Iomeron 350	IOMEPROL	135mL	2012-06-28	2012-06-28
Tegretol	CARBAMAZEPINE	300mg	2012-07-03	ONGOING
Warfarin	WARFARIN	4.5~5.25mg	2012-07-03	ONGOING
Loxonin	LOXOPROFEN	60mg PRN	2012-07-10	ONGOING
Mucosuta	REBAMIPIDE	100mg PRN	2012-07-10	ONGOING
Ozapen	OZAGREL SODIUM	80mg	2012-10-24	2012-11-01
Radicut	EDARAVONE	30mg	2012-10-24	2012-10-30
IOMERON 350	IOMEPROL	135ml	2012-10-30	2012-10-30
Plavix	CLOPIDOGREL	50mg	2012-10-31	ONGOING
IOMERON 350	IOMEPROL	135ml	2012-11-21	2012-11-21

付表 2.7.6.5- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 15960、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200100002

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	15960/200100002/Rivaroxaban 15 mg BID/OD
Sex/Age/Race/Country/Safety population	Female/78/ASIAN/JPN/YES
Medical history	Cataract conditions; Headaches NEC; Musculoskeletal and connective tissue pain and discomfort; Breast and nipple neoplasms malignant; Gastrointestinal atonic and hypomotility disorders NEC; Thyroid hypofunction disorders; Myoneurogenic bladder disorders; Gastritis (excl infective); Cardiac conduction disorders; Vascular hypertensive disorders NEC; Cardiac device therapeutic procedures; Disturbances in initiating and maintaining sleep; Ischaemic coronary artery disorders; Anxiety symptoms; Lymphoedemas; Non-site specific embolism and thrombosis
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	CARDIAC THERAPY; VASOPROTECTIVES; PREPARATIONS FOR TREATMENT OF WOUNDS AND ULCERS; ANTITHROMBOTIC AGENTS; ANALGESICS; THYROID THERAPY; ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS; BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS; ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS; ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS; TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN; PSYCHOLEPTICS; DIAGNOSTIC RADIOPHARMACEUTICALS; OPHTHALMOLOGICALS; CONTRAST MEDIA; OTHER DRUGS FOR DISORD. OF THE MUSCULO-SKELET.SYST; ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE; UNSPECIFIED HERBAL; COUGH AND COLD PREPARATIONS; UROLOGICALS; AGENTS ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM; ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE; DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Dermatitis (皮膚炎) 2. Epistaxis (鼻出血) 3. Diarrhoea (下痢) 4. Wound haemorrhage (創傷出血) 5. Vomiting (嘔吐) 6. Cellulitis (蜂巣炎) 7. Cellulitis (蜂巣炎) 8. Nasopharyngitis (鼻咽頭炎) 9. Nasopharyngitis (鼻咽頭炎) 10. Nasopharyngitis (鼻咽頭炎) 11. Conjunctivitis (結膜炎) 12. Delirium (譫妄) 13. Rash (発疹) 14. Hypoaesthesia oral (口の感覚鈍麻)
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES 2. MILD/YES/NO/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. MILD/NO/NO/YES 5. MILD/NO/NO/YES 6. MODERATE/NO/YES/YES 7. MILD/NO/NO/YES 8. MILD/NO/NO/YES 9. MILD/NO/NO/YES 10. MILD/NO/NO/YES 11. MILD/YES/NO/YES 12. MILD/NO/NO/YES 13. MILD/NO/NO/YES 14. MILD/YES/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 15FEB2013 (172) - 21FEB2013 (178) 2. 13DEC2012 (108) - 14DEC2012 (109) 3. 19JAN2013 (145) - 20JAN2013 (146) 4. 16SEP2012 (20) - 05OCT2012 (39) 5. 21JAN2013 (147) - 21JAN2013 (147) 6. 01SEP2012 (5) - 09SEP2012 (13)

付表 2.7.6.5- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 15960、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200100002

Parameter	Value
	7. 09SEP2012 (13) - 20SEP2012 (24)
	8. 07DEC2012 (102) - 10DEC2012 (105)
	9. 16NOV2012 (81) - 18NOV2012 (83)
	10. 17OCT2012 (51) - 19OCT2012 (53)
	11. 25OCT2012 (59) - --------- (.)
	12. 01SEP2012 (5) - 10SEP2012 (14)
	13. 02SEP2012 (6) - 12SEP2012 (16)
	14. 18SEP2012 (22) - 21SEP2012 (25)
Duration of AE	1. 7
	2. 2
	3. 2
	4. 20
	5. 1
	6. 9
	7. 12
	8. 4
	9. 3
	10. 3
	11. .
	12. 10
	13. 11
	14. 4
Dose on AE onset	1. 15mg OD
	2. 15mg OD
	3. 15mg OD
	4. 15mg BID
	5. 15mg OD
	6. 15mg BID
	7. 15mg BID
	8. 15mg OD
	9. 15mg OD
	10. 15mg OD
	11. 15mg OD
	12. 15mg BID
	13. 15mg BID
	14. 15mg BID
Dose status on AE onset	1. -
	2. -
	3. -
	4. -
	5. -
	6. -
	7. -
	8. -
	9. -
	10. -
	11. -
	12. -
	13. -
	14. -
Action taken	1. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	2. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	3. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	4. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	5. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	6. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	7. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	8. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	9. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED

付表 2.7.6.5- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 15960、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200100002

Parameter	Value
	10. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	11. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	12. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	13. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	14. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. RECOVERED/RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. RECOVERED/RESOLVED
	6. RECOVERING/RESOLVING
	7. RECOVERED/RESOLVED
	8. RECOVERED/RESOLVED
	9. RECOVERED/RESOLVED
	10. RECOVERED/RESOLVED
	11. RECOVERING/RESOLVING
	12. RECOVERED/RESOLVED
	13. RECOVERED/RESOLVED
	14. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be liste d.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, "I" will be listed. If AE onset is after treatment phase, "F" will be listed.
GB: .../projects/597939/14568-15960/stat/prod/pgms/t-14-3-2-adae-j4-j7-individual-data-listing.sas erjli 07MAR2014 16:42
引用元：5.3.5.3.12 Integrated-J Table 14.3.2/3

被験者は 78 歳の女性で、症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 患者を対象に、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、安全性、PK 及び PD を検討する試験 15960 に組み入れられ、リバーロキサバン群に割り付けられた。予定投与期間は 6 ヵ月とした。

被験者は、白内障（継続中）、頭痛（継続中）、腰痛症（継続中）、乳癌による乳房切除（1977 年～継続中）、便秘（1982 年～継続中）、甲状腺機能低下症（1984 年～継続中）、神経因性膀胱（2008 年 4 月～継続中）、慢性胃炎（2009 年～継続中）、逆流性食道炎（2009 年～継続中）、ＡＶブロック（2009 年 10 月 14 日～継続中）、高血圧（2009 年 10 月 14 日～継続中）、ペースメーカー挿入（2009 年 10 月 29 日～継続中）、不眠症（2009 年 11 月 24 日～継続中）、狭心症（2011 年 10 月～継続中）、不安（2011 年 10 月～継続中）、及びリンパ浮腫（2012 年 1 月～継続中）の病歴を有しており、特発性 VTE と診断されていた。

被験者の治験薬（リバーロキサバン）投与期間は、2012 年 8 月 28 日から 2013 年 2 月 17 日であった。

2012 年 9 月 1 日、被験者は蜂巣炎を発現した。本事象により被験者の入院期間が延長したため重篤な事象とされた。治験責任（分担）医師は本事象の重症度を中等度で、かつ治験薬との関連性を「なし」と判断した。最終転帰は「軽快」であった。

CIOMS による臨床経過は以下の通り。

2012 年 8 月 26 日、被験者は急性 PE のため入院。未分画ヘパリンを投与し、酸素 2L／分の投与を開始した。右上腕及び両膝下の各部に浮腫を認めた。2012 年 8 月 27 日、本試験の参加に対する同意を得た。2012 年 8 月 28 日、未分画ヘパリンの投与を中止し、リバーロキサバン 15mg 1 日 2 回の経口投与を開始した。2012 年 8 月 30 日、酸素投与を終了、SpO2 は 93～98%であった。

2012 年 9 月 1 日、蜂巣炎を発現。本事象により被験者の入院期間が延長したため重篤な事象とした。2012 年 9 月 1 日、発熱（38.5℃）。同日付の臨床検査値：C－反応性蛋白（CRP）0.32mg/dL、WBC 11400/mm^3、テステープ検査 WBC＋／－～＋1。尿路感染の疑いから、ロセフィン（セフトリアキソン）の投与を開始した。血液及び尿培養は陰性。蜂巣炎と診断され、ロセフィンは 7～14 日間の投与が必要なため継続した。本報告時から翌週初めに予定されていた退院は延期された。2012 年 9 月 2 日、体温：36.7～37.2℃。右上腕に発赤、腫脹及び熱感がみられた。アクリノール水和物（エタクリジン）を塗布。2012 年 9 月 3 日付の臨床検査値：CRP 6.33mg/dL、WBC 6900/mm^3。右上腕の発赤は改善したが、浮腫は変化なし。2012 年 9 月 5 日付の臨床検査値：CRP 1.74mg/dL、WBC 6000/mm^3。発熱なし。右上腕の腫脹、発赤及び熱感は改善傾向を示した。2012 年 9 月 7 日付の臨床検査値：CRP 0.61mg/dL、WBC 5600/μL。ロセフィンの投与を中止。発赤は消失しつつあり、熱感はほとんど認められなかった。2012 年 9 月 9 日、蜂巣炎は消失しつつあり、被験者は退院した。2012 年 9 月 20 日、検査入院。CRP 0.04mg/dL、WBC 5500/μL。発熱、局所腫脹、熱感のいずれも認められず。蜂巣炎は同日消失した。治験責任（分担）医師は本事象と治験薬との関連性を「なし」と判断した。

その他の有害事象は以下の通り。

- 2012 年 9 月 1 日、被験者は譫妄を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は 2012 年 9 月 10 日に消失した。

- 2012 年 9 月 2 日、被験者は発疹を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は 2012 年 9 月 12 日に消失した。

- 2012 年 9 月 9 日、被験者は蜂巣炎を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は 2012 年 9 月 20 日に消失した。

- 2012 年 9 月 16 日、被験者は創傷出血を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は 2012 年 10 月 5 日に消失した。

- 2012 年 9 月 18 日、被験者は口の感覚鈍麻を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「あり」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は 2012 年 9 月 21 日に消失した。

- 2012 年 10 月 17 日、被験者は鼻咽頭炎を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は 2012 年 10 月 19 日に消失した。

- 2012年10月25日、被験者は結膜炎を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「あり」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象の最終転帰は「軽快」であった。

- 2012年11月16日、被験者は鼻咽頭炎を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2012年11月18日に消失した。

- 2012年12月7日、被験者は鼻咽頭炎を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2012年12月10日に消失した。

- 2012年12月13日、被験者は鼻出血を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「あり」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2012年12月14日に消失した。

- 2013年1月19日、被験者は下痢を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2013年1月20日に消失した。

- 2013年1月21日午前6時、被験者は嘔吐を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は同日午後2時に消失した。

- 2013年2月15日、被験者は皮膚炎を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2013年2月21日に消失した。

併用薬：

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
ANPLAG Tablets	SARPOGRELATE HYDROCHLORIDE	150mg		ONGOING
Dogmatyl Tablets	SULPIRIDE	100mg		ONGOING
Pariet	RABEPRAZOLE SODIUM	10mg		ONGOING
Sediel	TANDOSPIRONE CITRATE	20mg		ONGOING
THYRADIN-S TABLETS	LEVOTHYROXINE SODIUM	50microgram		2012-12-18
BUP-4 tablet	PROPIVERINE HYDROCHLORIDE	10mg	2008-04-10	ONGOING
TANATRIL Tablets	IMIDAPRIL HYDROCHLORIDE	5mg	2009-10-14	ONGOING
Myslee Tablets	ZOLPIDEM TARTRATE	5-10mg PRN	2009-11-24	2012-09-03
Iomeron	IOMEPROL	1A	2012-08-26	2012-08-26
ROCEPHIN	CEFTRIAXONE	2g	2012-09-01	2012-09-07
Acrinol	ETHACRIDINE	Optimum dose	2012-09-02	2012-09-03
MOHRUS TAPE	KETOPROFEN	20mg Optimum dose	2012-09-09	ONGOING
CALONAL Tab.	PARACETAMOL	300mg PRN	2012-09-10	ONGOING

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
Myslee Tablets	ZOLPIDEM TARTRATE	5~10mg PRN	2012-09-10	ONGOING
IOPAQUE	IOHEXOL	98ml	2012-09-20	2012-09-20
Ultra-Techne Kow	TECHNETIUM TC 99M	1kit	2012-09-21	2012-09-21
Lexotan	BROMAZEPAM	2mg PRN	2012-10-11	ONGOING
Kakkonto	HERBAL EXTRACT NOS	1.5g PRN	2012-10-19	2012-10-19
Hyalein ophthalmic solution	HYALURONATE SODIUM	Optimum dose	2012-10-25	ONGOING
Kary Uni ophthalmic suspension	PIRENOXINE	Optimum dose	2012-10-25	ONGOING
Nitropen Tab	GLYCERYL TRINITRATE	0.3mg PRN	2012-10-29	ONGOING
Sinn BioferminS		1Tablet PRN	2012-11-02	ONGOING
sinn kyabejinnko-waS		1Tablet PRN	2012-11-02	ONGOING
Kakkonto	HERBAL EXTRACT NOS	1.5g PRN	2012-11-16	2012-11-18
allegra	FEXOFENADINE	30mg PRN	2012-12-07	2012-12-10
ANYRUME TABLETS	PARACETAMOL	200mg PRN	2012-12-07	2012-12-07
THYRADIN-S TABLETS	LEVOTHYROXINE SODIUM	75microgram	2012-12-19	2013-02-12
seirogan	CREOSOTE / GLYCYRRHIZA GLABRA EXTRACT / HERBAL EXTRACT NOS	5T PRN	2013-01-20	2013-01-20
IOPAQUE	IOHEXOL	98ml	2013-02-12	2013-02-12
Warfarin	WARFARIN	2mg	2013-02-12	ONGOING
THYRADIN-S TABLETS	LEVOTHYROXINE SODIUM	50microg	2013-02-13	ONGOING
TOPALGIC Ointment	SUPROFEN	optimum dose	2013-02-18	2013-02-21
PNEUMOVAX NP	PNEUMOCOCCAL VACCINE	0.5ml	2013-03-02	2013-03-02

付表 2.7.6.5- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 15960、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200130001

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	15960/200130001/Rivaroxaban 15 mg BID/OD
Sex/Age/Race/Country/Safety population	Male/44/ASIAN/JPN/YES
Medical history	Atopic disorders; Non-site specific embolism and thrombosis
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	COUGH AND COLD PREPARATIONS; PSYCHOLEPTICS; CARDIAC THERAPY; ANALGESICS; ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE; OPHTHALMOLOGICALS; OTHER HEMATOLOGICAL AGENTS; CONTRAST MEDIA
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Atrial fibrillation (心房細動)
	2. Atrial fibrillation (心房細動)
	3. Atrial fibrillation (心房細動)
	4. Abdominal pain (腹痛)
	5. Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)
	6. Catheter site haematoma (カテーテル留置部位血腫)
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/NO
	2. MILD/NO/NO/YES
	3. MILD/NO/NO/NO
	4. MILD/NO/NO/YES
	5. MILD/NO/NO/YES
	6. MILD/NO/NO/NO
Start/stop date of event with relative date	1. 22FEB2013 (366) - 01MAR2013 (373)
	2. 22DEC2012 (304) - 22FEB2013 (366)
	3. 01MAR2013 (373) - --------- (.)
	4. 15FEB2013 (359) - 20FEB2013 (364)
	5. 18APR2012 (56) - 23APR2012 (61)
	6. 26FEB2013 (370) - 04MAR2013 (376)
Duration of AE	1. 8
	2. 63
	3. .
	4. 6
	5. 6
	6. 7
Dose on AE onset	1. 15mg OD
	2. 15mg OD
	3. 15mg OD
	4. 15mg OD
	5. 15mg OD
	6. 15mg OD
Dose status on AE onset	1. F
	2. -
	3. F
	4. -
	5. -
	6. F
Action taken	1. Rivaroxaban:NOT APPLICABLE
	2. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	3. Rivaroxaban:NOT APPLICABLE
	4. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	5. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	6. Rivaroxaban:NOT APPLICABLE
Outcome of event	1. RECOVERING/RESOLVING
	2. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	3. RECOVERING/RESOLVING
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. RECOVERED/RESOLVED

付表 2.7.6.5- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 15960、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200130001

Parameter	Value
	6. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be liste d.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, "I" will be listed. If AE onset is after treatment phase, "F" will be listed.
GB: .../projects/597939/14568-15960/stat/prod/pgms/t-14-3-2-adae-j4-j7-individual-data-listing.sas erjli 07MAR2014 16:42
引用元：5.3.5.3.12 Integrated-J Table 14.3.2/3

被験者は 44 歳の男性で、症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 患者を対象に、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、安全性、PK 及び PD を検討する試験 15960 に組み入れられ、リバーロキサバン群に割り付けられた。予定投与期間は 12 ヵ月とした。

被験者は花粉症（2007 年 4 月～継続中）の病歴を有していた。VTE の危険因子として VTE の既往を有していた。

被験者の治験薬（リバーロキサバン）投与期間は、2012 年 2 月 23 日から 2013 年 2 月 15 日であった。

2013 年 2 月 22 日、被験者は心房細動を発現した。本事象により被験者は入院したため重篤な事象とされた。治験責任（分担）医師は本事象の重症度を中等度で、かつ治験薬との関連性を「なし」と判断した。2013 年 3 月 1 日時点の転帰は「軽快」であった。

CIOMS による臨床経過は以下の通り。

2009 年 1 月 23 日、右ふくらはぎの腫脹を呈した。2009 年 1 月 31 日、血流シンチグラフィーの結果、DVT と診断。ワルファリンの投与を開始。2011 年 7 月 30 日、ワルファリンの投与を終了。

2012 年 2 月 22 日、労作時の息切れのため受診。胸部 CT 検査の結果、急性症候性 PE と診断。
2012 年 2 月 23 日、治験薬 15mg の 1 日 2 回投与を開始し 2013 年 2 月 15 日まで継続した。

2012 年 12 月 25 日、動悸を感じ始めたため（2012 年 12 月 22 日から）循環器内科を受診した。心電図検査の結果、心房細動と診断。2012 年 12 月 28 日、経食道超音波検査では心房内血栓を認めず。アミサリン注（プロカインアミド塩酸塩）700mg を投与した結果、洞調律に復した。同日、心房細動に対してシベノール（シベンゾリンコハク酸塩）の投与を開始。

2013 年 2 月 15 日、治験薬の投与を終了し、心房細動治療のためのイグザレルト投与に切り替えた。

2013 年 2 月 22 日、カテーテルアブレーションの術前検査のため入院。2013 年 2 月 26 日、カテーテルアブレーションを実施。

2013 年 3 月 1 日、心房細動は消失間近となり、退院した。

因果関係に関するコメント

被験者は 2006 年に心房細動を起こしていたことがわかり、治験薬投与開始前にも心房細動の素因があったため、治験薬との因果関係は否定された。

その他の有害事象は以下の通り。

- 2012 年 4 月 18 日、被験者は鼻咽頭炎を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は 2012 年 4 月 23 日に消失した。

- 2012 年 12 月 22 日、被験者は心房細動を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。2013 年 2 月 22 日時点の転帰は「未回復」であった。

- 2013 年 2 月 15 日、被験者は腹痛を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は 2013 年 2 月 20 日に消失した。

- 2013 年 2 月 26 日、被験者はカテーテル留置部位血腫を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。本事象は 2013 年 3 月 4 日に消失した。

- 2013 年 3 月 1 日、被験者は心房細動を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。本事象の最終転帰は「軽快」であった。

併用薬：

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
Omnipaque	IOHEXOL	150mL	2012-02-22	2012-02-22
Claritin	LORATADINE	10mg	2012-03-13	2012-04-04
Omnipaque	IOHEXOL	150ml	2012-03-13	2012-03-13
Allegra	FEXOFENADINE	120mg	2012-04-05	2012-05-18
Bisolvon	BROMHEXINE HYDROCHLORIDE	12mg	2012-04-20	2012-04-30
EmpynaseP	PRONASE	27000IU	2012-04-20	2012-04-30
PL	CAFFEINE / PARACETAMOL / PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE / SALICYLAMIDE	3g	2012-04-20	2012-04-30
ZADITEN	KETOTIFEN FUMARATE	optimum dose.	2012-05-10	2012-05-24
AMISALIN	PROCAINAMIDE HYDROCHLORIDE	700mg	2012-12-28	2012-12-28
Cibenol	CIBENZOLINE SUCCINATE	200mg	2012-12-28	ONGOING
Horizon	DIAZEPAM	10mg	2012-12-28	2012-12-28

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
CRAVIT	LEVOFLOXACIN	500mg	2013-02-16	2013-02-20
Omnipaque	IOHEXOL	150ml	2013-02-16	2013-02-16
Xarelto	RIVAROXABAN	15mg	2013-02-16	2013-02-25
Horizon	DIAZEPAM	10mg	2013-02-25	2013-02-25
ADESINON-P	ADENOSINE TRIPHOSPHATE, DISODIUM SALT	20mg	2013-02-26	2013-02-26
Diapax	DIAZEPAM	4mg	2013-02-26	2013-02-26
Gastrografin	MEGLUMINE AMIDOTRIZOATE / SODIUM AMIDOTRIZOATE	5ml	2013-02-26	2013-02-26
Heparin Sodium	HEPARIN SODIUM	47500IU	2013-02-26	2013-02-26
Iopamiron	IOPAMIDOL	100ml	2013-02-26	2013-02-26
PACETCOOL	CEFOTIAM HYDROCHLORIDE	2g	2013-02-26	2013-02-26
PRECEDEX	DEXMEDETOMIDINE HYDROCHLORIDE	200microg	2013-02-26	2013-02-26
PROTERNOL-L	ISOPRENALINE HYDROCHLORIDE	0.2mg	2013-02-26	2013-02-26
RAVONAL	THIOPENTAL SODIUM	0.5g	2013-02-26	2013-02-26
Sosegon	PENTAZOCINE	22.5mg	2013-02-26	2013-02-26
Xylocaine Injection 1%	LIDOCAINE	30ml	2013-02-26	2013-02-26
Heparin Sodium	HEPARIN SODIUM	6000IU	2013-02-27	2013-02-27
PACETCOOL	CEFOTIAM HYDROCHLORIDE	1g	2013-02-27	2013-02-27
Selara	EPLERENONE	25mg	2013-02-27	ONGOING
Takepron OD	LANSOPRAZOLE	15mg	2013-02-27	ONGOING
Xarelto	RIVAROXABAN	15mg	2013-02-27	ONGOING
Alesion	EPINASTINE HYDROCHLORIDE	20mg	2013-03-14	ONGOING

付表 2.7.6.5- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 15960、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200180001

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	15960/200180001/Rivaroxaban 15 mg BID/OD
Sex/Age/Race/Country/Safety population	Female/77/ASIAN/JPN/NO
Medical history	ECG investigations; Peritoneal and retroperitoneal disorders; Oedema NEC; Hyperkeratoses; Nail and nail bed conditions (excl infections and infestations); Rate and rhythm disorders NEC; Non-site specific embolism and thrombosis
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	DIURETICS; ANTITHROMBOTIC AGENTS; VASOPROTECTIVES; OPHTHALMOLOGICALS; UROLOGICALS; STOMATOLOGICAL PREPARATIONS; CARDIAC THERAPY; ANTIPRURITICS,INCL ANTIHIST,ANESTHET,ETC.; ANESTHETICS; THROAT PREPARATIONS; OTOLOGICALS; LAXATIVES; EMOLLIENTS AND PROTECTIVES; COUGH AND COLD PREPARATIONS; CONTRAST MEDIA; BETA BLOCKING AGENTS; DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Cardiac failure (心不全) 2. Vessel puncture site haemorrhage (血管穿刺部位出血) 3. Vessel puncture site haemorrhage (血管穿刺部位出血) 4. Constipation (便秘) 5. Constipation (便秘) 6. Atrial fibrillation (心房細動) 7. Atrial flutter (心房粗動)
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. SEVERE/NO/YES/YES 2. MILD/NO/NO/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. MILD/NO/NO/YES 5. MILD/NO/NO/YES 6. MODERATE/NO/NO/YES 7. MODERATE/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 24SEP2012 (132) - ---------- (.) 2. 17OCT2012 (155) - 18OCT2012 (156) 3. 19OCT2012 (157) - 26OCT2012 (164) 4. 23MAY2012 (8) - 09JUN2012 (25) 5. 04OCT2012 (142) - 16NOV2012 (185) 6. 10OCT2012 (148) - ---------- (.) 7. 17OCT2012 (155) - ---------- (.)
Duration of AE	1. . 2. 2 3. 8 4. 18 5. 44 6. . 7. .
Dose on AE onset	1. 15mg OD 2. 15mg OD 3. 15mg OD 4. 15mg BID 5. 15mg OD 6. 15mg OD 7. 15mg OD
Dose status on AE onset	1. - 2. - 3. - 4. - 5. - 6. - 7. -
Action taken	1. Rivaroxaban:DRUG INTERRUPTED 2. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED 3. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED

付表 2.7.6.5- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 15960、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200180001

Parameter	Value
	4. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	5. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	6. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	7. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. RECOVERING/RESOLVING
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. RECOVERED/RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. RECOVERED/RESOLVED
	6. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	7. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be liste d.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, "I" will be listed. If AE onset is after treatment phase, "F" will be listed.
GB:.../projects/597939/14568-15960/stat/prod/pgms/t-14-3-2-adae-j4-j7-individual-data-listing.sas erjli 07MAR2014 16:42
引用元：5.3.5.3.12 Integrated-J Table 14.3.2/3

被験者 200180001 は重大な GCP 違反のため、割り付けされたが全解析対象集団から除外された。

付表 2.7.6.5- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 15960、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200210001

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	15960/200210001/Rivaroxaban 15 mg BID/OD
Sex/Age/Race/Country/Safety population	Male/79/ASIAN/JPN/YES
Medical history	Aortic valvular disorders; Ischaemic coronary artery disorders; Disturbances in initiating and maintaining sleep; Vascular hypertensive disorders NEC; Gastrointestinal atonic and hypomotility disorders NEC; Hepatitis viral infections; Gastric neoplasms malignant; Osteoarthropathies; Gastrointestinal and hepatobiliary procedural complications; Depressive disorders; Non-site specific injuries NEC
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	DIURETICS; UROLOGICALS; CARDIAC THERAPY; VASOPROTECTIVES; ANTIPRURITICS,INCL ANTIHIST,ANESTHET,ETC.; ANESTHETICS; THROAT PREPARATIONS; OPHTHALMOLOGICALS; OTOLOGICALS; MINERAL SUPPLEMENTS; BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS; LAXATIVES; NASAL PREPARATIONS; COUGH AND COLD PREPARATIONS; DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS; PSYCHOLEPTICS; CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS; ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS; TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN; ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS; CONTRAST MEDIA; ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE; CALCIUM CHANNEL BLOCKERS; ANTIHEMORRHAGICS; ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE; GENERAL NUTRIENTS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Cardiac failure（心不全）
	2. Eczema（湿疹）
	3. Dehydration（脱水）
	4. Pruritus（そう痒症）
	5. Pneumonia（肺炎）
	6. Pneumonia（肺炎）
	7. Pneumonia（肺炎）
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/YES/YES
	2. MILD/NO/NO/YES
	3. MILD/NO/NO/YES
	4. MILD/NO/NO/YES
	5. MODERATE/NO/YES/YES
	6. MILD/NO/YES/YES
	7. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 03JUL2012 (124) - 02AUG2012 (154)
	2. 18MAY2012 (78) - --------- (.)
	3. 22MAR2012 (21) - 22MAR2012 (21)
	4. 09MAY2012 (69) - 29MAY2012 (89)
	5. 03JUL2012 (124) - --------- (.)
	6. 22MAR2012 (21) - 06APR2012 (36)
	7. 06APR2012 (36) - 29MAY2012 (89)
Duration of AE	1. 31
	2. .
	3. 1
	4. 21
	5. .
	6. 16
	7. 54
Dose on AE onset	1. 15mg OD
	2. 15mg OD
	3. 15mg OD
	4. 15mg OD
	5. 15mg OD
	6. 15mg OD
	7. 15mg OD
Dose status on AE onset	1. -
	2. -

付表 2.7.6.5- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 15960、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200210001

Parameter	Value
	3. -
	4. -
	5. -
	6. -
	7. -
Action taken	1. Rivaroxaban:DRUG WITHDRAWN
	2. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	3. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	4. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	5. Rivaroxaban:DRUG WITHDRAWN
	6. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	7. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. FATAL
	2. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	3. RECOVERED/RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	6. RECOVERING/RESOLVING
	7. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be liste d.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, "I" will be listed. If AE onset is after treatment phase, "F" will be listed.
GB:.../projects/597939/14568-15960/stat/prod/pgms/t-14-3-2-adae-j4-j7-individual-data-listing.sas erjli 07MAR2014 16:42
引用元：5.3.5.3.12 Integrated-J Table 14.3.2/3

被験者は 79 歳の男性で、症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 患者を対象に、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、安全性、PK 及び PD を検討する試験 15960 に組み入れられ、リバーロキサバン群に割り付けられた。予定投与期間は 6 ヵ月とした。

被験者は、大動脈弁閉鎖不全症（2003 年～継続中）、狭心症（2003 年 2 月 10 日～継続中）、不眠症（2003 年 2 月 17 日～継続中）、高血圧（2003 年 2 月 17 日～継続中）、便秘（2011 年 3 月 20 日～継続中）、慢性Ｃ型肝炎（2011 年 8 月 5 日～継続中）、胃癌（2011 年 8 月 5 日～2011 年 8 月 29 日）、変形性脊椎症（2011 年 8 月 5 日～継続中）、胃手術後症候群（2011 年 8 月 30 日～継続中）、及びうつ病（2011 年 10 月 19 日～継続中）の病歴を有していた。VTE の既知の危険因子は最近の手術又は外傷（外傷）であった。

被験者の治験薬（リバーロキサバン）投与期間は、2012 年 3 月 2 日から 2012 年 7 月 6 日であった。

2012 年 3 月 22 日、被験者は肺炎を発現した。本事象により被験者は入院したため、重篤な事象とされた。治験責任（分担）医師は本事象の重症度を軽度で、かつ治験薬との関連性を「なし」と判断した。本事象の最終転帰は「軽快」であった。

2012年7月3日、被験者は心不全を発現した。本事象により被験者は入院しかつ死亡に至ったため、重篤な事象とされた。本事象の発現を受けて治験薬の投与は中止された（最終投与日：2012年7月6日）。治験責任（分担）医師は本事象の重症度を中等度で、かつ治験薬との関連性を「なし」と判断した。2012年8月2日、本事象により被験者は死亡に至った。

2012年7月3日、被験者は肺炎を発現した。本事象により被験者は入院したため、重篤な事象とされた。本事象の発現を受けて治験薬の投与は中止された（最終投与日：2012年7月6日）。治験責任（分担）医師は本事象の重症度を中等度で、かつ治験薬との関連性を「なし」と判断した。本事象の最終転帰は「未回復」であった。

CIOMSによる臨床経過は以下の通り。

2012年3月1日、PEと診断され、本試験を開始した。2012年3月2日、リバーロキサバン15mgの1日2回投与を開始した。2012年3月22日、来院。午後6時頃の時点で37℃台後半の発熱があったが、冷却によって回復した。2012年3月23日、39℃の発熱により搬送。血液検査及び胸部X線検査の結果、急性肺炎と診断され、入院した。2012年3月27日、WBC 11.5、CRP 5.53。肺炎は改善した。

2012年3月23日、胸部X線検査で左下肺野に浸潤影を認めた。2012年4月2日、胸部X線検査で両側下肺野の浸潤影の改善と右上肺野に空洞を伴う浸潤影を認めた。2012年4月5日、胸部X線検査の結果、左下肺野の浸潤影は改善し、右上肺野の空洞を伴う浸潤影は変化なし。肺炎は改善した。

被験者は順調に回復し、2012年4月6日に退院した。本事象（肺炎）に対して、ハルトマン（乳酸リンゲル液）、重炭酸リンゲル液、スルバシリン（スルバクタムナトリウム／アンピシリンナトリウム）及びビーフリード（アミノ酸液、糖、電解質及びビタミンの混合液）を投与した。

2012年4月24日、胸部X線で右上肺野の空洞が縮小傾向であることを確認した。抗酸菌染色、QFT検査（クォンティフェロン）及びクリプトコックス抗原検査は陰性であった。2012年5月29日、胸部X線で右上肺野外側の空洞性病変の改善を確認した。WBCは基準値内であった（8300/mm^3）。臨床検査値に関して、異常所見は認められなかった。

2012年7月2日、義歯の不具合から食欲減退及び疲労を呈した。

2012年7月3日、治験実施施設に来院予定であったが、他院を受診。発熱と食欲不振により他院に入院し、心不全、肺炎及び胸水と診断された。2012年7月3日、WBCは基準値内。2012年7月4日及び6日、WBCは上昇し（14400/mm^3）、ヘモグロビン（10.3g/dL）とヘマトクリット（33.9%）は低下した。2012年7月5日、血液培養及び塗抹検査は陰性であった。ミノサイクリン塩酸塩、パニマイシン（硫酸ジベカシン）、サクシゾン（ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム）、ペントシリン（ピペラシリンナトリウム）、オメガシン（ビアペネム）、ソルデム（維持液）及びリンゲル液静注が投与された。

治験責任（分担）医師は他院の医師に、該当患者が臨床試験に参加中である旨を伝えた。治験薬の投与は継続した。

2012年7月6日、治験責任（分担）医師は被験者の状態を電話で確認した。食欲不振、発熱及び下肢浮腫に対して、点滴での治療を行っていた。薬物の経口投与が困難なため、治験薬の投与を中止した。

2012年7月20日、治験責任（分担）医師は被験者の状態を電話で確認した。状態は悪化しており、収縮期血圧は70mmHg前後、経口摂取困難かつ全身性浮腫をきたしていた。

2012年8月10日、被験者の家族より、被験者が2012年8月2日に死亡した旨が治験責任（分担）医師に電話で伝えられた。

その他の有害事象は以下の通り。

- 2012年3月22日午後3時10分、被験者は脱水を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2012年3月22日午後4時30分に消失した。

- 2012年4月6日、被験者は肺炎を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2012年5月29日に消失した。

- 2012年5月9日、被験者はそう痒症を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2012年5月29日に消失した。

- 2012年5月18日、被験者は湿疹を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象の最終転帰は「未回復」であった。

併用薬：

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
amlodin OD tablets	AMLODIPINE BESILATE	5mgOD	2003-03-10	ONGOING
coniel tablets	BENIDIPINE HYDROCHLORIDE	4mgBID	2003-03-10	ONGOING
mucodyne tablets	CARBOCISTEINE	500mgTID	2011-09-01	ONGOING
lendormin tablets	BROTIZOLAM	0.25mgPRN	2011-09-06	ONGOING
myslee tablets	ZOLPIDEM TARTRATE	5mgPRN	2011-09-08	ONGOING
foipan tablets	CAMOSTAT MESILATE	100mgTID	2011-10-22	2012-03-22
sulpiride tablets	SULPIRIDE	50mgTID	2011-10-22	ONGOING
teprenone capsules	TEPRENONE	50mgBID	2011-10-23	ONGOING
azucurenin s combintion cranules	LEVOGLUTAMIDE / SODIUM GUALENATE	0.67gTID	2011-10-26	ONGOING
furosemide tablets	FUROSEMIDE	20mgOD	2011-11-12	ONGOING
ropemin capsules	LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE	2mg PRN	2012-02-10	ONGOING
ioverin300	IOHEXOL	100ml OD	2012-02-29	2012-02-29
pursennid tablets	SENNOSIDE A+B	24mgOD	2012-03-05	2012-03-05
ioverin300	IOHEXOL	150ml OD	2012-03-22	2012-03-22
isotonic sodium chloride solution	SODIUM CHLORIDE	500ml OD	2012-03-22	2012-03-22
sulbacillin 1.5g for injection	AMPICILLIN SODIUM / SULBACTAM SODIUM	1.5g OD	2012-03-23	2012-03-23
camostat mesilate	CAMOSTAT MESILATE	100mg TID	2012-03-23	ONGOING

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
hartmann's soltion	CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE / POTASSIUM CHLORIDE / SODIUM CHLORIDE / SODIUM LACTATE	500ml OD	2012-03-23	2012-03-23
bicarbon		500ml OD	2012-03-23	2012-03-23
xylocaine jelly 2%	LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	5ml OD	2012-03-23	2012-03-23
sulbacillin 1.5g for injection	AMPICILLIN SODIUM / SULBACTAM SODIUM	1.5g QID	2012-03-24	2012-04-02
bicarbon		500ml QID	2012-03-24	2012-03-24
bfluid injection	AMINO ACIDS NOS / ELECTROLYTES NOS / GLUCOSE / THIAMINE HYDROCHLORIDE	500ml BID	2012-03-25	2012-03-27
bicarbon		500ml BID	2012-03-25	2012-03-26
mohrus pap	KETOPROFEN	optimumdose	2012-05-09	ONGOING
zyzal tablets	LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE	5mgOD	2012-05-09	2012-05-22
rinderon VG 0.12%	BETAMETHASONE VALERATE / GENTAMICIN SULFATE	optimumdose	2012-05-18	2012-06-18
Omegacin0.3gBag for intravenous Drip infusion	BIAPENEM	0.3g BID	2012-07-03	2012-07-07
Ringer's solution	SODIUM CHLORIDE COMPOUND INJECTION	500ml	2012-07-03	2012-07-07
SOLDEM1	GLUCOSE / SODIUM CHLORIDE / SODIUM LACTATE	500ml	2012-07-03	2012-07-07
AMIPAREN	AMINO ACIDS NOS	200ml	2012-07-08	2012-07-15
PENTCILLIN	PIPERACILLIN SODIUM	2g BID	2012-07-16	2012-07-21
Aldactone-A Tablet	SPIRONOLACTONE	4tablet	2012-07-23	2012-07-30
Lasix tablets	FUROSEMIDE	40mg	2012-07-23	2012-07-30
MINOCYCLEN HCI	MINOCYCLINE HYDROCHLORIDE	200mg	2012-07-28	2012-08-01
PANIMYCIN INJECTION100mg	DIBEKACIN SULFATE	100mg	2012-07-28	2012-08-01
SAXIZON for I.V.Injection	HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE	500mg	2012-07-28	2012-08-01

付表 2.7.6.5- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 15960、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200300002

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	15960/200300002/Rivaroxaban 15 mg BID/OD
Sex/Age/Race/Country/Safety population	Female/72/ASIAN/JPN/YES
Medical history	Lipid metabolism and deposit disorders NEC; Osteoarthropathies; General nutritional disorders NEC
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS; VASOPROTECTIVES; CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS; CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE; NASAL PREPARATIONS; DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES; OPHTHALMOLOGICALS; OTOLOGICALS; ANTITHROMBOTIC AGENTS; ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE; DIAGNOSTIC RADIOPHARMACEUTICALS; ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS; CONTRAST MEDIA; SERUM LIPID REDUCING AGENTS; ANTIFUNGALS FOR DERMATOLOGICAL USE; DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Cataract（白内障）
	2. Subcutaneous haematoma（皮下血腫）
	3. Tinea pedis（足部白癬）
	4. Cellulitis（蜂巣炎）
	5. Chemical burns of eye（眼部化学熱傷）
	6. Eczema（湿疹）
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MILD/NO/NO/YES
	2. MILD/NO/NO/YES
	3. MILD/NO/NO/YES
	4. MODERATE/NO/YES/YES
	5. MILD/NO/NO/YES
	6. MILD/NO/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 07NOV2012 (139) - --------- (.)
	2. 16OCT2012 (117) - 26OCT2012 (127)
	3. 03DEC2012 (165) - --------- (.)
	4. 29NOV2012 (161) - 14DEC2012 (176)
	5. 07NOV2012 (139) - 09NOV2012 (141)
	6. 23JUN2012 (2) - 29JUN2012 (8)
Duration of AE	1. .
	2. 11
	3. .
	4. 16
	5. 3
	6. 7
Dose on AE onset	1. 15mg OD
	2. 15mg OD
	3. 15mg OD
	4. 15mg OD
	5. 15mg OD
	6. 15mg BID
Dose status on AE onset	1. -
	2. -
	3. -
	4. -
	5. -
	6. -
Action taken	1. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	2. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	3. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	4. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	5. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	6. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. RECOVERING/RESOLVING

付表 2.7.6.5- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 15960、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200300002

Parameter	Value
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. RECOVERED/RESOLVED
	6. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be liste d.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, "I" will be listed. If AE onset is after treatment phase, "F" will be listed.
GB: .../projects/597939/14568-15960/stat/prod/pgms/t-14-3-2-adae-j4-j7-individual-data-listing.sas erjli 07MAR2014 16:42
引用元：5.3.5.3.12 Integrated-J Table 14.3.2/3

被験者は 72 歳の女性で、症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 患者を対象に、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、安全性、PK 及び PD を検討する試験 15960 に組み入れられ、リバーロキサバン群に割り付けられた。予定投与期間は 6 ヵ月とした。

被験者は、脂質異常症（2004 年 10 月 1 日～継続中）及び変形性関節症（2009 年 6 月～継続中）の病歴を有していた。VTE の危険因子として肥満を有していた。

被験者の治験薬（リバーロキサバン）投与期間は、2012 年 6 月 22 日から 2012 年 12 月 13 日であった。

2012 年 11 月 29 日、被験者は蜂巣炎を発現した。本事象により被験者は入院したため重篤な事象とされた。治験責任（分担）医師は本事象の重症度を中等度で、かつ治験薬との関連性を「なし」と判断した。本事象は 2012 年 12 月 14 日に消失した。

CIOMS による臨床経過は以下の通り。

被験者は 2012 年 6 月 17 日から息切れを感じるようになり、2012 年 6 月 21 日に治験実施施設を受診した。CT 検査の結果、PE と確定診断され、本試験参加への同意を得た。2012 年 6 月 22 日、PE に対してリバーロキサバン 15mg の 1 日 2 回経口投与を開始した。リバーロキサバンの投与歴の有無は不明。2012 年 7 月 11 日、リバーロキサバンの用量を 15mg 1 日 1 回投与に変更した。

2012 年 11 月 29 日、頭痛、悪寒、発熱（38.2℃）、疼痛及び左足首の発赤を呈して救急外来を受診し、蜂巣炎と診断された。同日、血液培養を実施した。同日付の臨床検査値：WBC 11350/mm^3、CRP 7.57mg/dL、2012 年 11 月 30 日：WBC 9130/mm^3、CRP 11.02mg/dL。2012 年 11 月 30 日、セフマゾン（セファゾリンナトリウム）1g/100mL を点滴後に帰宅した。再確認のため皮膚科を再度受診したところ、蜂巣炎と診断され、入院した。

外来受診時の体温は 36.9℃、血圧は 120/93mmHg、脈拍は 91 回／分、SpO2 96％であった。セフマゾン 1g/100mL の点滴は継続した。

2012 年 12 月 1 日、左足首周囲の発赤、熱感及び腫脹が前日から消失していることを確認した。圧痛は消失してきており、自発性疼痛も認めなかった。第 3 足指と第 4 足指の間に浸軟及び落屑を認めた。足底にわずかに鱗屑が付着していた。2012 年 12 月 2 日、依然として足首周囲の発赤、熱感、腫脹及び圧痛を認めるも、改善傾向にあった。2012 年 12 月 3 日、WBC 3900/mm^3、CRP 1.52 mg/dL。同日の顕微鏡試験の結果、足部白癬陽性であった。足部白癬が蜂巣炎の原因である可能性が高いと考えられた。リバーロキサバンの用量は変更せず。リバーロキサバンの投与を継続してもこれらの症状は改善傾向を示したため、本事象（蜂巣炎）は偶発性感染であり治験薬との関連性は「なし」と判断された。

2012 年 12 月 9 日、蜂巣炎は消失間近となり、被験者は退院した。2012 年 12 月 14 日、本事象は消失した。

その他の有害事象は以下の通り。

- 2012 年 6 月 23 日、被験者は湿疹を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は 2012 年 6 月 29 日に消失した。

- 2012 年 10 月 16 日、被験者は皮下血腫を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は 2012 年 10 月 26 日に消失した。

- 2012 年 11 月 7 日、被験者は白内障を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象の最終転帰は「未回復」であった。

- 2012 年 11 月 7 日、被験者は眼部化学熱傷を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は 2012 年 11 月 9 日に消失した。

- 2012 年 12 月 3 日、被験者は足部白癬を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象の最終転帰は「軽快」であった。

併用薬：

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
Lipitor	ATORVASTATIN CALCIUM	5mg once a day	2004-10-01	ONGOING
LOXONIN	LOXOPROFEN	60mg PRN	2009-06-12	ONGOING
OYPALOMIN 37O Inj. Syringe	IOPAMIDOL	93ml once a day	2012-06-21	2012-06-21
Pariet	RABEPRAZOLE SODIUM	10mg once a day	2012-06-21	ONGOING
Azunol ointment	AZULENE SODIUM SULFONATE	adequate dose	2012-06-25	2012-06-29
Rinderon-V	BETAMETHASONE VALERATE	adequate dose	2012-06-25	2012-06-29
OYPALOMIN 37O Inj. Syringe	IOPAMIDOL	95ml once a day	2012-07-11	2012-07-11
Ultra-Techne Kow	TECHNETIUM TC 99M	3.7G 1ml	2012-07-13	2012-07-13

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
Cravit ophthalmic solution	LEVOFLOXACIN	QOD	2012-11-07	2012-11-09
SEFMAZON FOR INJECTION	CEFAZOLIN SODIUM	1g TID	2012-11-30	2012-12-06
OYPALOMIN 30O Inj. Syringe	IOPAMIDOL	95ml	2012-12-03	2012-12-03
MENTAX	BUTENAFINE HYDROCHLORIDE	adequate dose	2012-12-03	ONGOING
kefral	CEFACLOR	500mgTID	2012-12-06	2012-12-14
warfarin	WARFARIN	2mg once daily	2012-12-07	2012-12-27
warfarin	WARFARIN	2.5mg once daily	2012-12-28	2013-01-10
Warfarin	WARFARIN	3.0 mg once daily	2013-01-11	ONGOING

付表 2.7.6.5- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 15960、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200330001

Parameter	Value
Study number/ Subject ID/ Treatment group	15960/200330001/Rivaroxaban 15 mg BID/OD
Sex/Age/Race/Country/Safety population	Male/71/ASIAN/JPN/YES
Medical history	Bladder neoplasms malignant; Gastrointestinal atonic and hypomotility disorders NEC; Urinary abnormalities; Neoplasms unspecified malignancy and site unspecified NEC
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANTIPRURITICS,INCL ANTIHIST,ANESTHET,ETC.; PSYCHOLEPTICS; ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE; ANTITHROMBOTIC AGENTS; STOMATOLOGICAL PREPARATIONS; VASOPROTECTIVES; CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS; ANTI-ACNE PREPARATIONS; CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE; NASAL PREPARATIONS; OPHTHALMOLOGICALS; OTOLOGICALS; OPHTHALMOLOGICAL AND OTOLOGICAL PREPARATIONS; ANALGESICS; MINERAL SUPPLEMENTS; BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS; CARDIAC THERAPY; UROLOGICALS; ANESTHETICS; THROAT PREPARATIONS; DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS; DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS; ANTIHEMORRHAGICS; UNSPECIFIED HERBAL; EMOLLIENTS AND PROTECTIVES; LAXATIVES; COUGH AND COLD PREPARATIONS; DIAGNOSTIC AGENTS; GENERAL NUTRIENTS; ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS; ANTINEOPLASTIC AGENTS; ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS; OTHER HEMATOLOGICAL AGENTS; ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE; CONTRAST MEDIA; ANTIBIOTICS AND CHEMOTHER. FOR DERMATOLOGICAL USE; MEDICATED DRESSINGS; ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS; ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS; MUSCLE RELAXANTS; ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Gamma-glutamyltransferase increased（γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 ） 2. Dermatitis contact（接触性皮膚炎 ） 3. Diarrhoea（下痢 ） 4. Blood alkaline phosphatase increased（血中アルカリホスファターゼ増加 ） 5. Blood calcium decreased（血中カルシウム減少 ） 6. Pleural effusion（胸水 ） 7. Haemoptysis（喀血 ） 8. Pleural effusion（胸水 ） 9. Radiation skin injury（放射線皮膚損傷 ） 10. Decreased appetite（食欲減退 ） 11. Abscess neck（頚部膿瘍 ） 12. Nausea（悪心 ） 13. Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患 ） 14. Hypopharyngeal cancer（下咽頭癌 ） 15. Hiccups（しゃっくり ） 16. Hypopharyngeal cancer（下咽頭癌 ） 17. Hypopharyngeal cancer（下咽頭癌 ） 18. Insomnia（不眠症 ） 19. Malaise（倦怠感 ） 20. Vomiting（嘔吐 ） 21. Blood urine present（尿中血陽性 ） 22. Blood urine present（尿中血陽性 ）
Intensity/ Relationship to study drug /SAE/TE	1. MODERATE/NO/NO/NO 2. MILD/NO/NO/YES 3. MILD/NO/NO/YES 4. MODERATE/NO/NO/NO 5. MILD/NO/NO/YES 6. MODERATE/NO/YES/NO 7. MILD/YES/NO/YES 8. MILD/NO/NO/NO 9. MILD/NO/NO/YES 10. MILD/NO/NO/YES

付表 2.7.6.5- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 15960、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200330001

Parameter	Value
	11. MILD/NO/NO/YES
	12. MILD/NO/NO/YES
	13. MILD/NO/NO/YES
	14. MILD/NO/NO/YES
	15. MILD/NO/NO/YES
	16. SEVERE/NO/NO/YES
	17. SEVERE/NO/YES/YES
	18. MILD/NO/NO/YES
	19. MILD/NO/NO/YES
	20. MILD/NO/NO/YES
	21. MILD/YES/NO/YES
	22. MILD/YES/NO/YES
Start/stop date of event with relative date	1. 01MAR2013 (197) - --------- (.)
	2. 22AUG2012 (6) - 28AUG2012 (12)
	3. 03NOV2012 (79) - 04NOV2012 (80)
	4. 01MAR2013 (197) - --------- (.)
	5. 12NOV2012 (88) - 11DEC2012 (117)
	6. 01MAR2013 (197) - --------- (.)
	7. 19NOV2012 (95) - 15FEB2013 (183)
	8. 26FEB2013 (194) - 28FEB2013 (196)
	9. 24OCT2012 (69) - 01FEB2013 (169)
	10. 29OCT2012 (74) - 01FEB2013 (169)
	11. 12OCT2012 (57) - 01FEB2013 (169)
	12. 04NOV2012 (80) - 01FEB2013 (169)
	13. 27SEP2012 (42) - --------- (.)
	14. 19OCT2012 (64) - --------- (.)
	15. 26OCT2012 (71) - 31OCT2012 (76)
	16. 11SEP2012 (26) - 13SEP2012 (28)
	17. 14SEP2012 (29) - 18OCT2012 (63)
	18. 23SEP2012 (38) - 27SEP2012 (42)
	19. 26OCT2012 (71) - --------- (.)
	20. 03NOV2012 (79) - 01FEB2013 (169)
	21. 03SEP2012 (18) - 14SEP2012 (29)
	22. 11OCT2012 (56) - --------- (.)
Duration of AE	1. .
	2. 7
	3. 2
	4. .
	5. 30
	6. .
	7. 89
	8. 3
	9. 101
	10. 96
	11. 113
	12. 90
	13. .
	14. .
	15. 6
	16. 3
	17. 35
	18. 5
	19. .
	20. 91
	21. 12
	22. .
Dose on AE onset	1. 15mg OD
	2. 15mg BID
	3. 15mg OD

付表 2.7.6.5- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 15960、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200330001

Parameter	Value
	4. 15mg OD
	5. 15mg OD
	6. 15mg OD
	7. 15mg OD
	8. 15mg OD
	9. 15mg OD
	10. 15mg OD
	11. 15mg OD
	12. 15mg OD
	13. 15mg OD
	14. 15mg OD
	15. 15mg OD
	16. 15mg OD
	17. 15mg OD
	18. 15mg OD
	19. 15mg OD
	20. 15mg OD
	21. 15mg BID
	22. 15mg OD
Dose status on AE onset	1. F
	2. -
	3. -
	4. F
	5. -
	6. F
	7. -
	8. F
	9. -
	10. -
	11. -
	12. -
	13. -
	14. -
	15. -
	16. -
	17. -
	18. -
	19. -
	20. -
	21. -
	22. -
Action taken	1. Rivaroxaban:NOT APPLICABLE
	2. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	3. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	4. Rivaroxaban:NOT APPLICABLE
	5. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	6. Rivaroxaban:NOT APPLICABLE
	7. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	8. Rivaroxaban:NOT APPLICABLE
	9. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	10. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	11. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	12. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	13. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	14. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	15. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	16. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	17. Rivaroxaban:DRUG INTERRUPTED
	18. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED

付表 2.7.6.5- 2 重篤な有害事象の叙述（試験 15960、無作為割り付け例）（続き）

Subject ID: 200330001

Parameter	Value
	19. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	20. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	21. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
	22. Rivaroxaban:DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. RECOVERING/RESOLVING
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. RECOVERED/RESOLVED
	4. RECOVERING/RESOLVING
	5. RECOVERED/RESOLVED
	6. RECOVERING/RESOLVING
	7. RECOVERED/RESOLVED
	8. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	9. RECOVERED/RESOLVED
	10. RECOVERED/RESOLVED
	11. RECOVERED/RESOLVED
	12. RECOVERED/RESOLVED
	13. RECOVERING/RESOLVING
	14. RECOVERING/RESOLVING
	15. RECOVERED/RESOLVED
	16. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	17. RECOVERING/RESOLVING
	18. RECOVERED/RESOLVED
	19. RECOVERING/RESOLVING
	20. RECOVERED/RESOLVED
	21. RECOVERED/RESOLVED
	22. RECOVERING/RESOLVING

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent (time window: 2 days)
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: Medications that are ongoing at, or began after the start of study drug are presented.
Dose on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, dose just before the onset will be liste d.
Dose status on AE onset: only rivaroxaban arm. If AE onset is during dose interruption, "I" will be listed. If AE onset is after treatment phase, "F" will be listed.
GB: .../projects/597939/14568-15960/stat/prod/pgms/t-14-3-2-adae-j4-j7-individual-data-listing.sas erjli 07MAR2014 16:42
End of table
引用元：5.3.5.3.12 Integrated-J Table 14.3.2/3

被験者は 71 歳の男性で、症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 患者を対象に、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、安全性、PK 及び PD を検討する試験 15960 に組み入れられ、リバーロキサバン群に割り付けられた。予定投与期間は 6 ヵ月とした。

被験者は膀胱癌（2006 年 7 月～2007 年 12 月 17 日）、便秘（2008 年 1 月～継続中）、及び血尿（2012 年 8 月 8 日～2012 年 8 月 17 日）の病歴を有していた。VTE の危険因子として腫瘍の疑いを有していた。

被験者の治験薬（リバーロキサバン）投与期間は、2012 年 8 月 17 日から 2013 年 1 月 31 日であった。

2012年9月14日、被験者は下咽頭癌を発現した。本事象により被験者は入院したため、重篤な事象とされた。治験責任（分担）医師は本事象の重症度を高度で、かつ治験薬との関連性を「なし」と判断した。2012年10月18日時点の転帰は「軽快」であった。

2013年3月1日、被験者は胸水を発現した。本事象により被験者の入院期間が延長したため、重篤な事象とされた。治験責任（分担）医師は本事象の重症度を中等度で、かつ治験薬との関連性を「なし」と判断した。本事象の最終転帰は「軽快」であった。

CIOMSによる臨床経過は以下の通り。

2012年7月9日頃から咽頭の不快感が発現し始めた。2012年7月16日頃、嗄声が発現し始めた。2012年7月23日、治験実施施設以外の病院を受診。右声帯に白色病変が、また左梨状陥凹に発赤及び腫脹が認められたため、本治験実施施設を紹介された。2012年8月8日、耳鼻咽喉科の精密検査のため初めて本施設を受診し、右声帯白斑症と診断された。膀胱癌手術後の経過観察のため泌尿器科も受診した。2012年8月13日、頭部及び頸部CT検査の結果、咽頭癌の疑いと診断された。2012年8月16日、予定していた頭部及び頸部MRI検査のため来院したが、めまいと脱力感のため病院玄関で転倒した。胸部CTによりPEと確定診断されたため、本試験に組み入れた。MRI検査は延期した。2012年8月31日、延期した頭部及び頸部MRI検査を実施したところ、左梨状陥凹癌（T4bN1）が疑われた。

2012年9月3日、耳鼻咽喉科を受診し、穿刺吸引細胞診を実施。生検は実施せず。2012年9月6日、Day 22の評価を実施。頭部及び頸部MRI画像から、左梨状陥凹癌の疑いと診断。細胞診では確認されなかったが、画像から下咽頭癌第４期の可能性が高いと判断。被験者に対して、手術あるいは化学療法及び放射線療法が必要との説明を行った。

2012年9月7日、被験者の希望により手術を実施することを決定した。2012年9月11日、穿刺吸引細胞診（9月3日実施）の結果、下咽頭癌と診断。入院予定日を2012年9月14日とし、2012年9月19日に咽頭を全摘後、遊離空腸移植による再建術を実施することとした。2012年9月14日、被験者は予定通り入院。Day 36の評価を実施した。2012年9月17日夜、リバーロキサバンを投与。これが9月19日の術前の最終投与であった。2012年9月18日、ヘパリンナトリウム注射液を5000単位×2バイアルで開始。2012年9月19日6：00、ヘパリンナトリウム注射液の投与終了。咽頭全摘後の空腸移植による再建術を予定通り実施。2012年9月22日、うっ血が認められたため、ヘパリンナトリウム注射液を5000単位×2バイアルで再開。2012年10月1日、血液検査の結果PT-INR 1.04、APTT 33.2秒。ワルファリン2錠（粉砕）の投与を開始。2012年10月2日、術後の経過は良好であった。

2012年10月1日の血液検査結果を受けて、ヘパリンナトリウム注射液を5000単位×3バイアルに増量。2012年10月3日、血液検査の結果、PT-INR 1.11、APTT 49.5秒。ワルファリンの用量を4錠（粉砕）に増量した。2012年10月5日、血液検査の結果、PT-INR 1.32、APTT 54.8秒。朝食時に主食全量と副食の 9 割を摂取したため、ヘパリンナトリウム注射液を 15 時に終了した。19時、リバーロキサバン1錠の投与を再開した。ワルファリン4錠（粉砕）を同日朝に投与し、これが最終投与となった。2012年10月12日、血液検査の結果CRP 12.63mg/dL。CTスキャンの結果、左頸部に皮下組織膿瘍が認められた。膿瘍を切開排膿。洗浄のためドレーンを留置。メロペン点滴。2012年10月17日、血液検査の結果CRP 1.19mg/dL。排膿がみとめられなくなったため、ドレーンを抜去。2012年10月18日、退院。

下咽頭癌は本試験開始以前から発現していたため、治験薬との関連性を「なし」と判断した。

下咽頭癌の発現を受けて治験薬の投与を中断し、その後再開した（報告日：2012年10月18日）。

2013年1月29日、試験終了時の胸部CTによって下咽頭癌の肺転移が疑われた。2013年2月12日、耳鼻咽喉科を受診。肺転移に対して化学療法を勧めたが、考える時間が欲しいとのこと。

2013年2月26日、20日頃から発現した息切れのため耳鼻咽喉科を受診。胸部X線で胸水貯留が認められ、治療のため入院が必要と考えられた。胸水排除後に下咽頭癌の肺転移に対する化学療法を実施予定とした。

2013年3月1日、胸水は両肺に認められた（右肺に大量の胸水貯留）。労作性呼吸困難を発現した。SpO2は室内の空気で91～92%。酸素2L／分の投与を開始したところ96%に上昇した。局所麻酔下で右胸腔ドレーンを留置し、胸水700mLを排液。当初、胸水は薄い黄色透明な液であったが、その後淡黄色で血性の液に変化した。2013年3月2日、190mLを排液。胸部X線で胸水の悪化は確認されず。酸素3L／分でSpO2は98%。2013年3月3日、胸部X線で胸水の悪化は確認されず。酸素3L／分でSpO2は98%。2013年3月4日、排液なし（2013年3月2日以降）。ドレーンの閉塞が疑われたため、ドレーンの交換を翌日に予定した。酸素3L／分でSpO2は98～99%。左肺音の方が右肺音に比べてより聞き取りやすく、下葉から肺音は聞き取れず。2013年3月5日、胸水の悪化、気胸ともに胸部X線で認められず。ドレーンの閉塞が疑われたため、ドレーン交換を実施。酸素3L／分でSpO2は99%。ドレーン交換後、排液なし。2013年3月6日、下肢の超音波検査の結果、血栓は認められず。2013年3月7日、カルボプラチン＋5-FUによる化学療法を開始。胸水は徐々に消失していた。

胸水は肺転移によるものと考えられ、かつ治験薬投与終了後29日目に発現したため、治験薬との関連性を「なし」と判断した。また、重症度を中等度と判定した。

その他の有害事象は以下の通り。

- 2012年8月22日、被験者は接触性皮膚炎を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2012年8月28日に消失した。

- 2012年9月3日、被験者は尿中血陽性を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「あり」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2012年9月14日に消失した。

- 2012年9月11日、被験者は下咽頭癌を発現した。本事象の重症度は高度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象の最終転帰は「未回復」であった。

- 2012年9月23日、被験者は不眠症を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2012年9月27日に消失した。

- 2012年9月27日、被験者は胃食道逆流性疾患を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象の最終転帰は「軽快」であった。

- 2012年10月11日、被験者は尿中血陽性を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「あり」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象の最終転帰は「軽快」であった。

- 2012年10月12日、被験者は頚部膿瘍を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2013年2月1日に消失した。

- 2012年10月19日、被験者は下咽頭癌を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象の最終転帰は「軽快」であった。

- 2012年10月24日、被験者は放射線皮膚損傷を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2013年2月1日に消失した。

- 2012年10月26日、被験者はしゃっくりを発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2012年10月31日に消失した。

- 2012年10月26日、被験者は倦怠感を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象の最終転帰は「軽快」であった。

- 2012年10月29日、被験者は食欲減退を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2013年2月1日に消失した。

- 2012年11月3日、被験者は下痢を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2012年11月4日に消失した。

- 2012年11月3日、被験者は嘔吐を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2013年2月1日に消失した。

- 2012年11月4日、被験者は悪心を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2013年2月1日に消失した。

- 2012年11月12日、被験者は血中カルシウム減少を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2012年12月11日に消失した。

- 2012年11月19日、被験者は喀血を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「あり」と判断された。治験薬の用量は変更されなかった。本事象は2013年2月15日に消失した。

- 2013年2月26日、被験者は胸水を発現した。本事象の重症度は軽度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。本事象の2013年2月28日時点の転帰は「未回復」であった。

- 2013年3月1日、被験者は血中アルカリホスファターゼ増加を発現した。本事象の重症度は中等度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。本事象の最終転帰は「軽快」であった。

- 2013年3月1日、被験者はγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加を発現した。本事象の重症度は中等度で、かつ非重篤及び治験薬との関連性は「なし」と判断された。本事象の最終転帰は「軽快」であった。

併用薬：

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
ADONA Tablets	CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	60mg	2012-08-08	2012-08-17
IOPAQUE 300	IOHEXOL	100ml	2012-08-16	2012-08-16
RESTAMIN KOWA CREAM 1%	DIPHENHYDRAMINE	Optimum dose	2012-08-22	2012-08-28
Magnevist iv inj. Syringe 37.14%	GADOPENTETATE DIMEGLUMINE	15ml	2012-08-31	2012-08-31
Iopamiron Inj. Syringe 370	IOPAMIDOL	100ml	2012-09-06	2012-09-06
GASCON Drops 2%	DIMETICONE	4ml	2012-09-14	2012-09-14
Dormicum Injection 10mg	MIDAZOLAM	2.5mg	2012-09-14	2012-09-14
Neostelin Green 0.2% mouthwash solution	BENZETHONIUM CHLORIDE	optimum dose	2012-09-14	2012-09-18
PRONASE MS	PRONASE	0.5g	2012-09-14	2012-09-14
Sodium Bicarbonate	SODIUM BICARBONATE	1g	2012-09-14	2012-09-14
Xylocaine Viscous 2%	LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	7ml	2012-09-14	2012-09-14
CALONAL Tab.200	PARACETAMOL	400mg	2012-09-15	2012-09-15
ALTAT CAPSULES	ROXATIDINE ACETATE HYDRCHLORIDE	75mg	2012-09-18	2012-09-18
HEPARIN SODIUM INJECTION "Ajinomoto"	HEPARIN SODIUM	10ml/2days	2012-09-18	2012-09-19
KENEI G ENEMA 50%	GLYCEROL	60ml	2012-09-18	2012-09-18
YODEL-S	SENNA ALEXANDRINA	160mg	2012-09-18	2012-09-18
Albumin 5% I.V. 12.5g/250ml-BENESIS	ALBUMIN HUMAN	1vial	2012-09-19	2012-09-19
AMINIC	AMINO ACIDS NOS	200ml	2012-09-19	2012-09-19
BOLHEAL		1ml	2012-09-19	2012-09-19
CEFMETAZOLE SODIUM FOR I.V. INFUSION	CEFMETAZOLE SODIUM	4g	2012-09-19	2012-09-19
Fentanyl Injection	FENTANYL	2mg	2012-09-19	2012-09-19
Gaster Injection	FAMOTIDINE	20mg	2012-09-19	2012-09-19
OTSUKA GLUCOSE INJECTION 50%	GLUCOSE	20ml	2012-09-19	2012-09-19
KCL Injection 20mEq Kit	POTASSIUM CHLORIDE	20ml	2012-09-19	2012-09-19
MEYLON Injection 7%	SODIUM BICARBONATE	40ml	2012-09-19	2012-09-19
Dormicum Injection	MIDAZOLAM	4mg	2012-09-19	2012-09-19
Palux inj.	ALPROSTADIL	5micro-g	2012-09-19	2012-09-19

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
Neo-.Synesin Kowa Inj	PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE	1.0735mg	2012-09-19	2012-09-19
1% Propofol inj. "Maruishi"	PROPOFOL	640mg	2012-09-19	2012-09-19
ESLAX Intravenous	ROCURONIUM BROMIDE	280mg	2012-09-19	2012-09-19
SEVOFRANE	SEVOFLURANE	optimum dose	2012-09-19	2012-09-19
Ultiva Intravenous	REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE	10mg	2012-09-19	2012-09-19
Albumin 5% I.V. 12.5g/250ml-BENESIS	ALBUMIN HUMAN	3vial	2012-09-20	2012-09-20
CEFMETAZOLE SODIUM FOR I.V. INFUSION	CEFMETAZOLE SODIUM	3g	2012-09-20	2012-09-23
Gaster Injection	FAMOTIDINE	40mg	2012-09-20	2012-09-22
KENTAN	LOXOPROFEN SODIUM	180mg	2012-09-20	2012-10-17
NOR-ADRENALIN INJECTION	NOREPINEPHRINE	2mg	2012-09-20	2012-09-20
Palux inj.	ALPROSTADIL	10micro-g	2012-09-20	2012-09-23
1% Propofol inj. "Maruishi"	PROPOFOL	700mg	2012-09-20	2012-09-20
Selbex	TEPRENONE	150mg	2012-09-20	2012-10-17
Albumin 5% I.V. 12.5g/250ml-BENESIS	ALBUMIN HUMAN	2vial	2012-09-21	2012-09-21
HEPARIN SODIUM INJECTION "Ajinomoto"	HEPARIN SODIUM	10ml	2012-09-22	2012-10-01
White Petrolatum	PARAFFIN	Optimum dose	2012-09-22	2012-09-30
LENDEM D	BROTIZOLAM	0.25mg PRN	2012-09-23	2012-09-27
RACOL-NF Liquid for Enteral Use		200ml	2012-09-25	2012-10-04
Xylocaine Injection 1% with Epinephrine	EPINEPHRINE / LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	5ml	2012-09-26	2012-09-26
Prinperan Tablets	METOCLOPRAMIDE	5mg PRN	2012-09-27	2012-09-30
Takepron OD	LANSOPRAZOLE	15mg	2012-09-27	2012-09-27
Azunol Ointment 0.033%	AZULENE SODIUM SULFONATE	Optimum dose	2012-10-01	ONGOING
Prinperan Tablets 5	METOCLOPRAMIDE	15mg	2012-10-01	2012-10-15
Warfarin	WARFARIN	2mg	2012-10-01	2012-10-02
HEPARIN SODIUM INJECTION "Ajinomoto"	HEPARIN SODIUM	45ml/4days	2012-10-02	2012-10-05
Warfarin	WARFARIN	4mg	2012-10-03	2012-10-05
YODEL-S	SENNA ALEXANDRINA	160mg PRN	2012-10-11	ONGOING
IOPAQUE 300	IOHEXOL	100ml	2012-10-12	2012-10-12
Meropen	MEROPENEM	0.5g	2012-10-12	2012-10-12
Procaine Hydrochloride Injection 1%	PROCAINE HYDROCHLORIDE	5ml	2012-10-12	2012-10-12
Xylocaine Injection 1% with Epinephrine	EPINEPHRINE / LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	3ml	2012-10-12	2012-10-12
Xylocaine Injection syringe 1%	LIDOCAINE	10ml	2012-10-12	2012-10-12
Meropen	MEROPENEM	1.0g	2012-10-13	2012-10-15
Procaine Hydrochloride Injection 1%	PROCAINE HYDROCHLORIDE	5ml	2012-10-14	2012-10-14

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
Xylocaine Injection 1% with Epinephrine	EPINEPHRINE / LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20ml	2012-10-15	2012-10-15
CALONAL Tab.	PARACETAMOL	400mg PRN	2012-10-18	2012-10-23
KENTAN	LOXOPROFEN SODIUM	60mg	2012-10-18	2012-10-18
Selbex	TEPRENONE	50mg	2012-10-18	2012-10-18
HACHIAZULE GARGLE	SODIUM BICARBONATE / SODIUM GUALENATE	10g	2012-10-23	ONGOING
CALONAL Tab. 200	PARACETAMOL	1600mg	2012-10-24	2012-12-10
PROEMEND	APREPITANT	150mg	2012-10-25	2012-10-25
CISPLATIN for I.V. infusion [MARUKO]	CISPLATIN	130mg	2012-10-25	2012-10-25
DEXART	DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	9.9mg	2012-10-25	2012-10-25
KYTRIL	GRANISETRON	1mg	2012-10-25	2012-10-25
Mannitol-S Inj.	MANNITOL / SORBITOL	300ml	2012-10-25	2012-10-25
Bactroban Nasal Ointment	MUPIROCIN CALCIUM	Optimum dose	2012-10-26	2012-11-06
DEXART	DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	6.6mg	2012-10-26	2012-10-27
TOCHIMOTO NO Shetei (Shitei)		30g	2012-10-26	2012-10-31
IOPAQUE 300	IOHEXOL	100ml	2012-10-26	2012-10-26
Procaine Hydrochloride Injection 1%	PROCAINE HYDROCHLORIDE	5ml	2012-10-26	2012-10-26
XYLOCAINE JELLY / Xylocaine Jelly 2%	LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	5ml	2012-10-26	2012-10-26
Xylocaine Injection 1% with Epinephrine	EPINEPHRINE / LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20ml	2012-10-26	2012-10-26
DEXART	DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	3.3mg	2012-10-28	2012-10-29
BIOFERMIN POWDER	BACILLUS SUBTILIS / LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS / STREPTOCOCCUS FAECALIS	1g	2012-11-03	2012-11-03
Procaine Hydrochloride Injection 1%	PROCAINE HYDROCHLORIDE	5ml	2012-11-05	2012-11-05
CALCIUM LACTATE HYDRATE	CALCIUM LACTATE	2g	2012-11-12	2012-12-11
Meropen	MEROPENEM	1.0g	2012-11-30	2012-11-30
Xylocaine Jelly 2%	LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	5ml	2012-11-30	2012-11-30
Meropen	MEROPENEM	0.5g	2012-12-01	2012-12-01
Xylocaine Jelly 2%	LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	5ml	2012-12-01	2012-12-01
Meropen	MEROPENEM	1.0g	2012-12-02	2012-12-06
Xylocaine Jelly 2%	LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	5ml	2012-12-06	2012-12-06
Flomox	CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	300mg	2012-12-07	2012-12-11
Meropen	MEROPENEM	0.5g	2012-12-07	2012-12-07
CALONAL Tab. 200	PARACETAMOL	400mg PRN	2012-12-11	2012-12-29
Iopamiron Inj. Syringe 300	IOPAMIDOL	100ml	2013-01-29	2013-01-29

Reported name of drug, medication, or therapy.	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
Procaine Hydrochloride Injection 1%	PROCAINE HYDROCHLORIDE	15ml	2013-03-01	2013-03-01
Procaine Hydrochloride Injection 1%	PROCAINE HYDROCHLORIDE	10ml	2013-03-05	2013-03-05
5-FU injection	FLUOROURACIL	1253.6mg	2013-03-07	2013-03-11
Carboplatin	CARBOPLATIN	351.59mg	2013-03-07	2013-03-07

付表 2.7.6.5- 3　有効性副次評価項目の人口統計学的及びベースライン特性による部分集団解析（試験 15960、ITT 解析対象集団）

治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」:改善

		リバーロキサバン n/N(%)	UFH／ワルファリン n/N(%)
年齢（区分 2）	＜60 歳	3/4 (75.0%)	2/2 (100.0%)
	≧60 歳	24/26 (92.3%)	5/5 (100.0%)
年齢（区分 3）	＜65 歳	7/8 (87.5%)	2/2 (100.0%)
	65～75 歳	15/16 (93.8%)	2/2 (100.0%)
	＞75 歳	5/6 (83.3%)	3/3 (100.0%)
BMI（区分 2）	＜30kg/m²	25/27 (92.6%)	5/5 (100.0%)
	≧30kg/m²	2/3 (66.7%)	2/2 (100.0%)
BMI（区分 3）	18.5＜～≦25kg/m²	14/16 (87.5%)	5/5 (100.0%)
	25＜～≦30kg/m²	11/11 (100.0%)	
	30＜～≦35kg/m²	0/1 (0.0%)	2/2 (100.0%)
	＞35kg/m²	2/2 (100.0%)	
未分画ヘパリン（UFH）、フォンダパリヌクス又はワルファリンの無作為化割り付け前の治療		0/1 (0.0%)	
	なし	0/2 (0.0%)	1/1 (100.0%)
	あり	27/27 (100.0%)	6/6 (100.0%)
CL_{CR}（区分 2）	＜50mL/min	3/4 (75.0%)	
	50～＜80mL/min	16/16 (100.0%)	4/4 (100.0%)
	≧80mL/min	8/10 (80.0%)	3/3 (100.0%)
CL_{CR}（区分 3）	30～＜50mL/min	3/4 (75.0%)	
	50～＜80mL/min	16/16 (100.0%)	4/4 (100.0%)
	≧80mL/min	8/10 (80.0%)	3/3 (100.0%)
性別	男性	10/12 (83.3%)	2/2 (100.0%)
	女性	17/18 (94.4%)	5/5 (100.0%)
体重（区分 2）	＜90kg	25/27 (92.6%)	6/6 (100.0%)
	≧90kg	2/3 (66.7%)	1/1 (100.0%)
体重（区分 1）	≦70kg	19/21 (90.5%)	6/6 (100.0%)
	70＜～≦90kg	6/6 (100.0%)	
	＞90kg	2/3 (66.7%)	1/1 (100.0%)
体重（区分 3）	≦50kg	3/4 (75.0%)	1/1 (100.0%)
	50＜～≦70kg	16/17 (94.1%)	5/5 (100.0%)
	70＜～≦90kg	6/6 (100.0%)	
	＞90kg	2/3 (66.7%)	1/1 (100.0%)
index DVT の部位		18/20 (90.0%)	5/5 (100.0%)
	大腿又はより近位	5/6 (83.3%)	1/1 (100.0%)
	膝窩又はより遠位	4/4 (100.0%)	1/1 (100.0%)
index イベント（DVT 又は PE）	原発性 DVT 又は PE	20/22 (90.9%)	4/4 (100.0%)
	二次性 DVT 又は PE	7/8 (87.5%)	3/3 (100.0%)
DVT/PE の既往	なし	24/27 (88.9%)	7/7 (100.0%)
	あり	3/3 (100.0%)	
特発性 VTE	なし	10/13 (76.9%)	5/5 (100.0%)
	あり	17/17 (100.0%)	2/2 (100.0%)

付表 2.7.6.5- 3 有効性副次評価項目の人口統計学的及びベースライン特性による部分集団解析（試験 15960、ITT 解析対象集団）（続き）

治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」:改善

		リバーロキサバン n/N(%)	UFH／ワルファリン n/N(%)
最近の手術又は外傷	なし	22/24 (91.7%)	6/6 (100.0%)
	あり	5/6 (83.3%)	1/1 (100.0%)
活動性の制限	なし	24/27 (88.9%)	6/6 (100.0%)
	あり	3/3 (100.0%)	1/1 (100.0%)
エストロゲン含有薬の使用	なし	27/30 (90.0%)	6/6 (100.0%)
	あり		1/1 (100.0%)
産褥	なし	27/30 (90.0%)	7/7 (100.0%)
活動性悪性腫瘍	なし	27/30 (90.0%)	7/7 (100.0%)
アンチトロンビン欠損症	なし	27/30 (90.0%)	7/7 (100.0%)
第 V 因子 Leiden 欠損	なし	27/30 (90.0%)	7/7 (100.0%)
高ホモシステイン血症	なし	27/30 (90.0%)	7/7 (100.0%)
抗リン脂質抗体	なし	27/30 (90.0%)	7/7 (100.0%)
プロテイン C 欠損症	なし	27/30 (90.0%)	5/5 (100.0%)
	あり		2/2 (100.0%)
プロテイン S 欠損症	なし	27/30 (90.0%)	6/6 (100.0%)
	あり		1/1 (100.0%)
プロトロンビン遺伝子変異	なし	27/30 (90.0%)	7/7 (100.0%)
肺疾患	肺疾患なし	22/25 (88.0%)	5/5 (100.0%)
	肺疾患あり	5/5 (100.0%)	2/2 (100.0%)
心疾患	心疾患なし	21/24 (87.5%)	7/7 (100.0%)
	心疾患あり	6/6 (100.0%)	
治験薬投与開始 21 日後の肺血流スコア 1		0/2 (0.0%)	
	肺血流スコア＜0.75		1/1 (100.0%)
	肺血流スコア≧0.75	27/28 (96.4%)	6/6 (100.0%)
治験薬投与開始 21 日後の肺血流スコア 2		0/2 (0.0%)	
	肺血流陰影欠損なし	15/16 (93.8%)	2/2 (100.0%)
	肺血流陰影欠損 Minimum	2/2 (100.0%)	2/2 (100.0%)
	肺血流陰影欠損 Minimum 超	10/10 (100.0%)	3/3 (100.0%)
治験薬投与開始 21 日後の肺血流スコア 3		0/2 (0.0%)	
	肺血流スコア＜0.75 - extensive		1/1 (100.0%)
	肺血流陰影欠損なし又は肺血流陰影欠損 Minimal	17/18 (94.4%)	4/4 (100.0%)
	肺血流陰影欠損 Intermediate	10/10 (100.0%)	2/2 (100.0%)

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：5.3.5.1.21 PH-37586/ Table 14.2/83

付表 2.7.6.5- 3 有効性副次評価項目の人口統計学的及びベースライン特性による部分集団解析（試験 15960、ITT 解析対象集団）（続き）

予定投与期間終了時の「無症候性の血栓像の悪化」：悪化

		リバーロキサバン n/N(%)	UFH／ワルファリン n/N(%)
年齢（区分 2）	＜60 歳	0/4 (0.0%)	0/2 (0.0%)
	≧60 歳	0/26 (0.0%)	1/5 (20.0%)
年齢（区分 3）	＜65 歳	0/8 (0.0%)	0/2 (0.0%)
	65～75 歳	0/16 (0.0%)	0/2 (0.0%)
	＞75 歳	0/6 (0.0%)	1/3 (33.3%)
BMI（区分 2）	＜30kg/m²	0/27 (0.0%)	1/5 (20.0%)
	≧30kg/m²	0/3 (0.0%)	0/2 (0.0%)
BMI（区分 3）	18.5＜～≦25kg/m²	0/16 (0.0%)	1/5 (20.0%)
	25＜～≦30kg/m²	0/11 (0.0%)	
	30＜～≦35kg/m²	0/1 (0.0%)	0/2 (0.0%)
	＞35kg/m²	0/2 (0.0%)	
未分画ヘパリン（UFH）、フォンダパリヌクス又はワルファリンの無作為化割り付け前の治療		0/1 (0.0%)	
	なし	0/2 (0.0%)	0/1 (0.0%)
	あり	0/27 (0.0%)	1/6 (16.7%)
CL_{CR}（区分 2）	＜50mL/min	0/4 (0.0%)	
	50～＜80mL/min	0/16 (0.0%)	0/4 (0.0%)
	≧80mL/min	0/10 (0.0%)	1/3 (33.3%)
CL_{CR}（区分 3）	30～＜50mL/min	0/4 (0.0%)	
	50～＜80mL/min	0/16 (0.0%)	0/4 (0.0%)
	≧80mL/min	0/10 (0.0%)	1/3 (33.3%)
性別	男性	0/12 (0.0%)	1/2 (50.0%)
	女性	0/18 (0.0%)	0/5 (0.0%)
体重（区分 2）	＜90kg	0/27 (0.0%)	1/6 (16.7%)
	≧90kg	0/3 (0.0%)	0/1 (0.0%)
体重（区分 1）	≦70kg	0/21 (0.0%)	1/6 (16.7%)
	70＜～≦90kg	0/6 (0.0%)	
	＞90kg	0/3 (0.0%)	0/1 (0.0%)
体重（区分 3）	≦50kg	0/4 (0.0%)	0/1 (0.0%)
	50＜～≦70kg	0/17 (0.0%)	1/5 (20.0%)
	70＜～≦90kg	0/6 (0.0%)	
	＞90kg	0/3 (0.0%)	0/1 (0.0%)
index DVT の部位		0/20 (0.0%)	1/5 (20.0%)
	大腿又はより近位	0/6 (0.0%)	0/1 (0.0%)
	膝窩又はより遠位	0/4 (0.0%)	0/1 (0.0%)
index イベント（DVT 又は PE）	原発性 DVT 又は PE	0/22 (0.0%)	1/4 (25.0%)
	二次性 DVT 又は PE	0/8 (0.0%)	0/3 (0.0%)
DVT/PE の既往	なし	0/27 (0.0%)	1/7 (14.3%)
	あり	0/3 (0.0%)	
特発性 VTE	なし	0/13 (0.0%)	1/5 (20.0%)
	あり	0/17 (0.0%)	0/2 (0.0%)

付表 2.7.6.5- 3 有効性副次評価項目の人口統計学的及びベースライン特性による部分集団解析（試験 15960、ITT 解析対象集団）（続き）

予定投与期間終了時の「無症候性の血栓像の悪化」：悪化

		リバーロキサバン n/N(%)	UFH／ワルファリン n/N(%)
最近の手術又は外傷	なし	0/24 (0.0%)	1/6 (16.7%)
	あり	0/6 (0.0%)	0/1 (0.0%)
活動性の制限	なし	0/27 (0.0%)	1/6 (16.7%)
	あり	0/3 (0.0%)	0/1 (0.0%)
エストロゲン含有薬の使用	なし	0/30 (0.0%)	1/6 (16.7%)
	あり		0/1 (0.0%)
産褥	なし	0/30 (0.0%)	1/7 (14.3%)
活動性悪性腫瘍	なし	0/30 (0.0%)	1/7 (14.3%)
アンチトロンビン欠損症	なし	0/30 (0.0%)	1/7 (14.3%)
第 V 因子 Leiden 欠損	なし	0/30 (0.0%)	1/7 (14.3%)
高ホモシステイン血症	なし	0/30 (0.0%)	1/7 (14.3%)
抗リン脂質抗体	なし	0/30 (0.0%)	1/7 (14.3%)
プロテイン C 欠損症	なし	0/30 (0.0%)	1/5 (20.0%)
	あり		0/2 (0.0%)
プロテイン S 欠損症	なし	0/30 (0.0%)	1/6 (16.7%)
	あり		0/1 (0.0%)
プロトロンビン遺伝子変異	なし	0/30 (0.0%)	1/7 (14.3%)
肺疾患	肺疾患なし	0/25 (0.0%)	0/5 (0.0%)
	肺疾患あり	0/5 (0.0%)	1/2 (50.0%)
心疾患	心疾患なし	0/24 (0.0%)	1/7 (14.3%)
	心疾患あり	0/6 (0.0%)	
治験薬投与開始 21 日後の肺血流スコア 1		0/2 (0.0%)	
	肺血流スコア＜0.75		0/1 (0.0%)
	肺血流スコア≧0.75	0/28 (0.0%)	1/6 (16.7%)
治験薬投与開始 21 日後の肺血流スコア 2		0/2 (0.0%)	
	肺血流陰影欠損なし	0/16 (0.0%)	0/2 (0.0%)
	肺血流陰影欠損 Minimum	0/2 (0.0%)	0/2 (0.0%)
	肺血流陰影欠損 Minimum 超	0/10 (0.0%)	1/3 (33.3%)
治験薬投与開始 21 日後の肺血流スコア 3		0/2 (0.0%)	
	肺血流スコア＜0.75 - extensive		0/1 (0.0%)
	肺血流陰影欠損なし又は肺血流陰影欠損 Minimal	0/18 (0.0%)	0/4 (0.0%)
	肺血流陰影欠損 Intermediate	0/10 (0.0%)	1/2 (50.0%)

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：5.3.5.1.21 PH-37586/ Table 14.2/83

付表 2.7.6.5- 3 有効性副次評価項目の人口統計学的及びベースライン特性による部分集団解析（試験 15960、ITT 解析対象集団）（続き）

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:あり			
		リバーロキサバン n/N(%)	UFH／ワルファリン n/N(%)
年齢（区分 2）	＜60 歳	1/4 (25.0%)	0/2 (0.0%)
	≧60 歳	0/26 (0.0%)	1/5 (20.0%)
年齢（区分 3）	＜65 歳	1/8 (12.5%)	0/2 (0.0%)
	65～75 歳	0/16 (0.0%)	0/2 (0.0%)
	＞75 歳	0/6 (0.0%)	1/3 (33.3%)
BMI（区分 2）	＜30kg/m²	0/27 (0.0%)	1/5 (20.0%)
	≧30kg/m²	1/3 (33.3%)	0/2 (0.0%)
BMI（区分 3）	18.5＜～≦25kg/m²	0/16 (0.0%)	1/5 (20.0%)
	25＜～≦30kg/m²	0/11 (0.0%)	
	30＜～≦35kg/m²	1/1 (100.0%)	0/2 (0.0%)
	＞35kg/m²	0/2 (0.0%)	
未分画ヘパリン（UFH）、フォンダパリヌクス又はワルファリンの無作為化割り付け前の治療		0/1 (0.0%)	
	なし	1/2 (50.0%)	0/1 (0.0%)
	あり	0/27 (0.0%)	1/6 (16.7%)
CL_{CR}（区分 2）	＜50mL/min	0/4 (0.0%)	
	50～＜80mL/min	0/16 (0.0%)	0/4 (0.0%)
	≧80mL/min	1/10 (10.0%)	1/3 (33.3%)
CL_{CR}（区分 3）	30～＜50mL/min	0/4 (0.0%)	
	50～＜80mL/min	0/16 (0.0%)	0/4 (0.0%)
	≧80mL/min	1/10 (10.0%)	1/3 (33.3%)
性別	男性	1/12 (8.3%)	1/2 (50.0%)
	女性	0/18 (0.0%)	0/5 (0.0%)
体重（区分 2）	＜90kg	0/27 (0.0%)	1/6 (16.7%)
	≧90kg	1/3 (33.3%)	0/1 (0.0%)
体重（区分 1）	≦70kg	0/21 (0.0%)	1/6 (16.7%)
	70＜～≦90kg	0/6 (0.0%)	
	＞90kg	1/3 (33.3%)	0/1 (0.0%)
体重（区分 3）	≦50kg	0/4 (0.0%)	0/1 (0.0%)
	50＜～≦70kg	0/17 (0.0%)	1/5 (20.0%)
	70＜～≦90kg	0/6 (0.0%)	
	＞90kg	1/3 (33.3%)	0/1 (0.0%)
index DVT の部位		0/20 (0.0%)	1/5 (20.0%)
	大腿又はより近位	1/6 (16.7%)	0/1 (0.0%)
	膝窩又はより遠位	0/4 (0.0%)	0/1 (0.0%)
index イベント（DVT 又は PE）	原発性 DVT 又は PE	1/22 (4.5%)	1/4 (25.0%)
	二次性 DVT 又は PE	0/8 (0.0%)	0/3 (0.0%)
DVT/PE の既往	なし	1/27 (3.7%)	1/7 (14.3%)
	あり	0/3 (0.0%)	
特発性 VTE	なし	1/13 (7.7%)	1/5 (20.0%)
	あり	0/17 (0.0%)	0/2 (0.0%)

付表 2.7.6.5- 3 有効性副次評価項目の人口統計学的及びベースライン特性による部分集団解析（試験 15960、ITT 解析対象集団）（続き）

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:あり			
		リバーロキサバン n/N(%)	UFH／ワルファリン n/N(%)
最近の手術又は外傷	なし	1/24 (4.2%)	1/6 (16.7%)
	あり	0/6 (0.0%)	0/1 (0.0%)
活動性の制限	なし	1/27 (3.7%)	1/6 (16.7%)
	あり	0/3 (0.0%)	0/1 (0.0%)
エストロゲン含有薬の使用	なし	1/30 (3.3%)	1/6 (16.7%)
	あり		0/1 (0.0%)
産褥	なし	1/30 (3.3%)	1/7 (14.3%)
活動性悪性腫瘍	なし	1/30 (3.3%)	1/7 (14.3%)
アンチトロンビン欠損症	なし	1/30 (3.3%)	1/7 (14.3%)
第 V 因子 Leiden 欠損	なし	1/30 (3.3%)	1/7 (14.3%)
高ホモシステイン血症	なし	1/30 (3.3%)	1/7 (14.3%)
抗リン脂質抗体	なし	1/30 (3.3%)	1/7 (14.3%)
プロテイン C 欠損症	なし	1/30 (3.3%)	1/5 (20.0%)
	あり		0/2 (0.0%)
プロテイン S 欠損症	なし	1/30 (3.3%)	1/6 (16.7%)
	あり		0/1 (0.0%)
プロトロンビン遺伝子変異	なし	1/30 (3.3%)	1/7 (14.3%)
肺疾患	肺疾患なし	1/25 (4.0%)	0/5 (0.0%)
	肺疾患あり	0/5 (0.0%)	1/2 (50.0%)
心疾患	心疾患なし	1/24 (4.2%)	1/7 (14.3%)
	心疾患あり	0/6 (0.0%)	
治験薬投与開始 21 日後の肺血流スコア 1		0/2 (0.0%)	
	肺血流スコア＜0.75		0/1 (0.0%)
	肺血流スコア≧0.75	1/28 (3.6%)	1/6 (16.7%)
治験薬投与開始後 21 日後の肺血流スコア 2		0/2 (0.0%)	
	肺血流陰影欠損なし	1/16 (6.3%)	0/2 (0.0%)
	肺血流陰影欠損 Minimum	0/2 (0.0%)	0/2 (0.0%)
	肺血流陰影欠損 Minimum 超	0/10 (0.0%)	1/3 (33.3%)
治験薬投与開始後 21 日後の肺血流スコア 3		0/2 (0.0%)	
	肺血流スコア＜0.75 - extensive		0/1 (0.0%)
	肺血流陰影欠損なし又は肺血流陰影欠損 Minimal	1/18 (5.6%)	0/4 (0.0%)
	肺血流陰影欠損 Intermediate	0/10 (0.0%)	1/2 (50.0%)

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：5.3.5.1.21 PH-37586/ Table 14.2/83

2.7.6.6 【国外試験】強力な CYP3A4 誘導薬を使用中の急性症候性深部静脈血栓症（DVT）又は急性症候性肺塞栓症（PE）患者を対象としたリバーロキサバンのコホート試験：試験 13238（報告書番号 A50672）

参照項目：5.3.5.2.1 A50672

2.7.6.6.1 試験計画

治験の標題：

強力な CYP3A4 誘導薬を使用中の急性症候性深部静脈血栓症（DVT）又は急性症候性肺塞栓症（PE）患者を対象とした経口直接作用型第Xa 因子阻害薬リバーロキサバンの多施設共同、非盲検、コホート試験

治験調整医師：

[redacted], The Netherlands

実施医療機関：3 施設（南アフリカ）

公表論文：

なし

治験期間：
最初の患者の組み入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
最後の患者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：第Ⅱa 相

目的：

主目的は、強力なチトクローム P450 アイソザイム 3A4（CYP3A4）誘導薬を使用中の急性症候性深部静脈血栓症（DVT）又は急性症候性肺塞栓症（PE）患者を対象としてリバーロキサバンの調整用量を投与したときの母集団薬物動態／薬力学的効果（PK／PD）を検討することであった。

更に、1）症候性静脈血栓塞栓症（VTE）、及び 2）「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」の発現を検討することも目的とした。

試験方法：

本試験は、強力な CYP3A4 誘導薬（例：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、リファブチン）を試験期間中を通して使用予定の急性症候性 DVT 又は急性症候性 PE 患者を対象として、リバーロキサバンの調整用量を 3 ヵ月間投与する、多施設共同、非盲検、コホート試験である。試験開始前における抗凝固薬は最大 36 時間まで使用可能としたが、試験開始前のビタミン K 拮抗薬（VKA）の使用については単回投与のみを可とした。

試験組み入れ後、3 ヵ月間の投与期間のうち最初の 3 週間はリバーロキサバン 30mg 1 日 2 回を投与し、それ以降は 20mg 1 日 2 回を投与することとした。治験薬投与終了後は、すべての被験者に対して 30 日間のフォローアップ期間を設けた。

主目的は、リバーロキサバンの上記調整用量投与時における母集団 PK／PD の検討であった。血液検体から得られた PK データをプールし、母集団 PK モデルに使用した。$AUC_{(0-24)ss}$、$C_{max,ss}$、及び $C_{min,ss}$ などの血漿中のリバーロキサバンの特定の曝露量パラメータは、被験者ごとに予測した。EINSTEIN VTE 試験（試験 11702-DVT）で得られた PD データ及び ODIXa DVT 試験（試験 11223）並びに EINSTEIN DVT 用量検討試験（試験 11528）で得られた PK データとの比較ができるように、本試験における母集団 PK／PD の検討を計画した。

有効性評価項目を症候性 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。

安全性主要評価項目を、「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。

VTE が疑われる事象、死亡、出血事象及びその他の心血管事象のすべてを独立中央判定委員会（CIAC）で評価した。解析は CIAC 判定結果に基づいて行った。試験中の被験者の安全性を、独立した安全性データモニタリング委員会がモニターし、執行委員会に勧告を行った。

規定されたコンタクト（来院又は電話）のスケジュールを表 2.7.6.6-1に示す。試験には組み入れられたが治験薬の投与が行われなかった被験者又は投与が中止された被験者は、少なくとも当初予定した 3 ヵ月の投与期間の終了時には来院することとした。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診断確定のための検査を行った。

診断と選択基準：

選択基準

(1) 急性症候性 DVT 又は PE と確定診断されたもの
(2) 3 ヵ月の治験薬投与期間にわたって、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、リファブチンなど）を併用するもの
(3) 文書による同意を得たもの

除外基準

(1) 法的未成年者
(2) DVT 又は PE の治療のために血栓除去術、下大静脈フィルター留置、又は血栓溶解剤による治療を受けているもの
(3) DVT 又は PE 以外に、VKA の適応症があるもの
(4) 組み入れ前に、36 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 VKA の投与を受けたもの
(5) 治験開始前 30 日以内にほかの臨床試験に参加したもの
(6) クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）＜30mL/min のもの
(7) 臨床的に問題となる肝疾患のあるもの（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
(8) 細菌性心内膜炎を有するもの
(9) 生命予後が 3 ヵ月未満と考えられるもの
(10) エノキサパリン又は VKA 投与が禁忌となる活動性出血又は高い出血リスクを有するもの
(11) コントロール不良の高血圧を合併しているもの〔収縮期血圧（SBP）＞180mmHg、拡張期血圧（DBP）＞110mmHg〕
(12) 妊娠中、授乳中、又は妊娠可能な女性で適切な避妊を行わないもの〔適切な避妊方法とは、フォローアップ期間を含む試験期間中の避妊失敗率が 1%未満である方法を指す。医薬品のヒト臨床試験のための非臨床的安全性研究に関するガイドライン(CPMP/ICH/286/95,改定)に基づいた避妊の方法には、埋め込み剤及び注射剤を含むホルモン剤を一貫して正しく使用すること、経口避妊薬の併用、子宮内装具を含むホルモン剤、外科的避妊手術、禁欲及び精管切除術などがある〕。
(13) 強力な CYP3A4 阻害薬（HIV プロテアーゼ阻害薬、経口ケトコナゾールなど）の投与が治験薬投与期間中に予定されているもの
(14) 強力な CYP3A4 誘導薬であるフェノバルビタール／プリミドンあるいはセントジョーンズワートの投与が治験薬投与期間中に予定されているもの

有効性の評価項目：

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）〕

安全性の評価項目：

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。その他の安全性評価項目は、全死亡、その他の心血管事象及び臨床検査値とした。

薬物動態及び薬力学的効果の評価項目：

薬物動態

定常状態における血漿中のリバーロキサバンの濃度曲面下面積〔$AUC_{(0-24)ss}$〕、最大濃度（$C_{max,ss}$）及び最小濃度（$C_{min,ss}$）

薬力学的効果

プロトロンビン時間（PT）、プロトロンビナーゼ誘導性凝固時間（PICT）

症例数：

計画時：50 例

症例数の設定根拠

ODIXa DVT 試験及び EINSTEIN DVT 用量検討試験の結果から、AUC の幾何標準偏差は 1.5 と予想された。50 例の AUC が対数正規分布に従うと、対数スケールによる AUC 平均値の 95%信頼区間の精度（平均値と信頼区間の上限及び下限の差）は 0.115 であった（平均値の信頼区間）。したがって、リバーロキサバン調整用量が投与された時の AUC の幾何平均値の 95%信頼区間が約 89%から 112%の範囲になるように 50 例を設定した。

解析時：25 例（被験者の組み入れが困難であったため 25 例しか組み入れできなかった）

有効性解析対象集団、安全性解析対象集団：25 例

PK／PD 解析対象集団：19 例

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団は、治験薬（リバーロキサバン）を少なくとも 1 回以上投与された被験者とした。

PK／PD 解析対象集団は安全性解析対象集団のうち、採取時期にかかわらず治験薬初回投与後に PK／PD 検体が 1 検体採取された全被験者とした。初回投与前に PK／PD 検体が 1 検体のみしか採取されず投与後の検体採取が行われなかった被験者は PK／PD 解析集団から除外した。治験実施計画書に規定された強力な CYP3A4 誘導薬を使用していなかった被験者、又は使用しても使用期間が 14 日間未満であった被験者、又は試験期間中に強力な CYP3A4 阻害薬か強力な P-gp 阻害薬を併用していた被験者も PK／PD 解析対象集団から除外した。

PK／PD 解析対象集団における全被験者の $AUC_{(0-24)ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ を予測した。ただし、これらの値の予測は、リバーロキサバンと強力な CYP3A4 誘導薬とを併用している期間のみとした。

有効性

すべての PK／PD 及び有効性の解析は、統計解析計画書（SAP）に詳細に規定されている要約統計量に基づいて行った。正式な統計学的検定は行わなかった。有効性解析の要約統計量の解析は、安全性解析対象集団及び PK／PD 解析対象集団で行った。

安全性

すべての安全性解析は、安全性解析対象集団に対して実施した。出血事象の解析は、治験薬投与期間中もしくは治験薬投与終了後 2 日目までに得られた安全性データに基づいて行った。治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した出血事象については、別途記述した。

出血関連有害事象を含む有害事象の発現頻度を集計表に示した。治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した出血事象については、一覧表にした。

その他の安全性評価項目は、全死亡及びその他の心血管事象とした。有害事象は ICH 国際医薬品用語集（MedDRA）を用いてコード化した。治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）を、治験薬投与開始から治験薬投与終了後 2 日目まであるいは 7 日目までに発現又は悪化した有害事象と定義し

た。30 日間のフォローアップ期間中に発現した有害事象は別途記述した。その他の安全性解析（臨床検査値など）は SAP に記述した。

ベースラインの CL_{CR} 計算値及びベースラインの臨床検査値を要約統計量で示した。ベースライン後に治験実施医療機関で測定した臨床検査値は一覧表として記載した。

薬物動態及び薬力学的効果

リバーロキサバンの PK 及びリバーロキサバン血漿中濃度と PD データとの間の相関を記述する PK／PD モデリングはポピュレーション法を用いて実施し、別途 PK／PD 報告書に記述した。

試験スケジュールを表 2.7.6.6-1に示す。

表 2.7.6.6-1 試験スケジュール

	スクリーニング	治験薬投与期間						フォローアップ期間
							3カ月	
日		1日	8日 ±1	15日 ±1	30日 ±7	60日 ±7	91 ～ 98日	121～ 128日
コンタクト方法		来院	電話	来院	来院	来院	来院	来院
DVT／PEの診断	X							
判定	X							
選択／除外基準[a]	X							
VTE危険因子	X							
病歴	X							
抗凝固薬／抗血小板療法の確認[b]	X							
人口統計学的特性	X							
血小板、Hb、aPTT、PT-INR	X[c]	出血が疑われた場合：血小板、Hb、aPTT、PT-INR DVT／PEが疑われたの場合：血小板、aPTT、PT-INR						
アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、クレアチニン	X[d]							
PK／PD[e]								
ベースライン	X							
トラフでの検体採取				X		X		
投与1時間後の検体採取				X		X		
投与3～4時間後の検体採取				X	X			
投与6～12時間後の検体採取							X	
音声応答システム（IVRS）		X						
コンタクトレポート			X	X	X	X	X	X
併用薬[f]	X		X	X	X	X	X	X
診断のための観察検査	X	DVT／PE、出血による死亡又は心血管事象が疑われた場合						
リバーロキサバン	X[g]	30 mg1日2回3週間、続いて 20 mg 1日2回投与						
安全性								
（重篤な）有害事象／出血事象の確認		同意取得後に事象が発現した場合						

Hb：ヘモグロビン、aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間、IVRS：自動音声応答システム

a：妊娠の可能性のある女性に対し妊娠検査を実施

b：試験組み入れ前7日以内の抗凝固、抗血小板療法

c：血液検体は各治験実施医療機関で測定

d：ALT及びクレアチニンの血液検体は被験者の適格性を評価するため各治験実施医療機関で測定

e：治験薬投与前のスクリーニング時に、PD解析用としての血液検体が1検体必要。
15日目では3検体：リバーロキサバン投与直前のトラフ時の1検体（被験者には治験薬を服用せずに来院するよう指導）、リバーロキサバン投与1時間後のピーク時の1検体、及び投与3～4時間後の（ピーク時の）1検体
30日目では1検体：リバーロキサバン投与3～4時間後の（ピーク時の）1検体（被験者には治験薬服用3時間後に来院するよう指導）
60日目では2検体：リバーロキサバン投与直前のトラフ時の1検体（被験者には治験薬を服用せずに来院するよう指導）及びリバーロキサバン投与1時間後のピーク時の1検体。
3カ月後では1検体：リバーロキサバン投与6～12時間後の1検体（被験者には治験薬服用6～12時間後に来院するよう指導）

f：新たな又は継続中の治療法、あるいは投与量の変更を記録する（フォローアップ期間中は抗凝固療法のみだが、有害事象が発現した場合には全ての治療法を記録）。

g：試験開始前における抗凝固療法は最大36時間まで許容されたが、試験開始前のVKAは単回投与のみを許容した。

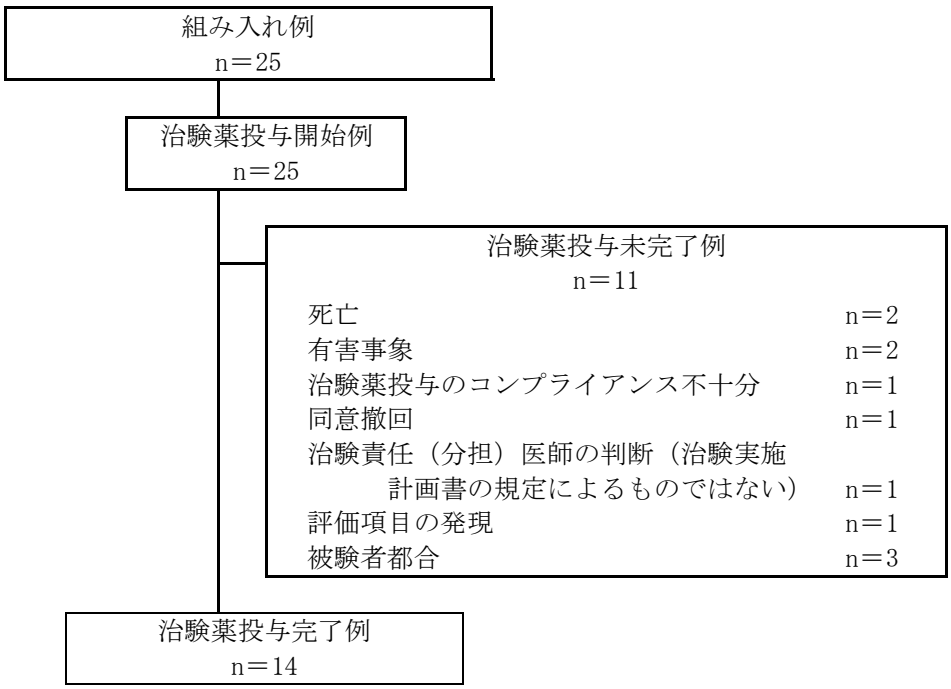
2.7.6.6.2 成績

2.7.6.6.2.1 被験者背景

2.7.6.6.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.6-1に示す。

南アフリカの 3 施設で 25 例が組み入れられた。全ての被験者はリバーロキサバンを少なくとも 1 回投与された。



引用元：5.3.5.2.1 A50672/Table 14.1/3

図 2.7.6.6-1 被験者の内訳

2.7.6.6.2.1.1.1 治験薬投与の完了及び未完了

安全性解析対象集団における治験薬投与の完了及び未完了の内訳を表 2.7.6.6-2に示す。14 例（56%）が試験を完了し、2 例（8%）が死亡、9 例（36%）が投与を完了できなかった。治験薬投与の未完了理由で多かったものは、被験者都合（3 例、12%）及び有害事象（2 例、8%）であった。被験者都合では、被験者の治験終了時来院の予定日が治験実施計画書に規定された日と合わず、最大で予定より 4 日早く来院した。

表 2.7.6.6-2 治験薬投与の完了及び未完了（安全性解析対象集団）

	リバーロキサバン N＝25（100%）
治験薬投与完了例	14 （ 56.0%）
治験薬投与未完了例	
死亡	2 （ 8.0%）
治験薬投与の未完了	9 （ 36.0%）
有害事象	2 （ 8.0%）
治験薬投与のコンプライアンス不十分	1 （ 4.0%）
同意撤回	1 （ 4.0%）
治験責任（分担）医師の判断（治験実施計画書の規定によるものではない）	1 （ 4.0%）
評価項目の発現	1 （ 4.0%）
被験者都合 [a]	3 （ 12.0%）

治験責任（分担）医師の判断による主な中止理由を示しているため、有害事象による中止の例数は、有害事象を発現しその措置として「治験薬の中止」と記録された例数と一致しない可能性がある。

a：被験者の治験終了時来院の予定日が治験実施計画書に規定された日と合わず、最大で予定より 4 日早く来院した。

引用元：5.3.5.2.1 A50672/Table 14.1/3

2.7.6.6.2.1.2 症例の取扱い及び解析対象集団

25 例の全例が少なくとも 1 回のリバーロキサバンの投与を受け、安全性解析対象集団とされた。そのうち 19 例（76%）を PK／PD 解析対象集団とした（5.3.5.2.1 A50672/Table 14.1/1）。PK／PD 解析対象集団からの除外理由を表 2.7.6.6-3に示す。6 例（24%）が PK／PD 解析対象集団から除外された。このうち 4 例（16%）が治験開始後に血液検体が採取されず、2 例（8%）は強力な CYP3A4 誘導薬との併用期間が 14 日未満であった。この 2 例はリバーロキサバン投与が中止された被験者（被験者 370150010 及び被験者 370150013）で、併用していた強力な CYA3A4 誘導薬の投与についての、その後記録がされていなかった。また 1 例（4%）は投与期間中に強力な CYP3A4 阻害薬／P-gp 阻害薬が使用されており（被験者 370060003）、1 例（4%）は規定された強力な CYP3A4 誘導薬を使用していなかった被験者（被験者 370020001）で、強力な CYP3A4 誘導薬と規定されていないネビラピンを使用していた。

表 2.7.6.6-3 PK／PD 解析対象集団からの主な除外理由（無作為割り付けされた被験者）

	リバーロキサバン N＝25（100%）
PK／PD 解析対象集団から除外	6 （ 24.0%）
強力な CYP3A4 阻害薬／P-gp 阻害薬を使用（シクロスポリン A 及びプレドニゾロン）	1 （ 4.0%）
治験開始後に PK 測定用血液検体が未採取	4 （ 16.0%）
規定されている強力な CYP3A4 誘導薬が未使用（ただし、他の CYP3A4 誘導薬であるネビラピンを使用）	1 （ 4.0%）
強力な CYP3A4 誘導薬の使用期間が 14 日未満[a]	2 （ 8.0%）

CYP3A4：チトクローム P450 アイソザイム 3A4
P-gp：P-糖タンパク
2 例については、PK 解析からの除外理由が複数あった。
a：強力な CYP3A4 誘導薬との併用期間が 14 日未満の症例で、リバーロキサバン投与が中止され、併用していた強力な CYA3A4 誘導薬の投与については記載されていなかった症例

引用元：5.3.5.2.1 A50672/Table 14.1/6、Listing 16.2.4/22

2.7.6.6.2.1.3 人口統計学的特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.6-4に要約する。安全性解析対象集団の 25 例中、男性 12 例、女性 13 例、平均年齢 40.8 歳（範囲：22～79 歳）、平均 BMI は 22.4kg/m^2 であり、CL_{CR} が 50mL/min 未満の被験者はいなかった。PK／PD 解析対象集団の 19 例中、男性 8 例、女性 11 例、平均年齢 41.1 歳（範囲：22～79 歳）、平均 BMI は 22.0kg/m^2 であった（5.3.5.2.1 A50672/Table 14.1/9）。2 つの解析対象集団の特性は類似していた。

表 2.7.6.6-4 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	リバーロキサバン N＝25（100%）
性別	
男性	12 (48.0%)
女性	13 (52.0%)
人種	
白人	1 (4.0%)
黒人	23 (92.0%)
分類不能	1 (4.0%)
その他（南アフリカ系混血）	1 (4.0%)
年齢（組み入れ時）	
平均±標準偏差（SD）	40.8±14.6
範囲	22 - 79
年齢区分(区分 1)	
＜60 歳	23 (92.0%)
≧60 歳	2 (8.0%)
年齢区分（区分 2)	
＜65 歳	23 (92.0%)
65～75 歳	1 (4.0%)
＞75 歳	1 (4.0%)
体重（kg)	
平均±SD	61.8±20.0
範囲	37 - 107
体重区分	
≦50kg	8 (32.0%)
＞50～90kg	14 (56.0%)
＞90kg	3 (12.0%)
BMI（kg/m^2)	
平均値±SD	22.4±5.60
範囲	14.8 - 36.1
BMI 区分	
欠測（身長の欠測）	1 (4.0%)
＜18.5kg/m^2	8 (32.0%)
18.5～＜25kg/m^2	9 (36.0%)
25～＜30kg/m^2	4 (16.0%)
30～＜35kg/m^2	2 (8.0%)
35～＜40kg/m^2	1 (4.0%)
≧40kg/m^2	0
CL_{CR}	
＜30mL/min	0
30～＜50mL/min	0
50～＜80mL/min	4 (16.0%)
≧80mL/min	21 (84.0%)

SD：標準偏差

CL_{CR}は、治験薬投与開始までの直近の測定値を基に、Cockcroft Gault 式を用いて計算した。

引用元：5.3.5.2.1 A50672/Table 14.1/8

2.7.6.6.2.1.4 血栓塞栓症の危険因子

安全性解析対象集団において、最も割合の高かった危険因子は特発性 DVT／PE であり 20 例（80%）で報告された（表 2.7.6.6-5）。複数の被験者が保有していたその他の危険因子は、炎症／感染症（4 例、16%）、肥満（3 例、12%）及び DVT／PE の既往（2 例、8%）であった。

表 2.7.6.6-5 血栓塞栓症の危険因子（安全性解析対象集団）

	リバーロキサバン N＝25（100%）
特発性 DVT／PE	20 （ 80.0%）
炎症／感染症	4 （ 16.0%）
肥満	3 （ 12.0%）
DVT／PE の既往	2 （ 8.0%）
活動性悪性腫瘍	1 （ 4.0%）
活動性の制限	1 （ 4.0%）
最近の手術又は外傷	1 （ 4.0%）

被験者は 1 つ以上の危険因子を有するため、合計は合わない。

特発性 DVT／PE は治験責任（分担）医師の評価により分類された。

引用元：5.3.5.2.1 A50672/Table 14.1/11

2.7.6.6.2.1.5 試験対象として診断されたイベント

試験対象として診断されたイベント（index イベント）の分類を表 2.7.6.6-6に示す。原発性 DVT／PE が安全性解析対象集団の 25 例中 23 例（92%）に報告された。

すべての被験者の index イベントは CIAC により、DVT 又は PE と判定された。内訳は PE が 3 例（12%）、DVT が 22 例（88%）であった（5.3.5.2.1 A50672/Table 14.1/14）。

表 2.7.6.6-6 index イベントの分類（安全性解析対象集団）

	リバーロキサバン N＝25（100%）
原発性 DVT／PE	23 （ 92.0%）
二次性 DVT／PE	2 （ 8.0%）
最近の手術又は外傷	1 （ 4.0%）
活動性の制限	1 （ 4.0%）
エストロゲン含有医薬品の使用	0
産褥	0
活動性悪性腫瘍	1 （ 4.0%）

被験者は 2 つ以上の二次性 DVT／PE の危険因子を有する可能性がある。

引用元：5.3.5.2.1 A50672/Table 14.1/13

2.7.6.6.2.1.6 治験実施計画書で規定された強力な CYP3A4 誘導薬との併用

安全性解析対象集団における治験実施計画書で規定された強力な CYP3A4 誘導薬の使用頻度を、表 2.7.6.6-7に示す。安全性解析対象集団において、24 例（96%）が治験実施計画書で規定された強力な CYP3A4 誘導薬、すなわち配合剤としてリファンピシンを使用したのは 19 例（76%）、単剤としてリファンピシンを使用したのは 1 例（4%）、フェニトインの使用は 4 例（16%）であった。1 例は強力な CYP3A4 誘導薬とは規定されていないネビラピンを使用していた(5.3.5.2.1 A50672/Listing 16.2.3/1)。

PK／PD 解析対象集団においては、19 例全例が治験実施計画書で規定された強力な CYP3A4 誘導薬、すなわち配合剤としてリファンピシンを使用したのは 15 例（79%）、フェニトインの使用は 4 例（21%）であった。これらの強力な CYP3A4 誘導薬の投与量は適切であった（5.3.5.2.1 A50672/Table 14.1/30、Listing 16.2.4/23）。

表 2.7.6.6-7 治験実施計画書で規定された強力な CYP3A4 誘導薬の使用頻度（安全性解析対象集団）

解剖治療化学分類法（ATC） サブクラス	リバーロキサバン N＝25（100%）
全薬剤	24 （ 96.0%）
全身投与の抗感染症薬	20 （ 80.0%）
抗酸菌薬	20 （ 80.0%）
Rifafour（エサンブトール、イソニアジド、ピラジナミド、リファンピシン）	19 （ 76.0%）
リファンピン	1 （ 4.0%）
神経系	4 （ 16.0%）
抗てんかん薬	4 （ 16.0%）
フェニトイン	4 （ 16.0%）

1 例は治験実施計画書に規定する強力な CYP3A4 誘導薬ではないネビラピンを使用していた（5.3.5.2.1 A50672/Listing 16.2.3/1）

WHO Drug Dictionary 2005 年第 3 四半期版及び最新版に基づいた。薬剤名は WHO の drug record number、drug sequence number 1 及び drug sequence number 2 を用いた。

薬剤は複数のサブクラスに属する可能性がある。サブクラスは解剖治療化学分類法（ATC）コードの第 2 レベルを用いた。

使用頻度＝音声応答システムによる登録後にクラスに属する薬剤を使用した被験者数／解析対象集団の被験者数

引用元: 5.3.5.2.1 A50672/Table 14.1/29、Listing 16.2.4/23

2.7.6.6.2.1.7 服薬状況

2.7.6.6.2.1.7.1 服薬期間

試験組み入れ後、被験者に対しリバーロキサバンの投与期間の 3 ヵ月のうち最初の 3 週間はリバーロキサバン 30mg 1 日 2 回を投与し、その後の残りの期間は 20mg 1 日 2 回を投与する計画とした。治験薬投与終了後は、すべての被験者に対して 30 日間のフォローアップ期間を設けた。

安全性解析対象集団における実際の投与期間を表 2.7.6.6-8に示す。安全性解析対象集団におけるリバーロキサバンの平均投与日数は 73.1 日（範囲：7～105 日）であった。PK／PD 解析対象集団においては、リバーロキサバンの平均投与日数は 83.1 日（範囲：15～105 日）であった（5.3.5.2.1 A50672/Table 14.2.1/4）。

表 2.7.6.6-8　服薬期間（安全性解析対象集団）

	リバーロキサバン N＝25（100%）
服薬期間区分	
1 週間～＜1 ヵ月 [a]	4 （ 16.0%）
1 ヵ月～＜2 ヵ月 [a]	4 （ 16.0%）
2 ヵ月～＜3 ヵ月 [a]	4 （ 16.0%）
3 ヵ月	13 （ 52.0%）
服薬期間（日）	
平均値	73.1
SD	32.7
最低値	7
Q1	50.0
中央値	91.0
Q3	95.0
最大値	105

SD：標準偏差

Q1：第一 4 分位＝25 パーセンタイル

Q3：第三 4 分位＝75 パーセンタイル

服薬期間（日）は、治験薬の最終投与日から初回投与日を引き、1 日を足すことにより計算した。

最終投与日が欠測の場合は補完を行った（治験総括報告書の SAP 参照）。

%は欠測値を含む。

a：元資料の表では誤って「＜」符号は記載されていない。

引用元：5.3.5.2.1 A50672/Table 14.2.1/3

安全性解析対象集団における治験薬投与開始後のリバーロキサバン 30mg 1 日 2 回投与期間の服薬期間を表 2.7.6.6-9に示す。安全性解析対象集団におけるリバーロキサバン 30mg 1 日 2 回投与の平均日数は 19.1 日（範囲：7～23 日）であった。

安全性解析対象集団における治験薬投与開始後のリバーロキサバン 20mg 1 日 2 回投与期間の服薬期間を表 2.7.6.6-10に示す。安全性解析対象集団におけるリバーロキサバン 20mg 1 日 2 回投与の平均日数は 62.1 日（範囲：26～84 日）であった。

表 2.7.6.6-9　リバーロキサバン 30mg 1 日 2 回投与期間（予定：3 週間）の服薬期間（安全性解析対象集団）

	リバーロキサバン N＝25（100%）
服薬期間区分	
1 週間～＜2 週間 [a]	3　（　12.0%）
2 週間～＜3 週間 [a]	5　（　20.0%）
3 週間	17　（　68.0%）
服薬期間（日）	
平均値	19.1
SD	4.6
最低値	7
Q1	20.0
中央値	21.0
Q3	22.0
最大値	23

SD：標準偏差

Q1：第一 4 分位＝25 パーセンタイル

Q3：第三 4 分位＝75 パーセンタイル

服薬期間（日）は、治験薬の最終投与日から初回投与日を引き、1 日を足すことにより計算した。

最終投与日が欠測の場合は補完を行った（治験総括報告書の SAP 参照）。

%は欠測値を含む。

a：元資料の表では誤って「＜」符号は記載されていない。

引用元：5.3.5.2.1 A50672/Table 14.2.1/5

表 2.7.6.6-10 リバーロキサバン 20mg 1 日 2 回投与期間（予定：最初の 3 週間の 30mg 1 日 2 回投与後の 3 ヵ月間）の服薬期間（安全性解析対象集団）

	リバーロキサバン N＝25（100%）
服薬期間区分	
リバーロキサバン 20mg 1 日 2 回投与なし	5 （ 20.0%）
1 週間～＜1 ヵ月 [a]	1 （ 4.0%）
1 ヵ月～＜2 ヵ月 [a]	4 （ 16.0%）
2 ヵ月～3 ヵ月	15 （ 60.0%）
服薬期間（日）、n＝20	
平均値	62.1
SD	19.5
最低値	26
Q1	49.5
中央値	69.5
Q3	75.0
最大値	84

SD：標準偏差

Q1：第一 4 分位＝25 パーセンタイル

Q3：第三 4 分位＝75 パーセンタイル

1 ヵ月は 30 日間とした。

服薬期間（日）は、治験薬の最終投与日から初回投与日を引き、1 日を足すことにより計算した。最終投与日が欠測の場合は、補完を行った（治験総括報告書の SAP 参照）。

%は欠測値を含む。

a：元資料の表では誤って「＜」符号は記載されていない。

引用元：5.3.5.2.1 A50672/Table 14.2.1/7

2.7.6.6.2.1.7.2 服薬コンプライアンス

安全性解析対象集団におけるリバーロキサバンの試験全体の服薬率、リバーロキサバンの 30mg 1 日 2 回投与期の服薬率及び 20mg 1 日 2 回投与期の服薬率を、それぞれ表 2.7.6.6-11、表 2.7.6.6-12及び表 2.7.6.6-13に示す。

安全性解析対象集団において、試験全体の服薬率が 80%以上 120%以下であった割合は 72.0%であった。リバーロキサバンの 30mg 1 日 2 回投与期における服薬率は大部分の被験者（84.0%）で 80%以上 120%以下であった。リバーロキサバンの 20mg 1 日 2 回投与期における服薬率が 80%以上 120%以下であった被験者の割合は 56.0%であった。5 例が 20mg 1 日 2 回投与期で治験薬の投与が行なわれなかった。

表 2.7.6.6-11 服薬率（安全性解析対象集団）

	リバーロキサバン N＝25（100%）
欠測	2 （ 8.0%）
50～＜80%	3 （ 12.0%）
80～120%	18 （ 72.0%）
＞120%	2 （ 8.0%）

服薬率は、治験薬の初回処方から最終投与日（中止した場合も含む）までの観察期間における錠剤の予測服薬数で錠剤の服薬実数を除して算出した。

%は欠測値を含む。

引用元：5.3.5.2.1 A50672/Table 14.2.1/10

表 2.7.6.6-12 リバーロキサバン 30mg 1 日 2 回投与期間の服薬率（安全性解析対象集団）

	リバーロキサバン N＝25（100%）
欠測	2 （ 8.0%）
＜50%	1 （ 4.0%）
50～＜80%	1 （ 4.0%）
80～120%	21 （ 84.0%）

服薬率は、治験薬の初回処方から最終投与日（中止した場合も含む）までの観察期間における錠剤の予測服薬数で錠剤の服薬実数を除して算出した。

%は欠測値を含む。

引用元：5.3.5.2.1 A50672/Table 14.2.1/11

表 2.7.6.6-13 リバーロキサバン 20mg 1 日 2 回投与期間の服薬率（安全性解析対象集団）

	リバーロキサバン N＝25（100%）
当該期間中の未投薬	5 （ 20.0%）
欠測	1 （ 4.0%）
50～＜80%	2 （ 8.0%）
80～120%	14 （ 56.0%）
＞120%	3 （ 12.0%）

服薬率は、治験薬の初回処方から最終投与日（中止した場合も含む）までの観察期間における錠剤の予測服薬数で錠剤の服薬実数を除して算出した。

%は欠測値を含む。

引用元：5.3.5.2.1 A50672/Table 14.2.1/12

2.7.6.6.2.2 有効性の結果

有効性評価項目を症候性 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。有効性評価項目は、CIAC 判定によるイベントに基づき、各イベントで最初の症状が報告された日を用いた。

安全性解析対象集団における症候性 VTE 及びその構成要素の予定投与期間終了時までの発現頻度を表 2.7.6.6-14に示す。1 例が死亡し PE を否定できなかった。他の 1 例は症候性 DVT を発現した。

表 2.7.6.6-14 症候性 VTE 及びその構成要素の予定投与期間終了時までの発現頻度（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＝25（100%）
症候性 VTE	2/25 （ 8.0%）
死亡（PE を否定できない）	1/25 （ 4.0%）
症候性 DVT のみ	1/25 （ 4.0%）

発現頻度＝イベント数/被験者数

イベント数＝予定投与期間終了時までに有効性評価項目の複合エンドポイント（全体及び構成要素のイベント）を発現した被験者数

被験者数＝リバーロキサバンが投与された被験者数

引用元：5.3.5.2.1 A50672/Table 14.2.1/18

2.7.6.6.2.2.1 有効性の結論

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。致死的 PE は、客観的な診断検査又は剖検に基づく PE、あるいは原因が特定されない死亡及び DVT/PE を否定できない死亡（原因不明の死亡）のいずれかと定義した。

投与期間中に有効性評価項目のイベントを発現した被験者数は 25 例中 2 例であった（CIAC 判定）。2 例のうち 1 例は PE を否定できなかった死亡であり、他の 1 例は症候性 DVT を発現した被験者であった。

本試験に参加した総被験者数が少なかったため、症候性 VTE の発現頻度に関して意味のある評価はできなかった。

2.7.6.6.2.3 安全性の結果

2.7.6.6.2.3.1 有害事象の要約

有害事象（AE）及び TEAE を表 2.7.6.6-15に示す。「治験薬投与下で発現した」の定義（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 7 日以内あるいは 2 日以内に発現又は悪化）の如何にかかわらず、18 例（72%）が少なくとも 1 件の TEAE を発現した。「治験薬投与下で発現した」の定義の如何にかかわらず、5 例（20%）が少なくとも 1 件の重篤な TEAE を発現した。治験薬投与開始から投与終了後 2 日目までの間に、3 例（12%）が出血事象を発現した。3 例（12%）が死亡し、このうちの 2 例の死亡は CIAC により「治験薬投与下で発現した」と判定された。CIAC により心血管事象と判定された治験薬投与下の事象はなかった。治験責任（分担）医師の判断により治験薬との因果関係が否定できないと判断された AE 及び重篤な AE の発現はなかった。

表 2.7.6.6-15 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

有害事象	リバーロキサバン N=25 (100%)
AE	18 (72.0%)
TEAE（治験薬投与開始から投与終了後 2 日目まで）	18 (72.0%)
TEAE（治験薬投与開始から投与終了後 7 日目まで）	18 (72.0%)
AE（投与終了後 2 日目以降）	2 (8.0%)
出血関連有害事象を除く AE[a]	17 (68.0%)
出血関連有害事象を除く TEAE （治験薬投与開始から投与終了後 2 日目まで）[a]	17 (68.0%)
出血関連有害事象を除く TEAE （治験薬投与開始から投与終了後 7 日目まで）[a]	17 (68.0%)
治験薬との因果関係が否定できない AE〔治験責任（分担）医師報告〕	0
重篤な AE	5 (20.0%)
重篤な TEAE（治験薬投与開始から投与終了後 2 日目まで）	5 (20.0%)
重篤な TEAE（治験薬投与開始から投与終了後 7 日目まで）	5 (20.0%)
重篤な AE（投与終了後 3 日目以降）	1 (4.0%)
出血関連有害事象を除く重篤な TEAE（治験薬投与開始から投与終了後 2 日目まで） [a]	5 (20.0%)
出血関連有害事象を除く重篤な TEAE（治験薬投与開始から投与終了後 7 日目まで）[a]	5 (20.0%)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な AE〔治験責任（分担）医師報告〕	0
出血関連有害事象[a]	3 (12.0%)
出血関連の TEAE（治験薬投与開始から投与終了後 2 日目まで）[a]	3 (12.0%)
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]	0
治験薬の投与中止に至った AE	3 (12.0%)
治験薬の投与中止に至った出血関連有害事象[a]	0
入院（入院期間の延長）に至った（重篤な）AE	3 (12.0%)
肝臓関連の AE	1 (4.0%)
肝臓関連の重篤な AE	1 (4.0%)
治験薬の投与中止に至った肝臓関連の AE	1 (4.0%)
CIAC 判定による MedDRA コードの死亡の AE	3 (12.0%)
CIAC 判定による死亡の AE	3 (12.0%)
CIAC 判定による死亡の AE（予定投与期間終了時まで）	3 (12.0%)
CIAC 判定による死亡の TEAE（治験薬投与開始から投与終了後 2 日目まで）	2 (8.0%)
CIAC 判定による死亡の TEAE（治験薬投与開始から投与終了後 7 日目まで）	2 (8.0%)
CIAC 判定による治験薬投与下で発現した心血管事象（治験薬投与開始から投与終了後 1 日目まで）	0
CIAC 判定による治験薬投与下で発現した心血管事象（投与終了後 2 日目以降）	0

CIAC：独立中央判定委員会（Central Independent Adjudication Committee）

a：定められた症例報告書の有害事象のページで報告された出血関連有害事象

引用元：5.3.5.2.1 A50672/Table 14.3.1/1

2.7.6.6.2.3.2 比較的よくみられる有害事象

2.7.6.6.2.3.2.1 治験薬投与下で発現した有害事象

TEAE（治験薬投与開始から投与終了後 2 日目まで）の発現頻度を表 2.7.6.6-16に示す。2 例以上の被験者に発現した TEAE は、尿路感染症（3 例、12%）及び関節痛（2 例、8%）であった。その他の TEAE はすべて 1 例のみの発現であった。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と判断された TEAE はなかった(5.3.5.2.1 A50672/Table 14.3.1/10)。

重症度が中等度又は高度の TEAE（治験薬投与開始から投与終了後 7 日目まで）の発現頻度を表 2.7.6.6-17に示す。少なくとも 1 件の中等度及び高度の TEAE を発現した被験者数は、それぞ

れ 7 例及び 5 例であった。2 例以上に発現した中等度又は高度の TEAE は、尿路感染の 2 例であった。その他の治験薬投与下で発現した中等度又は高度の TEAE はすべて 1 例のみの発現であった。

表 2.7.6.6-16　TEAE（治験薬投与開始から投与終了後 2 日目まで）の発現頻度（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＝25（100%）
全事象	18 （ 72.0%）
血液およびリンパ系障害	1 （ 4.0%）
好中球減少症	1 （ 4.0%）
心臓障害	1 （ 4.0%）
頻脈	1 （ 4.0%）
胃腸障害	1 （ 4.0%）
痔核	1 （ 4.0%）
一般・全身障害および投与部位の状態	3 （ 12.0%）
死亡	1 （ 4.0%）
浮腫	1 （ 4.0%）
末梢性浮腫	1 （ 4.0%）
突然死	1 （ 4.0%）
肝胆道系障害	1 （ 4.0%）
肝炎	1 （ 4.0%）
感染症および寄生虫症	5 （ 20.0%）
蜂巣炎	1 （ 4.0%）
クリプトコッカス性髄膜炎	1 （ 4.0%）
尿路感染	3 （ 12.0%）
臨床検査	1 （ 4.0%）
ＨＩＶ検査陽性	1 （ 4.0%）
筋骨格系および結合組織障害	3 （ 12.0%）
関節痛	2 （ 8.0%）
四肢痛	1 （ 4.0%）
神経系障害	1 （ 4.0%）
血管性認知症	1 （ 4.0%）
生殖系および乳房障害	1 （ 4.0%）
腟出血	1 （ 4.0%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 （ 12.0%）
鼻出血	1 （ 4.0%）
喀血	1 （ 4.0%）
上気道咳症候群	1 （ 4.0%）
皮膚および皮下組織障害	1 （ 4.0%）
皮膚潰瘍	1 （ 4.0%）
血管障害	2 （ 8.0%）
血腫	1 （ 4.0%）
静脈痛	1 （ 4.0%）

MedDRA version 14.0

引用元：5.3.5.2.1 A50672/Table 14.3.1/4

表 2.7.6.6-17　重症度が中等度又は高度の TEAE（治験薬投与開始から投与終了後 7 日目まで）の発現頻度（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	重症度	リバーロキサバン N＝25（100%）
全事象	軽度	6 （ 24.0%）
	中等度	7 （ 28.0%）
	高度	5 （ 20.0%）
	合計	18 （ 72.0%）
血液およびリンパ系障害	中等度	1 （ 4.0%）
好中球減少症	中等度	1 （ 4.0%）
心臓障害	中等度	1 （ 4.0%）
頻脈	中等度	1 （ 4.0%）
一般・全身障害および投与部位の状態	中等度	1 （ 4.0%）
	高度	2 （ 8.0%）
死亡	高度	1 （ 4.0%）
浮腫	中等度	1 （ 4.0%）
末梢性浮腫	中等度	1 （ 4.0%）
突然死	高度	1 （ 4.0%）
肝胆道系障害	高度	1 （ 4.0%）
肝炎	高度	1 （ 4.0%）
感染症および寄生虫症	中等度	2 （ 8.0%）
	高度	1 （ 4.0%）
クリプトコッカス性髄膜炎	高度	1 （ 4.0%）
尿路感染	中等度	2 （ 8.0%）
臨床検査	高度	1 （ 4.0%）
ＨＩＶ検査陽性	高度	1 （ 4.0%）
筋骨格系および結合組織障害	中等度	2 （ 8.0%）
関節痛	中等度	1 （ 4.0%）
四肢痛	中等度	1 （ 4.0%）
神経系障害	中等度	1 （ 4.0%）
血管性認知症	中等度	1 （ 4.0%）
血管障害	中等度	2 （ 8.0%）
血腫	中等度	1 （ 4.0%）
静脈痛	中等度	1 （ 4.0%）

MedDRA version 14.0

引用元：5.3.5.2.1 A50672/Table 14.3.1/40

2.7.6.6.2.3.2.2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

2.7.6.6.2.3.3 死亡（CIAC 判定による）

試験期間中の死亡は 3 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。

- 被験者 370150012 は、南アフリカ出身の 22 歳黒人女性で、DVT の診断で試験に組み入れられた。病歴／身体所見として肺結核、気管支肺炎、貧血、及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性を有する。被験者に対しリバーロキサバンを 47 日間投与した（30mg 1 日 2 回 21 日間、続いて 20mg 1 日 2 回 26 日間）（5.3.5.2.1 A50672/Section 15 参照）。治験薬最終内服の翌日、被験者は自宅で突然死亡した。死因は原因不明の突然死とされた。剖検は実施されなかった。治験責任（分担）医師は、基礎にある DVT を主要な死亡原因とし、事象と治験薬に関連性なしと判断した。可能性のある他の原因は合併症及び基礎疾患（HIV 陽性）である。CIAC は死因を不明と判定し、PE の可能性は否定されなかった。

- 被験者 370150013 は、45 歳黒人女性で、DVT の診断で試験に組み入れられた。病歴／身体所見として、肺結核、軽度認知症、胃食道逆流、HIV 陽性を有する（5.3.5.2.1 A50672/Section 15 参照）。30mg 1 日 2 回投与が中止され（最終投与日不明）、被験者は 40 日目に死亡し、死亡診断書の死因は「自然死」とされた。剖検は実施されていない。CIAC は死因を「感染症」と判定した。

- 被験者 370060010 は、59 歳黒人男性、DVT の診断で試験に組み入れられた。病歴／身体所見として、高血圧、慢性心不全、脳血管発作、髄膜腫、結核、肺炎、ヘモグロビン減少を有する。治験薬の投与を完了（30mg 1 日 2 回 21 日間、続いて 20mg 1 日 2 回 63 日間）。治験薬投与下（20mg 1 日 2 回投与 39 日目）に血管性認知症の有害事象を発現した。事象は治験終了時点において不変であった（5.3.5.2.1 A50672/Section 15 参照）。被験者は治験薬最終投与の 32 日後に死亡した。自宅で死亡し、剖検情報は得られていない。治験責任（分担）医師は死因を自然死と判定したが、CIAC は死因を虚血性脳卒中と判定した。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系事象のみであった。

CIAC 判定による死亡の発現頻度を表 2.7.6.6-18に示す。

表 2.7.6.6-18 死因別の死亡

MedDRA 器官別大分類／基本語	リバーロキサバン N＝25（100%）
全事象	3 （ 12.0%）
一般・全身障害および投与部位の状態	3 （ 12.0%）
死亡	2 （ 8.0%）
虚血性脳卒中	1 （ 4.0%）
感染症	1 （ 4.0%）
突然死	1 （ 4.0%）
原因不明の死亡で PE を否定できない	1 （ 4.0%）

MedDRA version 14.0

引用元：5.3.5.2.1 A50672/Table 14.3.1/41

2.7.6.6.2.3.4 重篤な有害事象

重篤な TEAE（治験薬投与開始から投与終了後 2 日目まで）の発現頻度を表 2.7.6.6-19に示す。重篤な TEAE が 5 例（20%）に発現し、その内訳は死亡（被験者 370150013）、突然死（被験者 370150012）、肝炎（被験者 370150010）、クリプトコッカス性髄膜炎（被験者 370150003）及び血管性認知症（被験者 370060010）であった。

被験者 370150010 は、南アフリカ出身の 34 歳黒人男性で、DVT の診断で試験に組み入れられた。病歴／身体所見として、肺結核、胸水、下気道感染、HIV 陽性を有する。被験者に対しリバーロキサバン 30mg 1 日 2 回を 14 日間投与した。肺結核に対しリファンピシンの併用投与も行なわれた。第 14 日に嘔吐を伴う高度の薬剤誘発性肝炎が発現（治験責任（分担）医師はリファンピシンが関与と判断）し、入院が必要となったため重篤な有害事象とされた。治験責任（分担）医師は、治験薬と重篤な有害事象に関連性なしと判断した。リファンピシン投与を中止し、その後被験者の状態は改善した。リバーロキサバン投与も中止した。被験者は基準値上限の 8 倍超の ALT 及び「その他」の肝臓関連事象評価委員会（HEAC）の基準に合致した。3 名の HEAC 委員全員が可能性のある別の病因（B 型肝炎、オーグメンチン及び抗結核療法）を特定し、当該事象を治験薬との関連性なしと判断した。

被験者 370150003 は、南アフリカ出身の 30 歳黒人男性で、DVT の診断で試験に組み入れられた。病歴／身体所見として、肺結核、胸水、HIV 陽性を有する（抗レトロウイルス治療は受けていない）。被験者に対しリバーロキサバン 30mg 1 日 2 回 20 日間、続いてリバーロキサバン 20mg 1 日 2 回 75 日間の投与を行なった。第 39 日に高度のクリプトコッカス性髄膜炎が発現し、入院のため重篤と判断された。ロセフィン及びアンホテリシンが投与された。治験責任（分担）医師により、治験薬との関連性なしと判断された。事象は改善したが転帰の最終記録時には未だ持続していた。

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と判断された重篤な TEAE はなかった(5.3.5.2.1 A50672/Table 14.3.1/24)。重篤な肝炎（被験者 370150010）は治験責任（分担）医師によりリファンピシン投与との因果関係が否定できないと判断された(5.3.5.2.1 A50672/Table 14.3.2/4)。

重篤な出血関連有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.6-19 重篤な TEAE（治験薬投与開始から投与終了後 2 日目まで）の発現頻度（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＝25（100%）
全事象	5 （ 20.0%）
一般・全身障害および投与部位の状態	2 （ 8.0%）
死亡	1 （ 4.0%）
突然死	1 （ 4.0%）
肝胆道系障害	1 （ 4.0%）
肝炎	1 （ 4.0%）
感染症および寄生虫症	1 （ 4.0%）
クリプトコッカス性髄膜炎	1 （ 4.0%）
神経系障害	1 （ 4.0%）
血管性認知症	1 （ 4.0%）

MedDRA version 14.0

引用元：5.3.5.2.1 A50672/Table 14.3.1/19

2.7.6.6.2.3.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

有害事象による治験薬の中止例は 3 例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度を表 2.7.6.6-20に示す。1 例のみに発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、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。これらの事象はいずれも治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係はないと判断された(5.3.5.2.1 A50672/Table 14.3.1/24)。

表 2.7.6.6-20 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度（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＝25（100%）
全事象	3 （ 12.0%）
血液およびリンパ系障害	1 （ 4.0%）
好中球減少症	1 （ 4.0%）
一般・全身障害および投与部位の状態	1 （ 4.0%）
浮腫	1 （ 4.0%）
末梢性浮腫	1 （ 4.0%）
肝胆道系障害	1 （ 4.0%）
肝炎	1 （ 4.0%）
筋骨格系および結合組織障害	1 （ 4.0%）
四肢痛	1 （ 4.0%）
血管障害	1 （ 4.0%）
静脈痛	1 （ 4.0%）

MedDRA version 14.0

引用元：5.3.5.2.1 A50672/Table 14.3.1/33

2.7.6.6.2.3.6 出血事象

CIAC 判定に基づく治験薬投与下（治験薬投与開始から投与終了後 2 日目まで）で発現したすべての出血事象を表 2.7.6.6-21に示す。本試験期間中には「重大な出血事象」は発現しなかった（5.3.5.2.1 A50672/Table 14.3.1/51）。治験薬投与下で発現し、出血事象と判定された事象が 3 例に認められた。1 例は中等度の皮膚出血（注射部位以外）である「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」及び軽度の咽頭出血である「軽微な出血事象」を発現し、1 例は軽度の泌尿生殖器出血である「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」を発現し、1 例は軽度の鼻出血である「軽微な出血事象」を発現した（5.3.5.2.1 A50672/Section 10.4.2 参照）。

表 2.7.6.6-21 治験薬投与下（治験薬投与開始から投与終了後 2 日目まで）で発現した全出血事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

出血事象	リバーロキサバン N＝25（100%）
全出血事象	3 （ 12.0%）
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	2 （ 8.0%）
皮膚出血（注射部位以外）－中等度	1 （ 4.0%）
泌尿生殖器出血 －軽度	1 （ 4.0%）
軽微な出血事象	2 （ 8.0%）
鼻出血－軽度	1 （ 4.0%）
咽頭出血－軽度	1 （ 4.0%）

引用元：5.3.5.2.1 A50672/Table 14.3.1/50、Table 14.3.2/6、Table 14.3.2/7

2.7.6.6.2.3.7 心血管事象

59 歳黒人男性（被験者 370060010）が最終投与後 32 日目に死亡した。この被験者は自宅で死亡し、剖検情報は得られていない。治験責任（分担）医師はこの死因は自然原因であると判断したが、CIAC は死亡の主因は虚血性脳卒中であると判定した（表 2.7.6.6-18、5.3.5.2.1 A50672/Section 10.4.3.1、Table 14.3.2/1）。詳細は 5.3.5.2.1 A50672/Section 10.4.2 を参照。この被験者における虚血性脳卒中は、CIAC 判定による唯一の心血管事象であった（5.3.5.2.1 A50672/Table 14.3.1/46）

2.7.6.6.2.3.8 臨床検査値の評価

本試験では、臨床検査値に関しては系統的なモニタリングは実施しなかった。ベースライン後に各治験実施医療機関で適宜測定した臨床検査値において、すべての臨床検査値異常は実質的にわずかな変化でかつ一過性であり、臨床的に問題となるものではなかった（5.3.5.2.1 A50672/Table 14.3.1/46）。治験薬による薬剤誘発性の臨床検査パラメータの変化を示唆するものはなかった。

2.7.6.6.2.3.9 安全性の結論

本試験に組み入れられた 25 例全例が安全性解析対象集団に含まれた。18 例（72%）が少なくとも 1 件の TEAE（治験薬投与開始から投与終了後 2 日目まで）を発現した。TEAE（治験薬投与

開始から投与終了後 2 日目まで）の重症度は、軽度が 6 例（24%）、中等度が 7 例（28%）、高度が 5 例（20%）であった。高度の TEAE は、死亡、突然死、肝炎、クリプトコッカス性髄膜炎及びヒト免疫不全ウイルス検査陽性であった。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と判断された TEAE はなかった。

2 例が治験薬投与期間中に死亡した。CIAC 判定による死亡理由は PE の否定できない原因不明の死亡及び感染症であった。59 歳黒人男性の 1 例は最終投与 32 日後に死亡した。この被験者は自宅で死亡し、剖検情報は得られていない。治験責任（分担）医師は自然死であると判断したが、CIAC は死亡の主因は虚血性脳卒中であると判定した。このイベントは CIAC 判定による唯一の心血管事象であった。

死亡以外の重篤な TEAE（治験薬投与開始から投与終了後 2 日目まで）は 3 例（12%）に認められ、これらの事象は肝炎、クリプトコッカス性髄膜炎及び血管性認知症（上述の最終投与 32 日後に虚血性脳卒中のために死亡した症例と同一）であった。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判断された重篤な TEAE はなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE を少なくとも 1 件発現した被験者は 3 例であった。これらの事象は好中球減少症、浮腫、末梢性浮腫、肝炎、四肢痛及び静脈痛であった。

本試験期間中に「重大な出血事象」の発現はなかった。CAIC 判定された治験薬投与下（治験薬投与開始から投与終了後 2 日目まで）で発現した出血事象が 3 例に認められた。その内訳は、被験者 370150004 は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」である中等度の皮膚出血（注射部位以外）、及び「軽微な出血事象」である咽頭出血を発現し、被験者 370150002 は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」である軽度の泌尿生殖器出血を発現し、被験者 370060001 は「軽微な出血事象」である軽度の鼻出血を発現した。

34 歳黒人男性の被験者 370150010 が肝臓関連有害事象（高度のリファンピシン誘発性肝炎）を発現したが、本事象は治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象であった（ALT の最高値 381U/L＝9.5×ULN）。

ベースライン後に各治験実施医療機関で測定した臨床検査値異常はいずれも実質的に軽度でかつ一過性であり、臨床的に問題となるものではなかった。治験薬による薬剤誘発性の臨床検査パラメータの変化を示す兆候はなかった。

2.7.6.6.2.4 薬物動態及び薬力学的効果の結果

リバーロキサバンの PK 及び PK／PD 解析の結果は別途報告書を作成した。

2.7.6.7 【国内試験】健康成人男性被験者を対象とした第Ⅰ相臨床試験：リバーロキサバン 15mg 錠を用いた食事の影響試験：試験番号 15921［報告書番号 A57650］

参照項目：5.3.1.1.1 A57650

2.7.6.7.1 試験計画

治験の標題：

日本人健康成人男性被験者を対象として BAY 59-7939（リバーロキサバン）15mg 錠を投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態（PK）に及ぼす日本食の影響を評価した無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験

治験責任医師：[redacted]

実施医療機関：[redacted]（日本）

公表論文：

なし

治験期間：

最初の被験者の初回来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：

第Ⅰ相

目的：

- リバーロキサバン 15mg を日本人健康成人男性被験者に経口投与したときの安全性、忍容性及び PK に及ぼす日本食の影響の検討

試験方法：

- 単施設
- 無作為化
- 非盲検
- 2 期クロスオーバー

表 2.7.6.7-1 Study schedule

	Screen-ing	Period I				Wash-out*	Period II				
Day		-1	0	1-2	3		-1	0	1-2	3	Follow up**
Hospitalization/Visit	X	←----------			→		←----------			→	X
Drug Administration			X					X			
Safety	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
Pharmacokinetics			X	X	X			X	X	X	

* at least 5 days between the drug administration

** once 7 ± 1 days after the last study drug administration

診断と選択基準：

日本人健康成人男性被験者　年齢：20～40 歳　BMI：17.6～26.4kg/m^2

評価項目：

PK

- 主要評価項目：AUC、C_{max}

- 副次的評価項目：AUC_{norm}、$C_{max,norm}$、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT、$AUC(0-t_{last})$
- その他の評価項目：$AUC(t_{last}-\infty)$、points terminal

安全性

- 治験薬投与後の有害事象の発現
- バイタルサイン及び 12 誘導心電図に関する異常所見
- 臨床検査値の所見

その他

- なし

症例数：
計画時：12 例

症例数の設定根拠
通常の統計学的な症例数設定は実施していない。12 例の被験者数は本試験の目的を検討するには十分と考えた。

解析時：
安全性解析対象例：12 例
PK 解析対象例：11 例

解析方法：
PK パラメータである AUC 及び C_{max} に関し、対数正規分布を仮定して解析した。これらの PK パラメータの対数値について、投与順、被験者（投与順内）、投与期間及び投与による影響を含めて二元配置分散分析法（ANOVA）を用いて解析した。AUC 及び C_{max} の「食後／空腹時」比の点推定値（最小二乗平均）並びに 90%信頼区間を、ANOVA による被験者内標準偏差を用いて、対数値を逆変換することで求めた。これらの比の値は、空腹時のものを分母としている。

2.7.6.7.2 成績

2.7.6.7.2.1 患者の内訳

本試験において 22 例が治験に組み入れられたが 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 回投与された。そのうち 11 例が計画どおり投与を完了した。被験者 1 例（被験者番号：0012）は本人の意志により第 2 期前に試験を中止した。

2.7.6.7.2.2 症例の取扱い及び解析対象集団

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 PK 解析対象集団とした。

2.7.6.7.2.3 患者背景

安全性解析対象集団は 12 例で、平均年齢 23.8 歳、平均体重 59.7kg、平均 BMI は 20.7kg/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。

2.7.6.7.2.4　　服薬状況

治験従事者の管理下ですべての治験薬の投与を行った。投与量及び投与日時は CRF に記載した。

2.7.6.7.2.5　　PK の結果

リバーロキサバン 15mg 錠を空腹時及び食後に単回投与したときの PK パラメータを表 2.7.6.7-2に示す。リバーロキサバンを日本食摂取後投与及び空腹時投与したときの AUC 及び C_{max} の分散分析を実施した結果、AUC の点推定値及び 90%信頼区間は 0.939 及び 0.806～1.094 と生物学的同等性の判定基準（0.80～1.25）内であった。C_{max} の点推定値及び 90%信頼区間は 0.937 及び 0.727～1.208 と 90%信頼区間の下限値が生物学的同等性の判定基準の下限である 0.80 をわずかに下回っていたが、ほぼ基準の範囲内であった（表 2.7.6.7-3）。

食後投与時の t_{max} は空腹時での 2.5 時間から 4.0 時間（中央値）に遅延した。リバーロキサバンの血漿中からの消失には大きな差はみられなかった。これらの所見は、ヨーロッパで実施した健康男性被験者を対象としたリバーロキサバン 10mg 錠を投与したときの安全性、忍容性及び PK に対する食事の影響試験（試験 11937）と類似していた。

概して、リバーロキサバン 15mg 錠を日本人健康成人男性被験者に経口投与したとき、主要 PK パラメータである AUC 及び C_{max} に日本食は影響を及ぼさなかった。

表 2.7.6.7-2　リバーロキサバン 15mg 錠を空腹時及び食後に単回投与したときの薬物動態学的パラメータ（幾何平均／幾何 CV%(範囲)、N=11）

パラメータ	単位	被験者数	空腹時 リバーロキサバン 投与 (n=11)	被験者数	食後 リバーロキサバン 投与 (n=11)
AUC	μg·h/L	11	2060 / 27.2 (1200-2840)	11	1930 / 16.2 (1500-2410)
AUC_{norm}	kg·h/L	11	8.17 / 32.3 (3.97-13.4)	11	7.65 / 17.8 (6.06-9.53)
$AUC(0-t_{last})$	μg·h/L	11	2040 / 27.0 (1200-2820)	11	1920 / 16.3 (1490-2400)
C_{max}	μg/L	11	289 / 31.7 (161-521)	11	268 / 23.8 (169-373)
$C_{max,norm}$	kg/L	11	1.14 / 37.7 (0.530-2.47)	11	1.06/ 27.3 (0.585-1.45)
$t_{1/2}$	h	11	6.90 / 34.0 (4.07-10.7)	11	5.85 / 28.9 (3.67-9.61)
MRT	h	11	8.76 / 17.4 (6.77-12.4)	11	9.20 / 29.4 (6.37-17.2)
t_{max}[a]	h	11	2.50 (0.750-3.00)	11	4.00 (2.50-12.0)

a 中央値（範囲）

引用元：5.3.1.1.1 A57650/Table 14.4/2、Table 14.4/3

表 2.7.6.7-3　主要パラメータである AUC 及び C_{max} の空腹時及び食後投与時の比の点推定値と 90%信頼区間（ANOVA 結果、N=11）

テスト	リファレンス	パラメータ	点推定値（90%信頼区間）
食後投与	空腹時投与	AUC	0.939（0.806 ～ 1.094）
食後投与	空腹時投与	C_{max}	0.937（0.727 ～ 1.208）

引用元：5.3.1.1.1 A57650/Table 14.4/5

2.7.6.7.2.6　安全性の結果

本試験では、治験薬を少なくとも 1 回投与された 12 例が安全性解析対象となった。試験期間中に報告された、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、12 例中 1 例（8.3%）で「感冒」のみであり、出血関連有害事象は認められなかった。1 例で認められた「感冒」は、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）。TEAE として臨床検査値の異常変動は報告されなかった。バイタルサイン及び心電図パラメータに影響は認められなかった。日本人健康成人男性被験者にリバーロキサバン 15mg を空腹時及び食後に単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

表 2.7.6.7-4　　有害事象一覧

	空腹時 リバーロキサバン投与 N=11（100%）	食後 リバーロキサバン投与 N=12（100%）
TEAEs が少なくとも 1 件発現した被験者	0	1(8.3%)
治験薬との因果関係が否定できない TEAEs が少なくとも 1 件発現した被験者	0	0
高度又は中等度の AEs が発現した被験者	0	0
重篤な AEs が発現した被験者	0	0
AEs のため試験を中止した被験者	0	0
死亡	0	0

引用元：5.3.1.1.1 A57650/Table 14.3.1/1

2.7.6.7.3　　結論

・日本食によってリバーロキサバン 15mg 錠を単回投与したときの AUC 及び C_{max} は影響を受けなかった。食後投与したときのリバーロキサバンの t_{max} は、空腹時に比べ 1.5 時間延長した。

・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ときの忍容性は共に良好であった。

2.7.6.8　【国外試験】健康白人男性被験者を対象とした第Ⅰ相臨床試験：リバーロキサバン2.5、5及び10mg錠を空腹時投与したときの用量比例性を検討した試験：試験番号12361［報告書番号PH-36607］

参照項目：5.3.1.1.2 PH-36607

2.7.6.8.1　試験計画

治験の標題：

健康白人男性被験者を対象にBAY 59-7939（リバーロキサバン2.5、5及び10mg）の薬物動態（PK）、安全性及び忍容性を検討するための無作為化、非盲検、非対照、3期クロスオーバー試験

治験責任医師：[redacted]

実施医療機関：[redacted]（ドイツ）

公表論文：

なし

治験期間：	**開発のフェーズ**：
最初の被験者の初回来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	第Ⅰ相

目的：

- 主要目的：リバーロキサバン3用量（2.5mg、5mg、10mg）空腹時投与時のPKパラメータの比較検討
- 副次目的：リバーロキサバンの安全性及び忍容性の検討

試験方法：

本試験は組み入れ期、試験期間（3回）、フォローアップ期間からなる、単施設、無作為化、非盲検、非対照、3期クロスオーバー試験である。

リバーロキサバンを空腹時単回経口投与する（7日間の休薬期間）。

2.5mg錠（2.5mgフィルムコーティング錠）

バッチ番号：BX036C8（SG000X1G）

5mg錠（5mgフィルムコーティング錠）

バッチ番号：BX02VC8（SG00105V）

10mg錠(10mgフィルムコーティング錠)

バッチ番号：BX035XX（SG000X05）

診断と選択基準：

健康成人男性被験者　年齢：18～45歳　BMI：18～30kg/m^2

薬力学の評価項目：

該当なし

安全性の評価項目：

有害事象の発現、診察、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

PK の評価項目： ・主要評価項目：AUC、AUC/D、C_{max}、C_{max}/D ・副次的評価項目：AUC(0-t_{last})、MRT、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{norm}、$C_{max,norm}$ ・その他の評価項目：AUC(t_{last}-∞）、points terminal
症例数： 計画時：24 例（最小投与完了例：16 例） 解析時： 安全性解析対象例：24 例 PK 解析対象例：23 例
解析方法： リバーロキサバンの PK パラメータである AUC/D 及び C_{max}/D に関し、対数正規分布を仮定して解析した。投与製剤間の PK の比較は、これらのパラメータの対数変換値について、投与順、被験者（投与順内）、時期及び投与製剤を要因とした分散分析（ANOVA）を用いて解析した。製剤間の比の点推定値と 95%信頼区間を、ANOVA による被験者内標準偏差を用いて、対数値を逆変換することで算出した。検証的な統計分析はしていない。

2.7.6.8.2 成績

2.7.6.8.2.1 患者の内訳

本試験において 24 例にリバーロキサバンが少なくとも 1 回投与され、23 例は計画どおり投与を完了した。被験者 1 例は、第 1 期及び第 2 期の試験期間中に 2.5 及び 10mg のリバーロキサバンの投与を受けた時、薬剤スクリーニングテストで陽性反応があったため、第 3 期の試験期間の前に途中終了した。

2.7.6.8.2.2 症例の取扱い及び解析対象集団

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 PK 解析対象集団とした。

PK 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 2.5 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 期の試験期間の後に除外された。

2.7.6.8.2.3 患者背景

安全性解析対象集団は、白人男性 24 例で、平均年齢 33.9 歳（範囲：20～45 歳）、平均 BMI は 25.3kg/m^2（範囲：20.7～29.0kg/m^2）であった。

2.7.6.8.2.4 服薬状況

各被験者は無作為化され、3 期の試験期間中 3 用量（2.5、5 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 の水と共に投与された。リバーロキサバン投与 4 時間後に食事を供した。

2.7.6.8.2.5　PKの結果

リバーロキサバン 2.5、5 及び 10mg 錠を空腹時単回投与したときの PK は、用量で補正した AUC/D 及び C_{max}/D で評価した。

リバーロキサバン 2.5、5 及び 10mg 錠の単回投与時の C_{max} は、それぞれ 52.0、90.6 及び 138μg/L と用量依存的に増加した。用量で補正した C_{max}/D は用量増加に伴い減少しており（2.5、5 及び 10mg 投与群でそれぞれ 0.0208、0.0181 及び 0.0138 1/L）、2.5mg/10mg 比で 34%、5mg/10mg 比で 23%、2.5mg/5mg 比で 14%の減少であった。点推定値及び 95%信頼区間は、10mg/5mg 比(0.768、0.677～0.872)及び 10mg/2.5mg 比(0.664、0.585～0.754)で生物学的同等性の判定基準に照らし合わせると、判定基準（0.80～1.25）を超える値であったが、5mg/2.5mg 比(0.864、0.762～0.981)ではほぼ判定基準の範囲内であった。また、各群の t_{max} は 1.5～2.5 時間（中央値）と同程度であった。

リバーロキサバン 2.5、5 及び 10mg 錠の単回投与時の AUC はそれぞれ 321、626 及び 1,110μg·h/L であり、用量比例的に増加した。用量で補正した AUC/D は用量増加に伴いわずかに減少しており（2.5、5 及び 10mg 投与群でそれぞれ 0.129、0.125 及び 0.111h/L）、5mg/10mg 比で 10%及び 2.5mg/5mg 比で 4%減少した。点推定値及び 95%信頼区間は、10mg/5mg 比(0.896、0.835～0.963)、10mg/2.5mg 比(0.864、0.804～0.928)及び 5mg/2.5mg 比(0.963、0.897～1.035)で生物学的同等性の判定基準に照らし合わせると、いずれも判定基準の範囲内（0.80～1.25）であった。

リバーロキサバンの PK パラメータを表 2.7.6.8-1に、分散分析結果を表 2.7.6.8-2に示す。

表 2.7.6.8-1　リバーロキサバン 2.5、5 及び 10mg 錠を空腹時経口投与したときの PK パラメータ〔幾何平均／幾何 CV%(範囲)、N=23〕

パラメータ	単位	2.5mg (n=23)	5mg (n=23)	10mg (n=23)
AUC	μg·h/L	321/28.8 (165-552)	626/18.8 (423-851)	1110/25.2 (685-1840)
AUC/D	h/L	0.129/28.8 (0.0662-0.221)	0.125/18.8 (0.0845-0.170)	0.111/25.2 (0.0685-0.184)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	314/28.9 (163-548)	618/19.1 (414-846)	1090/25.2 (680-1810)
C_{max}	μg/L	52.0/28.1 (28.6-103)	90.6/24.0 (56.2-145)	138/29.7 (77.4-251)
C_{max}/D	1/L	0.0208/28.1 (0.0114-0.0412)	0.0181/24.0 (0.0112-0.0290)	0.0138/29.7 (0.00774-0.0251)
$t_{1/2}$	h	4.99/28.8 (2.33-7.39)	6.79/33.4 (3.62-13.3)	10.8/42.2 (5.38-23.9)
MRT	h	6.56/20.8 (4.00-9.42)	7.28/20.1 (5.15-11.0)	10.2/28.3 (5.63-17.3)
t_{max}[a]	h	2.00 (0.750-4.00)	1.50 (0.750-6.00)	2.50 (1.00-4.00)

a 中央値（範囲）

引用元：5.3.1.1.2 PH-36607/Table 14.4/2、Table 14.4/3

表 2.7.6.8-2 リバーロキサバン 2.5、5 及び 10mg 錠を投与したときの PK パラメータの分散分析結果（最小二乗平均比、及び両側 95%信頼区間、N=23）

パラメータ	単位	幾何 CV	ANOVA p 値	群間比	点推定値（95%信頼区間）
AUC/D	h/L	12.1%	0.0005	10mg/5mg	0.8964(0.8345～0.9629)
				10mg/2.5mg	0.8636(0.8040～0.9277)
				5mg/2.5mg	0.9634(0.8969～1.035)
C_{max}/D	1/L	21.5%	<0.0001	10mg/5mg	0.7683(0.6770～0.8718)
				10mg/2.5mg	0.6640(0.5851～0.7535)
				5mg/2.5mg	0.8642(0.7616～0.9807)

引用元：5.3.1.1.2 PH-36607/Table 14.4/5、Table 16.1.9.1/1

2.7.6.8.2.6　安全性の結果

治験薬を少なくとも 1 回は投与された 24 例が安全性解析対象となった。このうち 23 例は、リバーロキサバン 2.5、5 及び 10mg 錠を経口投与された。リバーロキサバン 2.5 及び 10mg 錠投与後の薬剤スクリーニングテストで陽性反応があった 1 例（012361-24）は、第 2 期の試験期間後に除外された。

試験期間中、24 例中 11 例（46%）に 22 件の治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が報告された。いずれの製剤においても TEAE 発現率は同程度で、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。治験薬との因果関係が否定できない TEAE 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（表 2.7.6.8-3及び表 2.7.6.8-4）。

死亡、重篤な有害事象及び臨床的に意味のある有害事象は認められなかった。

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。高度の 1 件は、2.5mg 錠投与 7 日後の 3 期（5mg 錠）投与前にみられた CK 増加であるが、これは休薬期間中の運動によるもので治験薬との因果関係はないと判断された。中等度の TEAE は治験薬との因果関係のない頭痛が 5 件、血栓性静脈炎が 1 件、出血関連有害事象と考えられ、治験薬との因果関係が否定できない注射部位血腫が 1 件認められた。すべての TEAE はフォローアップ期間中に回復した。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 2 例 3 件で、同一被験者にリバーロキサバン 5mg 錠（中等度）と 10mg 錠（軽度）を投与後、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 錠の投与 2 日後に始まった軽度のリパーゼ増加であった（表 2.7.6.8-4）。

最も多く報告された治験薬との因果関係がない TEAE 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（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（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。関連する被験者のアミラーゼ値は、試験期間を通して正常範囲内であった。また、リバーロキサバン 2.5mg 錠投与後に、1 例で治験薬との因果関係のない高度の CK 増加、別の 1 例で治験薬との因果関係のない軽度の 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 7 例（鼻炎 2 例、鼻咽頭炎 2 例、口腔咽頭痛 1 例、咳嗽 1 例、鼻漏 1 例）で、いずれも治験薬との因果関係はなかった。

臨床検査値の変動のうち治験薬との因果関係が否定できないものは、TEAE として上述した。リバーロキサバンの評価パラメータである PT 及び aPTT は用量依存的に変化した。

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。心電図に関しては、治験薬との因果関係のない軽度の QTc 延長が 2 件報告された。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 4 時間後で 5msec、投与 2 日後で 13msec）が認められた。QTcF(Fridericia)は、450msec を超える延長はみられなかった。

すべての TEAE を表 2.7.6.8-3に、治験薬との因果関係の否定できない TEAE を表 2.7.6.8-4に示す。

表 2.7.6.8-3　TEAE 一覧

MedDRA 器官別大分類 基本語	2.5mg (n=24)	5mg (n=23)	10mg (n=24)
全器官別大分類	5(21%)	7(30%)	5(21%)
一般・全身障害および投与部位の状態		1(4%)	1(4%)
注射部位血腫		1(4%)	1(4%)
感染症および寄生虫症	1(4%)	2(9%)	1(4%)
鼻咽頭炎	1(4%)		1(4%)
鼻炎		2(9%)	
臨床検査	2(8%)	3(13%)	2(8%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(4%)		
心電図 QT 延長	1(4%)		
リパーゼ増加		3(13%)	2(8%)
神経系障害	1(4%)	2(9%)	2(8%)
頭痛	1(4%)	2(9%)	2(8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(4%)	1(4%)	
咳嗽		1(4%)	
鼻漏	1(4%)		
口腔咽頭痛		1(4%)	
血管障害		1(4%)	
血栓性静脈炎		1(4%)	

引用元：5.3.1.1.2 PH-36607/Table 14.3.1/2

MedDRA Version 13.1

表 2.7.6.8-4　　リバーロキサバンとの因果関係の否定できない TEAE、安全性解析例（N=24）

MedDRA 器官別大分類 基本語	2.5mg (n=24)	5mg (n=23)	10mg (n=24)
全器官別大分類	0(0%)	2(9%)	1(4%)
一般・全身障害および投与部位の状態		1(4%)	1(4%)
注射部位血腫		1(4%)	1(4%)
臨床検査		1(4%)	
リパーゼ増加		1(4%)	

引用元：5.3.1.1.2 PH-36607/Table 14.3.1/1
MedDRA Version 13.1

2.7.6.8.3　　結論

- C_{max} は用量比例性をわずかに下回る増加を示したものの、AUC には用量比例的な増加が認められた。

- リバーロキサバン 2.5、5 及び 10mg 錠を単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であり、安全性プロファイルはいずれの投与群でも同様であった。

2.7.6.9　【国外試験】健康成人男女被験者を対象とした第Ｉ相臨床試験：リバーロキサバン錠を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を検討した試験：試験番号 16151［報告書番号 R-8736］

参照項目：5.3.1.2.1 R-8736

2.7.6.9.1　試験計画

治験の標題： 健康成人男女被験者を対象としてリバーロキサバン 20mg 錠を経口投与、粉砕後経口投与及び粉砕後経鼻胃管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（PK）を評価する無作為化、非盲検、3 群 3 期クロスオーバー試験	
治験責任医師：[redacted]	
実施医療機関：[redacted]（米国）	
公表論文： なし	
治験期間： 最初の被験者の初回来院日：2011 年 11 月 2[redacted]日 最後の被験者の最終来院日：2011 年 12 月 23 日	**開発のフェーズ**： 第Ｉ相
目的： ・　健康成人男女被験者に、リバーロキサバン 20mg 錠を経口投与、粉砕後アップルソースと共に経口投与、及び粉砕後水に懸濁して経鼻胃管投与したときの相対バイオアベイラビリティ及び PK を評価する。	

試験方法：

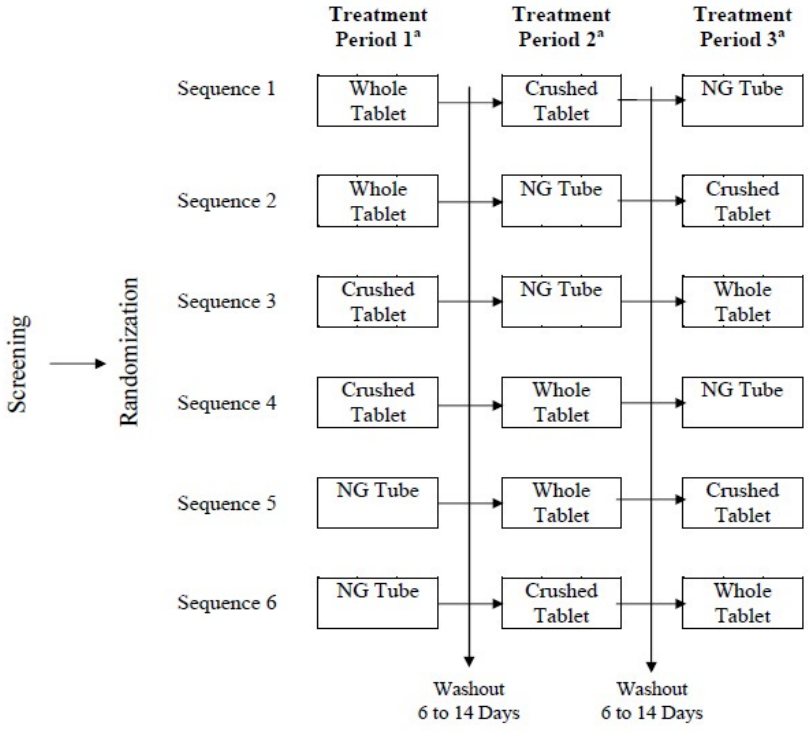
- 単施設・無作為化・非盲検・3群3期クロスオーバー
- リバーロキサバン20mg錠を粉砕後投与したときの比較試験（図 2.7.6.9-1）

  方法A　リバーロキサバン20mg錠をそのまま経口投与

  方法B　リバーロキサバン20mg錠を粉砕後アップルソースと混合して経口投与

  方法C　リバーロキサバン20mg錠を粉砕後水性懸濁液として経鼻胃管投与

  いずれの投与においても、投与後、流動食（Osmolite® 1.5Cal）を摂取させた。



[a] Each Treatment period consisted of the following:
Day -1 Admitted to study site
Day 1 Administered study drug, collected PK samples
Day 2 Collected PK samples
Day 3 Collected 48 hour PK sample and discharged from study site
Key: NG=nasogastric

図 2.7.6.9-1　試験デザイン

診断と選択基準：

健康成人男女被験者　年齢：18～55歳　体重：50kg以上　BMI：18～30kg/m^2

評価項目：

PK

- 主要評価項目：AUC(0-t_{last})、AUC(0-48)、AUC、C_{max}
- 副次的評価項目：%AUC(t_{last}-∞)、t_{max}、$t_{1/2}$, λ_z
- 相対バイオアベイラビリティにおける評価項目：方法B/方法A及び方法C/方法Aの比の点推定値と90%信頼区間（AUC、C_{max}）

安全性

- 治験薬投与後の有害事象の発現
- 臨床検査値の所見
- バイタルサイン及び 12 誘導心電図に関する異常所見

症例数：
計画時：54 例（解析対象目標症例数：42 例）

症例数の設定根拠
AUC 及び C_{max} に対する個体内の変動係数を 20%と推定し、リバーロキサバンのバイオアベイラビリティ比の点推定値が 90%信頼区間（0.80～1.25）の範囲内となるための必要症例数は 42 例と算出された。そのため、1 群 15 例は本試験の目的を検討するには十分であると考えた。

解析時：
相対バイオアベイラビリティ評価のための PK 解析対象例：44 例
安全性解析対象例：55 例

解析方法：
主要 PK パラメータの AUC(0-48)、AUC(0-t_{last})、AUC 及び C_{max} の対数値に対して、固定効果として投与方法、時期及び投与順序を、変量効果として被験者を設定した混合効果モデルを用いて最小二乗平均及び個体内変動を推定した。推定した最小二乗平均及び個体内分散から、各群間の比の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。

2.7.6.9.2　成績

2.7.6.9.2.1　被験者の内訳

被験者 55 例が組み入れられて、6 投与群に無作為に割り付けられた。そのうち同意撤回 4 例、有害事象 2 例、プロトコール違反 2 例、技術的問題 1 例、フォローアップの欠落 1 例が除外され、本試験を完了した例数は 45 例であった。

2.7.6.9.2.2　被験者の取扱い及び解析対象集団

被験者 55 例が試験に組み入れられ、各投与群に割り付けられた。そのうち 45 例がすべての投与を完了したが、1 例は試験を中断した別の被験者の代替として誤って試験に組み入れられ試験を完了したため、相対バイオアベイラビリティ評価のための PK 解析対象集団は 44 例であった。

2.7.6.9.2.3　被験者背景

被験者のうち男性が 42 例（76.4%）と多数であった。また、白人が 24 例（43.6%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 27 例（49.1%）であり、平均年齢は 38.2 歳（範囲：24～53 歳）、平均 BMI が 25.3kg/m^2（範囲：18.4～29.7kg/m^2）であった。

2.7.6.9.2.4　服薬状況

治験薬は治験従事者の直接管理下で投与され、投与日時は CRF に記録された。本試験における服薬違反の症例はなかった。

2.7.6.9.2.5　　PKの結果

リバーロキサバン 20mg 錠を粉砕後アップルソースと混合し経口投与（方法 B）したときの平均血漿中リバーロキサバン濃度推移は、錠剤をそのまま経口投与（方法 A）したときよりわずかに速い吸収パターンを示したが、t_{max}(中央値)は同じ値を示し、その後の濃度推移は類似していた。錠剤を粉砕後水性懸濁液として経鼻胃管投与（方法 C）したとき、投与 1 時間後までは方法 A より速い吸収パターンを示した。方法 C では、2 峰性の平均血漿中リバーロキサバン濃度推移を示したが、ピーク後の推移は他と同様であった。

ノンコンパートメントモデル解析により各投与群の PK パラメータを算出し、要約統計量を求めたところ、いずれの投与方法の場合も、PK パラメータの平均値は類似していた。t_{max} の中央値は、すべての投与方法においてリバーロキサバン投与 4 時間後であった。AUC はいずれの投与方法においても同様の値であったが、C_{max} は粉砕後投与した方法 B 及び方法 C でわずかに低かった。消失相半減期（$t_{1/2}$）は、いずれの群においても約 6 時間であった（表 2.7.6.9-1）。

表 2.7.6.9-1　リバーロキサバン 20mg 錠をそのまま経口投与（方法 A）、粉砕後アップルソースと混合し経口投与（方法 B）又は粉砕後水性懸濁液として経鼻胃管投与（方法 C）したときのリバーロキサバンの PK パラメータの要約統計量（試験を完了したかどうかに関わらず、いずれかの投与を受けた被験者を対象とした）

PK Profile	Day 1											
Treatment	Treatment A RIVAROXABAN-WHOLE TABLET-ORAL				Treatment B RIVAROXABAN-CRUSHED TABLET-ORAL				Treatment C RIVAROXABAN-CRUSHED TABLET-NG TUBE			
PK Parameters	n	Mean	SD	%CV	n	Mean	SD	%CV	n	Mean	SD	%CV
C_{max}, µg/L	49	261	49.1	18.8	52	227	30.1	13.2	49	214	45.7	21.4
t_{max}, h[a]	49	4.00	(0.75 - 6.07)	34.9	52	4.00	(1.52 - 6.00)	29.1	49	4.00	(0.30 - 6.00)	47.8
AUC(0-t_{last}), µg·h/L	49	2250	441	19.6	52	2120	402	18.9	49	2010	414	20.7
AUC(0-48), µg·h/L	49	2250	440	19.6	52	2120	401	18.9	49	2010	413	20.6
AUC, µg·h/L	48[b]	2280	448	19.6	52	2140	407	19.0	49	2030	420	20.7
$t_{½,term}$, h[a]	48[b]	6.65	(3.34 - 11.9)	22.4	52	6.30	(3.30 - 11.2)	21.9	49	6.35	(3.32 - 12.3)	25.4

SD：標準偏差、CV：変動係数
a: Median and Range
b: Subject 200153 had r^2 <0.8 for the terminal slope, hence was excluded from descriptive statistics for AUC and $t_{1/2}$
引用元：5.3.1.2.1 R-8736/Table 3

C_{max}、AUC(0-t_{last})、AUC(0-48)及び AUC に関する方法 B/方法 A の比の点推定値は、89.99～95.85%であり、90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の判定基準（80～125%）内であった。また、方法 C/方法 A の C_{max}、AUC(0-t_{last})、AUC(0-48)及び AUC の点推定値は、82.04～89.22%であったが、90%信頼区間は C_{max} のみが生物学的同等性の判定基準の下限をわずかに下回った。しかし、その程度はごくわずかであったので、リバーロキサバンの安全性及び有効性の観点から臨床的に重要ではないと考えられた（表 2.7.6.9-2）。

表 2.7.6.9-2 リバーロキサバン 20mg 錠をそのまま経口投与（方法 A）、粉砕後アップルソースと混合し経口投与（方法 B）及び粉砕後水性懸濁液として経鼻胃管投与（方法 C）したときの AUC 及び C_{max} の点推定値（幾何平均値の比）及び 90%信頼区間

Parameters	Treatment A Whole Tablet- ORAL (Reference)		Treatment B Crushed Tablet-ORAL (Test)		Ratio (%)	90% CI	Intra Subject CV (%)
	n	Geometric Mean	n	Geometric Mean			
C_{max} (μg/L)	44	254	44	229	90.0	86.08 – 94.08	12.6
AUC(0-t_{last}) (μg·h/L)	44	2180	44	2090	95.8	92.78 – 98.98	9.12
AUC(0-48) (μg·h/L)	44	2180	44	2090	95.9	92.79 – 99.01	9.14
AUC (μg·h/L)	43[a]	2200	44	2100	95.4	92.38 – 98.60	9.10

Parameters	Treatment A Whole Tablet- ORAL (Reference)		Treatment C Crushed Tablet-NG Tube (Test)		Ratio (%)	90% CI	Intra Subject CV (%)
	n	Geometric Mean	n	Geometric Mean			
C_{max} (μg/L)	44	254	44	208	82.0	78.48 – 85.76	12.6
AUC(0-t_{last}) (μg·h/L)	44	2180	44	1940	89.1	86.24 – 91.99	9.12
AUC(0-48) (μg·h/L)	44	2180	44	1950	89.2	86.37 – 92.15	9.14
AUC (μg·h/L)	43[a]	2200	44	1960	89.1	86.23 - 92.03	9.10

Cross-reference: Attachment TPKRIVA08
a Note: Subject 200153 had r^2<0.8 for the terminal slope, hence was excluded from inferential statistics for AUC
引用元：5.3.1.2.1 R-8736/Table 4

リバーロキサバン 20mg 錠を粉砕後投与したとき、投与後初期段階での吸収が速いことが示されたが、t_{max} の中央値はすべての群で同じであった。方法 C で 2 峰性を示したのは、錠剤を粉砕することにより細粒化したリバーロキサバンの溶解が促進され、初期段階での吸収が速くなった可能性、懸濁液として投与後、初期の胃排出が起こり、その後に流動食を摂取したことにより胃内容排出速度が遅延した可能性、経鼻胃管の先端が幽門括約筋の近傍に位置したため、懸濁液が直接十二指腸に流入した可能性などが考えられたが明確ではない。

方法 B は方法 A と類似した PK パラメータを示した。方法 C においても C_{max} がわずかに低いが AUC は方法 A 及び方法 B と類似していた。リバーロキサバン 20mg 錠を粉砕後投与しても、AUC 及び C_{max} の比の点推定値及び 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準内にあったことから、錠剤をそのまま経口投与したときと PK は同程度であることが示された。したがって、錠剤を粉砕後投与しても、そのまま投与したときと同程度の有効性及び安全性を示すと考えられた。

2.7.6.9.2.6 安全性の結果

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の一覧を表 2.7.6.9-3に示す。治験薬を投与された 55 例が安全性解析対象となった。試験期間中に、少なくとも 1 件の有害事象が発現した被験者は 25 例（45.5%）であった。最も多かった TEAE は頭痛及び浮動性めまいが各 5 例（9.1%）、続いて嘔吐が 4 例（7.3%）であった。すべての TEAE は重症度が軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は認められなかった。本試験で、死亡例はなかった。1 例に

重篤な有害事象が認められ試験中止に至ったが、この事象は病歴である多発性硬化症であった。別の 1 例では嘔吐により試験中止となった。試験期間中、出血関連有害事象は報告されなかった。また、臨床検査値、バイタルサイン、診察、及び心電図の著しい異常は報告されなかった。

表 2.7.6.9-3　TEAE 一覧

	投与順 1 (ABC)	投与順 2 (ACB)	投与順 3 (BCA)	投与順 4 (BAC)	投与順 5 (CAB)	投与順 6 (CBA)	総数
被験者数	9	9	9	9	10	9	55
少なくとも1件の有害事象が発現した被験者	4 (44.4%)	6 (66.7%)	2 (22.2%)	5 (55.6%)	3 (30.0%)	5 (55.6%)	25 (45.5%)
器官別大分類 / 基本語							
心臓障害	0	0	0	1 (11.1%)	1 (10.0%)	1 (11.1%)	3 (5.5%)
頻脈	0	0	0	1 (11.1%)	1 (10.0%)	1 (11.1%)	3 (5.5%)
耳および迷路障害	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (1.8%)
耳鳴	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (1.8%)
胃腸障害	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	0	2 (20.0%)	2 (22.2%)	6 (10.9%)
腹部不快感	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (1.8%)
腹部膨満	0	0	0	0	2 (20.0%)	0	2 (3.6%)
腹痛	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (1.8%)
下痢	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (1.8%)
悪心	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	0	1 (10.0%)	0	3 (5.5%)
嘔吐	1 (11.1%)	0	0	0	2 (20.0%)	1 (11.1%)	4 (7.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	2 (3.6%)
冷感	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (1.8%)
熱感	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (1.8%)
感染症および寄生虫症	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (11.1%)	2 (3.6%)
上気道感染	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (11.1%)	2 (3.6%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.8%)
挫傷	0	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.8%)
臨床検査	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	0	0	2 (3.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	0	0	2 (3.6%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.8%)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.8%)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (22.2%)	0	2 (22.2%)	0	0	4 (7.3%)
背部痛	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	0	0	2 (3.6%)
肋軟骨炎	0	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.8%)
筋痙縮	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (1.8%)
神経系障害	1 (11.1%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)	1 (11.1%)	2 (20.0%)	1 (11.1%)	9 (16.4%)
浮動性めまい	0	1 (11.1%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (20.0%)	0	5 (9.1%)
頭痛	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)	1 (11.1%)	0	0	5 (9.1%)
多発性硬化症	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	1 (1.8%)
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (1.8%)
精神障害	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (1.8%)
不安	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (1.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (11.1%)	0	0	1 (11.1%)	0	0	2 (3.6%)
口腔咽頭痛	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (1.8%)
鼻痛	0	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.8%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (1.8%)
蕁麻疹	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (1.8%)
血管障害	0	0	0	1 (11.1%)	1 (10.0%)	0	2 (3.6%)
拡張期高血圧	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	1 (1.8%)
高血圧	0	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.8%)

引用元：5.3.1.2.1 R-8736/Table 5
MedDRA Version 14.1

2.7.6.9.3　　結論

・リバーロキサバン 20mg 錠を粉砕後アップルソースと混合して経口投与（方法 B）したときの C_{max} 及び AUC は、錠剤をそのまま経口投与（方法 A）したときと同程度であった（両パラメータとも生物学的同等性基準に適合した）。

・リバーロキサバン 20mg 錠を粉砕後水性懸濁液として経鼻胃管投与（方法 C）したとき、AUC は方法 A で投与したときと同程度であった（生物学的同等性基準に適合した）。方法 C では方法 A に比べ C_{max} が 18%低下したが、安全性及び有効性の観点から臨床的には重要な差ではないと考えられた。

・リバーロキサバン 20mg 錠を粉砕後経口投与、及び粉砕後経鼻胃管投与のいずれにおいても忍容性は良好であった。

2.7.6.10 【国外試験】腎障害被験者及び正常腎機能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：試験番号 15692 ［報告書番号 R-8735］

参照項目：5.3.3.4.1 R-8735

2.7.6.10.1 試験計画

治験の標題：

腎障害被験者及び正常腎機能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を検討する非盲検試験

治験責任医師：

[redacted], USA

実施医療機関：4 施設（米国）

公表論文：

なし

治験期間：	**開発のフェーズ**：
最初の被験者の初回来院日：2011 年 3 月 17 日 最後の被験者の最終来院日：2012 年 3 月 15 日	第 I 相

目的：

主要目的：軽度又は中等度腎障害被験者にエリスロマイシン反復投与下でリバーロキサバン 5mg 及び 10mg 錠を単回投与したときのリバーロキサバンの薬物動態(PK)及び薬力学的特性（PD）と正常腎機能被験者にリバーロキサバン 10mg 錠を単独で単回投与したときのリバーロキサバンの PK 及び PD を比較する。

副次目的：正常腎機能被験者にリバーロキサバン 10mg 錠を単独で単回投与したとき、及びエリスロマイシン反復投与下でリバーロキサバン 10mg 錠を単回投与したときのリバーロキサバンの PK 及び PD を比較する。

軽度又は中等度腎障害被験者にリバーロキサバン 10mg 錠を単独で単回投与したとき、及びエリスロマイシン反復投与下でリバーロキサバン 5mg 及び 10mg 錠を単回投与したときのリバーロキサバンの PK 及び PD を比較する。

軽度又は中等度腎障害被験者にリバーロキサバン 10mg 錠を単独で単回投与したときのリバーロキサバンの PK 及び PD と正常腎機能被験者にリバーロキサバン 10mg 錠を単独で単回投与したときのリバーロキサバンの PK 及び PD を比較する。

リバーロキサバンを単独及びエリスロマイシン投与下で単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

試験方法：

- 本試験は腎機能が正常な健康成人男女、及び軽度又は中等度腎障害を有する男女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、非盲検試験である。
- FDA の Committee for Medicinal Products for Human Use（CHMP）ガイダンスに従い、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 以上）、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。

- 被験者群間の人口統計学的特性が同様となるように性別（各群の男女比がほぼ同様）、年齢（各群の平均値が±10 歳）及び BMI（各群の平均値が±20%）のマッチングを行った。
- 正常腎機能群の被験者の組み入れは、予定例数の軽度及び中等度腎障害群の被験者が試験を完了した後に実施した。
- 試験期間は 20 日間のスクリーニング期（第 -21～第 -2 日）と連続する 2 期（正常腎機能群）又は 3 期（軽度又は中等度腎障害群）の非盲検投与期とした。
- 各被験者群の非盲検投与期の投与条件を以下及び図 2.7.6.10-1 に示す。なお、各投与期のリバーロキサバン投与は 1 時間以上の絶食後に行われ、各投与期の間の休薬期間は 7～14 日間とした。

  ＜正常腎機能群＞

  1 期目（4 日間）：第 1 日の朝にリバーロキサバン 10mg 錠を単回投与（投与条件 A）

  2 期目（8 日間）：第 1～第 6 日までエリスロマイシン 500mg を 1 日 3 回連日投与し、第 5 日の朝にリバーロキサバン 10mg 錠を単回投与（投与条件 C）

  ＜軽度又は中等度腎障害群＞

  1 期目（4 日間）：第 1 日の朝にリバーロキサバン 10mg 錠を単回投与（投与条件 A）

  2 期目（8 日間）：第 1～第 6 日までエリスロマイシン 500mg を 1 日 3 回連日投与し、第 5 日の朝にリバーロキサバン 5mg 錠を単回投与（投与条件 B）

  3 期目（8 日間）：第 1～第 6 日までエリスロマイシン 500mg を 1 日 3 回連日投与し、第 5 日の朝にリバーロキサバン 10mg 錠を単回投与（投与条件 C）
- 1 期目ではリバーロキサバンの投与 48 時間後（第 3 日）まで PK 用及び PD 用の採血を行った。また、2 期目及び 3 期目ではリバーロキサバンの投与 48 時間後（第 7 日）まで PK 用及び PD 用の採血を行った。

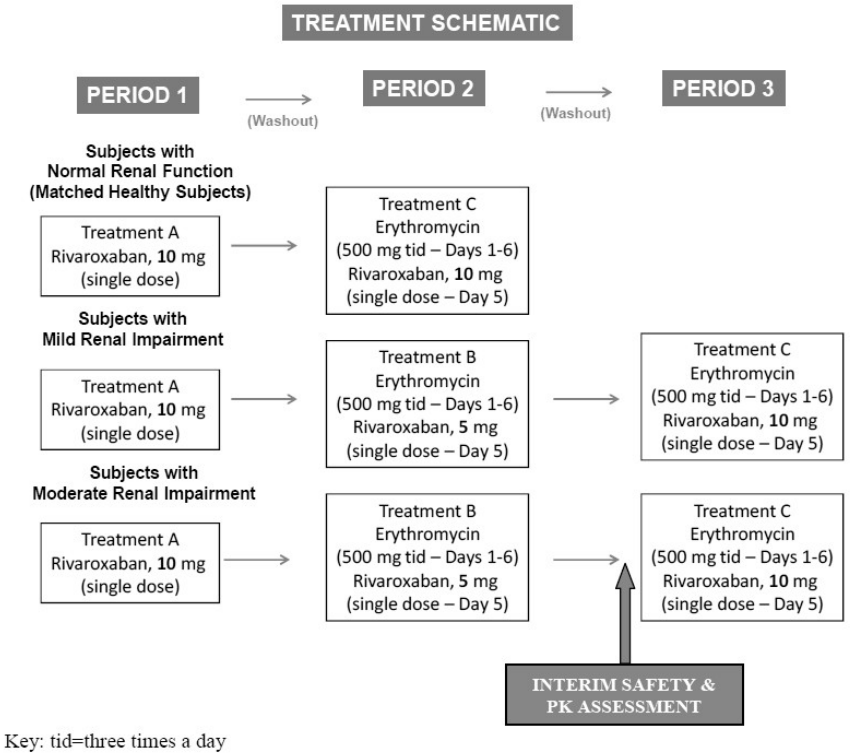


図 2.7.6.10-1　試験デザイン

診断と選択基準：
正常腎機能（CL_{CR}：80mL/min 以上）、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、年齢 35～75 歳、BMI 18～38kg/m^2、体重 50 kg以上の男性及び女性を対象とした。正常腎機能被験者は血圧 150/95mmHg 未満、腎障害被験者は血圧 170/100mmHg 未満かつ腎疾患が安定している者を対象とした。

評価項目：

PK

- 血漿中：C_{max}、AUC(0-t_{last})、AUC(0-48)、AUC、%AUC(t_{last}-∞)、t_{max}、$t_{1/2}$、λ_z、CL/F、V_z、f_u
- 尿中：A_E、$A_{E,ur}$(t_1-t_2)、CL_R、CL_{CR}、eGFR、CL_{GFR}、CL_{act}、CL_{act}/CL_R

CL_{GFR}: clearance by glomerular filtration, calculated as f_u * CL_{CR}

CL_{act}: active renal clearance of drug, calculated as CL_R - CL_{GFR}

PD

- 第Ｘa 因子活性阻害率、プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）、HepTest®（血漿中及び全血中ヘパリン）及びこれら PD パラメータのベースラインからの変化率の AUC(0-48)及び E_{max}

安全性

- 有害事象、臨床検査値、12 誘導心電図、バイタルサイン、診察

症例数：
計画時：完了例 24 例（各群 8 例）

<u>症例数の設定根拠</u>
これまでに実施された第Ⅰ相試験の解析結果及び腎障害被験者を対象とした試験（試験 11002）の結果から、正常腎機能被験者と中等度腎障害被験者におけるリバーロキサバンの PK パラメータ（AUC 及び C_{max}）の個体間変動は 35%未満、PD パラメータ〔PT 延長の AUC(0-48)及び E_{max}〕の個体間変動は 45%未満と推定された。軽度及び中等度腎障害群におけるリバーロキサバンの PK パラメータの個体間変動を 35%、PD パラメータの個体間変動を 45%と仮定した場合、各群 8 例の試験完了例を確保できれば正常腎機能群と腎障害群の投与条件間の比較を行ったときの PK パラメータ（用量で補正した値）及び PD パラメータの比の点推定値の 90%信頼区間が真値のそれぞれ 73.5%～136.1%及び 67.3%～148.6%の範囲内になると推定された。
また、先に実施されたクラリスロマイシンとの薬物相互作用試験の結果から、正常腎機能被験者におけるリバーロキサバンの PK パラメータ（AUC 及び C_{max}）の個体内変動は 15%未満、PD パラメータ〔PT 延長の AUC(0-48)及び E_{max}〕の個体内変動は 12%未満と推定された。軽度及び中等度腎障害群におけるリバーロキサバンの PK パラメータの個体内変動を 15%、PD パラメータの個体内変動を 12%と仮定した場合、各群 8 例の試験完了例を確保できれば正常腎機能群と腎障害群の投与条件間の比較を行ったときの PK パラメータ（用量で補正した値）及び PD パラメータの比の点推定値の 90%信頼区間が真値のそれぞれ 86.8%～115.3%及び 89.3%～112.0%の範囲内になると推定された。
これらのことから、投与条件間の PK 及び PD パラメータの比の点推定値の評価において試験完了例の例数は各群 8 例で十分であると考えられた。

解析時：
PK 評価対象例：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）
PD 評価対象例：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）
安全性評価対象例：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）
なお、PK 及び PD パラメータの各被験者群の投与条件間の統計的比較は、試験完了例 24 例（各群 8 例）のみを評価対象とした。

解析方法：
PK：リバーロキサバンの血漿中及び尿中濃度のデータから各採血時点の記述統計量〔平均値、標準偏差（SD）、変動係数（CV）、幾何平均値、中央値、最小値、最大値及び測定例数〕を投与期及び投与群ごとに算出した。個々の被験者、全被験者及び平均値の血漿中濃度時間推移を実測スケール及び片対数スケールで投与条件及び被験者群ごとに示した。対数変換した AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} を統計的比較の主要パラメータとした。主要パラメータの統計的比較には試験完了例のデータのみを用いた。このため、いずれかの投与条件において主要 PK パラメータが推定できなかった被験者のデータに関しては、該当する PK パラメータの統計的比較に含めなかった。用量で補正した PK パラメータの対数変換値から投与条件、被験者群及び投与条件と被験者群の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて最小二乗平均値と個体内又は個体間変動を推定した。推定された最小二乗平均値及び個体内／個体間変動を用いて、対数平均値の差の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。算出した信頼区間の上下限を逆対数で再変換し、比較した投与条件に対する AUC 及び C_{max} の平均値の比の 90%信頼区間を算出した。統計的比較を行った被験者群及び投与条件を以下に示す。

主要評価項目の比較：
・軽度腎障害群の投与条件 B と正常腎機能群の投与条件 A
・軽度腎障害群の投与条件 C と正常腎機能群の投与条件 A
・中等度腎障害群の投与条件 B と正常腎機能群の投与条件 A
・中等度腎障害群の投与条件 C と正常腎機能群の投与条件 A

副次的評価項目の比較：
・正常腎機能群の投与条件 C と投与条件 A
・軽度腎障害群の投与条件 B と投与条件 A、及び投与条件 C と投与条件 A
・中等度腎障害群の投与条件 B と投与条件 A、及び投与条件 C と投与条件 A
・軽度腎障害群の投与条件 A と正常腎機能群の投与条件 A
・中等度腎障害群の投与条件 A と正常腎機能群の投与条件 A

PD：各採血時点の記述統計量（平均値、SD、CV、中央値、最小値及び最大値）を投与期及び投与群ごとに算出した。各評価時点の PD パラメータのベースラインからの変化量の平均値、SD、CV、中央値、最小値及び最大値を要約した。治験薬による影響はベースラインからの変化量で評価した。第Ⅹa 因子活性、PT、aPTT 及び HepTest®による凝固時間の実測値及びベースラインからの変化量（個々の被験者の値及び平均値）の時間推移を投与条件及び被験者群ごとに示した。また、CL_{CR} と PD パラメータの関係に対して目視評価を実施し、投与条件及び被験者群間の探索的な比較を行った。
対数変換した AUC(0-48)、E_{max} を統計的比較の主要パラメータとした。主要パラメータの統計的比較には試験完了例のデータのみを用いた。いずれかの投与条件において主要な PD パラメータが推定できなかった被験者のデータに関しては、該当する PD パラメータの統計的比較に含めなかった。PD パラメータの対数変換値から投与条件、被験者群及び投与条件と被験者群の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて最小二乗平均値と個体内又は個体間変動を推定した。推定された最小二乗平均値及び個体内／個体間変動を用いて、対数平均値の差の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。算出した信頼区間の上下限の逆対数で再変換し、比較する投与条件に対する AUC(0-48)及び E_{max} の平均値の比の 90%信頼区間を算出した。統計的比較を行った被験者群及び投与条件は前述の PK の解析に示したとおりとした。

PK/PD：PD パラメータ（第Ⅹa 因子活性、PT、aPTT 及び HepTest®）とリバーロキサバンの血漿中濃度との関係は適切な PK/PD プロットを用いて評価した。また、必要に応じて探索的な PK/PD 関係の解析を実施した。

安全性：治験薬を 1 回以上投与された被験者を安全性及び忍容性の解析対象とした。休薬期間を含

むスクリーニング期から試験終了時までの有害事象の発現頻度及び種類、臨床検査値〔血液生化学、血液学的、凝固（PT 及び aPTT）及び尿検査〕、診察、12 誘導心電図及びバイタルサインの変化量を評価した。

2.7.6.10.2 成績

2.7.6.10.2.1 被験者の内訳

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（各被験者群共に 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プロトコール違反 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。

2.7.6.10.2.2 被験者の取扱い及び解析対象集団

組み入れられた 29 例を安全性解析対象集団とした。いずれかの時点において PK 又は PD パラメータのデータが得られた被験者（29 例）を PK 又は PD 評価の解析対象とした。一方、PK 及び PD パラメータの投与条件及び被験者群間の統計的比較については、試験完了例 24 例（各群 8 例）のみを評価対象とした。

2.7.6.10.2.3 被験者背景

被験者全体の平均年齢（SD）は 62.5（8.41）歳（範囲：46～75 歳）、ベースライン時の体重及び BMI の平均値（SD）は、それぞれ 78.9（16.0）kg 及び 29.1（4.74）kg/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。

2.7.6.10.2.4 服薬状況

治験薬は実施医療機関の治験責任（分担）医師又は治験従事者の直接管理下で投与された。本試験において服薬遵守違反は認められなかった。

正常腎機能群の被験者には 1 期目のリバーロキサバン 10mg 錠の単回投与、及び 2 期目のエリスロマイシン 500mg 1 日 3 回投与時の定常状態下でのリバーロキサバン 10mg 錠の単回投与を行った。軽度又は中等度腎障害群の被験者には、1 期目のリバーロキサバン 10mg 錠の単回投与、2 期目のエリスロマイシン 500mg 1 日 3 回投与時の定常状態下でのリバーロキサバン 5mg 錠の単回投与、及び 3 期目のエリスロマイシン 500mg 1 日 3 回投与時の定常状態下でのリバーロキサバン 10mg 錠の単回投与を行った。

脱落例 5 例（軽度腎障害群の 4 例及び中等度腎障害群の 1 例）のうち、軽度腎障害群の 4 例はそれぞれ 3 期目の第 5 日まで（被験者番号 302303）、2 期目の第 2 日まで（被験者番号 302305）、2 期目の第 3 日まで（被験者番号 202201）、2 期目の第 6 日まで（被験者番号 302304）の投与を行った。また、中等度腎障害群の被験者（被験者番号 203201）は 2 期目の第 6 日までの投与を行った。

2.7.6.10.2.5　PKの結果

2.7.6.10.2.5.1　PKパラメータ

軽度又は中等度腎障害被験者のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時の曝露量（C_{max}及び AUC）は、正常腎機能被験者よりも増加した。また、エリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン投与では、リバーロキサバンの C_{max}及び AUC は更に高値となった。中等度腎障害群のエリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 10mg 錠単回投与時の C_{max}及び AUC は、正常腎機能群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時の約 2 倍となった。軽度腎障害群でも同様の傾向が認められたが、正常腎機能群の C_{max}及び AUC との差は中等度腎障害群よりもわずかに小さかった。軽度又は中等度腎障害群のエリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 5mg 錠単回投与時の C_{max}及び AUC は、正常腎機能群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時の C_{max}及び AUC とほぼ同様であった。

軽度又は中等度腎障害群の t_{max}の中央値は正常腎機能群よりも約 1 時間短かった。一方、軽度又は中等度腎障害群の $t_{1/2}$の平均値は正常腎機能群よりも 2～3 時間長かった。しかし、本試験の軽度又は中等度腎障害群の $t_{1/2}$の結果は、これまでに実施された試験で得られた $t_{1/2}$の範囲内であった。

各被験者群におけるリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時の C_{max}及び AUC の違いに伴い、各被験者群の見かけの全身クリアランス（CL/F）及び腎クリアランス（CL_R）は腎機能低下に伴って低下した。リバーロキサバンの CL/F はエリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン併用投与で更に低下したが、リバーロキサバンの CL_Rには一貫した傾向は認められなかった。リバーロキサバン 10mg 錠単独投与時の未変化体の尿中総排泄量は腎機能低下に伴って減少した。この傾向はエリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン併用投与時でも認められたが、単独投与時に比べて尿中に回収された未変化体の総排泄量は多くなった。しかし、能動的腎分泌（CL_{act}）による未変化体の排泄は、エリスロマイシン投与によって変化しなかった。

2.7.6.10.2.5.2　PKパラメータの統計的比較

各被験者群の 3 つの投与条件下におけるリバーロキサバンの主要 PK パラメータ〔AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max}〕の分散分析の結果に基づく幾何平均値の比及び比の 90％信頼区間を表 2.7.6.10-1（主要評価項目）及び表 2.7.6.10-2（副次的評価項目）に示す。

表 2.7.6.10-1 正常腎機能被験者のリバーロキサバン単独投与（投与条件 A）に対する各投与条件下における主要 PK パラメータの幾何平均値の比及び比の 90%信頼区間（主要評価項目）

PK Parameter	Inter-Subject CV (%)	N (Test)	N (Ref)	-- Renal Impairment/Function Group and Treatment - Test	Reference	-- Geometric Means -- Test	Reference	Ratio (%)	Lower Limit 90% CI (%)	Upper Limit 90% CI (%)
AUC	27	8	8	Mild – Treatment C	Normal – Treatment A	3080	1750	176	136.59	227.77
AUC(0-t_{last})	27	8	8	Mild – Treatment C	Normal – Treatment A	2960	1710	173	134.38	222.97
C_{max}	29	8	8	Mild – Treatment C	Normal – Treatment A	277	178	156	118.03	205.07
AUC	27	7	8	Moderate – Treatment C	Normal – Treatment A	3480	1750	199	152.81	259.44
AUC(0-t_{last})	27	8	8	Moderate – Treatment C	Normal – Treatment A	3530	1710	207	160.39	266.13
C_{max}	29	8	8	Moderate – Treatment C	Normal – Treatment A	292	178	164	124.51	216.33
AUC	27	8	8	Mild – Treatment B	Normal – Treatment A	3700	1750	212	163.99	273.47
AUC(0-t_{last})	27	8	8	Mild – Treatment B	Normal – Treatment A	3530	1710	206	160.25	265.91
C_{max}	29	8	8	Mild – Treatment B	Normal – Treatment A	337	178	189	143.69	249.64
AUC	27	7	8	Moderate – Treatment B	Normal – Treatment A	3650	1750	209	160.44	272.39
AUC(0-t_{last})	27	8	8	Moderate – Treatment B	Normal – Treatment A	3720	1710	218	169.24	280.82
C_{max}	29	8	8	Moderate – Treatment B	Normal – Treatment A	326	178	183	138.79	241.13

Note: Analysis done on log-transformed data and the results were back-transformed using anti-logarithm.
All the PK parameters for rivaroxaban were dose-normalized to 10mg.
Reference - Treatment A: Rivaroxaban 10mg
Test - Treatment C: Rivaroxaban 10mg + Erythromycin 500mg
Test - Treatment B: Rivaroxaban 5mg + Erythromycin 500mg
(For Treatment B - All PK parameters for rivaroxaban were dose-normalized to 10mg)
引用元：5.3.3.4.1 R-8735/Table 5

主要評価項目

軽度腎障害群（投与条件 B 及び投与条件 C）と正常腎機能群（投与条件 A）の比較

正常腎機能群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）と比較して、軽度腎障害群のエリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 10mg 錠併用投与時（投与条件 C）の AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} はそれぞれ 76%、73%及び 56%増加した。また、軽度腎障害群のエリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 5mg 錠併用投与時（投与条件 B）の PK パラメータ（10mg に用量補正して分散分析を実施）の増加量は、同被験者群の投与条件 C よりもやや大きく、正常腎機能群の投与条件 A と比較して、AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} がそれぞれ 112%、106%及び 89%増加した（表 2.7.6.10-1）。

中等度腎障害群（投与条件 B 及び投与条件 C）と正常腎機能群（投与条件 A）の比較

正常腎機能群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）と比較して、中等度腎障害群のエリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 10mg 錠併用投与時（投与条件 C）の AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} はそれぞれ 99%、107%及び 64%増加した。また、中等度腎障害群のエリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 5mg 錠併用投与時（投与条件 B）の PK パラメータ（10mg に用量補正して分散分析を実施）の増加量は、同被験者群の投与条件 C よりもやや大きく、正常腎機能群の投与条件 A と比較して、AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} がそれぞれ 109%、118%及び 83%増加した（表 2.7.6.10-1）。

表 2.7.6.10-2　各被験者群の各投与条件下における PK パラメータの幾何平均値の比及び比の 90%信頼区間（副次的評価項目）

PK Parameter	Inter-Subject CV (%)	N (Test)	N (Ref)	-- Renal Impairment/Function Group and Treatment - Test	Reference	-- Geometric Means -- Test	Reference	Ratio (%)	Lower Limit 90% CI (%)	Upper Limit 90% CI (%)
AUC	14	8	8	Normal – Treatment C	Normal – Treatment A	2430	1750	139	124.39	156.26
AUC(0-t_{last})	14	8	8	Normal – Treatment C	Normal – Treatment A	2400	1710	140	125.28	157.21
C_{max}	16	8	8	Normal – Treatment C	Normal – Treatment A	250	178	140	122.59	160.19
AUC	14	8	8	Mild – Treatment C	Mild – Treatment A	3080	2000	154	137.27	172.43
AUC(0-t_{last})	14	8	8	Mild – Treatment C	Mild – Treatment A	2960	1930	153	136.79	171.66
C_{max}	16	8	8	Mild – Treatment C	Mild – Treatment A	277	219	126	110.59	144.51
AUC	14	7	7	Moderate – Treatment C	Moderate – Treatment A	3480	2040	171	151.14	192.88
AUC(0-t_{last})	14	8	8	Moderate – Treatment C	Moderate – Treatment A	3530	2150	164	146.47	183.8
C_{max}	16	8	8	Moderate – Treatment C	Moderate – Treatment A	292	242	121	105.59	137.98
AUC	14	8	8	Mild – Treatment B	Mild – Treatment A	3700	2000	185	164.81	207.03
AUC(0-t_{last})	14	8	8	Mild – Treatment B	Mild – Treatment A	3530	1930	183	163.14	204.72
C_{max}	16	8	8	Mild – Treatment B	Mild – Treatment A	337	219	154	134.62	175.92
AUC	14	7	7	Moderate – Treatment B	Moderate – Treatment A	3650	2040	179	158.69	202.5
AUC(0-t_{last})	14	8	8	Moderate – Treatment B	Moderate – Treatment A	3720	2150	173	154.55	193.95
C_{max}	16	8	8	Moderate – Treatment B	Moderate – Treatment A	326	242	135	117.7	153.8
AUC	27*	8	8	Mild – Treatment A	Normal – Treatment A	2000	1750	115	88.78	148.05
AUC(0-t_{last})	27*	8	8	Mild – Treatment A	Normal – Treatment A	1930	1710	113	87.69	145.5
C_{max}	29*	8	8	Mild – Treatment A	Normal – Treatment A	219	178	123	93.37	162.22
AUC	27*	7	8	Moderate – Treatment A	Normal – Treatment A	2040	1750	117	89.5	151.95
AUC(0-t_{last})	27*	8	8	Moderate – Treatment A	Normal – Treatment A	2150	1710	126	97.75	162.2
C_{max}	29*	8	8	Moderate – Treatment A	Normal – Treatment A	242	178	136	103.15	179.22

Note: Analysis done on log-transformed data and the results were back-transformed using anti-logarithm.

All the PK parameters for rivaroxaban were dose-normalized to 10mg.

* - Inter-Subject CV

Reference - Treatment A: Rivaroxaban 10mg

Test - Treatment C: Rivaroxaban 10mg + Erythromycin 500mg

Test - Treatment B: Rivaroxaban 5mg + Erythromycin 500mg

(For Treatment B – All PK parameters for rivaroxaban were dose-normalized to 10mg)

引用元：5.3.3.4.1 R-8735/Table 6

副次的評価項目

軽度腎障害群（投与条件 B 及び投与条件 C）と軽度腎障害群（投与条件 A）の比較

軽度腎障害群では、リバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）と比較して、エリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 10mg 錠併用投与時（投与条件 C）の AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} がそれぞれ 54%、53%及び 26%増加した。また、軽度腎障害群のエリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 5mg 錠併用投与時（投与条件 B）の PK パラメータ（10mg に用量補正して分散分析を実施）の増加量は、同被験者群の投与条件 C よりもやや大きく、投与条件 A と比較して、AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} がそれぞれ 85%、83%及び 54%増加した（表 2.7.6.10-2）。

中等度腎障害群（投与条件 B 及び投与条件 C）と中等度腎障害群（投与条件 A）の比較

中等度腎障害群では、リバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）と比較して、エリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 10mg 錠併用投与時（投与条件 C）の AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} がそれぞれ 71%、64%及び 21%増加した。また、中等度腎障害群のエリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 5mg 錠併用投与時（投与条件 B）の PK パラメータ（10mg に用量補正して分散分析を実施）の増加量は、同被験者群の投与条件 C よりもやや大きく、投与条件 A と比較して、AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} がそれぞれ 79%、73%及び 35%増加した（表 2.7.6.10-2）。

正常腎機能群の投与条件 C と投与条件 A の比較

正常腎機能群では、リバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）と比較して、エリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 10mg 錠併用投与時（投与条件 C）の AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} がそれぞれ 39%、40%及び 40%増加した（表 2.7.6.10-2）。

軽度及び中等度腎障害群（投与条件 A）と正常腎機能群（投与条件 A）の比較

各被験者群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与（投与条件 A）間の比較では、正常腎機能群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）と比べて軽度腎障害群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）の AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} がそれぞれ 15%、13%及び 23%増加した。また、中等度腎障害群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）の AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} は、正常腎機能群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）と比べてそれぞれ 17%、26%及び 36%増加した（表 2.7.6.10-2）。

2.7.6.10.2.6　PD の結果

軽度又は中等度腎障害群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時の第Ｘa 因子活性阻害率に関する PD パラメータ〔AUC(0-48)及び E_{max}〕は、正常腎機能群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時に比べておおむね高い傾向を示した。また、第Ｘa 因子活性阻害率に関する PD パラメータは、エリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン併用投与で更に増加した。一方、PT に関する PD パラメータには一定の傾向が認められなかった。

特に中等度腎障害群のエリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 10mg 錠併用投与では、正常腎機能群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時に比べて、第Ｘa 因子活性阻害率の AUC(0-48)及び E_{max} がそれぞれ 42%及び 36%増加し、PT 延長の AUC(0-48)及び E_{max} がそれぞれ 70%及び 22%増加した。同様の傾向は軽度腎障害群でも認められた。

軽度又は中等度腎障害群のエリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 5mg 錠併用投与時の第Xa 因子活性阻害率の AUC(0-48)及び E_{max} は、正常腎機能群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時と同様であった。一方、軽度又は中等度腎障害群のエリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 5mg 錠併用投与時の PT 延長の AUC(0-48)及び E_{max} は、正常腎機能群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時よりも全体的に低値となった。

2.7.6.10.2.6.1　PD パラメータの解析

各被験者群の 3 つの投与条件下における主要な PD パラメータ〔AUC(0-48)及び E_{max}〕の分散分析の結果に基づく幾何平均値の比及び比の 90%信頼区間を表 2.7.6.10-3（主要評価項目）及び表 2.7.6.10-4（副次的評価項目）に示す。

表 2.7.6.10-3 正常腎機能被験者のリバーロキサバン単独投与（投与条件 A）に対する各投与条件下の主要な PD パラメータの幾何平均値の比及び比の 90%信頼区間（主要評価項目）

FXa - Summary of the Pairwise Comparison

PD Parameter	Inter-Subject CV (%)	N (Test)	N (Ref)	-- Renal Impairment/Function Group and Treatment - Test	Reference	-- Geometric Means -- Test	Reference	Ratio (%)	Lower Limit 90% CI (%)	Upper Limit 90% CI (%)
AUC(0-48)	27	4	8	Mild – Treatment C	Normal – Treatment A	709	593	119	75.39	189.07
E_{max}	15	4	8	Mild – Treatment C	Normal – Treatment A	46.7	39.4	119	97.71	144.16
AUC(0-48)	27	8	8	Moderate – Treatment C	Normal – Treatment A	842	593	142	97.52	206.59
E_{max}	15	8	8	Moderate – Treatment C	Normal – Treatment A	53.6	39.4	136	116.13	159.54
AUC(0-48)	27	4	8	Mild – Treatment B	Normal – Treatment A	698	593	118	74.24	186.18
E_{max}	15	4	8	Mild – Treatment B	Normal – Treatment A	40.4	39.4	103	84.51	124.68
AUC(0-48)	27	8	8	Moderate – Treatment B	Normal – Treatment A	512	593	86.3	59.31	125.65
E_{max}	15	8	8	Moderate – Treatment B	Normal – Treatment A	38.6	39.4	97.9	83.54	114.76

PT - Summary of the Pairwise Comparison

PD Parameter	Inter-Subject CV (%)	N (Test)	N (Ref)	-- Renal Impairment/Function Group and Treatment - Test	Reference	-- Geometric Means -- Test	Reference	Ratio (%)	Lower Limit 90% CI (%)	Upper Limit 90% CI (%)
AUC(0-48)	31	8	8	Mild – Treatment C	Normal – Treatment A	119	67.8	175	115.32	265.42
E_{max}	41	8	8	Mild – Treatment C	Normal – Treatment A	9.85	8.24	120	79.73	179.18
AUC(0-48)	31	8	8	Moderate – Treatment C	Normal – Treatment A	115	67.8	170	111.9	257.55
E_{max}	41	8	8	Moderate – Treatment C	Normal – Treatment A	10.0	8.24	122	81.11	182.28
AUC(0-48)	31	7	8	Mild – Treatment B	Normal – Treatment A	62.1	67.8	91.5	59.62	140.38
E_{max}	41	7	8	Mild – Treatment B	Normal – Treatment A	7.00	8.24	84.9	56.3	128.01
AUC(0-48)	31	8	8	Moderate – Treatment B	Normal – Treatment A	60.7	67.8	89.5	58.99	135.77
E_{max}	41	8	8	Moderate – Treatment B	Normal – Treatment A	5.25	8.24	63.7	42.47	95.46

Note: Analysis done on log-transformed data and the results were back-transformed using anti-logarithm.
Reference - Treatment A: Rivaroxaban 10mg
Test - Treatment C: Rivaroxaban 10mg + Erythromycin 500mg
Test - Treatment B: Rivaroxaban 5mg + Erythromycin 500mg
(For Treatment B – All PD parameters for rivaroxaban were non-dose-normalized)
引用元：5.3.3.4.1 R-8735/Table 8

主要評価項目

軽度腎障害群（投与条件 B 及び投与条件 C）と正常腎機能群（投与条件 A）の比較

正常腎機能群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）と比較して、軽度腎障害群のエリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 10mg 錠併用投与時（投与条件 C）の第Xa 因子活性阻害率の AUC(0-48)及び E_{max} はいずれも 19%増加し、PT 延長の AUC(0-

48)及び E_{max} はそれぞれ 75%及び 20%増加した。また、エリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 5mg 錠併用投与時（投与条件 B）に関する同様の比較では、第Xa 因子活性阻害率の AUC(0-48)及び E_{max}（用量で補正せず）はそれぞれ 18%及び 3%増加し、PT 延長の AUC(0-48)及び E_{max}（用量で補正せず）はそれぞれ 9%及び 15%減少した（表 2.7.6.10-3）。

中等度腎障害群（投与条件 B 及び投与条件 C）と正常腎機能群（投与条件 A）の比較

正常腎機能群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）と比較して、中等度腎障害群のエリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 10mg 錠併用投与時（投与条件 C）の第Xa 因子活性阻害率の AUC(0-48)及び E_{max} はそれぞれ 42%及び 36%増加し、PT 延長の AUC(0-48)及び E_{max} はそれぞれ 70%及び 22%増加した。また、エリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 5mg 錠併用投与時（投与条件 B）に関する同様の比較では、第Xa 因子活性阻害率の AUC(0-48)及び E_{max}（用量で補正せず）はそれぞれ 14%及び 2%減少し、PT 延長の AUC(0-48)及び E_{max}（用量で補正せず）はそれぞれ 11%及び 36%減少した（表 2.7.6.10-3）。

表 2.7.6.10-4　各被験者群の投与条件下における PD パラメータの幾何平均値の比及び比の 90%信頼区間（副次的評価項目）

FXa - Summary of the Pairwise Comparison

PD Parameter	Inter-Subject CV (%)	N (Test)	N (Ref)	-- Renal Impairment/Function Group and Treatment - Test	Reference	-- Geometric Means -- Test	Reference	Ratio (%)	Lower Limit 90% CI (%)	Upper Limit 90% CI (%)
AUC(0-48)	37	8	8	Normal – Treatment C	Normal – Treatment A	548	593	92.3	67.95	125.32
E_{max}	12	8	8	Normal – Treatment C	Normal – Treatment A	46.4	39.4	118	106.53	130.27
AUC(0-48)	37	4	4	Mild – Treatment C	Mild – Treatment A	709	691	103	66.56	158.18
E_{max}	12	4	4	Mild – Treatment C	Mild – Treatment A	46.7	46.2	101	87.82	116.72
AUC(0-48)	37	8	8	Moderate – Treatment C	Moderate – Treatment A	842	611	138	101.49	187.18
E_{max}	12	8	8	Moderate – Treatment C	Moderate – Treatment A	53.6	45.9	117	105.52	129.04
AUC(0-48)	27*	4	8	Mild – Treatment A	Normal – Treatment A	691	593	116	73.48	184.27
E_{max}	15*	4	8	Mild – Treatment A	Normal – Treatment A	46.2	39.4	117	96.51	142.38
AUC(0-48)	27*	8	8	Moderate – Treatment A	Normal – Treatment A	611	593	103	70.75	149.88
E_{max}	15*	8	8	Moderate – Treatment A	Normal – Treatment A	45.9	39.4	117	99.52	136.72
AUC(0-48)	37	4	4	Mild – Treatment B	Mild – Treatment A	698	691	101	65.54	155.76
E_{max}	12	4	4	Mild – Treatment B	Mild – Treatment A	40.4	46.2	87.6	75.96	100.95
AUC(0-48)	37	8	8	Moderate – Treatment B	Moderate – Treatment A	512	611	83.8	61.73	113.84
E_{max}	12	8	8	Moderate – Treatment B	Moderate – Treatment A	38.6	45.9	83.9	75.9	92.82

表 2.7.6.10-4　各被験者群の投与条件下における PD パラメータの幾何平均値の比及び比の 90%信頼区間（副次的評価項目）（続き）

PT - Summary of the Pairwise Comparison

PD Parameter	Inter-Subject CV (%)	N (Test)	N (Ref)	-- Renal Impairment/Function Group and Treatment - Test	Reference	-- Geometric Means -- Test	Reference	Ratio (%)	Lower Limit 90% CI (%)	Upper Limit 90% CI (%)
AUC(0-48)	41	8	8	Normal – Treatment C	Normal – Treatment A	82.8	67.8	122	87.61	169.96
E_{max}	27	8	8	Normal – Treatment C	Normal – Treatment A	9.10	8.24	110	87.82	138.65
AUC(0-48)	41	8	8	Mild – Treatment C	Mild – Treatment A	119	99.5	119	85.64	166.16
E_{max}	27	8	8	Mild – Treatment C	Mild – Treatment A	9.85	8.63	114	90.84	143.42
AUC(0-48)	41	8	8	Moderate – Treatment C	Moderate – Treatment A	115	64.2	179	128.69	249.67
E_{max}	27	8	8	Moderate – Treatment C	Moderate – Treatment A	10.0	8.34	120	95.67	151.04
AUC(0-48)	31*	8	8	Mild – Treatment A	Normal – Treatment A	99.5	67.8	147	96.67	222.5
E_{max}	41*	8	8	Mild – Treatment A	Normal – Treatment A	8.63	8.24	105	69.85	156.98
AUC(0-48)	31*	8	8	Moderate – Treatment A	Normal – Treatment A	64.2	67.8	94.7	62.43	143.68
E_{max}	41*	8	8	Moderate – Treatment A	Normal – Treatment A	8.34	8.24	101	67.48	151.64
AUC(0-48)	41	7	8	Mild – Treatment B	Mild – Treatment A	62.1	99.5	62.4	44.14	88.16
E_{max}	27	7	8	Mild – Treatment B	Mild – Treatment A	7.00	8.63	81.1	63.81	103
AUC(0-48)	41	8	8	Moderate – Treatment B	Moderate – Treatment A	60.7	64.2	94.5	67.84	131.62
E_{max}	27	8	8	Moderate – Treatment B	Moderate – Treatment A	5.25	8.34	63.0	50.1	79.09

Note: Analysis done on log-transformed data and the results were back-transformed using anti-logarithm.
* - Inter-Subject CV
Reference - Treatment A: Rivaroxaban 10mg
Test - Treatment C: Rivaroxaban 10mg + Erythromycin 500mg
Test - Treatment B: Rivaroxaban 5mg + Erythromycin 500mg
(For Treatment B – All PD parameters for rivaroxaban were non-dose-normalized)
引用元：5.3.3.4.1 R-8735/Table 9

副次的評価項目

軽度腎障害群（投与条件 B 及び投与条件 C）と軽度腎障害群（投与条件 A）の比較

軽度腎障害群では、リバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）と比較して、エリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 10mg 錠併用投与時（投与条件 C）の第Ｘa 因子活性阻害率の AUC(0-48)及び E_{max} がそれぞれ 3%及び 1%増加し、PT 延長の AUC(0-48)及び E_{max} がそれぞれ 19%及び 14%増加した。また、エリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 5mg 錠併用投与時（投与条件 B）に関する同様の比較では、第Ｘa 因子活性阻害率の AUC(0-48)及び E_{max}（用量で補正せず）がそれぞれ 1%増加及び 12%減少し、PT 延長の AUC(0-48)及び E_{max}（用量で補正せず）がそれぞれ 38%及び 19%減少した（表 2.7.6.10-4）。

中等度腎障害群（投与条件 B 及び投与条件 C）と中等度腎障害群（投与条件 A）の比較

中等度腎障害群では、リバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）と比較して、エリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 10mg 錠併用投与時（投与条件 C）の第Ｘa 因子活性阻害率の AUC(0-48)及び E_{max} がそれぞれ 38%及び 17%増加し、PT 延長の AUC(0-48)及び E_{max} がそれぞれ 79%及び 20%増加した。また、エリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 5mg 錠併用投与時（投与条件 B）に関する同様の比較では、第Ｘa 因子活性阻害率の AUC(0-48)及び E_{max}（用量で補正せず）がいずれも 16%減少し、PT 延長の AUC(0-48)及び E_{max}（用量で補正せず）はそれぞれ 6%及び 37%減少した（表 2.7.6.10-4）。

正常腎機能群の投与条件 C と投与条件 A の比較

正常腎機能群では、リバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）と比べてエリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 10mg 錠併用投与時（投与条件 C）の第Ｘa 因子活性阻害率の AUC(0-48)がわずかに減少（8%）したが、第Ｘa 因子活性阻害率の E_{max} は 18%増加した。同様の比較において、PT 延長の AUC(0-48)及び E_{max} はそれぞれ 22%及び 10%増加した（表 2.7.6.10-4）。

軽度及び中等度腎障害群（投与条件 A）と正常腎機能群（投与条件 A）の比較

各被験者群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与（投与条件 A）間の比較では、正常腎機能群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）と比べて軽度腎障害群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）の第Ｘa 因子活性阻害率の AUC(0-48)及び E_{max} がそれぞれ 16%及び 17%増加し、PT 延長の AUC(0-48)及び E_{max} がそれぞれ 47%及び 5%増加した。また、正常腎機能群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）と比較して、中等度腎障害群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）の第Ｘa 因子活性阻害率の AUC(0-48)及び E_{max} はそれぞれ 3%及び 17%増加した。一方、PT 延長の AUC(0-48)及び E_{max} には明らかな変化は認められなかった（表 2.7.6.10-4）。

2.7.6.10.2.7　安全性の結果

各被験者群の投与条件下における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（72.4%）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 9 例中 8 例（88.9%）、軽度腎障害群で 12 例中 10 例（83.3%）及び正常腎機能群で 8 例中 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 が多かった。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）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 及び 10mg 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 の発現が認められた。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（1 日 3 回）のみの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。正常腎機能群で報告された TEAE は、リバーロキサバンとの因果関係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関連があるかもしれないと判定された筋痙縮、筋肉痛及び頭痛（各

1 件）、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及び腹痛（各 1 件）並びにエリスロマイシンと関連があるかもしれないと判定された下痢（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はない又は関連性は考えにくいと判定された。中等度腎障害群では、リバーロキサバンと関連があるかもしれないと判定された下痢（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）並びにエリスロマイシンと関連があるかもしれないと判定された腹痛（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関連性は考えにくいと判定された。

本試験期間中に死亡例の報告はなく、治験薬投与下において重篤な有害事象（SAE）も認められなかった。スクリーニング期間中の SAE 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。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。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。

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 日後に右の耳たぶに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。

表 2.7.6.10-5　各被験者群の投与条件における TEAE の器官別大分類及び基本語ごとの発現頻度

Renal Function Group: Normal Renal Function					
Body System Or Organ Class **Dictionary-Derived Term**		**RIVA 10 mg** **(N=8)** **n (%)**	**ETM 500 mg** **(N=8)** **n (%)**	**ETM 500 mg+RIVA 10 mg** **(N=8)** **n (%)**	**Total** **(N=8)** **n (%)**
Total no. subjects with adverse events		2 (25.0)	2 (25.0)	0	3 (37.5)
Gastrointestinal Disorders	**胃腸障害**	0	2 (25.0)	0	2 (25.0)
Abdominal Pain	腹痛	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)
Diarrhoea	下痢	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)
Nervous System Disorders	**神経系障害**	2 (25.0)	0	0	2 (25.0)
Dizziness	浮動性めまい	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)
Somnolence	傾眠	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)
Vascular Disorders	**血管障害**	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)
Haematoma	血腫	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)

Renal Function Group: Mild Renal Impairment						
Body System Or Organ Class **Dictionary-Derived Term**		**RIVA 10 mg** **(N=12)** **n (%)**	**ETM 500 mg** **(N=12)** **n (%)**	**ETM 500 mg+RIVA 5 mg** **(N=10)** **n (%)**	**ETM 500 mg+RIVA 10 mg** **(N=8)** **n (%)**	**Total** **(N=12)** **n (%)**
Total no. subjects with adverse events		4 (33.3)	8 (66.7)	0	0	10 (83.3)
Gastrointestinal Disorders	**胃腸障害**	0	7 (58.3)	0	0	7 (58.3)
Nausea	悪心	0	4 (33.3)	0	0	4 (33.3)
Abdominal Pain	腹痛	0	3 (25.0)	0	0	3 (25.0)
Diarrhoea	下痢	0	3 (25.0)	0	0	3 (25.0)
Vomiting	嘔吐	0	3 (25.0)	0	0	3 (25.0)
Constipation	便秘	0	2 (16.7)	0	0	2 (16.7)
Abdominal Distension	腹部膨満	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	2 (16.7)	0	0	0	2 (16.7)
Muscle Spasms	筋痙縮	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
Myalgia	筋肉痛	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)

表 2.7.6.10-5　各被験者群の投与条件における TEAE の器官別大分類及び基本語ごとの発現頻度（続き）

Renal Function Group: Mild Renal Impairment						
Body System Or Organ Class Dictionary-Derived Term		**RIVA 10 mg (N=12) n (%)**	**ETM 500 mg (N=12) n (%)**	**ETM 500 mg+RIVA 5 mg (N=10) n (%)**	**ETM 500 mg+RIVA 10 mg (N=8) n (%)**	**Total (N=12) n (%)**
Nervous System Disorders	**神経系障害**	2 (16.7)	0	0	0	2 (16.7)
Dizziness	浮動性めまい	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
Headache	頭痛	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
Restless Legs Syndrome	下肢静止不能症候群	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
General Disorders and Administration Site Conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
Chest Discomfort	胸部不快感	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
Metabolism and Nutrition Disorders	**代謝および栄養障害**	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
Gout	痛風	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
Renal and Urinary Disorders	**腎および尿路障害**	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
Pollakiuria	頻尿	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)

Renal Function Group: Moderate Renal Impairment						
Body System Or Organ Class Dictionary-Derived Term		**RIVA 10 mg (N=9) n (%)**	**ETM 500 mg (N=9) n (%)**	**ETM 500 mg+RIVA 5 mg (N=9) n (%)**	**ETM 500 mg+RIVA 10 mg (N=8) n (%)**	**Total (N=9) n (%)**
Total no. subjects with adverse events		4 (44.4)	5 (55.6)	5 (55.6)	2 (25.0)	8 (88.9)
Gastrointestinal Disorders	**胃腸障害**	1 (11.1)	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (25.0)	5 (55.6)
Diarrhoea	下痢	1 (11.1)	0	1 (11.1)	1 (12.5)	3 (33.3)
Abdominal Pain	腹痛	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (12.5)	2 (22.2)
Gingival Bleeding	歯肉出血	0	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Nausea	悪心	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
Nervous System Disorders	**神経系障害**	2 (22.2)	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (12.5)	4 (44.4)
Headache	頭痛	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (12.5)	3 (33.3)
Dizziness	浮動性めまい	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
Dysgeusia	味覚異常	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
Tremor	振戦	0	0	0	1 (12.5)	1 (11.1)

表 2.7.6.10-5 各被験者群の投与条件における TEAE の器官別大分類及び基本語ごとの発現頻度（続き）

Renal Function Group: Moderate Renal Impairment						
Body System Or Organ Class Dictionary-Derived Term		**RIVA 10 mg (N=9) n (%)**	**ETM 500 mg (N=9) n (%)**	**ETM 500 mg+RIVA 5 mg (N=9) n (%)**	**ETM 500 mg+RIVA 10 mg (N=8) n (%)**	**Total (N=9) n (%)**
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (12.5)	2 (22.2)
Back Pain	背部痛	0	0	0	1 (12.5)	1 (11.1)
Musculoskeletal Pain	筋骨格痛	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
Neck Pain	頚部痛	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	2 (22.2)
Haemoptysis	喀血	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
Rhinorrhoea	鼻漏	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
General Disorders and Administration Site Conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
Infusion Site Extravasation	注入部位血管外漏出	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
Injection Site Haemorrhage	注射部位出血	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
Vessel Puncture Site Haemorrhage	血管穿刺部位出血	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
Infections and Infestations	**感染症および寄生虫症**	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
Vulvovaginal Mycotic Infection	外陰膣真菌感染	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	**傷害、中毒および処置合併症**	0	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Thermal Burn	熱傷	0	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Psychiatric Disorders	**精神障害**	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
Panic Attack	パニック発作	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**皮膚および皮下組織障害**	0	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Skin Lesion	皮膚病変	0	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: ETM: Erythromycin; RIVA: Rivaroxaban
Note: Reported dictionary version: MedDRA 14.1
引用元：5.3.3.4.1 R-8735/Table 10

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。

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。

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。

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。

体重及び BMI の平均値、診察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。

2.7.6.10.3　結論

・軽度又は中等度腎障害被験者に対するエリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン併用投与では、エリスロマイシンとの薬物相互作用及び腎疾患の程度から想定されるリバーロキサバンの曝露量への影響が認められた。軽度腎障害被験者に対するエリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 10mg 錠併用投与では、正常腎機能被験者と比較してリバーロキサバンの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 76%及び 56%増加した。中等度腎障害被験者に対するエリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 10mg 錠併用投与では、正常腎機能被験者と比較してリバーロキサバンの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 99%及び 64%増加した。また、軽度腎障害被験者に対するエリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 5mg 錠の併用投与では、10mg 錠併用投与時に比べて用量で補正した AUC 及び C_{max} の増加の程度がやや大きくなったものの、10mg 錠併用投与時と同様の傾向を示した。PD パラメータについても軽度腎障害被験者におけるリバーロキサバン 10mg 錠併用投与時に同様の増加傾向が認められた。

・被験者群内で比較した場合、軽度腎障害被験者におけるエリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 10mg 錠併用投与時の AUC 及び C_{max} は、リバーロキサバン 10mg 錠単独投与時に比べてそれぞれ 54%及び 26%増加した。また、中等度腎障害被験者におけるエリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 10mg 錠併用投与時の AUC 及び C_{max} は、リバーロキサバン 10mg 錠単独投与時に比べてそれぞれ 71%及び 21%増加した。PD パラメータ（第Ｘa 因子活性阻害率）についても軽度又は中等度腎障害被験者のリバーロキサバン 10mg 錠併用投与時に同様の傾向が認められた。

・正常腎機能被験者に対するエリスロマイシンとリバーロキサバンの併用投与の影響の評価において、エリスロマイシン投与時定常状態下におけるリバーロキサバン 10mg 錠併用投与時の AUC($0\text{-}t_{last}$)、AUC 及び C_{max} は、リバーロキサバン 10mg 錠単独投与時に比べていずれも 40%増加した。これらの結果は、先に実施したエリスロマイシンとの薬物相互作用試験（試験 11865）の結果と同様であった。

・正常腎機能被験者と軽度又は中等度腎障害被験者に対するリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時の評価では、正常腎機能被験者に比べて軽度及び中等度腎障害被験者の AUC がそれぞれ 15%及び 17%増加し、C_{max} がそれぞれ 23%及び 36%増加した。これらの結果は、先に実施した腎障害被験者を対象とした試験（試験 11002）の結果と同様であり、リバーロキサバンの曝露量が腎機能の低下に伴って増加することを示したが、腎機能低下に伴う曝露量の増加の程度は試験 11002 よりも小さかった。

・正常腎機能被験者、軽度及び中等度腎障害被験者に対するエリスロマイシン 500mg 1 日 3 回併用投与下又は非併用下におけるリバーロキサバン 5mg 及び 10mg 錠単回投与の忍容性は良好であり、安全性に関する新たな所見は認められなかった。

2.7.6.11 【国外試験】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：試験番号 15923［報告書番号 R-8743］

参照項目：5.3.3.4.2 R-8743

2.7.6.11.1 試験計画

治験の標題：
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の変化を探索的に評価する非無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験

治験責任医師：
[redacted] (Research Physician)

実施医療機関：
[redacted] (ベルギー)

公表論文：
なし

治験期間：	**開発のフェーズ**：
最初の被験者の初回来院日：2011 年 10 月 10 日 最後の被験者の最終来院日：2012 年 5 月 16 日	第 I 相

目的：

主要目的：健康成人被験者を対象にリバーロキサバン 20mg 錠 1 日 1 回投与からプロトロンビン時間国際標準化比（PT-INR）が目標範囲内（PT-INR:2.0～3.0）となる投与量のワルファリンに切り替えたときの薬力学的（PD）パラメータの変化を探索的に検討する。

副次目的：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リバーロキサバン及びワルファリンの薬物動態（PK）、安全性及び忍容性、並びに全期間の安全性を評価する。

試験方法：

- 本試験は健康成人被験者を対象とした単施設、非無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験である。
- 試験期間はスクリーニング期（約 28 日間）と連続する 2 期の非盲検投与期とした。
- 1 期目は約 14 日間、2 期目は約 8 日間の非盲検投与期とし、1 期目終了後に 14 日間以上の休薬を行った。本試験ではリバーロキサバンとワルファリンの併用投与期間の投与日数（2～4 日間）がこの期間の PT-INR によって変わるため、各被験者の 1 期目及び 2 期目の試験期間は 1 期目の併用期間の投与日数に応じて変動した（2 期目のワルファリン 10mg*投与期間は 1 期目の併用期間と同じ投与日数）。
- 被験者は 2 期目の終了後に退院し、退院後 7 日以内に事後検査のために再来院した。
- 1 期目及び 2 期目の投与方法を以下に示す。

  1 期目：リバーロキサバン 20mg 錠の 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 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、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。

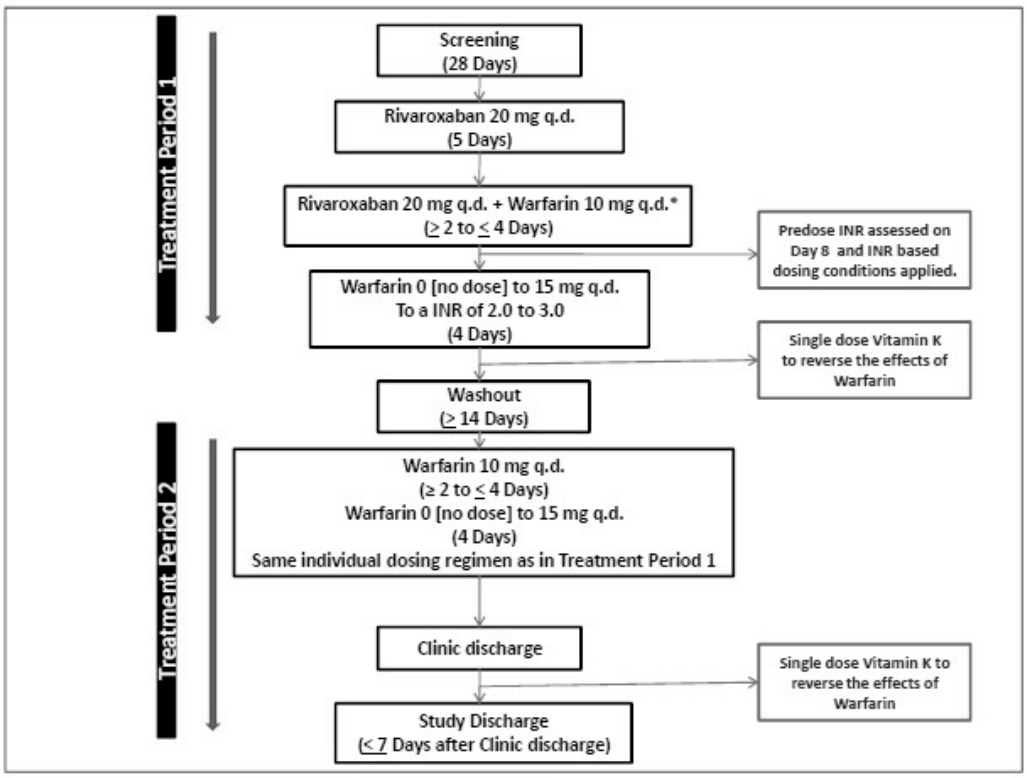
  1 期目のワルファリン導入期間では、2 日間のリバーロキサバンとワルファリンの併用投与を行った翌日（第 8 日）の朝の PT-INR のトラフ値に基づいて、治験責任（分担）医師がワルファリンの投与量の調節（増量又は減量）を行うことを許容した。ワルファリン単独期間中では最終投与日までに PT-INR のトラフ値が目標範囲内（2.0～3.0）に到達／維持するようにワルファ

リンの投与量を調整した。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（図2.7.6.11-1）。

- 2期目：ワルファリン10mg*の1日1回投与（2～4日間、ワルファリン導入期間）、ワルファリン（0～15mg）1日1回投与（4日間、1期目のワルファリン単独期間に相当）を順に行った。

  2期目のワルファリンの最終投与日までにPT-INRのトラフ値が目標範囲内（2.0～3.0）に到達するようにワルファリンの投与量を調整した。2期目の投与期間は約8日間であるが、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（図 2.7.6.11-1）。

  *試験開始後に治験実施計画書の変更を行い、導入期間のワルファリンの開始用量を5mg 1日1回から10mg 1日1回に変更した。



* Amended from original warfarin loading dose of 5 mg q.d.

図 2.7.6.11-1　試験デザイン

診断と選択基準：

・年齢18～60歳、BMI 18～30kg/m^2、体重50 kg以上の健康成人男女

・凝固検査〔PT-INR、プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）〕の結果が臨床的に許容できる範囲内にあり、PT-INRが1以下であり、かつ出血傾向の病歴のないもの

・女性は妊娠可能性のないもの

・遺伝子に関する情報がない被験者に関してはゲノム薬理学検査用の血液検体を採取し、ワルファリンの感受性に関与するCYP2C9及びビタミンKエポキシド還元酵素（VKORC1）の対立遺伝子の変異が3つ未満であるもの

評価項目：

PD

- PT 及び PT-INR の E_{max}

PK

- リバーロキサバン、R-ワルファリン及び S-ワルファリンの C_{max} 及び C_{trough}

ゲノム薬理学

- スクリーニング時：CYP2C9 及び VKORC1 の遺伝子解析（被験者の組み入れ評価用）
- リバーロキサバン又はワルファリン並びに既存又は開発予定の適応症に関連する可能性のある遺伝子の解析（DNA 検体を保存）

安全性

- 有害事象、臨床検査値、12 誘導心電図、バイタルサイン、診察

症例数：
計画時：30 例

症例数の設定根拠
先行する試験の結果からワルファリン投与後の PT-INR の E_{max} の個体間変動は 20%未満と推定された。個体間変動を 20%と仮定した場合、30 例の被験者数を確保できればワルファリン投与後の PD パラメータ（PT-INR 及び PT）の平均値の真値に対する 95%信頼区間が 93～108%の範囲で推定できると考えられた。試験完了例が 30 例未満となった場合は追加の被験者を組み入れることとした。

解析時：
PK 評価対象例：46 例
PD 評価対象例：46 例
安全性評価対象例：46 例

解析方法：
各投与期におけるリバーロキサバン及びワルファリン（R-ワルファリン及び S-ワルファリン）の PK パラメータ並びに各採血時点の血漿中濃度の記述統計量〔平均値、標準偏差（SD）、変動係数、幾何平均値、最小値、中央値及び最大値〕を算出した。
PD パラメータに関しては、1 期目と 2 期目の対応する評価日における PT の E_{max} 及び PT-INR の E_{max} の記述統計量を用いて比較を行った。
1 回以上の治験薬投与を行った被験者を安全性及び忍容性の解析対象とした。投与期間中のすべての治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を集計し、各 TEAE の発現頻度を投与方法（リバーロキサバン単独投与、リバーロキサバンとワルファリン併用投与、ワルファリン単独投与）ごとに要約した。

2.7.6.11.2 成績

2.7.6.11.2.1 被験者の内訳

スクリーニングを行った 48 例の被験者の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。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：11 例、薬物反応陽性 1 例）であった。

2.7.6.11.2.2　被験者の取扱い及び解析対象集団

組み入れられた 46 例を安全性解析対象集団とした。試験完了例又は脱落例にかかわらず PK 及び／又は PD 評価のための採血が行われたすべての被験者（46 例）をノンコンパートメント法による PK 又は PD 評価対象集団とした。PK 及び PD パラメータは実際の採血時間を用いて算出した。

2.7.6.11.2.3　被験者背景

組み入れられた被験者の平均年齢は 49.0 歳（範囲：24～60 歳）、ベースライン時の体重及び BMI（平均値±SD）は、それぞれ 74.98±13.195 kg及び 25.63±3.050kg/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。

2.7.6.11.2.4　服薬状況

試験開始後に治験実施計画書の変更を行い、導入期間のワルファリンの開始用量を 5mg 1 日 1 回から 10mg 1 日 1 回に変更した。対象となった 46 例のうち 17 例は治験実施計画書の変更前の組み入れ例であり、他の 29 例は治験実施計画書の変更後の組み入れ例であった。変更前の組み入れ例ではワルファリン 5mg 1 日 1 回投与をワルファリン導入期間の開始用量とし、変更後の組み入れ例ではワルファリン 10mg 1 日 1 回投与をワルファリン導入期間の開始用量とした。

変更前の組み入れ例の 1 期目には、5 日間のリバーロキサバン 20mg 錠 1 日 1 回投与、2～4 日間のリバーロキサバン 20mg 錠 1 日 1 回とワルファリン 5mg 1 日 1 回の併用投与及び 4 日間のワルファリン単独投与（0～15mg 1 日 1 回、PT-INR の目標値に基づいて被験者ごとに調整）を順に行い、ワルファリン単独投与終了後にビタミン K 1mg を投与する計画であった。また、変更前の組み入れ例の 2 期目には、各被験者の 1 期目（ワルファリン導入期間及び単独期間）と同じ用量のワルファリンを投与し、ワルファリン単独投与終了後にビタミン K 5mg を投与する計画であった。

変更前の組み入れ例の 17 例のうち 6 例については、変更前の治験実施計画書で計画されたリバーロキサバン、ワルファリン及びビタミン K の投与をすべて完了した。脱落例の 11 例については、いずれも 1 期目のリバーロキサバン 20mg 錠 1 日 1 回 5 日間投与及びリバーロキサバン 20mg 錠 1 日 1 回とワルファリン 5mg 1 日 1 回の併用投与（2～4 日間）が行われた。

変更後の組み入れ例の 1 期目には、5 日間のリバーロキサバン 20mg 錠 1 日 1 回投与、2～4 日間のリバーロキサバン 20mg 錠 1 日 1 回とワルファリン 10mg 1 日 1 回の併用投与及び 4 日間のワルファリン単独投与（0～15mg 1 日 1 回、PT-INR の目標値に基づいて被験者ごとに調整）を順に行い、ワルファリン単独投与終了後にビタミン K 1mg を投与する予定であった。また、変更前の組み入れ例の 2 期目には、各被験者の 1 期目（ワルファリン導入期間及び単独期間）と同じ用量のワルファリンを投与し、ワルファリン単独投与終了後にビタミン K 5mg を投与する予定であった。

変更後の組み入れ例の 29 例のうち 25 例は、変更後の治験実施計画書で計画されたリバーロキサバン、ワルファリン及びビタミン K の投与をすべて完了した。脱落例の 4 例については、以下の投与を行った。

被験者番号 01020：1 期目のリバーロキサバン 20mg 錠 1 日 1 回の単独投与（5 日間）、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 日間）、リバーロキサバン 20mg 錠 1 日 1 回とワルファリン 15mg 1 日 1 回の併用投与（2 日間）、ワルファリン（5～15mg）の単独投与（4 日間）及びビタミン K 1mg の単回投与を行った。

被験者番号 01030：1 期目のリバーロキサバン 20mg 錠 1 日 1 回の単独投与（5 日間）、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（3 日間）、ワルファリン（7mg）の単独投与（1 日間）及びビタミン K 1mg の単回投与を行った。

被験者番号 01036：1 期目のリバーロキサバン 20mg 錠 1 日 1 回の単独投与（5 日間）、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 日間）、ワルファリン（3～7mg）の単独投与（4 日間）及びビタミン K 1mg の単回投与を行った。また、2 期目のワルファリン 10mg 1 日 1 回の単独投与（2 日間）、ワルファリン 7mg の単独投与（1 日間）及びビタミン K 5mg の単回投与を行った。

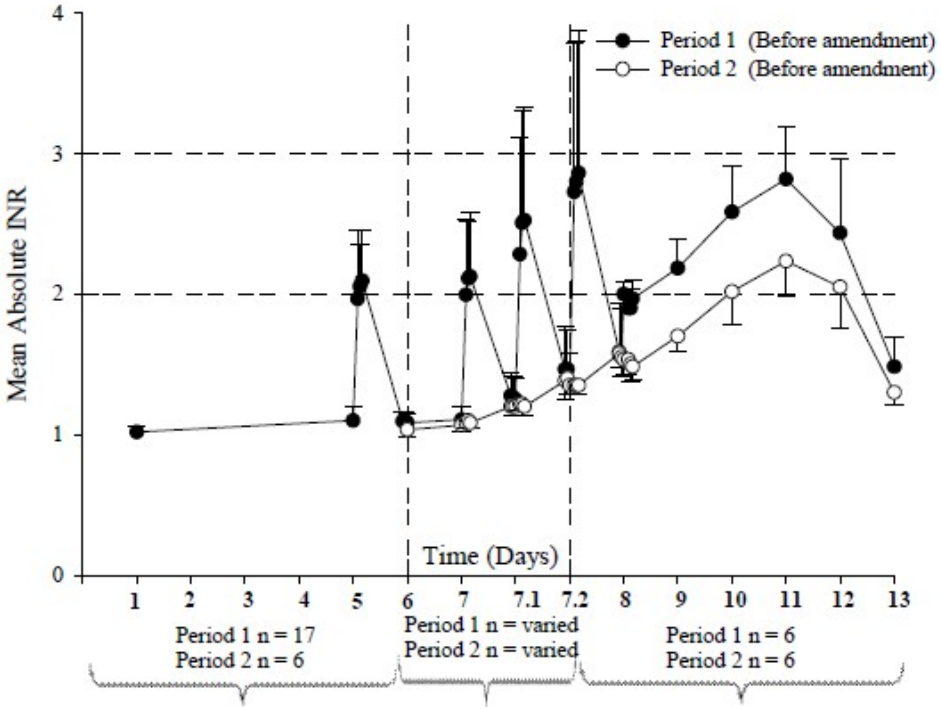
被験者番号 01039：1 期目のリバーロキサバン 20mg 錠 1 日 1 回の単独投与（2 日間）を行った。

2.7.6.11.2.5　PD の結果

治験実施計画書の変更前（ワルファリン開始用量 5mg）の被験者の 1 期目及び 2 期目のリバーロキサバン単独期間、ワルファリン導入期間及び単独期間の PT-INR の平均値（SD）の経時的な推移を図 2.7.6.11-2 に示す。

図中の第 1～第 5 日はリバーロキサバン 20mg 錠 1 日 1 回単独期間の PT-INR の平均値の推移を示した。1 期目のワルファリン導入期間〔第 6～第 7.2 日、リバーロキサバンとワルファリン（開始用量 5mg）併用投与、第 6、7、7.1、7.2 は導入期開始第 1、2、3、4 日に相当〕の PT-INR の平均値は投与日ごとに増加した。1 期目と 2 期目のワルファリン導入期間（図中の第 6～第 7.2 日）の PT-INR のトラフ値の平均値は同様であった。

1 期目のワルファリン（開始用量 5mg）の導入期間に PT-INR のトラフ値が目標範囲（2.0～3.0）に達した被験者（6 例）に関しては、ワルファリン単独期間に移行後（第 8～第 11 日）も PT-INR のトラフ値（平均値）が目標範囲内を維持した。しかし、これらの被験者（6 例）の 2 期目の投与では、2 期目のワルファリン単独期間（第 3～第 6 日、図中の第 8～第 11 日、1 期目のワルファリン単独期間の第 8～第 11 日に対応）の PT-INR のトラフ値が 1 期目の第 8～第 11 日のトラフ値よりも低くなり、2 期目の第 5 日及び第 6 日（図中の第 10 日及び第 11 日）の時点まで PT-INR のトラフ値が 2.0 以上に達しなかった。



Note: Day 7, 7.1, 7.2 and 8 in Treatment period 1 ⇔ Day 2, 2.1, 2.2 and 3 in Treatment period 2
引用元：5.3.3.4.2 R-8743/Figure 2

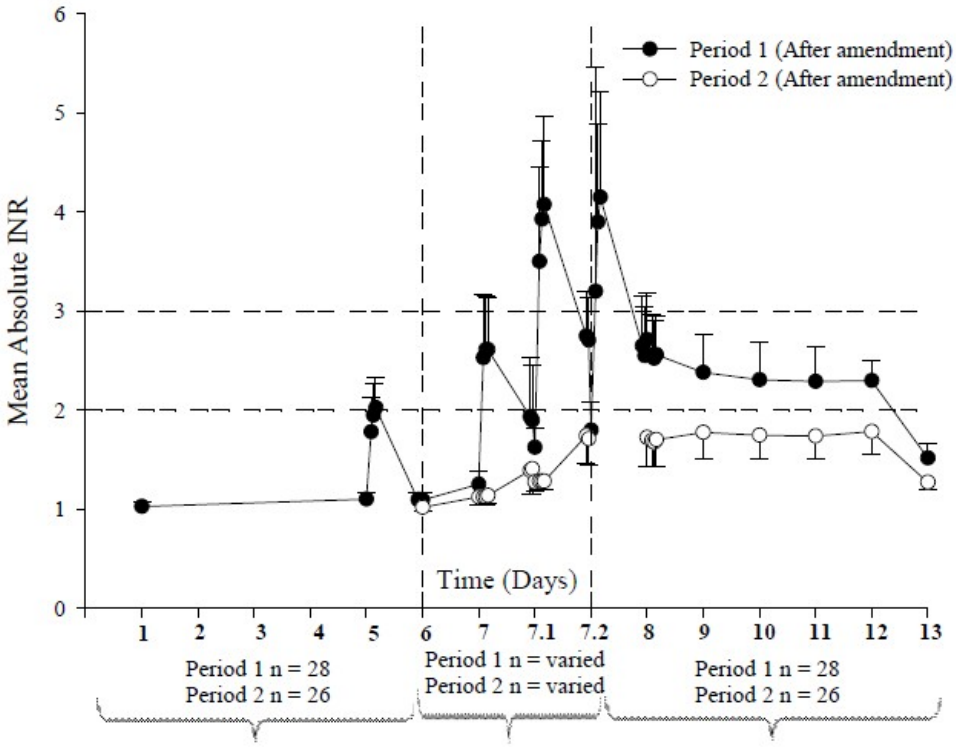
図 2.7.6.11-2　リバーロキサバン単独期間、ワルファリン導入期間及び単独期間 PT-INR の平均値の推移（ワルファリン開始用量 5mg で実施した被験者集団）

治験実施計画書の変更後（ワルファリン開始用量 10mg）の被験者の 1 期目及び 2 期目のリバーロキサバン単独期間、ワルファリン導入期間及び単独期間の PT-INR の平均値（SD）の経時的な推移を図 2.7.6.11-3 に示す。

図中の第 1～第 5 日はリバーロキサバン 20mg 錠 1 日 1 回単独期間の PT-INR の平均値の推移を示した。1 期目のワルファリン導入期間〔第 6～第 7.2 日、リバーロキサバンとワルファリン（開始用量 10mg）併用投与〕の PT-INR の平均値は投与日ごとに増加した。ワルファリン導入期間（図中の第 6～第 7.2 日）の PT-INR のトラフ値の平均値は、2 期目よりも 1 期目の方がわずかに高くなった。

変更後の組み入れ例（28 例）では、ワルファリン 10mg の併用投与において全例の PT-INR のトラフ値が目標範囲内（2.0～3.0）に達したため、全例が以降も試験を継続した。1 期目のワルファリン単独期間に移行後（第 8～第 11 日）も PT-INR は目標範囲内（2.0～3.0）を維持した。しかし、2 期目の第 3～第 6 日（図中の第 8～第 11 日）の PT-INR のトラフ値は 1 期目よりも低値となり、ほとんどの被験者（20 例）の PT-INR のトラフ値は 2.0 以上に達しなかった。

PT の平均値の経時的な推移は、PT-INR の平均値の推移と同様の傾向を示した。



Note: Day 7, 7.1, 7.2 and 8 in Treatment period 1 ⇔ Day 2, 2.1, 2.2 and 3 in Treatment period 2
引用元: 5.3.3.4.2 R-8743/Figure 3

図 2.7.6.11-3　リバーロキサバン単独期間、ワルファリン導入期間及び単独期間 PT-INR の平均値の推移（ワルファリン開始用量 10mg で実施した被験者集団）

リバーロキサバン単独期間の血漿中リバーロキサバン濃度の定常状態到達後における全被験者の PT-INR の E_{max} の平均値は 2.12、PT の E_{max} の平均値は 30.9 秒であった。ワルファリン開始用量 5mg で併用投与を行ったときの 1 期目のワルファリン導入期間（1 期目の第 7、7.1 及び 7.2 日）の PT-INR の E_{max} の平均値の範囲は 2.26～3.07、PT の E_{max} の平均値の範囲は 32.9～45.5 秒であった。2 期目のワルファリン導入期間（2 期目の第 2、2.1 及び 2.2 日）（開始用量 5mg）の PT-INR の E_{max} の平均値の範囲は 1.22～1.58、PT の E_{max} の平均値の範囲は 17.0～22.4 秒であった。また、ワルファリン開始用量 10mg とした 1 期目のワルファリン導入期間の PT-INR の E_{max} の平均値の範囲は 2.79～4.15、PT の E_{max} の平均値の範囲は 41.0～62.7 秒であった。2 期目のワルファリン導入期（開始用量 10mg）の PT-INR の E_{max} の平均値の範囲は 1.41～1.74、PT の E_{max} の平均値の範囲は 20.1～25.2 秒であった。

2.7.6.11.2.6　PK の結果

2.7.6.11.2.6.1　リバーロキサバンの PK

リバーロキサバン 20mg 錠単独投与期間中（第 1～第 5 日）の血漿中リバーロキサバン濃度のトラフ値の目視評価において、血漿中リバーロキサバン濃度は投与 3 日目（第 3 日）までに定常状態に達すると考えられた。また、リバーロキサバン単独期間の第 5 日及びワルファリンとの併用投与期間中（第 7～第 7.2 日）のリバーロキサバンの C_{max} の平均値の範囲は 264～296ng/mL であった。この結果は以前に実施されたリバーロキサバン 20mg 錠 1 日 1 回食後投与の試験結果と同様であった。

2.7.6.11.2.6.2　ワルファリンのPK

開始用量5mgのワルファリンの投与期間（1期目の第7～第7.2日、2期目の第2～第2.2日）において、S-ワルファリンのC_{max}の平均値は徐々に増加し、1期目及び2期目のC_{max}の平均値（1期目の第7.2日及び2期目の第2.2日）はそれぞれ452ng/mL及び579ng/mLであった。開始用量10mgのワルファリン導入期間（1期目の第7～第7.2日、2期目の第2～第2.2日）においても同様にS-ワルファリンのC_{max}の平均値は徐々に増加し、1期目及び2期目のC_{max}の平均値はそれぞれ1070ng/mL及び1110ng/mLであった。

ワルファリン単独期間の1日目（1期目の第8日及び2期目の第3日）のワルファリンの開始用量に関わらず、全例を対象としたS-ワルファリンのC_{max}の平均値は、1期目及び2期目ではそれぞれ681ng/mL及び669ng/mLであった。

R-ワルファリンのC_{max}に関しても同様の傾向が認められた。

2.7.6.11.2.7　ゲノム薬理学の結果

2.7.6.11.2.7.1　CYP2C9遺伝子型とワルファリンのPK

各被験者のCYP2C9遺伝子の6つの対立遺伝子（*2、*3、*5、*6、*9及び*11）に関する遺伝子型判定において、*2及び*3の対立遺伝子を有する被験者が認められた。大部分の被験者（33例）の遺伝子型は表現型がextensive metabolizer（EM）となる野生型（*1/*1）であった（表2.7.6.11-1）。

表 2.7.6.11-1　CYP2C9遺伝子型及び予想される表現型

Predicted Phenotype	Composite Genotype	Total
EXTENSIVE METABOLIZER	*1/*1	33
INTERMEDIATE METABOLIZER	*1/*2	6
	*1/*3	6
POOR METABOLIZER	*2/*3	1

引用元：5.3.3.4.2 R-8743/Table 7

S-ワルファリン及びR-ワルファリンのC_{max}に対するCYP2C9遺伝子型の影響の評価では、遺伝子型による顕著な影響は認められなかった。ワルファリン単独期間のintermediate metabolizer（IM）のS-ワルファリン及びR-ワルファリンのC_{max}の平均値は、EMの被験者よりもそれぞれ約19%及び12%高値となった。遺伝子型による曝露量の差はリバーロキサバンとワルファリン併用期間中にも認められた。ワルファリン導入期間とワルファリン単独期間におけるS-ワルファリン及びR-ワルファリンのC_{max}の平均値は同様であった。

2.7.6.11.2.7.2　CYP2C9遺伝子型とワルファリンのPD

各投与期間内（ワルファリン単独投与又はリバーロキサバンとワルファリン併用投与）におけるCYP2C9 EM及びIM被験者のPT-INRのE_{max}の平均値に明らかな差は認められなかった。しかし、各投与期間（ワルファリン単独期間及びリバーロキサバンとワルファリン併用期間）のPT-INRのE_{max}の平均値の比較では、EM及びIM被験者のいずれにおいてもリバーロキサバンとワルファリン併用期間のPT-INRのE_{max}がワルファリン単独期間に比べて約100%高値となった。この結果

は、リバーロキサバンの最高血漿中濃度時の PT 及び PT-INR に対する効果から推察すると、予測可能な結果であると考えられた。

2.7.6.11.2.7.3 VKORC1 遺伝子型とワルファリンの PK

各被験者の VKORC1 遺伝子に関する遺伝子多型（1639 位 G>A、1173 位 C>T、3730 位 G>A）の判定において、各遺伝子多型を有する被験者が認められた（表 2.7.6.11-2）。

表 2.7.6.11-2 VKORC1 遺伝子型及び予想される表現型

Predicted Phenotype	Composite Genotype	Total
WILDTYPE EXPRESSION	*1/*1	5
	*1/*3	5
	*3/*3	9
INTERMEDIATE EXPRESSION	*1/*2	5
	*2/*3	15
LOW EXPRESSION	*2/*2	7

引用元：5.3.3.4.2 R-8743/Table 8

VKORC1 が野生型と中間型の被験者における S-ワルファリン及び R-ワルファリンの C_{max} の平均値は同様であった。一方、VKORC1 が低発現型の被験者では S-ワルファリン及び R-ワルファリンの C_{max} の平均値が低くなった。しかし、VKORC1 が低発現型の被験者数が少ないため本試験の結果から結論付けを行うことは困難であった。ワルファリン単独期間及びリバーロキサバンとワルファリン併用期間のワルファリンの C_{max} の平均値は、すべての VKORC1 遺伝子型において同様であった。

2.7.6.11.2.7.4 VKORC1 遺伝子型とワルファリンの PD

VKORC1 が野生型又は中間型の被験者の PT-INR の E_{max} の平均値はほぼ同様であった。一方、VKORC1 が低発現型の被験者では PT-INR の E_{max} の平均値がわずかに低くなった。野生型、中間型又は低発現型の被験者におけるリバーロキサバンとワルファリン併用期間の PT-INR の E_{max} は、ワルファリン単独期間に比べてそれぞれ約 93%、110%及び 77%高値となった。この結果は、リバーロキサバンの最高血漿中濃度時の PT 及び PT-INR に対する効果から推察すると、予測可能な結果であると考えられた。

2.7.6.11.2.8 安全性の結果

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 46 例中 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 46 例中 23 例（50%）、45 例中 15 例（33.3%）及び 34 例中 19 例（55.9%）であった。重症度が中等度と判定された数件の 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。また、治験薬との因果関係が否定できないと判定された数件の TEAE（歯肉出血、鼻出血、眼充血及び月経過多）を除いて、大部分の TEAE は治験責任（分担）医師によって治験薬と関連がない又はおそらく関連がないと判定された。有害事象による脱落例は 3 例であり、そ

れぞれ頭痛、発熱及び創傷感染の有害事象のために脱落した。すべての事象は試験終了までに消失した。本試験において死亡例の報告はなく、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象も認められなかった。出血関連有害事象として、月経過多及び歯肉出血の 2 件が臨床的に注目する有害事象として報告された。

試験期間中の臨床検査値に関して、臨床的に意味のある変化は認められなかった。また、試験期間中に臨床的に意味のある診察における異常及び心電図パラメータの平均値の変化も認められなかった。

表 2.7.6.11-3　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

Body System Or Organ Class Dictionary-Derived Term		Rivaroxaban Monotherapy (N=46) n (%)	Rivaroxaban + Warfarin (N=45) n (%)	Warfarin Monotherapy (N=34) n (%)	Total (N=46) n (%)
Total no. subjects with adverse events		23 (50.0)	15 (33.3)	19 (55.9)	32 (69.6)
Nervous system disorders	神経系障害	8 (17.4)	3 (6.7)	10 (29.4)	15 (32.6)
Headache	頭痛	8 (17.4)	3 (6.7)	10 (29.4)	15 (32.6)
Dizziness	浮動性めまい	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (5.9)	3 (6.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	5 (10.9)	5 (11.1)	7 (20.6)	13 (28.3)
Muscle spasms	筋痙縮	3 (6.5)	1 (2.2)	3 (8.8)	7 (15.2)
Back pain	背部痛	2 (4.3)	1 (2.2)	1 (2.9)	3 (6.5)
Neck pain	頚部痛	0	1 (2.2)	2 (5.9)	3 (6.5)
Flank pain	側腹部痛	1 (2.2)	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Limb discomfort	四肢不快感	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	1 (2.9)	1 (2.2)
Pain in extremity	四肢痛	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Tendon pain	腱痛	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (6.5)	2 (4.4)	9 (26.5)	12 (26.1)
Diarrhoea	下痢	0	0	3 (8.8)	3 (6.5)
Nausea	悪心	1 (2.2)	0	2 (5.9)	3 (6.5)
Abdominal pain	腹痛	1 (2.2)	0	1 (2.9)	2 (4.3)
Constipation	便秘	0	0	2 (5.9)	2 (4.3)
Vomiting	嘔吐	1 (2.2)	0	1 (2.9)	2 (4.3)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	1 (2.9)	1 (2.2)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Gingival bleeding	歯肉出血	0	1 (2.2)	1 (2.9)	1 (2.2)

表 2.7.6.11-3　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（続き）

Body System Or Organ Class Dictionary-Derived Term		Rivaroxaban Monotherapy (N=46) n (%)	Rivaroxaban + Warfarin (N=45) n (%)	Warfarin Monotherapy (N=34) n (%)	Total (N=46) n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (10.9)	1 (2.2)	3 (8.8)	9 (19.6)
Epistaxis	鼻出血	1 (2.2)	0	2 (5.9)	3 (6.5)
Cough	咳嗽	2 (4.3)	0	0	2 (4.3)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	1 (2.2)	1 (2.9)	2 (4.3)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
Nasal congestion	鼻閉	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (8.7)	3 (6.7)	2 (5.9)	7 (15.2)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (6.5)	2 (4.4)	2 (5.9)	7 (15.2)
Nail bed infection	爪床感染	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Eye disorders	眼障害	1 (2.2)	3 (6.7)	3 (8.8)	6 (13.0)
Dry eye	眼乾燥	0	1 (2.2)	2 (5.9)	3 (6.5)
Eye irritation	眼刺激	0	2 (4.4)	1 (2.9)	2 (4.3)
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (2.2)	3 (6.7)	1 (2.9)	4 (8.7)
Cold sweat	冷汗	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	0	1 (2.9)	1 (2.2)
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Rash	発疹	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Skin irritation	皮膚刺激	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.3)	0	1 (2.9)	2 (4.3)
Fatigue	疲労	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
Feeling hot	熱感	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
Pyrexia	発熱	0	0	1 (2.9)	1 (2.2)

表 2.7.6.11-3　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（続き）

Body System Or Organ Class Dictionary-Derived Term		Rivaroxaban Monotherapy (N=46) n (%)	Rivaroxaban + Warfarin (N=45) n (%)	Warfarin Monotherapy (N=34) n (%)	Total (N=46) n (%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (2.2)	0	1 (2.9)	2 (4.3)
Pollakiuria	頻尿	1 (2.2)	0	1 (2.9)	2 (4.3)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	1 (2.9)	1 (2.2)
Tachycardia	頻脈	0	0	1 (2.9)	1 (2.2)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (2.9)	1 (2.2)
Wound	創傷	0	0	1 (2.9)	1 (2.2)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
Sleep disorder	睡眠障害	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
Menorrhagia	月経過多	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
Vascular disorders	血管障害	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Haematoma	血腫	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects, not the number of events.
Note: Reported dictionary version: MedDRA 14.0
引用元：5.3.3.4.2 R-8743/Table 9

2.7.6.11.3　結論

・1 期目のワルファリン導入期間であるリバーロキサバン 20mg 錠 1 日 1 回とワルファリン 10mg 1 日 1 回の併用期間の PT 及び PT-INR のピーク値は、リバーロキサバン単独期間又はワルファリン単独期間よりも高値となった。1 期目の導入期間の PT-INR のピーク値は、リバーロキサバンとワルファリンの各々の作用機序により高値となったと考えられる。リバーロキサバンとワルファリンの併用によって PT-INR のピーク値は高値となったが、1 期目及び 2 期目の導入期間の PT-INR のトラフ値はほぼ同程度であった。1 期目のワルファリン導入期間の PT-INR の E_{max} の最大値は 5.90 であり、平均値の範囲は 2.79～4.15 であった。開始用量 5mg のワルファリン併用期間においても同様の結果が得られた。

・本試験における目的とは異なるが、1 期目のワルファリン導入期間において開始用量 10mg でワルファリン併用投与を行った被験者では、開始用量 5mg でワルファリン併用投与を行った被験者と比べてより早期に PT-INR のトラフ値が 2.0 以上に達した。高用量のワルファリン開始用量では、全体的な安全性に影響することなく、より速やかなリバーロキサバンからワルファリンへの切り替えが可能であった。しかしながら、本試験の被験者の一部がワルファリンの薬理作用を増強する可能性のある遺伝的感受性を有する健康成人であること、現在のビタミン K 拮抗薬の投与に関するガイドラインではワルファリン投与を開始する患者（特に高齢者）の推奨用量を 5mg/日まで（米国）としていることに注意する必要がある。

・リバーロキサバンからワルファリンへの切り替えが必要な場合、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投与の期間）中の PT-INR に基づいてワルファリン投与量の調整を行う必要がある。PT-INR の評価に際しては、リバーロキサバンの PT-INR に対する付加的な作用を最小限にするため、リバーロキサバンのトラフ濃度時（直前の投与 24 時間後）の PT-INR の値を用いる必要があると考えられた。

・1 期目のワルファリン単独期間（第 8～第 11 日）と 2 期目のワルファリン単独期間（第 3～第 7 日）における PT-INR のトラフ値の平均値の比較では、1 期目と 2 期目の各被験者のワルファリン投与量が同じであるにも関わらず、2 期目の PT-INR のトラフ値の平均値の方が全体的に低かった。2 期目の PT-INR が低値となった原因として、1 期目終了時に投与したビタミン K 又は休薬期間中の通常食からの摂取されたビタミン K の影響によるワルファリン作用の減弱が考えられる。

・リバーロキサバンのトラフ濃度はリバーロキサバン単独期間の第 3 日までに定常状態に達すると考えられた。リバーロキサバン単独投与の定常状態におけるリバーロキサバンの C_{max} の平均値は、以前に実施されたリバーロキサバン 20mg 錠 1 日 1 回食後投与の試験及び公表データの結果と同様であった。また、以前に実施された試験結果と同様、1 期目のワルファリン導入期間のリバーロキサバンとワルファリン併用投与においてそれぞれの薬剤の C_{max} に対する影響は認められなかった。

・リバーロキサバン及びワルファリンの単独投与並びにリバーロキサバンとワルファリン併用投与の忍容性は良好であり、両薬剤を併用投与した場合を含めて問題となる出血関連有害事象は認められなかった。

2.7.6.12 【国外試験】急性症候性近位深部静脈血栓症患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験：試験番号 11223（ODIXa-DVT 試験）［報告書番号 MRR-00150］

参照項目：5.3.5.1.44 MRR-00150

2.7.6.12.1 試験計画

治験の標題：ODIXa-DVT 試験：Oral direct factor Xa inhibitor BAY 59-7939 in patients with acute symptomatic proximal deep vein thrombosis－前向き、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盲検化）、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較、第Ⅱ相用量設定試験

治験調整医師：
Prof Giancarlo Agnelli
Sezione di Medicina Interna e Cardiovascolare Dipartimento di Medicina Interna
Università di Perugia, Via Enrico dal Pozzo
06126 Perugia, Italy.

実施医療機関：19 ヵ国 107 施設（括弧内は施設数）
オーストラリア（7）、オーストリア（3）、ベルギー（2）、ブラジル（2）、カナダ（9）、コロンビア（3）、チェコ共和国（7）、ドイツ（10）、ハンガリー（4）、イスラエル（7）、イタリア（10）、オランダ（7）、ニュージーランド（3）、ペルー（3）、ポーランド（8）、南アフリカ（5）、スペイン（8）、スウェーデン（5）、スイス（4）

公表論文：Agnelli G et al. Circulation 2007;116:180-187

治験期間：
最初の患者の組み入れ日：2004 年 3 月 24 日
最後の患者の最終来院日：2005 年 10 月 5 日

開発のフェーズ：第Ⅱ相

目的：成人の急性症候性近位深部静脈血栓症患者〔完全圧迫超音波検査（CCUS）により客観的に確認〕を対象に、リバーロキサバンの有効性及び安全性を評価すること。
また、薬物動態学的及び薬力学的パラメータ（活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間、第Ｘa 因子活性、Heptest）の評価を行うこと。

試験方法：本試験は、前向き、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、並行群間比較試験である。
本試験への適格性が確認された患者は、以下の 5 つの投与群のいずれかに無作為割り付けされた：1）リバーロキサバン 10mg 1 日 2 回投与群、2）リバーロキサバン 20mg 1 日 2 回投与群、3）リバーロキサバン 30mg 1 日 2 回投与群、4）リバーロキサバン 40mg 1 日 1 回投与群、5）エノキサパリン/ビタミン K 拮抗薬（VKA）投与群。
試験期間は、スクリーニング、無作為割り付け日（Day 1）、治験薬投与期（Day 1 から Day 84±4 まで）及びフォローアップ期（治験薬投与終了後 30±4 日間）とした。
リバーロキサバンの各用量群の被験者には、盲検性の保持のためリバーロキサバンのプラセボ錠を用い、実薬とプラセボ錠の組み合わせを 2 錠ずつ、朝夕各食後に経口投与した（Day 1 は朝夕各 1 錠ずつとし、午前 10 時までに服薬できない場合は夕方のみの服薬とした）。
エノキサパリン/VKA 投与群の被験者には、Day 1 より、エノキサパリン 1mg/kg を 1 日 2 回、5～7 日間皮下投与した（2 日連続して INR が 2～3 の治療域に入った段階で投与中止）。また、VKA（ワルファリン、phenprocoumon、acenocoumarol）の選択は、国ごとの状況に応じて決められ、各国の承認用法用量に従って投与した。
CCUS を Day 1、Day 21±2 及び Day 84±4 に、肺血流シンチグラフィ（PLS）を Day 1 及び Day 21±2 に実施した。主要評価時期である Day 21±2 における両検査結果をもとに、以後、Day 84±4 まで

の治験薬投与の継続を決定することとした。

診断と選択基準：

CCUS により客観的に確認された急性症候性近位深部静脈血栓症（DVT）患者〔組み入れ時に症候性肺塞栓症（PE）が認められた患者を除く〕

選択基準

（1）　18 歳以上の男女。
（2）　急性症候性近位 DVT 患者（CCUS により客観的に確認）。
（3）　試験開始前に文書及び口頭による詳細な説明を受け、文書による同意が得られた患者。

除外基準

既往歴に関する項目

（1）　試験への組み入れ前 6 ヵ月以内に一過性脳虚血発作（TIA）又は虚血性脳卒中を発症した患者。
（2）　ヘパリン誘発性血小板減少症の既往歴、ヘパリンに対するアレルギーを有する患者。
（3）　試験への組み入れ前 6 ヵ月以内に脳内又は眼内出血を認めた患者。
（4）　試験への組み入れ前 6 ヵ月以内に胃腸出血を認めた患者。
（5）　治験薬の吸収が損なわれる可能性がある胃腸疾患の既往を有する、あるいは合併している患者（例：重度炎症性腸疾患、短腸症候群）。

現在の症状又は所見に関する項目

（6）　妊娠可能な女性で、適切な避妊を行わない患者（適切な避妊法として経口避妊薬が推奨される。経口避妊薬の服用が困難であるか各国のガイドラインで推奨されない場合、ダブルバリアー法による適切な避妊を行う）。
（7）　妊娠中及び授乳中の患者。
（8）　症候性 PE を合併している患者。
（9）　大小を問わず、試験への組み入れ前 10 日以内に手術を受けた患者。
（10）　試験への組み入れ前 4 ヵ月以内に脳外科手術を受けた患者。
（11）　NYHA 機能分類クラスⅢ～Ⅳの心不全を合併している患者。
（12）　細菌性心内膜炎を合併している患者。
（13）　先天性又は後天性血小板障害を含む既知の先天性又は後天性出血性素因を有する患者〔プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）/活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が正常範囲外〕。
（14）　血小板減少症を合併している患者（血小板＜100,000/μL）。
（15）　肉眼的血尿を認める患者。
（16）　コントロール不良な重症高血圧を合併している患者〔収縮期血圧（SBP）＞200mmHg、拡張期血圧（DBP）＞100mmHg）。
（17）　肝障害を合併している患者（トランスアミナーゼ＞2×ULN、ULN：正常範囲上限）。
（18）　腎障害を合併している患者（血清クレアチニン＞1.5×ULN 又はクレアチニン・クリアランス＜30mL/分）。（試験中にこの除外基準に該当し、24 時間以内に実施された連続 2 回の測定で確認された患者は、治験薬の服用を中止することが好ましい）。
（19）　既知の脳転移腫瘍がある患者。
（20）　細胞毒性化学療法を受けている患者。
（21）　余命が 6 ヵ月未満の患者。
（22）　活動性消化性潰瘍又は胃腸疾患があり胃腸出血のリスクが増大している、あるいは出血のリスクを増大させる他の原因がある患者（例：糖尿病性網膜症）。
（23）　体重が 45kg 未満の患者。
（24）　薬物又はアルコール依存症と診断された患者。

現在の治療に関する項目

（25）　治験薬以外の経口抗凝固薬、ヘパリン又は第Ⅹa 因子阻害薬による治療が予定される患者。
（26）　抗血小板薬の継続的投与が必要であると考えられる患者。ただし、1 日量が 500mg/日までの

アセチルサリチル酸の投与は認められる〔抗血小板薬（例：クロピドグレル、ジピリダモール、チクロピジン）を投与している場合は、無作為割り付け前に中止が必要〕。

（27）　無作為割り付け前にヘパリンによる治療を受けた患者［例外：36 時間以内の未分画ヘパリンの治療的投与、間隔を 24 時間空けた 2 回の低分子量ヘパリン（LMWH）の治療的投与、間隔を 12 時間空けた 3 回の LMWH の治療的投与。未分画ヘパリン（UFH）又は LMWH の予防的投与は認められる］。

（28）　試験期間中に、線維素溶解剤の使用が予定される患者。

（29）　試験期間中に、凝固に影響する他のすべての薬剤（例外：半減期＜17 時間の NSAIDs）の使用が予定される患者。

（30）　無作為割り付け前 4 日以内及び試験期間中に、アゾール系薬剤（例：ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール）及び他の強力な CYP3A4 阻害薬（例：HIV プロテアーゼ阻害薬）の全身又は局所投与が行われた、又は予定されている患者。

その他

（31）　別の治験に参加している患者。

（32）　試験開始前 30 日以内に他の薬剤の治験に参加した患者。

有効性の評価項目：有効性に関する主要評価項目は、治験薬投与 3 週間後の CCUS 評価による治療効果とした。CCUS スコアのベースライン時からの 4 ポイント改善を「奏効」と定義した。しかし、Day 21 に CCUS スコアが改善されていても、Day 21 までに症候性 DVT の再発/拡大、症候性 PE、あるいは静脈血栓塞栓症（VTE）関連死亡が確認された場合は「不奏効」とした。

有効性に関する副次的評価項目は以下のとおりとした。

- CCUS 及び PLS 評価による Day 21 における治療効果。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。
- CCUS 評価による Day 84 における治療効果。
- CCUS 評価による Day 84 における残存静脈径（実際には、CCUS 判定施設からデータが提供されなかったためこの評価項目は評価されなかった）。
- 3 ヵ月の治験薬投与期間に確認された症候性 DVT の再発/拡大。
- 3 ヵ月の治験薬投与期間に確認された症候性 PE。
- 3 ヵ月の治験薬投与期間に確認された症候性 DVT の再発/拡大、症候性 PE 又は死亡の複合エンドポイント。
- 3 ヵ月の治験薬投与期間に確認された症候性 DVT の再発/拡大、症候性 PE 又は VTE 関連死亡の複合エンドポイント。
- 治験薬の投与中止後 30 日以内に確認された症候性 DVT の再発/拡大又は症候性 PE。

有効性に関する評価項目は、判定委員会による評価結果に基づいて解析した。

安全性の評価項目：安全性に関する主要評価項目は、治験薬投与下、すなわち治験薬の最終投与後 7 日以内（開鍵前の盲検下の症例検討会で「最終投与後 2 日以内」に変更）に発現した「重大な出血事象（死亡に至った出血、2g/dL 以上のヘモグロビン（Hb）量の低下を伴う臨床的に明らかな出血、2 単位以上の濃厚赤血球又は全血の輸血を要する臨床的に明らかな出血、後腹膜、頭蓋内、眼内、関節内出血など重要臓器への出血、治験薬の投与中止を要する臨床的に明らかな出血）」とした。これ以降に認められた「重大な出血事象」については別に検討した。安全性の主要評価項目は、判定委員会の分類結果に基づいて解析した。

その他の安全性評価項目：

・重大ではない出血事象
・治験薬投与下で発現した有害事象
・治験薬投与下で発現した重篤な有害事象
・死亡
・治験薬投与中止から 8 日以上経過後に発現した有害事象

・入院及び入院期間の延長 ・輸血の必要性 ・臨床検査値
薬物動態の評価項目： 薬物動態（PK）及び薬力学的（PD）評価については、別途報告した。
症例数： 計画時：600 例 症例数の設定根拠 有効性に関する主要評価項目について本剤の用量 - 反応関係を検討するために、リバーロキサバン 1 日 2 回投与の 3 群における傾向性検定を行うこととした。 症例数の設定にあたって、主要評価項目における奏効割合を、リバーロキサバン 10mg 1 日 2 回投与群で 32%、リバーロキサバン 20mg 1 日 2 回投与群で 43%、リバーロキサバン 30mg 1 日 2 回投与群で 54%と想定し、第 1 種の過誤の確率を $\alpha=0.05$、第 2 種の過誤の確率を検定力 85%に相当する $\beta=0.15$ として、両側傾向性検定における必要症例数を算出した。サンプルサイズの算出には nQuery Advisor、Version 4、Module PGT1-1 を使用した。解析除外率を 25%と想定すると、3 つのリバーロキサバン 1 日 2 回投与群には各群 120 例が必要であった。実薬対照群及びリバーロキサバン 40 mg 1 日 1 回投与群も同じ症例数と設定し、合計 600 例の無作為割り付け症例数が必要であった。 解析時：613 例（無作為割り付け症例数） 安全性解析対象例：604 例 intention-to-treat（ITT）解析対象集団：543 例 per protocol（PP）解析対象集団：528 例
解析方法： 有効性：主要評価項目の解析は PP 解析対象集団において実施し、ITT 解析は補助解析として実施した。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 日あたりの総投与量を共変量、国を固定効果とするロジスティック回帰モデルでの尤度検定）により検討した。傾向性検定の後、Fisher の直接確率検定（両側）により各リバーロキサバン投与群を個別にエノキサパリン/VKA 投与群と比較した。 安全性：安全性の解析は安全性解析対象集団において実施した。「重大な出血事象」の発現頻度を投与群ごとに層別化し、傾向性検定にはロジスティック回帰モデル（「投与量」を共変量とする）を、対照薬であるエノキサパリン/VKA 投与群との対比較には Fisher の直接確率検定（両側）を用いた。

2.7.6.12.2 成績

2.7.6.12.2.1 被験者の内訳

19 ヵ国の 107 施設で 636 例が試験に組み入れられ、613 例が 5 つの投与群のいずれかに無作為割り付けされた。試験への最初の被験者の組み入れ日は 2004 年 3 月 24 日、試験における最終来院日は 2005 年 10 月 5 日であった。

被験者の内訳を表 2.7.6.12-1に要約して示す。

9 例は無作為割り付けされたが治験薬投与を 1 回も受けなかった。治験薬を投与された 604 例のうち、有効性主要解析に含まれる最終期限である Day 26 まで投与を受けた被験者は 563 例（93%）、全治験薬投与期間を完了した被験者は 530 例（88%）であった。

表 2.7.6.12-1　被験者の内訳

症例数	リバーロキサバン 10mg bid	リバーロキサバン 20mg bid	リバーロキサバン 40mg od	リバーロキサバン 30mg bid	エノキサパリン /VKA	合計
組み入れ症例	－	－	－	－	－	636
無作為割り付け症例	120	120	123	124	126	613
治験薬投与症例	119	117	121	121	126	604
主要評価時期までの治験薬投与完了症例[a]	113	102	118	112	118	563
治験薬投与完了症例	105	92	110	107	116	530

bid：1 日 2 回、od：1 日 1 回、VKA：ビタミン K 拮抗薬

a：有効性の主要解析に含まれる最終期限である Day 26 まで治験薬投与を受けた症例。

引用元：5.3.5.1.44 (MRR-00150) の Table 14.1/1.1、Table 14.1/2.1、Table 14.1/2.2

すべての無作為割り付け症例について、Day 26 以前の早期中止理由を表 2.7.6.12-2に、全治験薬投与期間における早期中止理由を表 2.7.6.12-3に要約して示す。

早期中止例数はリバーロキサバン 20mg 1 日 2 回投与群で最も多く（Day 26 まで：15%；全治験薬投与期間：23%）、投与群間で有意差が認められた（p＝0.01）。全般に、最も多い早期中止理由は「有害事象」であった。対照群では、死亡の 1 例以外に 1 例が有害事象により治験薬投与を早期に中止した。この差の原因として、対照薬は非盲検下で投与されたこと及び現実的に対照薬以外に代替療法がなかったことが考えられる。

表 2.7.6.12-2　主要評価期間中の早期中止理由[a,b]

	リバーロキサバン 10mg bid (N＝120) n (%)	リバーロキサバン 20mg bid (N＝120) n (%)	リバーロキサバン 40mg od (N＝123) n (%)	リバーロキサバン 30mg bid (N＝124) n (%)	エノキサパリン /VKA (N＝126) n (%)	合計 (N＝613) n (%)
早期中止例	7 (6)	18 (15)	5 (4)	12 (10)	8 (6)	50 (8)
有害事象	4 (3)	10 (8)	2 (2)	4 (3)	0 (0)	20 (3)
同意撤回	1 (1)	3 (3)	1 (1)	3 (2)	7 (6)	15 (2)
治験実施計画書からの逸脱	2 (2)	5 (4)	2 (2)	5 (4)	1 (1)	15 (2)

bid：1 日 2 回、od：1 日 1 回、VKA：ビタミン K 拮抗薬

a：治験責任医師の判断による早期中止の主な理由であるため、有害事象による早期中止例の数は有害事象を発現し、その措置として「治験薬の早期中止」が記録された被験者の数と一致しない可能性がある。

b：この表では、Day 26 以前に治験薬投与を中止した被験者を「早期中止例」とみなしている。

引用元：5.3.5.1.44 (MRR-00150) の Table 14.1/2.2

表 2.7.6.12-3　治験薬投与期間中の早期中止理由 [a,b]

	リバーロキサバン 10mg bid (N＝120) n (%)	リバーロキサバン 20mg bid (N＝120) n (%)	リバーロキサバン 40mg od (N＝123) n (%)	リバーロキサバン 30mg bid (N＝124) n (%)	エノキサパリン /VKA (N＝126) n (%)	合計 (N＝613) n (%)
早期中止例	15 (13)	28 (23)	13 (11)	17 (14)	10 (8)	83 (14)
有害事象	9 (8)	18 (15)	6 (5)	8 (6)	1 (1)	42 (7)
同意撤回	1 (1)	3 (3)	3 (2)	3 (2)	7 (6)	17 (3)
死亡	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	3 (<1)
治療効果不十分	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (<1)
フォローアップ不能	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
治験薬投与不遵守	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (<1)
治験実施計画書からの逸脱	2 (2)	6 (5)	3 (2)	5 (4)	1 (1)	17 (3)

bid：1 日 2 回、od：1 日 1 回、VKA：ビタミン K 拮抗薬

a：治験責任医師の判断による早期中止の主な理由であるため、有害事象による早期中止例の数は有害事象を発現し、その措置として「治験薬の早期中止」が記録された被験者の数と一致しない可能性がある。

b：この表では、「試験終了」以前に治験薬投与を中止した被験者を「早期中止例」とみなしている。

引用元：5.3.5.1.44 (MRR-00150) の Table 14.1/2.1

2.7.6.12.2.2　　症例の取扱い及び解析対象集団

安全性解析、ITT 解析及び PP 解析対象例数、並びに解析からの主な除外理由を表 2.7.6.12-4 に要約して示す。

表 2.7.6.12-4　解析対象の内訳及び解析からの主な除外理由[a]

	リバーロキサバン 10mg bid (N＝120) n (%)	リバーロキサバン 20mg bid (N＝120) n (%)	リバーロキサバン 40mg od (N＝123) n (%)	リバーロキサバン 30mg bid (N＝124) n (%)	エノキサパリン /VKA (N＝126) n (%)	合計 (N＝613) n (%)
無作為割り付け例	120	120	123	124	126	613
安全性解析対象例	119 (99.2)	117 (97.5)	121 (98.4)	121 (97.6)	126 (100.0)	604 (98.5)
ITT 解析対象例	106 (88.3)	100 (83.3)	114 (92.7)	111 (89.5)	112 (88.9)	543 (88.6)
PP 解析対象例	100 (83.3)	98 (81.7)	112 (91.1)	109 (87.9)	109 (86.5)	528 (86.1)
安全性解析除外例	1 (0.8)	3 (2.5)	2 (1.6)	3 (2.4)	0 (0.0)	9 (1.5)
治験薬の投与なし	1 (0.8)	3 (2.5)	2 (1.6)	3 (2.4)	0 (0.0)	9 (1.5)
ITT 解析除外例	14 (11.7)	20 (16.7)	9 (7.3)	13 (10.5)	14 (11.1)	70 (11.4)
ベースライン時又は Day 21 の CCUS データがない又は評価不能	10 (8.3)	15 (12.5)	6 (4.9)	7 (5.6)	12 (9.5)	50 (8.2)
Day 21 の CCUS が期限内に実施されず	2 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (2.4)	2 (1.6)	10 (1.6)
治験薬の投与なし	1 (0.8)	3 (2.5)	2 (1.6)	3 (2.4)	0 (0.0)	9 (1.5)
該当する下肢のベースライン時の DVT 所見なし	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
PP 解析除外例	20 (16.7)	22 (18.3)	11 (8.9)	15 (12.1)	17 (13.5)	85 (13.9)
ベースライン時又は Day 21 の CCUS データがない又は評価不能	10 (8.3)	15 (12.5)	6 (4.9)	7 (5.6)	12 (9.5)	50 (8.2)
コンプライアンス不十分	6 (5.0)	2 (1.7)	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	12 (2.0)
Day 21 の CCUS が期限内に実施されず	2 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (2.4)	2 (1.6)	10 (1.6)
治験薬の投与なし	1 (0.8)	3 (2.5)	2 (1.6)	3 (2.4)	0 (0.0)	9 (1.5)
Day 21 の CCUS 実施以前の治験薬投与中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)	3 (0.5)
該当する下肢のベースライン時の DVT 所見なし	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

bid：1 日 2 回、od：1 日 1 回、VKA：ビタミン K 拮抗薬、PP：per protocol、ITT：intention-to-treat、CCUS：完全圧迫超音波検査、DVT：深部静脈血栓症

a：解析からの除外理由は複数可である。除外理由は「合計」欄の症例数が多い順に記載した。

引用元：5.3.5.1.44 (MRR-00150) の Table 14.1/4

2.7.6.12.2.3　被験者背景

PP 解析対象集団及び安全性解析対象集団について、主要な人口統計学的特性をそれぞれ表 2.7.6.12-5及び表 2.7.6.12-6に示す。

PP 解析対象集団及び安全性解析対象集団のいずれにおいても、年齢の範囲は 19～91 歳、BMI の範囲は 13.8～56.7kg/m^2 であった。両解析対象集団とも 92%が白人であり、男性の割合は PP 解析対象集団で 63%、安全性解析対象集団で 61%であった。被験者背景に投与群間で明らかな差は認められず、これは PP 解析対象集団、安全性解析対象集団及び ITT 解析対象集団のいずれにおいても同様であった。

表 2.7.6.12-5　人口統計学的特性（PP 解析対象集団）

	リバーロキサバン 10mg bid (N＝100) n（%）[a]又は平均±SD	リバーロキサバン 20mg bid (N＝98) n（%）[a]又は平均±SD	リバーロキサバン 40mg od (N＝112) n（%）[a]又は平均±SD	リバーロキサバン 30mg bid (N＝109) n（%）[a]又は平均±SD	エノキサパリン /VKA (N＝109) n（%）[a]又は平均±SD	合計 (N＝528) n（%）[a]又は平均±SD
性別						
男性	63 (63)	59 (60)	71 (63)	72 (66)	68 (62)	333 (63)
女性	37 (37)	39 (40)	41 (37)	37 (34)	41 (38)	195 (37)
人種						
白人	94 (94)	89 (91)	102 (91)	101 (93)	102 (94)	488 (92)
黒人	1 (1)	2 (2)	3 (3)	1 (1)	2 (2)	9 (2)
アジア人	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	3 (1)
ヒスパニック系	4 (4)	6 (6)	6 (5)	6 (6)	5 (5)	27 (5)
分類不能	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
年齢（歳）	57.5±14.9	57.1±16.3	60.7±16.4	61.6±16.3	58.3±18.0	59.1±16.5
体重（kg）	81.6±17.8	80.3±18.1	78.6±17.5	80.5±20.0	84.5±17.4	81.1±18.2
身長（cm）	170.8±10.0	171.6±11.9	169.8±10.2	170.9± 9.8	171.5±10.1	170.9±10.4
BMI（kg/m^2）	27.7± 4.5	27.2± 5.2	27.1± 5.1	27.4± 5.3	28.7± 5.3	27.6± 5.1
現在のアルコール摂取状況：						
データなし	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (<1)
禁酒	44 (44)	42 (43)	51 (46)	45 (41)	44 (40)	226 (43)
軽度アルコール摂取	42 (42)	43 (44)	53 (47)	54 (50)	57 (52)	249 (47)
中等度アルコール摂取	14 (14)	12 (12)	8 (7)	10 (9)	7 (6)	51 (10)
高度アルコール摂取	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
喫煙状況：						
非喫煙者	56 (56)	50 (51)	59 (53)	62 (57)	55 (50)	282 (53)
受動喫煙者	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	3 (1)
過去／現在の喫煙者	43 (43)	47 (48)	52 (46)	47 (43)	54 (50)	243 (46)
適切な避妊の有無						
データなし[b]	63 (63)	59 (60)	71 (63)	72 (66)	68 (62)	333 (63)
なし	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	3 (3)	5 (1)
あり	14 (14)	15 (15)	12 (11)	8 (7)	15 (14)	64 (12)
N/A	23 (23)	24 (24)	28 (25)	28 (26)	23 (21)	126 (24)
授乳の有無						
データなし[b]	63 (63)	59 (60)	71 (63)	73 (67)	68 (62)	334 (63)
なし	37 (37)	39 (40)	41 (37)	36 (33)	41 (38)	194 (37)
妊娠の有無						
データなし[b]	66 (66)	61 (62)	72 (64)	72 (66)	68 (62)	339 (64)
なし	33 (33)	37 (38)	38 (34)	37 (34)	41 (38)	186 (35)
不明	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	3 (1)

bid：1 日 2 回、od：1 日 1 回、VKA：ビタミン K 拮抗薬、SD：標準偏差、BMI：体格指数、N/A：該当せず、

a：割合はデータ不明の症例数を含めて算出している。

b：主に男性であった。

引用元：5.3.5.1.44 (MRR-00150) の Table 14.1/5.1

表 2.7.6.12-6 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	リバーロキサバン 10mg bid (N＝119) n（%）[a]又は 平均±SD	リバーロキサバン 20mg bid (N＝117) n（%）[a]又は 平均±SD	リバーロキサバン 40mg od (N＝121) n（%）[a]又は 平均±SD	リバーロキサバン 30mg bid (N＝121) n（%）[a]又は 平均±SD	エノキサパリン /VKA (N＝126) n（%）[a]又は 平均±SD	合計 (N＝604) n（%）[a]又は平均±SD
性別						
男性	70 (59)	67 (57)	75 (62)	79 (65)	77 (61)	368 (61)
女性	49 (41)	50 (43)	46 (38)	42 (35)	49 (39)	236 (39)
人種						
白人	111 (93)	106 (91)	110 (91)	111 (92)	116 (92)	554 (92)
黒人	1 (1)	3 (3)	3 (2)	1 (1)	3 (2)	11 (2)
アジア人	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	3 (<1)
ヒスパニック系	6 (5)	7 (6)	7 (6)	7 (6)	7 (6)	34 (6)
分類不能	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (<1)
年齢（歳）	58.5±15.3	57.5±15.9	59.5±16.9	61.4±15.9	58.4±18.3	59.1±16.5
体重（kg）	81.9±17.6	79.7±17.3	78.4±17.3	80.2±19.4	83.6±17.3	80.8±17.9
身長（cm）	170.2± 9.6	170.7±11.7	169.4±10.1	170.9± 9.8	171.0±10.4	170.5±10.3
BMI（kg/m^2）	28.1± 5.1	27.3± 5.2	27.2± 5.1	27.3± 5.1	28.6± 5.3	27.7± 5.2
現在のアルコール摂取状況：						
データなし	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (<1)
禁酒	55 (46)	52 (44)	56 (46)	51 (42)	55 (44)	269 (45)
軽度アルコール摂取	48 (40)	50 (43)	56 (46)	58 (48)	63 (50)	275 (46)
中等度アルコール摂取	15 (13)	14 (12)	9 (7)	12 (10)	7 (6)	57 (9)
高度アルコール摂取	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
喫煙状況：						
非喫煙者	67 (56)	59 (50)	61 (50)	66 (55)	66 (52)	319 (53)
受動喫煙者	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	3 (<1)
過去／現在の喫煙者	51 (43)	57 (49)	59 (49)	55 (45)	60 (48)	282 (47)
適切な避妊の有無						
データなし[b]	70 (59)	67 (57)	75 (62)	79 (65)	77 (61)	368 (61)
なし	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	3 (2)	7 (1)
あり	17 (14)	19 (16)	15 (12)	10 (8)	17 (13)	78 (13)
N/A	31 (26)	31 (26)	29 (24)	31 (26)	29 (23)	151 (25)
授乳の有無						
データなし[b]	71 (60)	67 (57)	75 (62)	80 (66)	77 (61)	370 (61)
なし	48 (40)	50 (43)	46 (38)	41 (34)	49 (39)	234 (39)
妊娠の有無						
データなし[b]	74 (62)	69 (59)	76 (63)	81 (67)	77 (61)	377 (62)
なし	43 (36)	46 (39)	43 (36)	40 (33)	49 (39)	221 (37)
あり	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (<1)
不明	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	4 (1)

bid：1 日 2 回、od：1 日 1 回、VKA：ビタミン K 拮抗薬、SD：標準偏差、BMI：体格指数、N/A：該当せず

a：割合はデータ不明の症例数を含めて算出している。

b：主に男性であった。

引用元：5.3.5.1.44 (MRR-00150) の Table 14.1/5.3

2.7.6.12.2.4 服薬状況

PP 解析対象集団及び ITT 解析対象集団について、服薬期間及び服薬率をそれぞれ表 2.7.6.12-7及び表 2.7.6.12-8に示す。

PP 解析対象集団では Day 21 及び Day 28 でそれぞれ服薬率が解析され、Day 84 では行われなかった。PP 解析対象集団では、平均服薬期間は 5 つの投与群において 80～84 日であった。服薬率はリバーロキサバン投与群の被験者で 60～150%であった。ITT 解析対象集団では、平均服薬期間は 5 つの投与群において 80～82 日であった。服薬率はリバーロキサバン投与群の被験者で 50～150%であった。

表 2.7.6.12-7　服薬期間及び服薬率（PP 解析対象集団）[a]

	リバーロキサバン 10mg bid (N=100)	リバーロキサバン 20mg bid (N=98)	リバーロキサバン 40mg od (N=112)	リバーロキサバン 30mg bid (N=109)	エノキサパリン /VKA (N=109)
服薬期間（日）[b]					
平均±SD	80.2 ± 16.3	80.3 ± 16.8	82.2 ± 11.7	82.6 ± 13.1	84.3 ± 5.2
範囲	6 ～ 95	2 ～ 107	23 ～ 104	21 ～ 106	57 ～ 101
服薬率（%）[c]					
平均±SD	98.1 ± 6.1	99.1 ± 7.0	98.8 ± 3.9	99.1 ± 8.0	
範囲	68 ～ 118	73 ～ 150	81 ～ 114	60 ～ 140	

bid：1 日 2 回、od：1 日 1 回、VKA：ビタミン K 拮抗薬、SD：標準偏差

a：リバーロキサバンについては、錠剤の服薬のみ考慮した。

b：表中の服薬期間の計算には割り付け前の服薬期間を含めない。

c：服薬率の計算には、すべての治験薬の投与終了までの服薬状況を用い、PP 解析対象集団の被験者は、それぞれ Day 21/28 及び Day 56 における服薬率を基に選択した。

引用元：5.3.5.1.44（MRR-00150）の Table 14.2/1.1.1、Table 14.2/1.3.1

表 2.7.6.12-8　服薬期間及び服薬率（ITT 解析対象集団）[a]

	リバーロキサバン 10mg bid (N=106)	リバーロキサバン 20mg bid (N=100)	リバーロキサバン 40mg od (N=114)	リバーロキサバン 30mg bid (N=111)	エノキサパリン /VKA (N=112)
服薬期間（日）[b]					
平均±SD	80.2 ± 16.1	80.1 ± 17.0	81.8 ± 12.6	81.8 ± 15.1	82.2 ± 13.6
範囲	6 ～ 95	2 ～ 107	23 ～ 104	1 ～ 106	5 ～ 101
服薬率（%）					
平均±SD	97.6 ± 6.7	98.5 ± 8.0	98.3 ± 5.3	98.3 ± 10.0	
範囲	68 ～ 118	62 ～ 150	68 ～ 114	50 ～ 140	

bid：1 日 2 回、od：1 日 1 回、VKA：ビタミン K 拮抗薬、SD：標準偏差

a：リバーロキサバンについては、錠剤の服薬のみ考慮した。

b：表中の服薬期間の計算には割り付け前の服薬期間を含めない。

引用元：5.3.5.1.44（MRR-00150）の Table 14.2/1.1.2、Table 14.2/1.3.2

安全性解析対象集団について、服薬期間及び服薬率をそれぞれ表 2.7.6.12-9に示す。

各投与群における全服薬期間は 1～107 日であり、中央値は 84 日であった。予定された継続投与は Day 84 までであり、その結果、多くの被験者において予定された 84 日間投与が行われた。

平均服薬期間はリバーロキサバン 20mg 1 日 2 回投与群において最も短く（71.6±28.3 日）、リバーロキサバン 40mg 1 日 1 回投与群において最も長かった（80.8±15.4 日）。しかしながら

服薬期間の平均値と中央値は、投与群間で大きな差は認められなかった。同様に、リバーロキサバン投与群間の被験者の服薬率に大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.12-9　服薬期間及び服薬率（安全性解析対象集団）[a]

	リバーロキサバン 10mg bid (N＝119)	リバーロキサバン 20mg bid (N＝117)	リバーロキサバン 40mg od (N＝121)	リバーロキサバン 30mg bid (N＝121)	エノキサパリン /VKA (N＝126)
服薬期間（日）[b]					
平均±SD	78.3 ± 20.2	71.6 ± 28.3	80.8 ± 15.4	77.7 ± 22.6	77.6 ± 22.6
範囲	1～97	1～107	3～104	1～106	2～101
服薬率（%）					
平均±SD	97.7 ± 6.6	98.0 ± 9.9	98.3 ± 5.2	96.8 ± 12.2	N/A
範囲	67.9～117.5	50.0～150.0	67.9～113.5	48.0～139.5	N/A

bid：1日2回、od：1日1回、VKA：ビタミンK拮抗薬、SD：標準偏差、N/A：該当せず

a：リバーロキサバン錠の服薬のみを評価した。

b：表中の服薬期間の計算には割り付け前の服薬期間を含めない。

引用元：5.3.5.1.44（MRR-00150）の Tables 14.2/1.1.3、14.2/1.3.3

2.7.6.12.2.5　有効性の結果

PP解析対象集団における有効性主要評価項目（治験薬投与3週間後のCCUSスコアとVTEイベントによる治療効果判定）の成績を表 2.7.6.12-10に示す。「奏効」のカットオフスコアである4ポイントの改善で判定した場合、奏効例の割合はリバーロキサバン投与群で44～59%、対照のエノキサパリン/VKA投与群で46%であった。

表 2.7.6.12-10 Day 21 の来院時における CCUS の血栓スコア及び VTE イベントによる治療効果の判定結果（PP 解析対象集団）[a]

カットオフ値		リバーロキサバン 10 mg bid (N=100) n (%)	リバーロキサバン 20 mg bid (N=98) n (%)	リバーロキサバン 40 mg od (N=112) n (%)	リバーロキサバン 30 mg bid (N=109) n (%)	エノキサパリン /VKA (N=109) n (%)
1 ポイント	変化なし	13 (13.0)	9 (9.2)	16 (14.3)	13 (11.9)	18 (16.5)
	改善	84 (84.0)	88 (89.8)	92 (82.1)	94 (86.2)	89 (81.7)
	悪化	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (3.6)	2 (1.8)	2 (1.8)
2 ポイント	変化なし	21 (21.0)	21 (21.4)	26 (23.2)	23 (21.1)	30 (27.5)
	改善	77 (77.0)	76 (77.6)	83 (74.1)	86 (78.9)	79 (72.5)
	悪化	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
3 ポイント	変化なし	35 (35.0)	30 (30.6)	51 (45.5)	37 (33.9)	53 (48.6)
	改善	64 (64.0)	67 (68.4)	60 (53.6)	72 (66.1)	56 (51.4)
	悪化	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
4 ポイント	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)

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）の Table 14.2/2.3.1

傾向性検定の結果、奏効例の割合に対するリバーロキサバンの用量の有意な影響は検出されず（PP 解析対象集団、p＝0.67）、本試験において本薬の用量-反応関係の傾向は認められなかった。また、リバーロキサバンの各用量投与群とエノキサパリン/VKA 投与群の対比較では、奏効例の割合に関して、いずれにおいても統計的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.12-11）。

表 2.7.6.12-11　エノキサパリン/VKA 群との対比較及び信頼区間（PP 解析対象集団）

	奏効例の割合の推定値（%）	奏効例の割合の95%信頼区間（%）	差の推定値（%）	差の 95%信頼区間（%）	p 値
Day 21 の来院時における CCUS（カットオフ値＝-4）及び症候性 VTE イベントに基づく改善					
リバーロキサバン					
10mg bid	53.0	(42.8～63.1)	7.1	(-6.4～20.7)	0.333
20mg bid	59.2	(48.8～69.0)	13.3	(-0.2～26.8)	0.070
40mg od	43.8	(34.4～53.4)	-2.1	(-15.2～11.0)	0.787
30mg bid	56.9	(47.0～66.3)	11.0	(-2.2～24.2)	0.135
エノキサパリン/VKA	45.9	(36.3～55.7)			
Day 84 の来院時における CCUS（カットオフ値＝-4）及び症候性 VTE イベントに基づく改善					
リバーロキサバン					
10mg bid	78.0	(68.1～86.0)	-3.2	(-14.8～8.3)	0.591
20mg bid	79.5	(69.6～87.4)	-1.7	(-13.2～9.8)	0.853
40mg od	76.2	(66.7～84.1)	-5.0	(-16.4～6.4)	0.486
30mg bid	82.5	(73.4～89.4)	1.2	(-9.6～12.1)	0.853
エノキサパリン/VKA	81.3	(72.0～88.5)			
Day 21 の来院時における CCUS（カットオフ値＝-4）、PLS 及び症候性 VTE イベントに基づく改善					
リバーロキサバン					
10mg bid	71.7	(61.8～80.3)	10.6	(-2.4～23.5)	0.136
20mg bid	69.1	(58.8～78.3)	8.0	(-5.3～21.2)	0.295
40mg od	58.1	(48.1～67.7)	-3.1	(-16.4～10.3)	0.673
30mg bid	67.9	(58.2～76.7)	6.8	(-6.2～19.7)	0.315
エノキサパリン/VKA	61.2	(51.1～70.6)			
Day 21 の来院時における CCUS（カットオフ値＝+1）及び症候性 VTE イベントに基づく悪化					
リバーロキサバン					
10mg bid	3.0	(0.6～85.0)	1.2	(-3.0～5.4)	0.671
20mg bid	1.0	(0.0～ 5.6)	-0.8	(-4.0～2.4)	1.000
40mg od	3.6	(1.0～ 8.9)	1.7	(-2.5～6.0)	0.683
30mg bid	1.8	(0.2～ 6.5)	0.0	(-3.6～3.6)	1.000
エノキサパリン/VKA	1.8	(0.2～ 6.5)			

bid：1 日 2 回、od：1 日 1 回、VKA：ビタミン K 拮抗薬、CCUS：完全圧迫超音波検査、PLS：肺血流シンチグラフィ、VTE：静脈血栓塞栓症

引用元：5.3.5.1.44（MRR-00150）の Table 14.2/4.1

主な副次的評価項目である「Day 21 における CCUS 及び PLS 評価及び VTE イベントによる治療効果判定」、「Day 21 における CCUS による血栓スコア」、「「Day 21 における PLS による血栓スコア」、CCUS 評価による Day 84 における治療効果判定」の成績をそれぞれ表 2.7.6.12-12、表 2.7.6.12-13、表 2.7.6.12-14、表 2.7.6.12-15に示す（PP 解析対象集団）。いずれの成績も主要評価項目における結果と同様であり、それぞれの評価項目において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（それぞれ p＝0.56、p＝0.40）。

ITT 解析対象集団における成績も PP 解析対象集団における成績と同様であった。

DVT の治療におけるリバーロキサバン 20～60mg/日の有効性は、エノキサパリン/VKA による標準療法と同様であることが示された。

表 2.7.6.12-12　Day 21 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（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）の Table 14.2/2.4.1

表 2.7.6.12-13　Day 21 の来院時における CCUS の血栓スコアによる投与効果の判定結果（試験 11223、PP 解析対象集団）

カットオフスコア		リバーロキサバン 10mg b.i.d. (N=100)	リバーロキサバン 20mg b.i.d. (N=98)	リバーロキサバン 40mg o.d (N=112)	リバーロキサバン 30mg b.i.d. (N=109)	エノキサパリン／VKA (N=109)
4 ポイント	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	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	欠測	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	1 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	欠測	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	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）

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。

引用元： 5.3.5.1.44 MRR-00150/Table 11-17

表 2.7.6.12-14　Day 21 の来院時における PLS の血栓スコアによる投与効果の判定結果（試験 11223、PP 解析対象集団）

カットオフスコア		リバーロキサバン 10mg b.i.d. (N=100)	リバーロキサバン 20mg b.i.d. (N=98)	リバーロキサバン 40mg o.d (N=112)	リバーロキサバン 30mg b.i.d. (N=109)	エノキサパリン／VKA (N=109)
4 ポイント	変化なし	49 (49.0%)	54 (55.1%)	64 (57.1%)	62 (56.9%)	69 (63.3%)
	改善	47 (47.0%)	36 (36.7%)	36 (32.1%)	38 (34.9%)	31 (28.4%)
	悪化	2 (2.0%)	3 (3.1%)	5 (4.5%)	6 (5.5%)	3 (2.8%)
	評価不能	0 (0.0%)	3 (3.1%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)
	評価日の許容範囲外	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)
	欠測	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.%)	5 (4.6%)

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、PLS：肺血流スキャン

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。

引用元： 5.3.5.1.44 MRR-00150/Table 11-23

表 2.7.6.12-15　Day 84 の来院時における CCUS の血栓スコアによる治療効果の判定結果（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	9（ 9.0）	8（ 8.2）	7（ 6.3）	5（ 4.6）	5（ 4.6）
	変化なし	3（ 3.0）	1（ 1.0）	2（ 1.8）	3（ 2.8）	0（ 0.0）
	改善	86（86.0）	85（86.7）	96（85.7）	94（86.2）	96（88.1）
	悪化	1（ 1.0）	1（ 1.0）	1（ 0.9）	0（ 0.0）	0（ 0.0）
	評価不能	0（ 0.0）	0（ 0.0）	2（ 1.8）	1（ 0.9）	0（ 0.0）
	評価期間外	1（ 1.0）	3（ 3.1）	4（ 3.6）	6（ 5.5）	8（ 7.3）
2ポイント	データなし	9（ 9.0）	8（ 8.2）	7（ 6.3）	5（ 4.6）	5（ 4.6）
	変化なし	9（ 9.0）	4（ 4.1）	6（ 5.4）	3（ 2.8）	1（ 0.9）
	改善	81（81.0）	82（83.7）	92（82.1）	94（86.2）	95（87.2）
	悪化	0（ 0.0）	1（ 1.0）	1（ 0.9）	0（ 0.0）	0（ 0.0）
	評価不能	0（ 0.0）	0（ 0.0）	2（ 1.8）	1（ 0.9）	0（ 0.0）
	評価期間外	1（ 1.0）	3（ 3.1）	4（ 3.6）	6（ 5.5）	8（ 7.3）
3ポイント	データなし	9（ 9.0）	8（ 8.2）	7（ 6.3）	5（ 4.6）	5（ 4.6）
	変化なし	15（15.0）	13（13.3）	13（11.6）	9（ 8.3）	5（ 4.6）
	改善	75（75.0）	74（75.5）	85（75.9）	88（80.7）	91（83.5）
	悪化	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 0.9）	0（ 0.0）	0（ 0.0）
	評価不能	0（ 0.0）	0（ 0.0）	2（ 1.8）	1（ 0.9）	0（ 0.0）
	評価期間外	1（ 1.0）	3（ 3.1）	4（ 3.6）	6（ 5.5）	8（ 7.3）
4ポイント	データなし	9（ 9.0）	8（ 8.2）	7（ 6.3）	5（ 4.6）	5（ 4.6）
	変化なし	19（19.0）	17（17.3）	21（18.8）	16（14.7）	17（15.6）
	改善	71（71.0）	70（71.4）	77（68.8）	81（74.3）	79（72.5）
	悪化	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 0.9）	0（ 0.0）	0（ 0.0）
	評価不能	0（ 0.0）	0（ 0.0）	2（ 1.8）	1（ 0.9）	0（ 0.0）
	評価期間外	1（ 1.0）	3（ 3.1）	4（ 3.6）	6（ 5.5）	8（ 7.3）
30%変化	データなし	9（ 9.0）	8（ 8.2）	7（ 6.3）	5（ 4.6）	5（ 4.6）
	変化なし	8（ 8.0）	7（ 7.1）	12（10.7）	7（ 6.4）	13（11.9）
	改善	82（82.0）	79（80.6）	86（76.8）	90（82.6）	83（76.1）
	悪化	0（ 0.0）	1（ 1.0）	1（ 0.9）	0（ 0.0）	0（ 0.0）
	評価不能	0（ 0.0）	0（ 0.0）	2（ 1.8）	1（ 0.9）	0（ 0.0）
	評価期間外	1（ 1.0）	3（ 3.1）	4（ 3.6）	6（ 5.5）	8（ 7.3）

bid：1 日 2 回、od：1 日 1 回、VKA：ビタミン K 拮抗薬、CCUS：完全圧迫超音波検査

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）の Table 14.2/2.1.1.1、Table 14.2/2.1.2.2

2.7.6.12.2.6　　安全性の結果

有害事象の要約を表 2.7.6.12-16に示す。全有害事象、治験薬投与下で発現した有害事象、治験薬の中止に至った有害事象、入院（入院期間の延長）に至った有害事象、及び死亡の発現頻度は、エノキサパリン/VKA 投与群において、いずれのリバーロキサバン投与群よりも数値的に低かったが、全般的には事象の発現頻度に投与群間で大きな差はないと考えられた。

表 2.7.6.12-16　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	リバーロキサバン 10mg bid (N＝119) n (%)	リバーロキサバン 20mg bid (N＝117) n (%)	リバーロキサバン 40mg od (N＝121) n (%)	リバーロキサバン 30mg bid (N＝121) n (%)	エノキサパリン /VKA (N＝126) n (%)
全 AE	91 (76.5)	86 (73.5)	86 (71.1)	86 (71.1)	84 (66.7)
TEAE	84 (70.6)	81 (69.2)	82 (67.8)	81 (66.9)	80 (63.5)
治験薬との因果関係が否定できない TEAE	43 (36.1)	43 (36.8)	51 (42.1)	50 (41.3)	49 (38.9)
治験薬投与中止に至った AE	9 (7.6)	18 (15.4)	6 (5.0)	9 (7.4)	1 (0.8)
重篤な全 AE	19 (16.0)	25 (21.4)	21 (17.4)	18 (14.9)	21 (16.7)
重篤な TEAE	15 (2.6)	21 (17.9)	15 (12.4)	15 (12.4)	17 (13.5)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE	6 (5.0)	6 (5.1)	4 (3.3)	6 (5.0)	5 (4.0)
入院（入院期間の延長）に至った AE	17 (14.3)	19 (16.2)	17 (14.0)	15 (12.4)	14 (11.1)
死亡	5 (4.2)	4 (3.4)	2 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.8)

bid：1 日 2 回、od：1 日 1 回、VKA：ビタミン K 拮抗薬、AE：有害事象、TEAE：治験薬投与下で発現した有害事象

引用元：5.3.5.1.44（MRR-00150）の Table 14.3.1/1.2、Table 14.3.1/3、Table 14.3.1/4、Table 14.3.1/7、Table 14.3.1/8、Table 14.3.1/10.1、Table 14.3.1/10.2 及び 14.3.2/1

治験薬投与下で発現した有害事象、及び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有害事象の発現頻度を、それぞれ表 2.7.6.12-17、表 2.7.6.12-18に示す。治験薬投与下で発現した全有害事象の発現頻度は、63%（エノキサパリン/VKA 投与群）から 71%（リバーロキサバン 10mg 1 日 2 回投与群）の範囲であった。器官別大分類では、臨床検査（15～29%）、胃腸障害（9～20%）、感染症および寄生虫症（10～18%）で比較的高頻度であった。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全有害事象の発現頻度は、36%（リバーロキサバン 10mg 1 日 2 回投与群）から 42%（リバーロキサバン 40mg 1 日 1 回投与群）の範囲であった。器官別大分類では、臨床検査（10～21%）、胃腸障害（2～10%）で比較的高頻度であった。

表 2.7.6.12-17　治験薬投与下で発現した有害事象の発現頻度（いずれかの投与群において発現頻度≧5%）（安全性解析対象集団）[a,b]

MedDRA 器官別大分類/基本語[c]	リバーロキサバン 10mg bid (N＝119) n (%)	リバーロキサバン 20mg bid (N＝117) n (%)	リバーロキサバン 40mg od (N＝121) n (%)	リバーロキサバン 30mg bid (N＝121) n (%)	エノキサパリン/VKA (N＝126) n (%)
全事象	84 (71)	81 (69)	82 (68)	81 (67)	80 (63)
心臓障害	6 (5)	5 (4)	3 (2)	2 (2)	3 (2)
胃腸障害	22 (18)	18 (15)	24 (20)	21 (17)	11 (9)
便秘	6 (5)	4 (3)	4 (3)	4 (3)	0 (0)
下痢	3 (3)	1 (<1)	6 (5)	1 (<1)	6 (5)
悪心	1 (<1)	5 (4)	4 (3)	6 (5)	2 (2)
全身障害および投与局所様態	6 (5)	8 (7)	20 (17)	14 (12)	13 (10)
感染症および寄生虫症	15 (13)	21 (18)	19 (16)	12 (10)	17 (13)
尿路感染	2 (2)	3 (3)	0 (0)	2 (2)	6 (5)
傷害、中毒および処置合併症	10 (8)	7 (6)	7 (6)	10 (8)	6 (5)
挫傷	7 (6)	2 (2)	6 (5)	10 (8)	3 (2)
臨床検査	22 (18)	20 (17)	26 (21)	18 (15)	37 (29)
ALT 増加	6 (5)	8 (7)	10 (8)	6 (5)	16 (13)
AST 増加	4 (3)	5 (4)	9 (7)	5 (4)	14 (11)
GGT 増加	2 (2)	5 (4)	7 (6)	2 (2)	8 (6)
肝酵素上昇	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	1 (<1)	8 (6)
代謝および栄養障害	5 (4)	5 (4)	9 (7)	9 (7)	5 (4)
筋骨格系および結合組織障害	13 (11)	8 (7)	11 (9)	14 (12)	10 (8)
四肢痛	6 (5)	1 (<1)	4 (3)	6 (5)	4 (3)
神経系障害	7 (6)	12 (10)	14 (12)	6 (5)	14 (11)
頭痛	2 (2)	8 (7)	9 (7)	3 (2)	6 (5)
精神障害	2 (2)	3 (3)	6 (5)	8 (7)	5 (4)
腎および尿路障害	11 (9)	9 (8)	15 (12)	13 (11)	12 (10)
血尿	5 (4)	8 (7)	12 (10)	9 (7)	9 (7)
生殖系および乳房障害	3 (3)	9 (8)	7 (6)	6 (5)	5 (4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (9)	12 (10)	20 (17)	16 (13)	7 (6)
鼻出血	5 (4)	9 (8)	10 (8)	8 (7)	3 (2)
皮膚および皮下組織障害	7 (6)	8 (7)	8 (7)	8 (7)	10 (8)
血管障害	13 (11)	17 (15)	8 (7)	16 (13)	10 (8)
深部静脈血栓症	4 (3)	3 (3)	3 (2)	6 (5)	2 (2)
高血圧	4 (3)	6 (5)	1 (<1)	1 (<1)	3 (2)
血栓後症候群	0 (0)	4 (3)	1 (<1)	6 (5)	2 (2)

bid：1 日 2 回、od：1 日 1 回、VKA：ビタミン K 拮抗薬、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、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フェラーゼ

MedDRA version 8.1

a：発現頻度＝事象数／リスク症例数、事象数＝治験薬投与開始後に有害事象が報告された被験者数、
リスク症例数＝当該投与群の被験者数

b：治験薬最終投与後 2 日以内に発現した治験薬投与下で発現した有害事象のみが含まれている。

c：器官別大分類レベル（一次用語）又は基本語レベル（斜体で記載）でいずれかの投与群の被験者の 5%以上で発現した治験薬投与下の有害事象を記載している。

引用元：5.3.5.1.44 (MRR-00150) の Table 14.3.1/3

表 2.7.6.12-18 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有害事象の発現頻度（いずれかの投与群において発現頻度≧3%）（安全性解析対象集団）[a,b]

MedDRA 器官別大分類/基本語[c]	リバーロキサバン 10mg bid (N=119) n (%)	リバーロキサバン 20mg bid (N=117) n (%)	リバーロキサバン 40mg od (N=121) n (%)	リバーロキサバン 30mg bid (N=121) n (%)	エノキサパリン/VKA (N=126) n (%)
全事象	43 (36)	43 (37)	51 (42)	50 (41)	49 (39)
胃腸障害	12 (10)	11 (9)	11 (9)	12 (10)	3 (2)
歯肉出血	3 (3)	3 (3)	1 (<1)	2 (2)	0 (0)
悪心	1 (<1)	3 (3)	2 (2)	4 (3)	1 (<1)
全身障害および投与局所様態	3 (3)	5 (4)	7 (6)	4 (3)	5 (4)
注射部位出血	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	4 (3)
傷害、中毒および処置合併症	5 (4)	5 (4)	4 (3)	7 (6)	4 (3)
挫傷	5 (4)	2 (2)	4 (3)	7 (6)	3 (2)
臨床検査	15 (13)	12 (10)	20 (17)	13 (11)	27 (21)
ALT 増加	5 (4)	6 (5)	9 (7)	6 (5)	13 (10)
AST 増加	3 (3)	3 (3)	7 (6)	5 (4)	10 (8)
血中 LDH 増加	0 (0)	0 (0)	4 (3)	1 (<1)	4 (3)
GGT 増加	1 (<1)	3 (3)	5 (4)	2 (2)	6 (5)
肝酵素上昇	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	1 (<1)	6 (5)
神経系障害	2 (2)	3 (3)	8 (7)	4 (3)	5 (4)
頭痛	0 (0)	1 (<1)	6 (5)	2 (2)	1 (<1)
腎および尿路障害	6 (5)	7 (6)	11 (9)	8 (7)	8 (6)
血尿	4 (3)	7 (6)	10 (8)	6 (5)	7 (6)
生殖系および乳房障害	3 (3)	6 (5)	6 (5)	4 (3)	4 (3)
月経過多	1 (<1)	4 (3)	4 (3)	2 (2)	3 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (5)	8 (7)	13 (11)	8 (7)	3 (2)
鼻出血	5 (4)	7 (6)	10 (8)	7 (6)	3 (2)
皮膚および皮下組織障害	4 (3)	6 (5)	6 (5)	2 (2)	3 (2)
血管障害	4 (3)	6 (5)	4 (3)	8 (7)	5 (4)
深部静脈血栓症	3 (3)	1 (<1)	1 (<1)	4 (3)	1 (<1)

bid：1 日 2 回、od：1 日 1 回、VKA：ビタミン K 拮抗薬、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、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フェラーゼ、LDH：乳酸脱水素酵素

MedDRA version 8.1

a：発現頻度＝事象数/リスク症例数；事象数＝治験薬投与開始後に有害事象が報告された被験者数、
リスク症例数＝当該投与群の被験者数

b：治験薬最終投与後 2 日以内に発現した治験薬投与下で発現した有害事象のみが含まれている。

c：器官別大分類レベル又は基本語レベル（斜体で記載）でいずれかの投与群の被験者の 3%以上で発現した治験薬投与下の有害事象を記載している。

引用元：5.3.5.1.44 (MRR-00150) の Table 14.3.1/4

出血事象の発現頻度を表 2.7.6.12-19に示す。すべての出血事象の発現頻度は、5.0%（リバーロキサバン 10mg 1 日 2 回投与群）から 11.6%（リバーロキサバン 40mg 1 日 1 回投与群）、「重大な出血事象」の発現頻度は、0.0%（エノキサパリン/VKA 投与群）から 3.3%（リバーロキサバン 30mg 1 日 2 回投与群）の範囲であった。致死的あるいは重要な臓器出血はなく、全般的に「重大な出血事象の発現はいずれの投与群においても少なかった。傾向分析では、「重大な出血事象」に対するリバーロキサバン用量の有意な影響は示されなかった（リバーロキサバン 1 日 2 回投与群のみを含むロジスティック回帰モデル、p＝0.39）。

表 2.7.6.12-19　全出血事象の発現頻度（安全性解析対象集団）[a]

出血事象	リバーロキサバン 10mg bid (N＝119) n（%）	リバーロキサバン 20mg bid (N＝117) n（%）	リバーロキサバン 40mg od (N＝121) n（%）	リバーロキサバン 30mg bid (N＝121) n（%）	エノキサパリン /VKA (N＝126) n（%）
全出血事象	6（ 5.0）	11（ 9.4）	14（11.6）	13（10.7）	8（ 6.3）
重大な出血事象	2（ 1.7）	2（ 1.7）	2（ 1.7）	4（ 3.3）	0（ 0.0）
致死的出血	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）
臨床的に明らかな出血[b]	2（ 1.7）	2（ 1.7）	2（ 1.7）	2（ 1.7）	0（ 0.0）
臨床的に明らかな出血[c]	2（ 1.7）	0（ 0.0）	1（ 0.8）	2（ 1.7）	0（ 0.0）
臨床的に明らかな出血[d]	1（ 0.8）	2（ 1.7）	1（ 0.8）	3（ 2.5）	0（ 0.0）
重大ではない出血事象	4（ 3.4）	9（ 7.7）	12（ 9.9）	11（ 9.1）	8（ 6.3）

bid：1 日 2 回、od：1 日 1 回、VKA：ビタミン K 拮抗薬

a：治験薬最終投与後 2 日以内に発現した重大な出血事象のみを検討した。

b：2g/dL 以上の Hb 減少を伴った。

c：2 単位以上の輸血に至った。

d：治験薬の投与中止を要した。

引用元：5.3.5.1.44（MRR-00150）の Table 14.3.1/11.1.1（分類: 全出血事象）

「重大な出血事象」及びすべての出血事象に関するエノキサパリン/VKA 投与群と各リバーロキサバン投与群の対比較結果を、それぞれ表 2.7.6.12-20、表 2.7.6.12-21に示す。エノキサパリン/VKA 投与群では、「重大な出血事象」の発現頻度がリバーロキサバン投与群に比べて低かったが（エノキサパリン/VKA 投与群では「重大な出血事象」が発現しなかったため）、認められた症例数が全般的に低く、「重大な出血事象」及びすべての出血事象の探索的統計解析では、各リバーロキサバン投与群とエノキサパリン/VKA 投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。

表 2.7.6.12-20 「重大な出血事象」に関するエノキサパリン/VKA 投与群との対比較及び 95%信頼区間（安全性解析対象集団）[a]

	リバーロキサバン 10mg bid (N=119)	リバーロキサバン 20mg bid (N=117)	リバーロキサバン 40mg od (N=121)	リバーロキサバン 30mg bid (N=121)	エノキサパリン /VKA (N=126)
発現頻度（%）					
点推定値	1.7	1.7	1.7	3.3	0.0
95%CI	(0.2 ～ 5.9)	(0.2 ～ 6.0)	(0.2 ～ 5.8)	(0.9 ～ 8.2)	(0.0 ～ 2.9)
リスク差[b]					
点推定値（%）	1.7	1.7	1.7	3.3	N/A
	(-0.6 ～ 4.0)	(-0.6 ～ 4.1)	(-0.6 ～ 3.9)	(0.1 ～ 6.5)	N/A
p 値[c]	0.234	0.230	0.238	0.056	N/A

bid：1 日 2 回、od：1 日 1 回、VKA：ビタミン K 拮抗薬、CI：信頼区間、N/A：該当せず

a：治験薬最終投与後 2 日以内に発現した重大な出血事象のみを検討した。

b：リスク差 ＝（リバーロキサバン群の推定発現頻度）－（エノキサパリン/VKA 投与群の発現頻度）により算出した。

c：p 値は Fisher の直接法（両側）により算出した。

引用元：5.3.5.1.44（MRR-00150）の Table 14.3.1/12.1.1（分類: 全出血事象）

表 2.7.6.12-21 すべての出血事象に関するエノキサパリン/VKA 投与群との対比較及び 95%信頼区間（安全性解析対象集団）[a]

	リバーロキサバン 10mg bid (N=119)	リバーロキサバン 20mg bid (N=117)	リバーロキサバン 40mg od (N=121)	リバーロキサバン 30mg bid (N=121)	エノキサパリン /VKA (N=126)
発現頻度（%）					
点推定値	5.0	9.4	11.6	10.7	6.3
95%CI	(1.9 ～ 10.7)	(4.8 ～ 16.2)	(6.5 ～ 18.7)	(5.8 ～ 17.7)	(2.8 ～ 12.1)
リスク差[b]					
点推定値（%）	-1.3	3.1	5.2	4.4	N/A
95%CI（%）	(-7.1 ～ 4.5)	(-3.7 ～ 9.8)	(-1.9～ 12.3)	(-2.6～ 11.4)	N/A
p 値[c]	0.785	0.475	0.182	0.257	N/A

bid：1 日 2 回、od：1 日 1 回、VKA：ビタミン K 拮抗薬、CI：信頼区間、N/A：該当せず

a：治験薬最終投与後 2 日以内に発現した重大な出血事象のみを検討した。

b：リスク差 ＝（リバーロキサバン群の推定発現頻度）－（エノキサパリン/VKA 投与群の発現頻度）により算出した。

c：p 値は Fisher の直接法（両側）により算出した。

引用元：5.3.5.1.44（MRR-00150）の Table 14.3.1/12.2.1（分類: 全出血事象）

試験期間中、14 例の死亡が認められた（表 2.7.6.12-22）。多くの症例は悪性腫瘍による死亡であったが、3 例は肺塞栓症（PE）、1 例は出血によるものであった。これら 4 例の死亡例を表 2.7.6.12-23に示す。14 例のすべてについて、治験薬との因果関係があるとされた症例はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.12-24に、治験薬の投与中止に至った有害事象について、同一症例で発現した有害事象を表 2.7.6.12-25に示す。

表 2.7.6.12-22　死亡例一覧

投与群 被験者識別番号	性別	人種	年齢	死亡理由[a]	死亡日（Day）[b]
リバーロキサバン 10mg bid					
11223-505007	女性	白人	82	不明	13
11223-378002				肺腺癌	
	女性	ヒスパニック	62	肺塞栓症（急性） 呼吸不全	9
11223-356001	男性	白人	71	グラフト感染疑い	54
11223-759001				敗血症性ショック	
	男性	白人	77	急性呼吸窮迫症候群 腎不全	58
11223-702001	男性	白人	71	播種性血管内凝固症候群による急性多臓器不全	1
リバーロキサバン 20mg bid					
11223-304004	女性	白人	68	多臓器不全；転移性癌	18
11223-306002	女性	白人	34	転移性子宮頸部腺癌	85
11223-651001	男性	白人	77	肺炎	81
11223-402004	男性	白人	68	肺癌	64
リバーロキサバン 40mg od					
11223-506006	女性	白人	72	B型肝炎；肝不全	25
11223-252007	男性	白人	79	突然心臓死	0
リバーロキサバン 30mg bid					
11223-278001	男性	ヒスパニック	50	癌	14
11223-603005	男性	白人	69	呼吸困難；転移性腺癌	46
対照群					
11223-378001	男性	ヒスパニック	77	敗血症	0

bid：1日2回、od：1日1回

a：死亡理由は責任医師による症例報告書の記載に基づく。症例報告書に死亡理由の記載がない場合は転帰が死亡の有害事象が記載される。

b：死亡日は治験薬最終投与日から死亡までの日数。

引用元：5.3.5.1.44（MRR-00150）の Table 14.3.2/1

表 2.7.6.12-23　出血事象又は肺塞栓症による死亡（出血事象判定委員会の評価に基づく）

投与群／被験者識別番号	死因 [a]	治験薬投与開始から死亡までの日数（日）	治験薬投与終了から死亡までの日数（日）
リバーロキサバン 10mg bid 11223-505007	(PE) 死亡の原因不明 (剖検は実施されず)	86	13
リバーロキサバン 20mg bid 11223-304004	(BLE) 多臓器不全、転移性癌 [b]	19	18
11223-306002	(PE) 転移性子宮頸部腺癌	107	85
リバーロキサバン 40mg od 11223-252007	(PE) 心突然死	76	0

a：判定委員会による死因の評価結果は括弧内に記載した（PE：致死性肺塞栓症、BLE：致死性出血事象）。

b：死亡転帰となった重篤な有害事象として「後腹膜出血」が記録されていた。

引用元：5.3.5.1.44 (MRR-00150) の Table 14.3.2/1

表 2.7.6.12-24 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度（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 10mg bid (N=119) n (%)	リバーロキサバン 20mg bid (N=117) n (%)	リバーロキサバン 40mg od (N=121) n (%)	リバーロキサバン 30mg bid (N=121) n (%)	エノキサパリン/VKA (N=126) n (%)
全事象	9 (7.6)	18 (15.4)	6 (5.0)	9 (7.4)	1 (0.8)
血液およびリンパ系障害	2 (1.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
播種性血管内凝固	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
心房細動	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心嚢液貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (2.5)	0 (0.0)
胃腸出血	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)
胃腸虚血	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
機械的イレウス	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
直腸出血	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
薬効欠如	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	3 (2.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
虫垂炎	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性気管支炎	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ｂ型肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (0.8)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALT 増加	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AST 増加	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
GGT 増加	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝性アシドーシス	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単関節炎	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	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）	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨転移	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝性アシドーシス	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.12-24　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度（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 10mg bid (N＝119) n (%)	リバーロキサバン 20mg bid (N＝117) n (%)	リバーロキサバン 40mg od (N＝121) n (%)	リバーロキサバン 30mg bid (N＝121) n (%)	エノキサパリン/VKA (N＝126) n (%)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
機能性子宮出血	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不正子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺炎	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)	2 (1.7)	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
結腸ポリープ切除	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
血管障害	3 (2.5)	3 (2.6)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)
血栓後症候群	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ショック	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

bid：1 日 2 回、od：1 日 1 回、VKA：ビタミン K 拮抗薬、MedDRA：ICH 国際医薬用語集

MedDRA version 8.1

引用元：5.3.5.1.44 (MRR-00150) の Table 14.3.1/10.1

表 2.7.6.12-25　治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した症例におけるすべての有害事象（安全性解析対象集団）

投与群	被験者識別番号	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日		重篤	治験薬との因果関係	治験薬投与中止の有無
			投与開始からの相対日数	投与終了からの相対日数			
リバーロキサバン 10mg bid	252009	薬効欠如	6	0	はい	はい	はい
		深部静脈血栓症	6	0	はい	いいえ	はい
	302006	トランスアミナーゼ上昇	2	-3	いいえ	はい	はい
	303003	リンパ節炎	33	-7	はい	いいえ	はい
	356001	便秘	1	-20	いいえ	いいえ	いいえ
		脱水	1	-20	いいえ	はい	いいえ
		血尿	1	-20	いいえ	いいえ	いいえ
		発熱	2	-19	いいえ	はい	いいえ
		水腎症	6	-15	はい	いいえ	いいえ
		不眠症	6	-15	いいえ	いいえ	いいえ
		移植片感染	6	-15	はい	いいえ	いいえ
		貧血	13	-8	いいえ	はい	いいえ
		深部静脈血栓症	21	0	はい	はい	はい
		胃潰瘍	22	1	いいえ	はい	いいえ
	378002	血中乳酸脱水素酵素増加	1	-7	いいえ	いいえ	いいえ
		喀血	4	-4	いいえ	はい	いいえ
		喀血	4	-4	いいえ	はい	いいえ
		胸水	7	-1	はい	いいえ	いいえ
		肺塞栓症	8	0	はい	いいえ	はい
		肺腺癌	12	4	はい	いいえ	いいえ
		深部静脈血栓症	13	5	いいえ	いいえ	いいえ
	401002	浮動性めまい	7	-21	はい	はい	はい
		肛門出血	7	-21	いいえ	はい	いいえ
		肛門出血	7	-21	いいえ	はい	いいえ
	505007	非ホジキンリンパ腫	67	-6	はい	いいえ	はい
	602004	胃腸出血	57	0	はい	はい	はい
		ショック	57	0	はい	いいえ	はい
		不安	62	5	いいえ	いいえ	いいえ
		疲労	65	8	いいえ	いいえ	いいえ
		発熱	71	14	いいえ	いいえ	いいえ
	702001	上腹部痛	7	-20	いいえ	いいえ	いいえ
		鼻出血	16	-11	いいえ	はい	いいえ
		肺新生物	22	-5	はい	いいえ	いいえ
		胃腸炎	24	-3	はい	いいえ	いいえ
		播種性血管内凝固	28	1	はい	いいえ	はい
		呼吸困難	28	1	はい	いいえ	いいえ
		代謝性アシドーシス	28	1	はい	いいえ	はい
		胃腸虚血	28	1	はい	いいえ	はい
リバーロキサバン 20mg bid	252010	胃炎	2	-4	いいえ	いいえ	いいえ
		膀胱癌	6	0	はい	いいえ	いいえ
		機械的イレウス	6	0	はい	いいえ	はい
	252018	薬効欠如	6	0	はい	はい	はい
		深部静脈血栓症	6	0	はい	いいえ	はい

表 2.7.6.12-25　治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した症例におけるすべての有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	被験者識別番号	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日		重篤	治験薬との因果関係	治験薬投与中止の有無
			投与開始からの相対日数	投与終了からの相対日数			
リバーロキサバン 20mg bid	277002	便秘	5	-61	いいえ	はい	いいえ
		膀胱炎	16	-50	いいえ	いいえ	いいえ
		血尿	40	-26	いいえ	はい	いいえ
		好中球数減少	55	-11	いいえ	はい	いいえ
		血尿	65	-1	はい	はい	はい
	303012	急性気管支炎	22	-1	はい	いいえ	はい
	304004	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	0	はい	いいえ	はい
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0	はい	いいえ	はい
		血中乳酸脱水素酵素増加	1	0	はい	いいえ	はい
		γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0	はい	いいえ	はい
		血中アルカリホスファターゼ増加	1	0	はい	いいえ	はい
		腹膜出血	17	16	はい	いいえ	いいえ
	354005	血圧上昇	1	0	いいえ	いいえ	いいえ
		過敏症	1	0	いいえ	いいえ	いいえ
		直腸出血	1	0	はい	いいえ	はい
		直腸新生物	1	0	はい	いいえ	いいえ
		発熱	4	3	いいえ	いいえ	いいえ
	358002	血中クレアチニン増加	1	-6	いいえ	いいえ	はい
		高尿酸血症	1	-6	いいえ	いいえ	いいえ
		高血圧	2	-5	いいえ	いいえ	いいえ
	360003	高血糖	1	-38	いいえ	いいえ	いいえ
		高トリグリセリド血症	1	-38	いいえ	いいえ	いいえ
		血尿	23	-16	いいえ	はい	いいえ
		虫垂炎	39	0	はい	いいえ	はい
	402004	心房細動	4	0	はい	いいえ	はい
		胸水	4	0	はい	いいえ	はい
		肺炎	4	0	はい	いいえ	はい
		口腔カンジダ症	27	23	いいえ	いいえ	いいえ
		肺の悪性新生物	49	45	はい	いいえ	いいえ
	403005	単関節炎	5	-2	いいえ	いいえ	いいえ
		単関節炎	8	1	はい	いいえ	はい
	503007	良性前立腺肥大症	7	0	はい	いいえ	はい
		前立腺炎	7	0	はい	いいえ	はい
	557010	深部静脈血栓症	2	0	はい	はい	はい
	561001	貧血	58	0	はい	はい	はい
		機能性子宮出血	58	0	はい	はい	はい
	561002	過敏症	3	1	はい	はい	はい
	582009	高血圧	2	-27	いいえ	いいえ	いいえ
		骨関節炎	8	-21	いいえ	いいえ	いいえ
		血栓後症候群	25	-4	いいえ	いいえ	いいえ
		血栓後症候群	29	0	はい	いいえ	はい

表 2.7.6.12-25　治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した症例におけるすべての有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	被験者識別番号	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日		重篤	治験薬との因果関係	治験薬投与中止の有無
			投与開始からの相対日数	投与終了からの相対日数			
リバーロキサバン 20mg bid	651001	骨転移	17	-2	いいえ	いいえ	はい
		脊髄圧迫	29	10	はい	いいえ	いいえ
		肺炎	96	77	はい	いいえ	いいえ
	651008	換気／血流スキャン異常	21	-56	いいえ	いいえ	いいえ
		動悸	70	-7	いいえ	はい	いいえ
		動悸	77	0	いいえ	はい	はい
	701005	鼻出血	18	-3	はい	はい	いいえ
		鼻出血	20	-1	はい	はい	いいえ
		鼻出血	22	1	はい	はい	いいえ
		鼻出血	22	1	はい	はい	はい
		静脈瘤	50	29	いいえ	はい	いいえ
リバーロキサバン 30mg bid	104014	血尿	21	-14	いいえ	はい	いいえ
		好中球数増加	21	-14	いいえ	はい	いいえ
		白血球数増加	21	-14	いいえ	はい	いいえ
		血尿	30	-5	いいえ	はい	いいえ
		鼻出血	33	-2	いいえ	はい	いいえ
		深部静脈血栓症	33	-2	はい	はい	はい
	256001	ＩＮＲ増加	2	-19	いいえ	はい	いいえ
		潜血陽性	5	-16	いいえ	はい	いいえ
		結腸ポリープ切除	21	0	はい	いいえ	はい
		肺塞栓症	24	3	はい	いいえ	いいえ
	278001	胃腸出血	1	-44	いいえ	いいえ	いいえ
		腺癌	4	-41	はい	いいえ	いいえ
		胃腸出血	44	-1	はい	はい	はい
		血尿	48	3	いいえ	いいえ	いいえ
	305001	深部静脈血栓症	5	-1	はい	いいえ	はい
	376003	臨床検査異常	1	-14	いいえ	いいえ	いいえ
		不眠症	4	-11	いいえ	いいえ	いいえ
		心嚢液貯留	15	0	はい	いいえ	はい
	406001	悪心	4	-2	いいえ	はい	はい
		嘔吐	4	-2	いいえ	はい	はい
	556003	胃腸出血	51	1	はい	はい	はい
	730001	発疹	5	-13	いいえ	いいえ	いいえ
		睡眠障害	5	-13	いいえ	いいえ	いいえ
		そう痒症	7	-11	いいえ	いいえ	いいえ
		肺塞栓症	15	-3	はい	いいえ	はい
		発疹	60	42	いいえ	いいえ	いいえ
	755004	浮動性めまい	2	1	いいえ	いいえ	いいえ
		高血圧	2	1	いいえ	いいえ	いいえ
		悪心	2	1	いいえ	はい	いいえ
		肺塞栓症	2	1	はい	いいえ	はい
		心不全	8	7	いいえ	いいえ	いいえ

表 2.7.6.12-25　治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した症例におけるすべての有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	被験者識別番号	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日		重篤	治験薬との因果関係	治験薬投与中止の有無
			投与開始からの相対日数	投与終了からの相対日数			
リバーロキサバン 40mg od	301003	肝酵素上昇	7	-25	いいえ	はい	いいえ
		肝機能検査値異常	14	-18	はい	はい	いいえ
		末梢性浮腫	31	-1	はい	いいえ	はい
		脾腫	41	9	はい	いいえ	いいえ
		末梢性浮腫	45	13	はい	いいえ	いいえ
	376001	不安	10	-36	いいえ	いいえ	いいえ
		不安	17	-29	いいえ	いいえ	いいえ
		全身性エリテマトーデス	41	-5	はい	いいえ	いいえ
		胸水	45	-1	はい	いいえ	いいえ
		肺塞栓症	46	0	はい	いいえ	はい
	501004	腸出血	58	0	いいえ	はい	はい
	504007	不正子宮出血	11	-5	はい	はい	はい
	506006	Ｂ型肝炎	26	3	はい	いいえ	はい
	552003	四肢痛	4	-19	いいえ	いいえ	いいえ
		皮膚感染	22	-1	いいえ	いいえ	いいえ
		肺塞栓症	23	0	はい	はい	はい
エノキサパリン/VKA	401008	胸痛	2	-17	いいえ	いいえ	いいえ
		発熱	2	-17	はい	いいえ	はい
		心原性ショック	35	16	はい	いいえ	いいえ
		心筋梗塞	35	16	はい	いいえ	いいえ
		肺炎	35	16	はい	いいえ	いいえ
		感染性皮膚潰瘍	37	18	いいえ	いいえ	いいえ
		皮膚潰瘍	37	18	いいえ	いいえ	いいえ
		ミオパシー	48	29	いいえ	いいえ	いいえ
		深部静脈血栓症	55	36	はい	いいえ	いいえ

bid：1 日 2 回、od：1 日 1 回、VKA：ビタミン K 拮抗薬、MedDRA：ICH 国際医薬用語集

MedDRA version 8.1

引用元：5.3.5.1.44 (MRR-00150) の Table 14.3.2/2

治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の発現頻度、及び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重篤な有害事象の一覧を、それぞれ表 2.7.6.12-26、表 2.7.6.12-27に示す。重篤な有害事象の発現頻度はエノキサパリン/VKA 投与群とリバーロキサバン投与群で類似していた。リバーロキサバン投与群において重篤な有害事象の発現頻度に用量依存性の増加は認められなかった。

表 2.7.6.12-26 治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の発現頻度（いずれかの投与群で発現頻度≧2%）（安全性解析対象集団）[a,b]

有害事象[c]	リバーロキサバン 10mg bid (N＝119) n (%)	リバーロキサバン 20mg bid (N＝117) n (%)	リバーロキサバン 40mg od (N＝121) n (%)	リバーロキサバン 30mg bid (N＝121) n (%)	エノキサパリン /VKA (N＝126) n (%)
全事象	15 (13)	21 (18)	15 (12)	15 (12)	17 (13)
血液およびリンパ系障害	3 (3)	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
心臓障害	1 (<1)	2 (2)	1 (<1)	2 (2)	1 (<1)
心房細動	1 (<1)	2 (2)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害	3 (3)	2 (2)	0 (0)	3 (2)	0 (0)
胃腸出血	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	3 (2)	0 (0)
全身障害および投与局所様態	1 (<1)	1 (<1)	3 (2)	0 (0)	1 (<1)
末梢性浮腫	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
感染症および寄生虫症	3 (3)	5 (4)	3 (2)	0 (0)	5 (4)
臨床検査	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)	0 (0)	7 (6)
ALT 増加	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	3 (2)
AST 増加	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
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 (3)	4 (3)	0 (0)	1 (<1)	1 (<1)
腎および尿路障害	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
水腎症	2 (2)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
生殖系および乳房障害	0 (0)	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2)	3 (3)	4 (3)	3 (2)	1 (<1)
肺塞栓症	1 (<1)	1 (<1)	3 (2)	2 (2)	0 (0)
血管障害	3 (3)	4 (3)	0 (0)	4 (3)	1 (<1)
深部静脈血栓症	2 (2)	2 (2)	0 (0)	3 (2)	1 (<1)

bid：1 日 2 回、od：1 日 1 回、VKA：ビタミン K 拮抗薬、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ、

MedDRA version 8.1

a：発現頻度＝事象数/リスク症例数；事象数＝治験薬投与開始後に有害事象が報告された被験者数、
リスク症例数＝当該投与群の被験者数。

b：治験薬最終投与後 2 日以内に発現した治験薬投与下の有害事象のみが含まれている。

c：器官別大分類レベル（一次用語）又は基本語レベル（斜体で記載）でいずれかの投与群の被験者の 2%以上で発現した重篤な有害事象を記載している。

引用元：5.3.5.1.44 (MRR-00150) の Table 14.3.1/7

表 2.7.6.12-27　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すべての重篤な有害事象

被験者識別番号	MedDRA 基本語	投与期間中／投与期間終了後	重症度	転帰
リバーロキサバン 10mg bid (n＝6)				
11223-252009	薬効欠如	投与期間中	高度	消退
11223-254004	便秘	投与期間中	中等度	消退
11223-303014	貧血	投与期間中	中等度	消退
11223-356001	深部静脈血栓症	投与期間中	中等度	FU 不十分
11223-401002	浮動性めまい	投与期間中	中等度	消退
11223-602004	胃腸出血	投与期間中	高度	改善
リバーロキサバン 20mg bid (n＝6)				
11223-252018	薬効欠如	投与期間中	高度	消退
11223-277002	血尿	投与期間中	中等度	消退
11223-557010	深部静脈血栓症	投与期間中	高度	消退
11223-561001	貧血	投与期間中	中等度	消退
	機能性子宮出血	投与期間中	中等度	消退
11223-561002	過敏症	投与期間終了後	軽度	消退
11223-701005	鼻出血	投与期間中	中等度	消退
	鼻出血	投与期間中	高度	消退
	鼻出血	投与期間終了後	中等度	消退
	鼻出血	投与期間終了後	高度	消退
リバーロキサバン 40mg od (n＝4)				
11223-301003	肝機能検査値異常	投与期間中	中等度	改善
11223-504007	不正子宮出血	投与期間中	高度	消退
11223-552003	肺塞栓症	投与期間中	中等度	変化なし
11223-653005	頭痛	投与期間中	中等度	消退
リバーロキサバン 30mg bid (n＝6)				
11223-104014	深部静脈血栓症	投与期間中	軽度	改善
11223-278001	胃腸出血	投与期間中	中等度	消退
11223-301004	膣出血	投与期間中	中等度	消退
11223-307001	深部静脈血栓症	投与期間中	軽度	改善
11223-401001	胃腸出血	投与期間中	中等度	消退
11223-556003	胃腸出血	投与期間終了後	高度	消退
エノキサパリン/VKA (N＝5)				
11223-277007	ALT 増加	投与期間中	中等度	消退
11223-277010	ALT 増加	投与期間中	中等度	消退
	AST 増加	投与期間中	中等度	消退
11223-653007	関節吸引	投与期間中	軽度	改善
	関節腫脹	投与期間中	軽度	改善
11223-702002	深部静脈血栓症	投与期間中	高度	変化なし
11223-704001	肝酵素上昇	投与期間中	中等度	消退

bid：1 日 2 回、od：1 日 1 回、VKA：ビタミン K 拮抗薬、FU：観察、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、

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

MedDRA version 8.1

投与期間中：治験薬投与開始から治験薬最終投与日まで

投与期間終了後：治験薬最終投与日の翌日以降（いずれも治験薬最終投与日の翌日に発現）

引用元：5.3.5.1.44 (MRR-00150) の Table 14.3.2/2

肝機能検査値異常及び血小板減少症の発現頻度を表 2.7.6.12-28に示す。血小板減少症や高度の肝酵素上昇の発現はまれであった。肝酵素上昇の頻度は、いずれのリバーロキサバン投与群よりもエノキサパリン/VKA 投与群で高く、リバーロキサバン投与群で用量依存的な増加は認められなかった。全般に、リバーロキサバンは臨床検査パラメータに対して明白な薬剤特異的作用を示さず、臨床的に問題となるようなエノキサパリン/VKA との差も認められなかった。リバーロキサバンは心電図（ECG）パラメータにも影響しなかった。

表 2.7.6.12-28　治験薬投与下で発現した血小板減少症、肝機能検査値異常の発現頻度（安全性解析対象集団）[a,b,c]

臨床検査項目	リバーロキサバン 10mg bid (119 例) n/N (%)	リバーロキサバン 20mg bid (117 例) n/N (%)	リバーロキサバン 40mg od (121 例) n/N (%)	リバーロキサバン 30mg bid (121 例) n/N (%)	エノキサパリン /VKA (126 例) n/N (%)
血小板					
血小板減少症[d]	2/ 92 (2.2)	0/84 (0.0)	2/ 99 (2.0)	0/ 88 (0.0)	1/ 99 (1.0)
AST 及びビリルビン					
AST＞3×ULN 及びビリルビン＞2×ULN	0/100 (0.0)	0/96 (0.0)	1/114 (0.9)	0/104 (0.0)	0/ 99 (0.0)
ALT 及びビリルビン					
ALT＞3×ULN 及びビリルビン＞2×ULN	0/100 (0.0)	0/96 (0.0)	1/114 (0.9)	0/104 (0.0)	0/ 99 (0.0)
AST					
＞1×ULN	23/ 97 (23.7)	17/90 (18.9)	28/110 (25.5)	17/ 96 (17.7)	54/ 91 (59.3)
＞3×ULN	1/102 (1.0)	0/97 (0.0)	5/115 (4.3)	0/103 (0.0)	13/102 (12.7)
＞5×ULN	1/102 (1.0)	0/97 (0.0)	2/115 (1.7)	0/104 (0.0)	3/102 (2.9)
＞8×ULN	1/102 (1.0)	0/97 (0.0)	1/115 (0.9)	0/104 (0.0)	1/102 (1.0)
＞10×ULN	0/102 (0.0)	0/97 (0.0)	1/115 (0.9)	0/104 (0.0)	0/102 (0.0)
ALT					
＞1×ULN	29/ 89 (32.6)	25/88 (28.4)	35/100 (35.0)	26/ 96 (27.1)	59/ 83 (71.1)
＞3×ULN	2/101 (2.0)	2/97 (2.1)	5/115 (4.3)	2/104 (1.9)	22/102 (21.6)
＞5×ULN	1/102 (1.0)	0/97 (0.0)	3/115 (2.6)	0/104 (0.0)	10/102 (9.8)
＞8×ULN	0/102 (0.0)	0/97 (0.0)	2/115 (1.7)	0/104 (0.0)	3/102 (2.9)
＞10×ULN	0/102 (0.0)	0/97 (0.0)	1/115 (0.9)	0/104 (0.0)	1/102 (1.0)

bid：1 日 2 回、od：1 日 1 回、VKA：ビタミン K 拮抗薬、ULN：正常範囲上限

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ

a：発現頻度＝事象数／リスク症例数；事象数＝治験薬投与開始後に臨床検査値の異常が報告された被験者数、リスク症例数＝治験薬投与開始前及び開始後に測定値があり、治験薬投与前には異常が報告されなかった被験者数。

b：治験薬投与前の最大値をベースライン値として使用した。1 回の来院時に被験者 1 例について複数の測定値が得られたため、最大値を解析に使用した。

c：入手可能であれば、試験終了から 3 日以上経過後に得られた測定値も検討している。

d：血小板＜100,000/mm^3 又はベースライン値の＜50%と定義した。

引用元：5.3.5.1.44 (MRR-00150) の Table 14.3.5/3.4.1

2.7.6.12.2.7　　薬物動態の結果

薬物動態及び薬力学的評価については、別途報告した。

2.7.6.12.3　　結論

DVT の治療を目的とした本試験において、1 日 20～60mg 経口投与のリバーロキサバンは、現在の標準的治療法であるエノキサパリン皮下投与とビタミン K 拮抗薬（VKA）経口投与の併用と同様に安全かつ有効であることが示された。奏効割合及び重大な出血事象の発現頻度について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ことから、リバーロキサバンの治療域は広範であると言える。ただし、各投与群で重要な事象（VTE 及び「重大な出血事象」）の発現数が少なかったため、更なる情報を得るためにはより大規模な試験が必要である。

さらに、リバーロキサバンは経口投与という簡便な投与経路で、しかも経口ビタミン K 拮抗薬を使用する上で欠かせない用量調節のための継続的な凝固モニタリングを行う必要がなく、固定用量で治療可能という点で更なる利便性が期待できる。

2.7.6.13 【国外試験】急性症候性近位深部静脈血栓症患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験：試験番号 11528（EINSTEIN-DVT 試験）［報告書番号 MRR-00223］

参照項目：5.3.5.1.45 MRR-00223

2.7.6.13.1 試験計画

治験の標題：Einstein-DVT 試験：Once-daily oral direct factor Xa inhibitor BAY 59-7939 in patients with acute symptomatic deep vein thrombosis－前向き、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、第Ⅱ相用量設定試験

治験調整医師：
Harry R. Buller, MD
Academic Medical Center, Meibergdreef 9, NL-1105 AZ Amsterdam, The Netherlands

実施医療機関：13 カ国 79 施設（括弧内は施設数）
オーストラリア（7）、ブラジル（4）、カナダ（3）、チェコ共和国（7）、デンマーク（3）、フランス（7）、イタリア（7）、イスラエル（11）、オランダ（10）、ポーランド（5）、南アフリカ（5）、スウェーデン（5）、米国（5）

公表論文：Buller HR et al. Blood 2008;112:2242-2247

治験期間：
最初の患者の組み入れ日：2004 年 12 月 24 日
最後の患者の最終来院日：2005 年 12 月 7 日

開発のフェーズ：後期第Ⅱ相

目的：急性症候性深部静脈血栓症（DVT）患者の治療におけるリバーロキサバン 1 日 1 回投与の有効性、安全性、及び用量‐反応関係を、ヘパリン（*）/ビタミン K 拮抗薬（VKA）併用を対照として比較検討すること。〔（*）低分子量ヘパリンを含む。以下、（LMW）ヘパリンと記載する。〕

また、第Ⅲ相試験で使用するリバーロキサバン 1 日 1 回投与の最適な用量を検討すること。

試験方法：本試験は、前向き、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、並行群間比較試験である。

本試験への適格性が確認された患者は、以下の 4 つの投与群のいずれかに無作為割り付けされた：1）リバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与群、2）リバーロキサバン 30mg 1 日 1 回投与群、3）リバーロキサバン 40mg 1 日 1 回投与群、4）（LMW）ヘパリン/VKA 投与群（INR：2.0～3.0）。

試験期間は、スクリーニング、無作為割り付け日（Day 1）、治験薬投与期（Day 1 から Day 84＋7 まで）及びフォローアップ期（Day 84＋7 から Day 114＋7）とした。

無作為割り付けに先立ち、最大 36 時間までの（LMW）ヘパリンの治療的投与と VKA の 1 回の投与を許容した。

リバーロキサバンの各投与群の被験者には、割り付け時にそれまでに投与していた（LMW）ヘパリンを速やかに中止したうえで、それぞれ、リバーロキサバンの 20mg 錠＋プラセボ錠、30mg 錠＋プラセボ錠、20mg 錠 2 錠を経口投与した。

（LMW）ヘパリン/VKA 投与群の被験者には、割り付け後に（LMW）ヘパリン〔未分画ヘパリン、tinzaparin、エノキサパリンのいずれか〕を最低 5 日間投与した〔24 時間以上の間隔で測定したプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）が 2 回連続して＞2.0 となった段階で投与中止〕。VKA は、ワルファリン、acenocoumarol、phenprocoumon、fluidione のいずれかとし、割り付け後 48 時間以内に速やかに投与を開始した。VKA の用量は INR が 2～3 に維持されるように調節し、PT-INR は初期には 2～3 日ごとに、安定後は少なくとも毎月測定した。

下肢両側の圧迫超音波検査（CUS）、及び肺血流シンチグラフィ（PLS）を無作為割り付け前 36 時間

以内（ベースライン）と治験薬投与開始 12 週後（Day 84＋7）に実施した。

診断と選択基準：

確定診断された急性症候性 DVT 患者

選択基準

（1）　急性症候性 DVT、すなわち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、症候性肺塞栓症（PE）を併発していない患者。

（2）　試験開始前に文書及び口頭による詳細な説明を受け、文書による同意が得られた患者。

除外基準

（1）　法的未成年者（治験参加国により異なる）。

（2）　現在の DVT 治療のために血栓摘除術、大静脈フィルター留置を行っているか、線維素溶解剤を使用している患者。

（3）　PE/DVT 以外の VKA の適応症がある患者。

（4）　無作為割り付け前に（LMW）ヘパリンの治療的投与を 36 時間以上行われたか、無作為割り付け前に VKA を 2 回以上投与された患者。

（5）　治験開始前 30 日以内に他の薬物療法試験に参加した患者。

（6）　クレアチニン・クリアランス＜30mL/分、肝障害〔トランスアミナーゼ＞2×正常範囲上限（ULN）〕、又は細菌性心内膜炎を合併している患者。

（7）　余命が 3 ヵ月未満の患者。

（8）　（LMW）ヘパリン投与が禁忌となる活動性出血又は高い出血リスクがある患者。

（9）　コントロール不良な高血圧を合併している患者〔収縮期血圧（SBP）＞200mmHg、拡張期血圧（DBP）＞110mmHg〕。

（10）　妊娠中、又は妊娠可能な女性で適切な避妊を行わない患者。

（11）　ワルファリン、acenocoumarol、phenprocoumon、fluidione、未分画ヘパリン、エノキサパリン又は tinzaparin の添付文書に記載されているその他の禁忌がある患者。

（12）　割り付け前 4 日以内及び試験中におけるアゾール化合物又はその他の強力な CYP3A4 阻害薬（例：ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、HIV プロテアーゼ阻害薬）の全身投与。

有効性の評価項目：

有効性に関する主要評価項目は、12 週後の症候性再発性 DVT、症候性 PE、静脈血栓塞栓症（VTE）関連死亡、又はベースライン時と 12 週後の CUS 及び PLS で評価される「血栓像の悪化」の複合エンドポイントとした。

有効性に関する副次的評価項目は以下のとおりとした。

・有効性主要評価項目の個々の事象

・各投与群における CUS 及び PLS による評価での「改善」、「変化なし」及び「悪化」の被験者割合

安全性の評価項目：

安全性に関する主要評価項目は、無作為割り付けから 12 週間以内の臨床的に問題となる出血事象（「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」）とした。

安全性に関する副次的評価項目は以下のとおりとした。

・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

・その他の有害事象

薬物動態の評価項目：

薬物動態（PK）及び薬力学的（PD）評価については、別途報告した。

症例数：

計画時：520 例

症例数の設定根拠 リバーロキサバンの低用量群と高用量群の間の悪化率の絶対差 20%を、80%の検出力（両側検定における第 1 種の過誤の確率 5%）で検出するために、各群 120 例の症例が必要と考えられた。転帰データの欠落などによる解析除外を考慮し、各群 130 例の組み入れ症例数を設定した。 解析時：543 例（組み入れ症例） 安全性解析対象例：542 例 intention-to-treat（ITT）解析対象集団：487 例 per protocol（PP）解析対象集団：449 例
解析方法： 解析対象集団 安全性解析対象集団は、無作為割り付けが行われ、治験薬が 1 回以上投与された被験者で構成された。 ITT 解析対象集団は、（1）安全性解析対象例である、（2）割り付け前のベースライン時に DVT が確認されている、（3）有効性主要評価項目が評価可能である、の（1）～（3）をすべて満たす被験者とした。 PP 解析対象集団は、ITT 解析対象例で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とした。 なお、プロトコールで規定した Day84 の許容範囲は Day 84～Day 91 であったが、盲検下評価にて Day 70～Day 98 に変更した。 有効性 すべての有効性解析は、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により評価した。各リバーロキサバン投与群と対照である（LMW）ヘパリン/VKA 投与群の対比較には、Fisher の直接確率検定を使用した。ベースライン時の共変量が有効性の主要評価項目に与えた影響は、治療効果の補正オッズ比及び 95%信頼区間を算出することにより分析した。 安全性 安全性解析は安全性解析対象集団において実施した。安全性に関する主要評価項目の群間比較には、有効性の主要解析と同様の方法を使用した。 中間解析 該当せず。

2.7.6.13.2 成績

2.7.6.13.2.1 被験者の内訳

13 ヵ国の 79 施設で 543 例が組み入れられ、543 例が無作為に割り付けられた。試験への最初の被験者の組み入れ日は 2004 年 12 月 24 日、試験における最終来院日は 2005 年 12 月 7 日であった。

543 例の無作為割り付け症例のうち、542 例にリバーロキサバン又は（LMW）ヘパリン/VKA のいずれかが投与された。1 例はリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与群に割り付けられたが、治験薬投与を 1 回も受けなかった。

治験薬を投与された 542 例のうち 480 例（89%）が全治験薬投与期間を完了した。すべての無作為割り付け症例について、早期中止例の数及び理由を表 2.7.6.13-1に要約して示す。

表 2.7.6.13-1　治験薬投与期間中の早期中止理由[a]

	リバーロキサバン 20mg od (N＝136) n（%）	リバーロキサバン 30mg od (N＝134) n（%）	リバーロキサバン 40mg od (N＝136) n（%）	(LMW) ヘパリン /VKA (N＝137) n（%）
早期中止例	17（13）	19（14）	12（ 9）	15（11）
有害事象	9（ 7）	7（ 5）	5（ 4）	5（ 4）
同意撤回	2（ 1）	2（ 1）	2（ 1）	3（ 2）
死亡	2（ 1）	6（ 4）	1（ 1）	4（ 3）
治療効果不十分	1（ 1）	1（ 1）	2（ 1）	2（ 1）
治験責任医師の判断（治験実施計画書の規定によるものではない）	2（ 1）	1（ 1）	1（ 1）	0（ 0）
追跡不能	0（ 0）	0（ 0）	0（ 0）	1（ 1）
治験薬投与へのコンプライアンス不十分	1（ 1）	1（ 1）	1（ 1）	0（ 0）
治験実施計画書からの逸脱	0（ 0）	1（ 1）	0（ 0）	0（ 0）

od：1 日 1 回、（LMW）ヘパリン：未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリン、VKA：ビタミン K 拮抗薬

a：治験責任医師の判断による早期中止の主な理由であるため、有害事象による早期中止例の数は有害事象を発現し、その措置として「治験薬の早期中止」が記録された被験者の数と一致しない可能性がある。この表では、「試験終了」以前に治験薬投与を中止した被験者を「早期中止例」としている。

引用元：5.3.5.1.45（MRR-00223）の Table 14.1/2

2.7.6.13.2.2　　症例の取扱い及び解析対象集団

安全性解析、ITT 解析及び PP 解析対象集団の被験者数、並びに除外理由を表 2.7.6.13-2に示す。

表 2.7.6.13-2 解析対象の内訳及び解析からの主な除外理由[a]

	リバーロキサバン 20mg od (N=136) n (%)	リバーロキサバン 30mg od (N=134) n (%)	リバーロキサバン 40mg od (N=136) N (%)	(LMW) ヘパリン/VKA (N=137) n (%)
無作為割り付け例	136	134	136	137
安全性解析対象例	135 (99.3)	134 (100.0)	136 (100.0)	137 (100.0)
ITT 解析対象例	123 (90.4)	119 (88.8)	126 (92.6)	119 (86.9)
PP 解析対象例	115 (84.6)	112 (83.6)	121 (89.0)	101 (73.7)
安全性解析除外例	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与なし	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ITT 解析除外例	13 (9.6)	15 (11.2)	10 (7.4)	18 (13.1)
ベースライン時又は Day 84 の CUS データがない又は評価不能	6 (4.4)	10 (7.5)	8 (5.9)	10 (7.3)
ベースライン時又は Day 84 の PLS データがない又は評価不能	1 (0.7)	3 (2.2)	2 (1.5)	3 (2.2)
Day 84 の CUS が期限内に実施されず	4 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.5)
Day 84 の PLS が期限内に実施されず	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
ベースライン時の PLS が無作為割り付けの前後 3 日以内に実施されず	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
治験薬の投与なし	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PP 解析除外例	21 (15.4)	22 (16.4)	15 (11.0)	36 (26.3)
ベースライン時又は Day 84 の CUS データがない又は評価不能	6 (4.4)	10 (7.5)	8 (5.9)	10 (7.3)
CUS が治験薬投与中止後 10 日以内に実施されず	4 (2.9)	2 (1.5)	3 (2.2)	6 (4.4)
ベースライン時又は Day 84 の PLS データがない又は評価不能	1 (0.7)	3 (2.2)	2 (1.5)	3 (2.2)
INR の不正管理	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (6.6)
コンプライアンス不十分	3 (2.2)	3 (2.2)	1 (0.7)	0 (0.0)
Day 84 の CUS が期限内に実施されず	4 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.5)
Day 84 の PLS が期限内に実施されず	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
禁止されている抗凝固剤の投与	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
ベースライン時の PLS が無作為割り付けの前後 3 日以内に実施されず	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
ヘパリン投与期間が 4 日未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
治験薬の投与なし	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
期限外の臨床事象発現	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の誤投与	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

od：1 日 1 回、（LMW）ヘパリン：未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリン、VKA：ビタミン K 拮抗薬、PP:per protocol、intention-to-treat、CUS：圧迫超音波検査、PLS：肺血流シンチグラフィ

a：解析からの除外理由は複数可である。

引用元：5.3.5.1.45（MRR-00223）の Table 14.1/4.1

2.7.6.13.2.3 被験者背景

安全性解析対象集団及び PP 解析対象集団の人口統計学的特性をそれぞれ表 2.7.6.13-3及び表 2.7.6.13-4に要約して示す。

安全性解析対象集団の年齢範囲は 18～94 歳、体重範囲は 37～154kg、身長範囲は 147～206cm、BMI 範囲は 14.8～52.7kg/m^2であった。93.5%が白人であり、51.1%が男性であった。

表 2.7.6.13-3　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）[a]

		リバーロキサバン 20mg od (N＝135)	リバーロキサバン 30mg od (N＝134)	リバーロキサバン 40mg od (N＝136)	(LMW) ヘパリン /VKA (N＝137)
性別（%）	男性	64 (47)	69 (51)	71 (52)	73 (53)
	女性	71 (53)	65 (49)	65 (48)	64 (47)
人種（%）	白人	128 (95)	126 (94)	126 (93)	127 (93)
	黒人	7 (5)	6 (4)	7 (5)	9 (7)
	アジア人	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	アメリカン・インディアン	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	ヒスパニック系	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	分類不能	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
年齢（歳）	平均±SD	57.9±16.6	57.2±17.6	59.5±16.7	57.2±17.8
	範囲	22 ～ 87	18 ～ 89	22 ～ 94	21 ～ 92
体重（kg）	平均±SD	79.6±17.6	80.5±16.7	81.2±18.0	78.8±16.2
	範囲	45 ～ 140	40 ～ 140	37 ～ 154	41 ～ 134
身長（cm）	平均±SD	169.9±10.7	171.2± 9.5	170.9±10.2	171.4±11.2
	範囲	147 ～ 198	147 ～ 197	147 ～ 206	150 ～ 198
BMI (kg/m^2)	平均±SD	27.6± 5.5	27.4± 5.0	27.7± 5.1	26.8± 4.6
	範囲	16.0 ～ 46.7	17.8 ～ 52.7	14.8 ～ 5.0	18.2 ～ 38.9

od：1 日 1 回、(LMW) ヘパリン：未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリン、VKA：ビタミン K 拮抗薬、SD：標準偏差、BMI：体格指数

a：割合はデータ不明の症例数を含めて算出している。

引用元：5.3.5.1.45 (MRR-00223) の Table 14.1/5.3

PP 解析対象集団の年齢範囲は 19～94 歳、体重範囲は 40～154kg、身長範囲は 147～206cm、BMI 範囲は 16.0～52.7kg/m^2であった。95.1%が白人であり、52.3%が男性であった。

表 2.7.6.13-4　人口統計学的特性（PP 解析対象集団）[a]

		リバーロキサバン 20mg od (N＝115)	リバーロキサバン 30mg od (N＝112)	リバーロキサバン 40mg od (N＝121)	(LMW) ヘパリン /VKA (N＝101)
性別（%）	男性	56 (49)	60 (54)	67 (55)	52 (51)
	女性	59 (51)	52 (46)	54 (45)	49 (49)
人種（%）	白人	110 (96)	108 (96)	114 (94)	95 (94)
	黒人	5 (4)	3 (3)	4 (3)	5 (5)
	アジア人	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	アメリカン・インディアン	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	ヒスパニック系	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	分類不能	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
年齢（歳）	平均±SD	57.6±16.9	56.5±17.0	59.3±16.8	57.0±17.3
	範囲	22 ～ 87	19 ～ 87	22 ～ 94	21 ～ 88
体重（kg）	平均±SD	79.4±18.0	81.1±16.8	82.0±18.1	78.9±15.6
	範囲	45 ～ 140	40 ～ 140	45 ～ 154	41 ～ 127
身長（cm）	平均±SD	170.5±10.3	171.4± 9.8	171.2±10.3	171.0±10.8
	範囲	147 ～ 195	147 ～ 197	147 ～ 206	150 ～ 196
BMI (kg/m^2)	平均±SD	27.3± 5.5	27.6± 5.1	27.9± 5.0	27.0± 4.7
	範囲	16.0 ～ 46.7	17.8 ～ 52.7	17.4 ～ 45.0	18.2 ～ 38.9

od：1 日 1 回、（LMW）ヘパリン：未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリン、VKA：ビタミン K 拮抗薬、SD：標準偏差、BMI：体格指数

a：割合はデータ不明の症例数を含めて算出している。

引用元：5.3.5.1.45（MRR-00223）の Table 14.1/5.1

2.7.6.13.2.4　服薬状況

PP 解析対象集団、ITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団における服薬状況を表 2.7.6.13-5、表 2.7.6.13-6及び表 2.7.6.13-7に示した。服薬率はリバーロキサバン錠についてのみ示した。

PP 解析対象集団では、服薬期間はすべての群で平均 84～85 日であった。服薬率はリバーロキサバンが投与された被験者で 82～117%であった。ITT 解析対象集団では、服薬期間はすべての群で平均 82～83 日であった。服薬率はリバーロキサバン群で 12～129%であった。安全性解析対象集団では、服薬期間はすべての群で平均 79～80 日であった。服薬率が 80～120%の被験者の割合はリバーロキサバンが投与された被験者で 95～98%であった。

投与後 2 週から 13 週において PT-INR 値が 2～3 であったものは、（LMW）ヘパリン/VKA が投与された被験者の 46～62%であった。PT-INR 値が＜2 あるいは＞3 であった被験者の割合は各測定時期でおおよそ同じであった。

表 2.7.6.13-5　服薬期間及び服薬率（PP 解析対象集団）[a]

		リバーロキサバン 20mg od (N＝115)	リバーロキサバン 30mg od (N＝112)	リバーロキサバン 40mg od (N＝121)	(LMW) ヘパリン /VKA (N＝101)
服薬期間（日）					
	平均±SD	84.1±12.2	83.7±13.5	84.6±10.6	84.8±5.3
	範囲	2 ～ 96	3 ～ 95	4～ 96	43 ～ 96
服薬率（%）					
	平均±SD	99.2±3.4	99.3±4.0	99.3±3.1	N/A
	範囲	88.1 ～ 112.5	82.0 ～ 114.5	87.9 ～ 117.3	
服薬率 80～120%の被験者の割合（%）		100	100	100	N/A

od：1 日 1 回、（LMW）ヘパリン：未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリン、VKA：ビタミン K 拮抗薬、SD：標準偏差、N/A：該当せず

a：リバーロキサバン錠の服薬のみを示した。服薬期間の算出には割り付け前の服薬は含めない。

引用元：5.3.5.1.45（MRR-00223）の Table 14.2/1.1.1、Table 14.2/1.3.1

表 2.7.6.13-6　服薬期間及び服薬率（ITT 解析対象集団）[a]

		リバーロキサバン 20mg od (N＝123)	リバーロキサバン 30mg od (N＝119)	リバーロキサバン 40mg od (N＝126)	(LMW) ヘパリン /VKA (N＝119)
服薬期間（日）					
	平均±SD	82.3±15.8	82.1±16.4	82.8±15.5	83.1±11.3
	範囲	2 ～ 96	3 ～ 95	4 ～ 96	3 ～ 96
服薬率（%）					
	平均±SD	98.6±5.2	98.9±8.8	98.6±8.4	N/A
	範囲	70.8 ～ 112.5	19.6 ～ 129.2	11.8 ～ 117.3	
服薬率 80～120%の被験者の割合（%）		97.6	96.6	99.2	N/A

od：1 日 1 回、（LMW）ヘパリン：未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリン、VKA：ビタミン K 拮抗薬、SD：標準偏差、N/A：該当せず

a：リバーロキサバン錠の服薬のみを示した。服薬期間の算出には割り付け前の服薬は含めない。

引用元：5.3.5.1.45（MRR-00223）の Table 14.2/1.1.2、Table 14.2/1.3.2

表 2.7.6.13-7　服薬期間及び服薬率（安全性解析対象集団）[a]

	リバーロキサバン 20mg od (N＝135)	リバーロキサバン 30mg od (N＝134)	リバーロキサバン 40mg od (N＝136)	(LMW) ヘパリン /VKA (N＝137)
服薬期間（日）				
平均±SD	79.5±19.9	78.5±20.9	79.3±21.5	80.3±17.5
範囲	2 ～ 96	3 ～ 95	1 ～ 96	3 ～ 102
服薬率（%）				
平均±SD	98.7±5.1	98.1±11.5	98.1±9.6	N/A
範囲	70.8 ～ 112.5	9.5 ～ 129.2	11.8 ～ 117.3	
服薬率 80～120%の被験者	132 (97.8%)	127 (94.8%)	131 (96.3%)	N/A

od：1 日 1 回、(LMW) ヘパリン：未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリン、VKA：ビタミン K 拮抗薬、SD：標準偏差、N/A：該当せず

a：リバーロキサバン錠の服薬のみを示した。服薬期間の算出には割り付け前の服薬は含めない。

引用元：5.3.5.1.45 (MRR-00223) の Table 14.2/1.1.3、Table 14.2/1.3.3

2.7.6.13.2.5　有効性の結果

PP 解析対象集団における有効性主要評価項目（12 週後の症候性再発性 DVT、症候性 PE、VTE 関連死亡、又はベースライン時と 12 週後の CUS 及び PLS で評価される「血栓像の悪化」の複合エンドポイント）の成績を表 2.7.6.13-8に示す。「悪化」はリバーロキサバンの各投与群で 5～7%、(LMW) ヘパリン/VKA 投与群で 10%に認められた。一方、「改善」はリバーロキサバンの各投与群で 74～83%、(LMW) ヘパリン/VKA 投与群で 68%に認められた。

表 2.7.6.13-8　症候性 VTE イベント、CUS 及び PLS 評価による治療効果判定に基づく総合的効果（PP 解析対象集団）[a,b]

効果判定	リバーロキサバン 20mg od (N＝115) n (%)	リバーロキサバン 30mg od (N＝112) n (%)	リバーロキサバン 40mg od (N＝121) n (%)	(LMW) ヘパリン /VKA (N＝101) n (%)
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)

od：1 日 1 回、(LMW) ヘパリン：未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリン、VKA：ビタミン K 拮抗薬、CUS：圧迫超音波検査、PLS：肺血流シンチグラフィ、VTE：静脈血栓塞栓症

a：期間は CUS 及び PLS については Day 70～Day 98、VTE イベントについては Day 98 までで、治験薬投与終了後 10 日以内である。

b：評価は以下の定義により行った：

(1) 改善：CUS 又は PLS において改善が認められ、CUS 及び PLS のいずれにおいても悪化はなく VTE イベントもない。CUS 又は PLS が未実施又は規定期間外である場合、効果判定は「データ不明」とした。

(2) 変化なし：CUS 又は PLS において変化が認められず、CUS 及び PLS のいずれにおいても悪化はなく VTE イベントもない。CUS 又は PLS が未実施又は規定期間外である場合、効果判定は「データ不明」とした。

(3) 悪化：CUS 又は PLS における悪化、あるいは VTE イベントが認められる。

引用元：5.3.5.1.45 (MRR-00223) の Table 14.2/3.1.1

有効性主要評価項目におけるリバーロキサバンの用量-反応関係についての傾向性検定の結果、用量-反応の傾向は検出されなかった（PP 解析対象集団、p＝0.86）。また、リバーロキサバンの各用量投与群と（LMW）ヘパリン/VKA 投与群の間で行った対比較の結果を表 2.7.6.13-9に示す（PP 解析対象集団）。悪化例の割合はすべてのリバーロキサバンの投与群で（LMW）ヘパリン/VKA 投与群よりも低かったが、いずれにおいても統計的に有意な差は認められなかった。

主な副次的評価項目である「VTE イベント及び死亡の発現頻度」、「CUS 評価による治療効果判定」、「PLS 評価による治療効果判定」の成績をそれぞれ表 2.7.6.13-10、表 2.7.6.13-11、表 2.7.6.13-12に示す（PP 解析対象集団）。再発性の VTE イベント及び死亡の発現頻度は、リバーロキサバン投与群で 1.7～3.6%と（LMW）ヘパリン/VKA 群の 6.9%より低かった。いずれの成績も主要評価項目の結果を反映する成績であった。

ITT 解析対象集団における成績も PP 解析対象集団における成績と同様であった。

DVT の治療におけるリバーロキサバン 20～40mg 1 日 1 回投与は、（LMW）ヘパリン/VKA による標準治療と比べて同様に有効であり、本適応症におけるリバーロキサバンの有効性を支持するものであった。

表 2.7.6.13-9　有効性主要評価項目に関する信頼区間及び（LMW）ヘパリン/VKA 投与群との対比較（PP 解析対象集団）[a]

	リバーロキサバン 20mg od (N＝115)	リバーロキサバン 30mg od (N＝112)	リバーロキサバン 40mg od (N＝121)	(LMW) ヘパリン /VKA (N＝101)
悪化例の割合（%）				
点推定値	6.1	5.4	6.6	9.9
95%信頼区間	(2.5 ～ 12.1)	(2.0 ～ 11.3)	(2.9 ～ 12.6)	(4.9 ～ 17.5)
（LMW）ヘパリン/VKA との差				
点推定値（%）	-3.8	-4.5	-3.3	N/A
95%信頼区間（%）	(-11.1 ～ 3.5)	(-11.7 ～ 2.6)	(-10.6 ～ 4.0)	N/A
p 値	0.322	0.298	0.461	N/A

od：1 日 1 回、（LMW）ヘパリン：未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリン、VKA：ビタミン K 拮抗薬、N/A：該当せず

a：両側 95%信頼区間を記載している。

引用元：5.3.5.1.45（MRR-00223）の Table 14.2/5.3.1

表 2.7.6.13-10 無作為割り付けから 98 日後まで及びフォローアップ期間中に発現した症候性 VTE イベント及び死亡の発現頻度（PP 解析対象集団）[a,b,c,d]

評価項目	リバーロキサバン 20mg od (N＝115) n (%)	リバーロキサバン 30mg od (N＝112) n (%)	リバーロキサバン 40mg od (N＝121) n (%)	(LMW) ヘパリン /VKA (N＝101) n (%)
全事象	4 (3.5)	6 (5.4)	2 (1.7)	7 (6.9)
再発性 DVT、PE、又は死因を問わない死亡	3 (2.6)	4 (3.6)	2 (1.7)	7 (6.9)
死亡（死因を問わない）	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.8)	1 (1.0)
PE、非致死的	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)
DVT	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.8)	7 (6.9)
再発性 DVT、PE、又は VTE による死亡[e]	3 (2.6)	4 (3.6)	2 (1.7)	7 (6.9)
死亡（VTE による）	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (0.8)	0 (0.0)
PE、非致死的	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)
DVT	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.8)	7 (6.9)
再発性 VTE（DVT 又は PE）	3 (2.6)	2 (1.8)	1 (0.8)	7 (6.9)
PE	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)
DVT	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.8)	7 (6.9)
再発性 DVT	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.8)	7 (6.9)
DVT、近位	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.8)	6 (5.9)
DVT、遠位	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.0)
再発性 PE	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)
PE、非致死的	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)
30 日間のフォローアップ期間中の再発性 DVT、PE、又は VTE による死亡	1 (0.9)	4 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡（VTE による）	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
PE、非致死的	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
DVT	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
30 日間のフォローアップ期間中の再発性 DVT 又は PE	1 (0.9)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
PE	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
DVT	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

od：1 日 1 回、（LMW）ヘパリン：未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリン、VKA：ビタミン K 拮抗薬、DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症、VTE：静脈血栓塞栓症

a：発現頻度＝治験薬投与開始後に事象が報告された被験者数／当該投与群の被験者数。

b：PP 解析対象集団では、治験薬投与終了後 10 日以内に発現した事象のみが含まれている。

c：フォローアップ期間中の解析を除き、治験薬投与開始から 98 日後までに発現した事象のみが含まれている。

d：フォローアップ期間中の事象：治験薬投与終了の 1 日後から 30 日後までに発現した事象が含まれている。

e：主要有効性解析に使用した。

引用元：5.3.5.1.45（MRR-00223）の Table 14.2/4.1.1

表 2.7.6.13-11　CUS 評価による治療効果判定（PP 解析対象集団）[a]

効果判定	リバーロキサバン 20mg od (N＝115) n（%）	リバーロキサバン 30mg od (N＝112) n（%）	リバーロキサバン 40mg od (N＝121) n（%）	(LMW) ヘパリン /VKA (N＝101) n（%）
改善	82（71）	79（71）	89（74）	68（67）
変化なし	28（24）	28（25）	28（23）	28（28）
悪化	2（ 2）	1（ 1）	2（ 2）	4（ 4）
規定期間外[a]	3（ 3）	4（ 4）	2（ 2）	1（ 1）

od：1 日 1 回、（LMW）ヘパリン：未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリン、VKA：ビタミン K 拮抗薬、CUS：圧迫超音波検査

a：評価が、無作為割り付けから 70 日～98 日後に実施されなかった、あるいは治験薬投与終了後 10 日より後に評価された場合。

引用元：5.3.5.1.45（MRR-00223）の Table 14.2/2.1.1

表 2.7.6.13-12　PLS 評価による治療効果判定（PP 解析対象集団）[a]

効果判定	リバーロキサバン 20mg od (N＝115) n（%）	リバーロキサバン 30mg od (N＝112) n（%）	リバーロキサバン 40mg od (N＝121) n（%）	(LMW) ヘパリン /VKA (N＝101) n（%）
未実施	0（ 0）	0（ 0）	0（ 0）	1（ 1）
規定期間外[a]	3（ 3）	4（ 4）	2（ 2）	2（ 2）
正常（ベースライン及びベースライン以降）	37（32）	22（20）	31（26）	30（30）
改善	37（32）	54（48）	31（26）	29（29）
変化なし	36（31）	31（28）	53（44）	36（36）
悪化	2（ 2）	1（ 1）	4（ 3）	3（ 3）

od：1 日 1 回、（LMW）ヘパリン：未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリン、VKA：ビタミン K 拮抗薬、PLS：肺血流シンチグラフィ、PP：per protocol

a：評価が、無作為割り付けから 70 日～98 日後に実施されなかった、あるいは治験薬投与終了後 10 日より後に評価された場合。

引用元：5.3.5.1.45（MRR-00223）の Table 14.2/2.2.1

2.7.6.13.2.6　安全性の結果

有害事象（AE）の要約を表 2.7.6.13-13に示す。すべての有害事象の発現頻度は（LMW）ヘパリン/VKA 投与群での 58.4%からリバーロキサバン 30mg 1 日 1 回投与群での 69.4%の範囲であった。

表 2.7.6.13-13　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

有害事象の種類	リバーロキサバン 20mg od (N＝135) n（%）	リバーロキサバン 30mg od (N＝134) n（%）	リバーロキサバン 40mg od (N＝136) n（%）	(LMW) ヘパリン/VKA (N＝137) n（%）
全 AE	93（68.9）	93（69.4）	91（66.9）	80（58.4）
TEAE	89（65.9）	90（67.2）	83（61.0）	76（55.5）
治験薬との因果関係が否定できない TEAE	37（27.4）	37（27.6）	33（24.3）	35（25.5）
治験薬投与中止に至った AE	9（ 6.7）	8（ 6.0）	7（ 5.1）	6（ 4.4）
重篤な全 AE	22（16.3）	23（17.2）	19（14.0）	23（16.8）
重篤な TEAE	19（14.1）	18（13.4）	14（10.3）	21（15.3）
治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE	5（ 3.7）	3（ 2.2）	1（ 0.7）	2（ 1.5）
入院（入院期間の延長）に至った AE	19（14.1）	19（14.2）	13（ 9.6）	21（15.3）
死亡	4（ 3.0）	9（ 6.7）	4（ 2.9）	5（ 3.6）

od：1 日 1 回、（LMW）ヘパリン：未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリン、VKA：ビタミン K 拮抗薬、AE：有害事象、TEAE：治験薬投与下、すなわち治験薬最終投与後 2 日以内に発現した有害事象

引用元：5.3.5.1.45（MRR-00223）の Table 14.3.1/1.2、Table 14.3.1/1.3、Table 14.3.1/3、Table 14.3.1/4、Table 14.3.1/7、Table 14.3.1/8、Table 14.3.1/10.1、Table 14.3.1/10.2、Table 14.3.2/1

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）、及び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有害事象の発現頻度を、それぞれ表 2.7.6.13-14、表 2.7.6.13-15に示す。治験薬投与下で発現した全有害事象の発現頻度は、55%〔（LMW）ヘパリン/VKA 投与群〕から 67%（リバーロキサバン 30mg 1 日 1 回投与群）の範囲であった。器官別大分類では、胃腸障害（15～18%）、感染症及び寄生虫症（11～18%）、神経系障害（9～13%）、呼吸器・胸郭及び縦隔障害（9～13%）で比較的高頻度であった。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全有害事象の発現頻度は、24%（リバーロキサバン 40mg 1 日 1 回投与群）から 28%（リバーロキサバン 30mg 1 日 1 回投与群）の範囲であった。器官別大分類では、胃腸障害（7～9%）が最も高頻度であったが、リバーロキサバン投与群に用量依存性は認められなかった。

表 2.7.6.13-14　治験薬投与下で発現した有害事象の発現頻度（いずれかの投与群において発現頻度≧5%、安全性解析対象集団）[a,b]

MedDRA 器官別大分類/基本語	リバーロキサバン 20mg od (N＝135) n (%)	リバーロキサバン 30mg od (N＝134) n (%)	リバーロキサバン 40mg od (N＝136) n (%)	(LMW) ヘパリン /VKA (N＝137) n (%)
全有害事象	89 (66)	90 (67)	83 (61)	76 (55)
胃腸障害	20 (15)	21 (16)	22 (16)	25 (18)
下痢	3 (2)	7 (5)	1 (<1)	5 (4)
悪心	2 (1)	5 (4)	8 (6)	3 (2)
全身障害および投与局所様態	12 (9)	19 (14)	12 (9)	16 (12)
末梢性浮腫	2 (1)	7 (5)	5 (4)	1 (<1)
感染症および寄生虫症	17 (13)	21 (16)	24 (18)	15 (11)
傷害、中毒および処置合併症	13 (10)	10 (7)	13 (10)	11 (8)
臨床検査	13 (10)	14 (10)	11 (8)	10 (7)
筋骨格系および結合組織障害	15 (11)	17 (13)	11 (8)	9 (7)
四肢痛	8 (6)	6 (4)	5 (4)	4 (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）	7 (5)	6 (4)	4 (3)	8 (6)
神経系障害	18 (13)	16 (12)	14 (10)	13 (9)
頭痛	9 (7)	12 (9)	4 (3)	7 (5)
精神障害	3 (2)	7 (5)	4 (3)	2 (1)
腎および尿路障害	5 (4)	2 (1)	11 (8)	6 (4)
生殖系および乳房障害	8 (6)	10 (7)	7 (5)	3 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (10)	12 (9)	18 (13)	17 (12)
鼻出血	5 (4)	7 (5)	9 (7)	5 (4)
皮膚および皮下組織障害	12 (9)	7 (5)	10 (7)	7 (5)
血管障害	12 (9)	10 (7)	11 (8)	17 (12)
血腫	7 (5)	2 (1)	3 (2)	6 (4)

od：1 日 1 回、（LMW）ヘパリン：未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリン、VKA：ビタミン K 拮抗薬、

MedDRA：ICH 国際医薬用語集

MedDRA version 8.1

a：治験薬投与下、すなわち治験薬最終投与後 2 日以内に発現した有害事象のみが含まれている。

b：発現頻度；治験薬投与開始後に事象が報告された被験者数/当該投与群の被験者数。

引用元：5.3.5.1.45（MRR-00223）の Table 14.3.1/3

表 2.7.6.13-15　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有害事象の発現頻度（いずれかの投与群において発現頻度≧3%、安全性解析対象集団）[a,b]

MedDRA 器官別大分類／基本語	リバーロキサバン 20mg od (N＝135)	リバーロキサバン 30mg od (N＝134)	リバーロキサバン 40mg od (N＝136)	(LMW) ヘパリン /VKA (N＝137)
全事象	37 (27)	37 (28)	33 (24)	35 (26)
胃腸障害	12 (9)	10 (7)	10 (7)	9 (7)
直腸出血	2 (1)	4 (3)	2 (1)	2 (1)
全身障害および投与局所様態	4 (3)	2 (1)	3 (2)	4 (3)
傷害、中毒および処置合併症	7 (5)	5 (4)	7 (5)	8 (6)
挫傷	6 (4)	5 (4)	5 (4)	5 (4)
臨床検査	6 (4)	7 (5)	4 (3)	1 (<1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1)	5 (4)	0 (0)	0 (0)
神経系障害	6 (4)	6 (4)	4 (3)	2 (1)
頭痛	4 (3)	4 (3)	3 (2)	1 (<1)
腎および尿路障害	1 (<1)	0 (0)	4 (3)	4 (3)
血尿	1 (<1)	0 (0)	3 (2)	4 (3)
生殖系および乳房障害	6 (4)	7 (5)	4 (3)	1 (<1)
月経過多	2 (1)	5 (4)	3 (2)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3)	6 (4)	7 (5)	5 (4)
鼻出血	4 (3)	6 (4)	6 (4)	4 (3)
血管障害	7 (5)	2 (1)	5 (4)	8 (6)
血腫	5 (4)	1 (<1)	2 (1)	6 (4)

od：1 日 1 回、（LMW）ヘパリン：未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリン、VKA：ビタミン K 拮抗薬、

MedDRA：ICH 国際医薬用語集

MedDRA version 8.1

a：治験薬投与下、すなわち治験薬の最終投与後 2 日以内に発現した有害事象のみが含まれている。

b：発現頻度；治験薬投与開始後に事象が報告された被験者数/当該投与群の被験者数。

引用元：5.3.5.1.45（MRR-00223）の Table 14.3.1/4

出血事象の発現頻度を表 2.7.6.13-16に示す。すべての出血事象の発現頻度は、リバーロキサバン投与群で 21.3～23.0%、（LMW）ヘパリン/VKA 投与群で 27.7%、「重大な出血事象」の発現頻度は、リバーロキサバン投与群で 0.0～1.5%、（LMW）ヘパリン/VKA 投与群で 1.5%であった。いずれの出血についてもリバーロキサバン投与群に明らかな用量依存性は認められなかった。

表 2.7.6.13-16　治験薬投与下で発現した全出血事象の発現頻度（安全性解析対象集団）[a]

評価項目	リバーロキサバン 20mg od (N＝135) n（%）	リバーロキサバン 30mg od (N＝134) n（%）	リバーロキサバン 40mg od (N＝136) n（%）	(LMW) ヘパリン /VKA (N＝137) n（%）
全出血事象	31 (23.0)	29 (21.6)	29 (21.3)	38 (27.7)
重大な出血事象	1 (0.7)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (1.5)
致死的出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
重要な臓器からの出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
頭蓋内	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
直腸内	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
2g/dL 以上のヘモグロビン減少を伴う臨床的に問題となる出血	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
2 単位以上の輸血に至った臨床的に問題となる出血	1 (0.7)	2 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
重大ではない出血事象	30 (22.2)	27 (20.1)	29 (21.3)	36 (26.3)
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	7 (5.2)	6 (4.5)	3 (2.2)	10 (7.3)
過剰な創部血腫	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
鼻出血（＞5 分）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
肉眼的血尿[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	4 (2.9)
直腸出血	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
＞100cm^{2}の予想されなかった皮膚血腫	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.5)
再発性鼻出血（＞5 分）	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
膣出血	3 (2.2)	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精液潜血	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷後の関節内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
軽微な出血事象	25 (18.5)	25 (18.7)	27 (19.9)	28 (20.4)

od：1 日 1 回、（LMW）ヘパリン：未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリン、VKA：ビタミン K 拮抗薬

a：治験薬の最終投与から 3 日以上経過後に発現した出血事象は検討しなかった。

b：処置を伴う場合は特発性又は＞24 時間継続。

引用元：5.3.5.1.45（MRR-00223）の Table 14.3.1/11.1（カテゴリー：すべての出血事象）

「重大な出血事象」及び「重大あるいは重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」に関する（LMW）ヘパリン/VKA 投与群と各リバーロキサバン投与群の対比較結果を、それぞれ表 2.7.6.13-17、表 2.7.6.13-18に示す。「重大な出血事象」に関して、（LMW）ヘパリン/VKA 投与群と各リバーロキサバン投与群における発現頻度の違いは統計的に有意ではなかった。「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については、（LMW）ヘパリン/VKA 投与群とリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与群あるいは 30mg 1 日 1 回投与群での発現頻度の差は統計的に有意ではなかったが、40mg 1 日 1 回投与群では（LMW）ヘパリン/VKA 投与群に比べて有意に低かった（p＝0.030）。

表 2.7.6.13-17　「重大な出血事象」に関する（LMW）ヘパリン/VKA 投与群との対比較（安全性解析対象集団）[a]

	リバーロキサバン 20mg od (N＝135)	リバーロキサバン 30mg od (N＝134)	リバーロキサバン 40mg od (N＝136)	(LMW) ヘパリン /VKA (N＝137)
発現頻度（%）				
点推定値	0.7	1.5	0.0	1.5
95%信頼区間	(0.0 ～ 4.1)	(0.2 ～ 5.3)	(0.0 ～ 2.7)	(0.2 ～ 5.2)
(LMW) ヘパリン/VKA との差				
点推定値（%）	-0.7	0.0	-1.5	N/A
95%信頼区間（%）	(-3.2 ～ 1.8)	(-2.8 ～ 2.9)	(-3.5 ～ 0.5)	N/A
p 値	1.000	1.000	0.498	N/A

od：1 日 1 回、(LMW) ヘパリン：未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリン、VKA：ビタミン K 拮抗薬、N/A：該当せず

a：治験薬最終投与後 2 日以内に発現した「重大な出血事象」のみを検討した。

引用元：5.3.5.1.45 (MRR-00223) の Table 14.3.1/12.1.1

表 2.7.6.13-18　「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リバーロキサバン投与群と（LMW）ヘパリン/VKA 投与群の対比較（安全性解析対象集団）[a]

	リバーロキサバン 20mg od (N＝135)	リバーロキサバン 30mg od (N＝134)	リバーロキサバン 40mg od (N＝136)	(LMW) ヘパリン /VKA (N＝137)
発現頻度（%）				
点推定値	5.9	6.0	2.2	8.8
95%信頼区間	(2.6 ～ 11.3)	(2.6 ～ 11.4)	(0.5 ～ 6.3)	(4.6 ～ 14.8)
(LMW) ヘパリン/VKA との差				
点推定値（%）	-2.8	-2.8	-6.6	N/A
95%信頼区間（%）	(-9.0 ～ 3.4)	(-9.0 ～ 3.4)	(-11.9 ～ -1.2)	N/A
p 値	0.487	0.487	0.030	N/A

od：1 日 1 回、(LMW) ヘパリン：未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリン、VKA：ビタミン K 拮抗薬、N/A：該当せず

a：治験薬最終投与後 2 日以内に発現した「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」のみを検討した。

引用元：5.3.5.1.45 (MRR-00223) の Table 14.3.1/12.2.1

試験期間中、22 例の死亡が認められた（表 2.7.6.13-19）。そのうち 10 例は癌関連による死亡であった。表 2.7.6.13-20に肺塞栓症（PE）あるいは出血による死亡例 5 例を示す。

また、治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.13-21に、治験薬の投与中止に至った有害事象について、同一症例で発現した有害事象を表 2.7.6.13-22に示す。

表 2.7.6.13-19　死亡例一覧

投与群 被験者識別番号	性別	人種	年齢	死亡理由[a]	死亡日（Day）[b]
リバーロキサバン 20mg od					
11528-552003	女性	白人	63	不明	0
11528-553009	男性	白人	78	胃癌	35
11528-503004	女性	白人	76	心筋梗塞	41
11528-253003	男性	白人	74	心肺停止	0
リバーロキサバン 30mg od					
11528-551003	女性	白人	76	下部消化管出血	107
11528-554001	男性	黒人	67	肺塞栓症	61
11528-351010	女性	白人	75	膵臓癌	69
11528-301003	男性	白人	52	不明	49
11528-51002	男性	白人	59	肺転移	3
11528-52009	女性	アジア人	56	膵臓癌の合併症	4
11528-57004	男性	白人	41	交通事故	1
11528-204003	男性	白人	56	結腸癌	1
11528-103003	女性	白人	79	突然死	1
リバーロキサバン 40mg od					
11528-306008	男性	白人	74	肺水腫	40
11528-308001	女性	白人	52	転移性子宮頸癌	16
11528-51011	女性	白人	47	腎細胞癌（腺癌）	19
11528-151003	女性	黒人	51	腎不全	18
対照群					
11528-552008	男性	白人	78	出血性脳卒中	4
11528-312002	男性	白人	86	肺塞栓症；転移性膵臓腫瘍；肝転移	1
11528-51003	男性	白人	61	前立腺癌	1
11528-51007	女性	白人	62	再発性直腸出血	1
11528-59001	男性	白人	75	進行性膀胱癌	0

bid：1 日 2 回、od：1 日 1 回

a：死亡理由は責任医師による症例報告書の記載に基づく。症例報告書に死亡理由の記載がない場合は転帰が死亡の有害事象が記載される。

b：死亡日は治験薬最終投与日から死亡までの日数。

引用元：5.3.5.1.45（MRR-00223）の Table 14.3.2

表 2.7.6.13-20　出血事象又は肺塞栓症による死亡

投与群／被験者識別番号	死因	死亡日	治験薬投与開始からの日数	治験薬投与期間（日）
リバーロキサバン 30mg od				
011528-551003	下部消化管出血	2005年10月15日	110	107
011528-554001	肺塞栓症	2005年 9月27日	84	61
(LMW) ヘパリン/VKA				
011528-552008	出血性卒中	2005年 8月15日	13	4
011528-312002	広範囲肺塞栓症	2005年 8月12日	44	1
011528-51007	直腸出血再発	2005年 2月24日	22	1

od：1日1回、(LMW) ヘパリン：未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリン、VKA：ビタミンK拮抗薬

引用元：5.3.5.1.45 (MRR-00223) の Table 14.3.2/1

表 2.7.6.13-21　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度（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 20mg od (N＝135) n (%)	リバーロキサバン 30mg od (N＝134) n (%)	リバーロキサバン 40mg od (N＝136) n (%)	(LMW) ヘパリン /VKA (N＝137) n (%)
全事象	9 (6.7)	8 (6.0)	7 (5.1)	6 (4.4)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
心臓障害	2 (1.5)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈疾患	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
胃腸出血	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
胸痛	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘパリン誘発性血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬膜下血腫	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
INR 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	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）	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)
癌疼痛	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃癌	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺転移	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
移行上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
脳虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
精神障害	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮出血	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
肺塞栓症	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
紫斑	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	3 (2.2)
大動脈瘤破裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
四肢動脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
頚静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

od：1 日 1 回、（LMW）ヘパリン：未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリン、VKA：ビタミン K 拮抗薬

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、MedDRA version 8.1

引用元：5.3.5.1.45（MRR-00223）の Table 14.3.1/3

表 2.7.6.13-22　治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した症例におけるすべての有害事象（安全性解析対象集団）

投与群	被験者識別番号	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日		重篤	治験薬との因果関係	治験薬投与中止の有無
			投与開始からの相対日数	投与終了からの相対日数			
リバーロキサバン 20mg od	1007	肺塞栓症	2	0	はい	いいえ	はい
	52011	不眠症	4	-6	いいえ	はい	いいえ
		落ち着きのなさ	4	-6	いいえ	はい	はい
		錯感覚	8	-2	いいえ	はい	いいえ
		希発月経	13	3	いいえ	はい	いいえ
		筋痙縮	56	46	いいえ	いいえ	いいえ
	151002	硬膜下血腫	34	0	はい	いいえ	はい
	151024	低カリウム血症	1	-33	いいえ	いいえ	いいえ
		肺気腫	9	-25	いいえ	いいえ	いいえ
		胃腸出血	29	-5	はい	はい	はい
		ヘモグロビン減少	29	-5	はい	はい	はい
	301004	胸痛	19	0	はい	いいえ	はい
	354005	紫斑	35	-1	はい	はい	はい
	455002	冠動脈疾患	81	0	はい	いいえ	はい
	503004	心筋梗塞	4	0	はい	いいえ	はい
	553009	胃癌	26	-3	はい	いいえ	はい
		尿路感染	28	-1	いいえ	いいえ	いいえ
リバーロキサバン 30mg od	52009	貧血	7	-20	いいえ	いいえ	いいえ
		癌疼痛	28	1	はい	いいえ	はい
		吐血	31	4	いいえ	はい	いいえ
	151009	ヘモグロビン減少	9	0	はい	はい	はい
		月経過多	9	0	いいえ	いいえ	いいえ
		輸血反応	10	1	はい	いいえ	いいえ
		発熱	16	7	いいえ	いいえ	いいえ
		リンパ節結核	30	21	いいえ	いいえ	いいえ
		ＨＩＶ検査陽性	43	34	いいえ	いいえ	いいえ
		斑状丘疹状皮疹	82	73	いいえ	いいえ	いいえ
	302009	頚静脈血栓症	47	1	はい	いいえ	はい
		肺非小細胞癌	58	12	はい	いいえ	いいえ
	309004	口腔カンジダ症	16	-20	いいえ	いいえ	いいえ
		胸水	16	-20	はい	いいえ	いいえ
		蕁麻疹	16	-20	いいえ	はい	いいえ
		白血球減少症	20	-16	いいえ	いいえ	いいえ
		好中球減少症	20	-16	いいえ	いいえ	いいえ
		蜂巣炎	31	-5	いいえ	いいえ	いいえ
		末梢性浮腫	31	-5	いいえ	いいえ	いいえ
		胸水	31	-5	はい	いいえ	いいえ
		低カリウム血症	32	-4	いいえ	いいえ	いいえ
		頻脈	35	-1	いいえ	いいえ	いいえ
		肺塞栓症	36	0	はい	いいえ	はい
		頭痛	37	1	いいえ	いいえ	いいえ

表 2.7.6.13-22　治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した症例におけるすべての有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	被験者識別番号	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日		重篤	治験薬との因果関係	治験薬投与中止の有無
			投与開始からの相対日数	投与終了からの相対日数			
リバーロキサバン 30mg od	351010	尿路感染	4	-6	いいえ	いいえ	いいえ
		低カリウム血症	5	-5	いいえ	いいえ	いいえ
		膵癌	7	-3	はい	いいえ	いいえ
		腹痛	8	-2	いいえ	いいえ	いいえ
		心筋梗塞	10	0	はい	いいえ	はい
		注射部位出血	12	2	いいえ	いいえ	いいえ
		穿刺部位出血	15	5	いいえ	いいえ	いいえ
		肺感染	17	7	いいえ	いいえ	いいえ
	354001	膀胱炎			いいえ	いいえ	いいえ
		直腸出血	1	-36	いいえ	はい	いいえ
		直腸出血	22	-15	いいえ	はい	いいえ
		再発直腸癌	31	-6	はい	いいえ	いいえ
		子宮出血	36	-1	はい	はい	はい
	551003	胃腸出血	3	0	はい	はい	はい
		蜂巣炎	26	23	いいえ	いいえ	いいえ
		肝不全	77	74	はい	いいえ	いいえ
		下部消化管出血	99	96	はい	いいえ	いいえ
	554001	四肢動脈血栓症	22	-1	はい	いいえ	はい
		肺塞栓症	74	51	はい	いいえ	いいえ
リバーロキサバン 40mg od	51037	そう痒性皮疹	4	-4	いいえ	はい	はい
		肩部痛	83	75	いいえ	いいえ	いいえ
	52014	腹痛	2	-4	いいえ	はい	はい
		血尿	2	-4	いいえ	はい	はい
		インフルエンザ	67	61	いいえ	いいえ	いいえ
	151003	腎不全	1	-3	はい	いいえ	はい
	154004	肺転移	1	0	はい	いいえ	はい
		移行上皮癌	1	0	はい	いいえ	はい
	252006	胆道新生物	6	-12	はい	いいえ	いいえ
		肝転移	6	-12	はい	いいえ	いいえ
		低カリウム血症	12	-6	いいえ	いいえ	いいえ
		血小板数減少	12	-6	いいえ	はい	いいえ
		脳虚血	18	0	はい	いいえ	はい
	306008	貧血	4	0	いいえ	はい	はい
		肺水腫	4	0	はい	はい	いいえ
		腎不全	4	0	いいえ	はい	はい
	401002	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	13	-2	いいえ	いいえ	いいえ
		ＩＮＲ増加	15	0	いいえ	はい	はい
		ＩＮＲ増加	17	2	いいえ	いいえ	いいえ
		ヘモグロビン減少	85	70	いいえ	いいえ	いいえ
		血小板数増加	85	70	いいえ	いいえ	いいえ

表 2.7.6.13-22　治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した症例におけるすべての有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	被験者識別番号	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日		重篤	治験薬との因果関係	治験薬投与中止の有無
			投与開始からの相対日数	投与終了からの相対日数			
（LMW）ヘパリン/VKA	102005	深部静脈血栓症	12	-72	はい	いいえ	はい
	302008	ヘパリン誘発性血小板減少症	1	-90	はい	はい	はい
		ＩＮＲ増加	24	-67	はい	いいえ	いいえ
	306010	薬物過敏症	5	-38	いいえ	はい	はい
	308002	結腸癌	7	-77	はい	いいえ	いいえ
		結腸ポリープ	7	-77	いいえ	いいえ	いいえ
		血尿	29	-55	いいえ	はい	いいえ
		尿路感染	29	-55	いいえ	いいえ	いいえ
		血尿	44	-40	いいえ	いいえ	いいえ
		表在性血栓性静脈炎	47	-37	いいえ	いいえ	いいえ
		深部静脈血栓症	47	-37	はい	いいえ	はい
		膀胱ポリープ	49	-35	いいえ	いいえ	いいえ
	312002	肝転移	7	-36	はい	いいえ	いいえ
		転移性膵癌	7	-36	はい	いいえ	いいえ
		喀血	18	-25	いいえ	はい	いいえ
		肺塞栓症	18	-25	はい	いいえ	はい
	456001	大動脈瘤破裂	32	0	はい	いいえ	はい

od：1 日 1 回、（LMW）ヘパリン：未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリン、VKA：ビタミン K 拮抗薬

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、MedDRA version 8.1

引用元：5.3.5.1.45（MRR-00223）の Table 14.3.2/2

治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の発現頻度、及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の一覧を、それぞれ表 2.7.6.13-23、表 2.7.6.13-24に示す。重篤な全有害事象の発現頻度はリバーロキサバン投与群で 10～14%であり、用量依存性は認められなかった。（LMW）ヘパリン/VKA 投与群での発現頻度は 15%であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な全有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与群（4%）で最も高く、40mg 1 日 1 回投与群（＜1%）で最も低かった。（LMW）ヘパリン/VKA 投与群では 1%であった。

表 2.7.6.13-23　治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の発現頻度（いずれかの投与群で発現率≧2%、安全性解析対象集団）[a,b]

MedDRA 器官別大分類／基本語	リバーロキサバン 20mg od (N＝135) n (%)	リバーロキサバン 30mg od (N＝134) n (%)	リバーロキサバン 40mg od (N＝136) n (%)	(LMW) ヘパリン /VKA (N＝137) n (%)
全事象	19 (14)	18 (13)	14 (10)	21 (15)
心臓障害	3 (2)	3 (2)	0 (0)	0 (0)
全身障害および投与局所様態	2 (2)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
感染症および寄生虫症	3 (2)	0 (0)	2 (2)	5 (4)
傷害、中毒および処置合併症	3 (2)	4 (3)	1 (1)	3 (2)
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 (2)	6 (4)	3 (2)	5 (4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2)	2 (2)	3 (2)	2 (2)
血管障害	2 (2)	2 (2)	1 (1)	6 (4)
深部静脈血栓症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2)

od：1 日 1 回、(LMW) ヘパリン：未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリン、VKA：ビタミン K 拮抗薬、

MedDRA：ICH 国際医薬用語集

MedDRA version 8.1

a：治験薬投与下、すなわち治験薬最終投与後 2 日以内に発現した有害事象のみが含まれている。

b：発現頻度；治験薬投与開始後に事象が報告された被験者数/当該投与群の被験者数。

引用元：5.3.5.1.45 (MRR-00223) の Table 14.3.1/7

表 2.7.6.13-24 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重篤な有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）[a,b]

MedDRA 器官別大分類/基本語	リバーロキサバン 20mg od (N＝135) n (%)	リバーロキサバン 30mg od (N＝134) n (%)	リバーロキサバン 40mg od (N＝136) n (%)	(LMW) ヘパリン /VKA (N＝137) n (%)
全事象	5 (3.7)	3 (2.2)	1 (0.7)	2 (1.5)
血液およびリンパ系障害	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸出血	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
死亡	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘパリン誘発性血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
肝胆道系障害	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄疸	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
術中出血	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
臨床検査	2 (1.5)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮出血	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紫斑	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
四肢静脈血栓症	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

od：1 日 1 回、（LMW）ヘパリン：未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリン、VKA：ビタミン K 拮抗薬、

MedDRA：ICH 国際医薬用語集

a：治験薬投与下、すなわち治験薬最終投与後 2 日以内に発現した有害事象のみが含まれている。

b：発現頻度；治験薬投与開始後に事象が報告された被験者数/当該投与群の被験者数。

引用元：5.3.5.1.45（MRR-00223）の Table 14.3.1/8

肝機能検査値異常及び血小板減少症の発現頻度を表 2.7.6.13-25に示す。血小板減少症は、リバーロキサバン投与群で 0.0～1.8%、（LMW）ヘパリン/VKA 投与群で 2.7%に認められた。正常範囲上限を超えるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）の異常値の頻度は、リバーロキサバン投与群でそれぞれ 12.0～14.4%、13.3～19.0%であったが、用量依存的な増加は認められなかった。（LMW）ヘパリン/VKA 投与群での頻度は、それぞれ 8.4%、11.2%であった。正常範囲上限の 5 倍を超える AST、ALT の異常値は、リバーロキサバン 30mg 1 日 1 回投与群における ALT の上昇の 1 例以外には、いずれの投与群においても認められなかった。遅発性（3 ヵ月まで）の肝酵素上昇の徴候は検出されなかった。

表 2.7.6.13-25　治験薬投与下で発現した血小板減少症、肝機能検査値異常の発現頻度（安全性解析対象集団）

臨床検査項目	リバーロキサバン 20mg od (N＝135) n（%）	リバーロキサバン 30mg od (N＝134) n（%）	リバーロキサバン 40mg od (N＝136) n（%）	(LMW) ヘパリン /VKA (N＝137) n（%）
血小板				
血小板減少症[a]	0/115 (0.0)	2/111 (1.8)	2/112 (1.8)	3/111 (2.7)
AST＞3×ULN/ ビリルビン＞2×ULN	0/127 (0.0)	0/123 (0.0)	0/125 (0.0)	0/119 (0.0)
SGPT/ALT＞3×ULN/ ビリルビン＞2×ULN	0/127 (0.0)	0/123 (0.0)	0/125 (0.0)	0/119 (0.0)
AST				
＞1×ULN	18/125 (14.4)	14/117 (12.0)	14/116 (12.1)	9/107 (8.4)
＞3×ULN	0/127 (0.0)	2/124 (1.6)	1/125 (0.8)	1/118 (0.8)
＞5×ULN	0/127 (0.0)	0/125 (0.0)	0/126 (0.0)	0/119 (0.0)
＞8×ULN	0/127 (0.0)	0/125 (0.0)	0/126 (0.0)	0/119 (0.0)
＞10×ULN	0/127 (0.0)	0/125 (0.0)	0/126 (0.0)	0/119 (0.0)
ALT				
＞1×ULN	23/121 (19.0)	17/115 (14.8)	15/113 (13.3)	12/107 (11.2)
＞3×ULN	4/129 (3.1)	1/125 (0.8)	1/126 (0.8)	2/118 (1.7)
＞5×ULN	0/129 (0.0)	1/125 (0.8)	0/127 (0.0)	0/119 (0.0)
＞8×ULN	0/129 (0.0)	0/125 (0.0)	0/127 (0.0)	0/119 (0.0)
＞10×ULN	0/129 (0.0)	0/125 (0.0)	0/127 (0.0)	0/119 (0.0)

od：1 日 1 回、（LMW）ヘパリン：未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリン、VKA：ビタミン K 拮抗薬、

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ、ULN：正常範囲上限

a：血小板＜100,000/mm^3 又はベースライン値の＜50%

引用元：5.3.5.1.45（MRR-00223）の Table 14.3.5/3.4

VTE イベントと出血事象から評価した総合有用性評価指標の結果を表 2.7.6.13-26、表 2.7.6.13-27に示す。表 2.7.6.13-26には VTE イベント、CUS 及び PLS 評価による「悪化」、「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、表 2.7.6.13-27には VTE イベントと「重大な出血事象」の複合エンドポイントの発現頻度を示す。対象集団は ITT 解析対象集団、あるいは「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」を発現した被験者とした。いずれの解析においても、複合エンドポイントの発現頻度はリバーロキサバン 40mg 1 日 1 回投与群で最も低く（それぞれ、8.7%、1.6%）、（LMW）ヘパリン/VKA 投与群で最も高かった（それぞれ、16.4%、8.3%）。

表 2.7.6.13-26　「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」、VTE イベント、CUS 所見悪化又は PLS 所見悪化の複合エンドポイントの発現頻度（総合有用性評価指標の解析対象集団[a]）

	リバーロキサバン 20mg od (N＝126) n（%）	リバーロキサバン 30mg od (N＝120) n（%）	リバーロキサバン 40mg od (N＝126) n（%）	(LMW) ヘパリン /VKA (N＝122) n（%）
複合エンドポイントの発現頻度	17（13.5）	15（12.5）	11（ 8.7）	20（16.4）

od：1 日 1 回、(LMW) ヘパリン：未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリン、VKA：ビタミン K 拮抗薬

a：総合有用性評価指標の解析対象集団；ITT 解析対象集団に含まれる被験者、あるいは「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」を発現した被験者のいずれか。

引用元：5.3.5.1.45 (MRR-00223) の Table 14.3.1/17.1.2

表 2.7.6.13-27　「重大な出血事象」又は VTE イベントの複合エンドポイントの発現頻度（総合有用性評価指標の解析対象集団[a]）

	リバーロキサバン 20mg od (N＝124) n（%）	リバーロキサバン 30mg od (N＝120) n（%）	リバーロキサバン 40mg od (N＝126) n（%）	(LMW) ヘパリン /VKA (N＝121) n（%）
複合エンドポイントの発現頻度	4（3.2）	7（5.8）	2（1.6）	10（8.3）

od：1 日 1 回、(LMW) ヘパリン：未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリン、VKA：ビタミン K 拮抗薬

a：総合有用性評価指標の解析対象集団；ITT 解析対象集団に含まれる被験者、あるいは「重大な出血事象」を発現した被験者のいずれか。

引用元：5.3.5.1.45 (MRR-00223) の Table 14.3.1/17.1.3

2.7.6.13.2.7　薬物動態の結果

薬物動態（PK）及び薬力学的（PD）評価については、別途報告した。

2.7.6.13.3　結論

有効性の主要評価項目について用量 - 反応関係は示されなかった。本試験結果は、急性症候性 DVT の治療におけるリバーロキサバンの有効性を裏付けるものである。症候性 VTE、圧迫超音波検査所見における悪化、肺血流シンチグラフィ所見における悪化、及び「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」）の複合エンドポイントで定義した総合有用性評価指標の発現頻度は、全般的に（LMW）ヘパリン/VKA 投与群よりもリバーロキサバン投与群で低く、リバーロキサバン 40mg 1 日 1 回投与群で最も優れていた。