2.5　臨床に関する概括評価の目次

略語一覧 2

用語の定義一覧 5

2.5.1　製品開発の根拠 7
2.5.1.1　科学的背景 7
2.5.1.2　リバーロキサバンの開発状況 11
2.5.1.3　臨床開発計画 12
2.5.1.4　規制当局との協議 17

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 19

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 20
2.5.3.1　母集団薬物動態及び薬力学シミュレーションに基づく日本人及び外国人 ACS 患者における曝露量及び薬力学パラメータの推定 20

2.5.4　有効性の概括評価 21
2.5.4.1　第Ⅲ相試験（試験 17454）の試験デザインの設定根拠 21
2.5.4.2　有効性の解析 22
2.5.4.3　試験対象集団 24
2.5.4.4　有効性の結果 27
2.5.4.5　有効性の結果のまとめ 71

2.5.5　安全性の概括評価 74
2.5.5.1　安全性の評価計画及び評価項目 74
2.5.5.2　安全性の結果 75
2.5.5.3　長期投与時の安全性 100
2.5.5.4　薬物乱用及び過量投与 100
2.5.5.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 100
2.5.5.6　薬物相互作用 101
2.5.5.7　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 101
2.5.5.8　動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報 102
2.5.5.9　市販後データ 102

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 103
2.5.6.1　治療の背景 103
2.5.6.2　ベネフィット 110
2.5.6.3　リスク 119
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 120
2.5.6.5　補遺 136

2.5.7　参考文献 137

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ABI	Ankle-Brachial Index	足関節上腕血圧比
ACS	Acute coronary syndrome	急性冠症候群
ALI	Acute limb ischemia	急性肢虚血
ASA	Acetylsalicylic acid	アセチルサリチル酸（アスピリン）
ASO	Arteriosclerosis obliterans	下肢閉塞性動脈硬化症
ATLAS	Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to standard therapy in Subjects	—
AUC	Area under the concentration vs. Time curve from zero to infinity	投与 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{\tau,ss}$	AUC for the actual dosing interval at steady state	定常状態における投与間隔 τ あたりの AUC
BARC	Bleeding academic research consortium	—
CABG	Coronary artery bypass graft	冠動脈バイパス術
CAD	Coronary artery disease	冠動脈疾患
CI	Confidence interval	信頼区間
CLI	Critical limb ischemia	重症肢虚血
CLTI	Chronic limb-threatening ischemia	包括的高度慢性下肢虚血
C_{max}	Maximum observed concentration	最高濃度
$C_{max,ss}$	C_{max} at steady state	定常状態における C_{max}
CRF/eCRF	Case report form/electronic CRF	症例報告書/電子症例報告書
C_{trough}	Observed trough concentration at the end of the dosing interval	トラフ濃度
$C_{trough,ss}$	C_{trough} at steady state	定常状態における C_{trough}
DAPT	Dual antiplatelet therapy	抗血小板薬 2 剤併用療法
DVT	Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
DVT/PE-T	Treatment and secondary prevention of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism)	静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制
ECOD	Efficacy cut-off date	有効性の主解析のカットオフ日
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOT	End of treatment	投与終了
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HR	Hazard ratio	ハザード比

略語	英語名称	日本語名称
ICAC	Independent Clinical/Central Adjudication Committee	独立中央判定委員会
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis	国際血栓止血学会
ITT	Intention-to-treat	—
IxRS	Interactive web/voice response system	自動音声/Web 応答システム
LPLV	Last patient last visit	最後の被験者の最終来院日
MACE	Major adverse cardiac event	重大な心血管イベント
MALE	Major adverse limb event	重大な肢イベント
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MI	Myocardial infarction	心筋梗塞
mITT	Modified Intention-to-treat	—
PAD	Peripheral artery disease	末梢動脈疾患
PAR	Protease-activated receptors	プロテアーゼ活性化受容体
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告書
PE	Pulmonary embolism	肺（血栓）塞栓症
P-gp	P-glycoprotein	P－糖たん白質
PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告書
PT	Preferred term	基本語
PTA	Percutaneous transluminal angioplasty	経皮的末梢血管形成術
$PT_{max,ss}$	Maximum prothrombin time at steady state	定常状態におけるプロトロンビン時間の最大値
RRR	Relative risk reduction	相対リスク低下
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SAPT	Single antiplatelet therapy	抗血小板薬単剤療法
SOC	System organ class	器官別大分類
SPAF	Stroke prevention in atrial fibrillation	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
TASC	Trans-Atlantic Inter-Society Consensus	—
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction	—
VKA	Vitamin K antagonist	ビタミン K 拮抗薬

略語	英語名称	日本語名称
VTE	Venous thromboembolism (Venous thromboembolic event)	静脈血栓塞栓症
VTE-T	Treatment and secondary prevention of venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

用語の定義一覧

試験 17454 における解析対象集団

用語	定義
Intention-to-treat 解析対象集団（ITT）	無作為割付けされたすべての被験者
安全性解析対象集団（SAF）	無作為割付けされ、治験薬[a]（リバーロキサバン又はプラセボ）を少なくとも 1 回投与された被験者

試験 17454 における重要な日付及び来院日

用語	定義
有効性の主解析のカットオフ日（ECOD）	委員会判定で確認された有効性主要評価項目のイベントを有する被験者数が目標に到達したと推測された日であり、本試験では 2019 年 9 月 8 日であった。生存状態を確認した。なお、生命予後が不明の被験者は、追跡調査不能又は同意撤回であった。
治験薬投与終了時来院	ECOD の通知後 4 週間以内、又は個々の被験者の治験の永続的中止〔治験薬及び試験用アセチルサリチル酸（ASA）の早期中止ではない〕時に実施した。
最後の被験者の最終来院日（LPLV）又は最終コンタクト日	電子症例報告書（eCRF）の“Last Visit”ページへの入力情報がある最後の日。2019 年 11 月 27 日。 LPLV 又は最終コンタクト日をまとめて「最終コンタクト日」と称する。
最終臨床イベント確認日（LCEAD）	無作為割付け後の定期的な来院、規定外来院、又は臨床イベント情報を確認した日のうち、最も遅い日。最終の確認日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日。

試験 17454 の評価期間（Data scope）

Data scope は解析に含めたデータが収集された期間を定義する。	
ITT data scope	無作為割付けから ECOD までの期間であり、この期間中に発現したイベントを含む。有効性の主解析で用いた。 ITT data scope での解析を「ITT 解析」と称する。
On-treatment data scope（On-treatment 期間）	無作為割付けから治験薬投与の最終投与（投与中止を含む）後 2 日までの期間を「On-treatment 期間」と称する。本期間のデータは、有効性の感度分析及び安全性（出血等）の解析に用いた。 本期間のデータで、SAF を対象集団とする解析を「On-treatment 解析」と称する。
Overall study duration data scope（全試験期間）	無作為割付けから LPLV 又は最終コンタクト日（まとめて「最終コンタクト日」と称する）までの期間であり、すべてのイベントを含む。感度分析のみに用いた。

---

a：試験 17454 では、リバーロキサバン又はそのプラセボと併用する ASA（試験用 ASA）も被験者に交付していたが、本モジュールにおいて、以降、特段の断りなく「治験薬」と記載している場合は、「リバーロキサバン又はそのプラセボ」を意味する。

試験 17454 への組入れの根拠とした血行再建術

本試験への組入れにおいては、無作為割付け前 10 日以内に技術的に成功した外腸骨動脈より遠位の血行再建術の施行が伴われている必要があり、止血が確認されなければならなかった。また、組入れへの根拠とする血行再建術が、当該被験者における最後の手技でなければならなかった。	
インデックス肢	試験 17454 への組入れの根拠とする血行再建術が施行された下肢
血管内血行再建術	末梢動脈疾患（PAD）に対するカテーテルによる血行再建術及びハイブリッド血行再建術（血管内と外科的の両方の側面を有する）
外科的血行再建術	PAD に対する下肢の直視下外科的手術。様々な手技、バイパスグラフト材及び非解剖学的バイパス術が含まれた。外科的バイパス術又は内膜摘除術として記録された[b]。
成功した血行再建術	試験 17454 への組入れの根拠とした血行再建術（手技のタイプを問わない）で、以下に該当すると考えられたもの： • 技術的に成功し、早期の医学的再介入の予定がなく、治験責任（分担）医師が無作為割付け時の抗凝固薬投与を安全と判断できた。 かつ、 • 無作為割付け前にグラフト又は血管の開存性を確認できた。グラフト又は血管の開存性は治験責任（分担）医師が判断し、画像、血行動態又は身体所見などの様々な方法で確認することを可能とした。
IxRS による層（strata）	試験 17454 への組入れの根拠とする血行再建術及びクロピドグレル使用の有無に基づいて、治験責任（分担）医師が被験者を以下のいずれかの層とした後、自動音声/Web 応答システム（IxRS）により各層内の被験者をリバーロキサバン群又はプラセボ群に無作為に割付けた。「IxRS による層」と称した。 • 外科的血行再建術 • 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり • 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし 本文中、「血行再建術」と記したものは、特段の断りがない場合は「試験への組入れの根拠とした血行再建術」を意味する。
実際の部分集団[c]	治験責任（分担）医師が IxRS により決定した層が、実際に施行された手技及びクロピドグレル使用に関する eCRF の報告内容と一致しなかった場合があった。このため、eCRF の報告内容に基づく実際の部分集団についても解析を行った。有効性の主要評価項目及び副次評価項目、並びに安全性の主要評価項目について、それぞれの解析結果を示した。 実際の部分集団は： • 外科的血行再建術 • 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり • 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし • 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用については不明

b：IxRS による層の「外科的血行再建術」にハイブリッド血行再建術を受けた被験者は含まれることがあっても、実際の部分集団の集計では、「外科的血行再建術」には含まれず、すべて「血管内血行再建術」に含まれる。

c：「部分集団」という用語は、試験への組入れの根拠とした血行再建術及びクロピドグレル使用に関する実際の治療に基づく結果を参照する際に使用する。一方、IxRS による層別での結果を参照する際は「層」と表現する。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 科学的背景

2.5.1.1.1 末梢動脈疾患

末梢動脈疾患〔以下、PAD（同義語：末梢閉塞性動脈硬化症）〕とは、冠動脈以外の末梢動脈の様々な疾患を指す用語である。欧米諸国の 14 学会により 2000 年に構築された診療ガイドライン Trans-Atlantic Inter-Society Consensus（以下、TASC）、及び日本などアジア諸国も含めた 16 学会により 2007 年に改訂された TASCⅡにおいて、PAD は下肢閉塞性動脈硬化症（ASO）と同義語として使用されている。日本でも TASC の影響を受けて、PAD は ASO の同義語として使用されることが多いが、国内ガイドラインでは PAD と ASO は区別して取り扱われており[1)]、厳密にはその定義は異なる。本項では、下肢を対象としていることが明らかに本文中で判別できるようにする必要がある場合は、原則「下肢 PAD」を使用し、それ以外は「PAD」とする。

下肢 PAD は下肢に血流を供給する大きな動脈のアテローム硬化性閉塞で、塞栓症や血栓形成のリスクを伴う。下肢 PAD の重症度分類（Rutherford 分類）を以下に示す。

表 2.5.1-1 PAD の重症度分類（Rutherford 分類）[2)]

等級	カテゴリー	臨床症状
0	0	無症状
Ⅰ	1	軽度の跛行
	2	中等度の跛行
	3	重度の跛行
Ⅱ	4	虚血性安静時疼痛
Ⅲ	5	組織小欠損：難治性潰瘍、趾全体の虚血を伴った局所壊死
	6	組織大欠損：中足骨部位より中枢に広がる壊死、機能を残して足部を救えない

初期症状で最もよく認められるのは、労作時下肢痛又は間歇性跛行である。より重症な患者では、安静時疼痛、潰瘍形成、組織欠損及び非治癒性の潰瘍、壊疽を伴う重症肢虚血（CLI）（上表のカテゴリー 4～6 に相当）を呈することがある。65 歳以上（喫煙又は糖尿病がある 50～64 歳）で、労作時の下肢症状又は全身機能の低下、下肢血管検査の異常、心血管系のリスクがあれば、下肢 PAD を疑い、足関節上腕血圧比（ABI）が 0.9 未満（又は 0.9 以下）であれば下肢 PAD と診断される[1)]。

下肢 PAD は一般に 40 歳未満ではまれである[3)]が、60 歳以上で罹患率が急上昇し[1)]、70 歳以上で 10 人に 1 人、80 歳以上で 6 人に 1 人が罹患するとされている[3)]。喫煙、高血圧、糖尿病が危険因子としてあげられる[1)]。

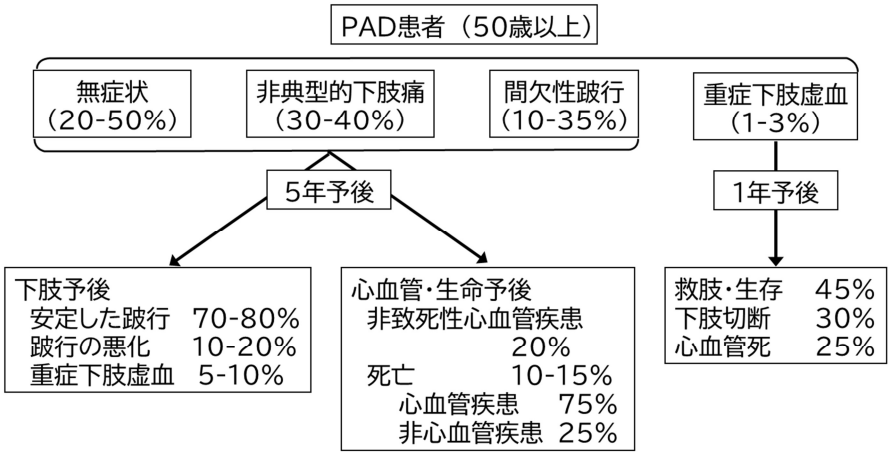
下肢 PAD の患者数は、世界で 2 億 3,700 万人（25 歳以上）[4)]、ヨーロッパで 4,000 万人以上[4)]、米国のみで 850 万人以上（40 歳以上）[5)]と報告されている。国内での有病率（40 歳以上）は、久

山町研究で 1.47%[6]、Kyushu and Okinawa Population Study（KOPS）研究で 1.71%[7]、端野・壮瞥研究では 2.7%[8]と報告されており、1～3%と推定される。

下肢 PAD の有病率は、2000 年から 2010 年の 10 年間に世界で 23.5%上昇しており[4]、人口の高齢化及び心血管系疾患に関する危険因子、特に糖尿病の有病率が増加していること[4,5]から、今後、劇的に増加する可能性が高い[4]。また、PAD 患者の約 52%に冠動脈疾患（CAD）が、約 23%に脳血管疾患が合併しており、日本人 PAD 患者の場合、それぞれ約 30%及び約 21%の合併がみられる[9,10]。

下肢 PAD 患者は合併する心血管系疾患の影響を強く受け、予後が悪い。TASCⅡで提示された間歇性跛行を有する患者の 5 年、10 年、15 年の生存率は、それぞれ約 70%、50%、20%、CLI 患者では 5 年、10 年の生存率はそれぞれ約 40%、10%とされている[11]。また、下肢 PAD 患者の自然経過（図 2.5.1-1）[11,12]では、下肢 PAD 患者の下肢の予後に関して、5 年間の追跡期間中 70～80%に症状増悪は認められず、10～20%に跛行の悪化が認められるが、CLI に至る例は 5～10%である。一方、心血管系疾患と生命予後に関しては、5 年間の追跡期間中に 10～15%が死亡し、うち 75%は心血管系疾患が原因とされ、非致死性の心血管イベント〔心筋梗塞（MI）又は脳卒中〕も 25%と報告されている。また、CLI を呈する患者の場合、1 年後には 25%が心血管死、30%が下肢切断に至り、救肢生存率は 45%である。

図 2.5.1-1 下肢 PAD の自然経過（TASC Ⅱより）[11,12]



下肢 PAD の治療では、危険因子となる疾患の治療、運動療法が優先されるが、疾患の進行又は症状に応じて、血行再建術が適応となりえる。CLI では、救肢のために技術的に可能であれば血行再建術を行う[1]。

一方、PAD などの慢性閉塞性病変は、脱水、心拍出量低下あるいは閉塞やプラークの破裂によって、急性肢虚血（ALI）などの血栓性の急性下肢動脈閉塞を引き起こす可能性がある。急性下肢動脈閉塞と診断された患者は、速やかにヘパリンを投与し、組織が不可逆的変化に陥るまでの 6 時間（ゴールデンタイム）に、塞栓性（心原性又は非心原性）又は血栓性の鑑別診断、重症度判定を行い、血行再建術による血栓塞栓除去を行うか、救命のため、やむを得ず血行再建術を断念し、切断に至る場合もある[1]。

血行再建術による内皮損傷及び異物曝露は、血行再建術後の重大な肢イベント（MALE；ALI 及び切断）のリスクを上昇させる。現在、血行再建術後の PAD 患者は、抗血栓治療が使用できるものの、依然として重大な心血管イベント（MACE）及び MALE のリスクが存在する[13)]。

2.5.1.1.1.1　CLI、ALI 又は血行再建術後の MACE、MALE のリスク

ALI 又は CLI の急性増悪に起因する下肢の血栓発症に至った 20 年間にわたる 176 万例の調査において、下肢血栓は臨床的に高いリスクを継続させることが示唆されている。薬物療法、血行再建術の技術の進歩にかかわらず、入院中の死亡割合は約 6%、入院中の肢切断の割合は約 7%と依然として高い[14)]。

ALI 又は CLI を有する患者は、血行再建術を行っても、その後の切断術及び死亡のリスクにさらされる[15,16)]。PAD のために入院した 41,882 例の後ろ向き調査では、Rutherford 分類のカテゴリー1～3、4、5 及び 6 の患者において、4 年時の死亡リスクはそれぞれ 18.9%、37.7%、52.2%及び 63.5%、肢切断のリスクは、それぞれ 4.6%、12.1%、35.3%及び 67.3%であった[17)]。また、インデックス入院中に全体の 44.4%が血管内血行再建術、25.3%が外科的血行再建術を受けていた。

2002 年から 2006 年にイギリスで実施された大腿膝窩動脈バイパス術 21,675 件における検討では、院内死亡率はほぼ 6%と依然として高く、1 年以内の死亡率は 16～18%であり、1 年後の死亡、再切断術又は再バイパス術施行の複合エンドポイントの発現割合は、経年で若干の低下を示したものの 35%超であった[18)]。また、2005 年から 2007 年に米国の公的医療制度メディケア・メディケイドに加入している PAD 患者のうち CLI のため脛骨腹膜血管形成術を施行した入院患者 13,258 例において、急性 MI を伴う院内心血管イベントの割合は 3.2%、院内死亡率は 2.8%であり、30 日後の死亡率は 6.7%であった。30 日以内の再入院は 29.6%であり、血管形成術から 30 日以内に切断術を要した患者は 23.8%であった[19)]。

2014 年から 2017 年に American College of Cardiology（ACC）National Cardiovascular Data Registry（NCDR）の Peripheral Vascular Intervention（PVI）Registry に組入れられた下肢介入治療を受けた入院中の CLI 患者 12,558 人及び間歇性跛行患者 15,063 人（計 27,621 人）を比較したところ、院内 MALE イベントは CLI 患者が間歇性跛行患者に比べて統計学的に有意に多く（1.56%及び 0.69%、p＜0.001）、多変量調整後も維持された〔調整オッズ比：1.79、95%信頼区間（CI）：1.35～2.37、p＜0.001〕[20)]。院内 MACE イベントも同様に CLI 患者が間歇性跛行患者に比べて統計学的に有意に多く（1.37%及び 0.26%、p＜0.001）、この差は多変量調整後も維持された（調整オッズ比：3.83、95%CI：2.56～5.73、p＜0.001）。また、ABI が 0.8 以下又は血行再建術を受けた 13,885 人を組入れた EUCLID 試験[21)]では、232 人で 239 件の ALI による入院（1.7%）があり、うち 39.2%が血管内血行再建術、24.6%がバイパス手術、31.0%が血栓塞栓除去を受けていた。全体集団において、ALI 入院はその後の MACE〔調整ハザード比（HR）：1.4、95%CI：1.0～2.1、p＝0.04〕、全死亡率（調整 HR：3.3、95%CI：2.4～4.6、p＜0.01）、及び大切断（調整 HR：14.2、95%CI：9.7～20.8、p＜0.01）のリスク増加と関連していた。

また、PAD 患者において、救命のために血行再建術を断念し、やむなく行われた切断においても、予後は不良である。

2000 年から 2008 年に米国の公的医療制度メディケア・メディケイドに加入している下肢 PAD 患者で下肢切断を受けた 186,338 人において、切断後の全死亡率、MI 及び脳卒中の発現率の経時的推移をみると、切断直後から急上昇し、半年弱経過後から緩やかな上昇に転じたと報告されている[22)]。全死亡率は、切断後 30 日目で 13.5%、1 年目で 48.3%、2 年目で 61.4%、3 年目で 70.9%であり、MI 及び脳卒中の発現率でも、切断後 30 日目でそれぞれ 1.2%及び 1.0%で 1 年

目には5.0%及び4.3%に達し、2年目で7.3%及び6.2%、3年目で8.9%及び7.5%であった。米国では2015年に、PADによる大切断を受けた患者が504,000例生存しており、2050年にはその数が2倍になると想定されている[23)]。

なお、国内で2012～2017年に下肢血管内血行再建術を受けた入院PAD患者92,224例が登録された研究では、血行再建術施行後30日以内に入院し緊急手術又は死亡した患者は292例（0.3%）（うち死亡は166例）、これに重大な合併症例を加えると1,184例（1.3%）に及んだと報告されている[24)]。

これらの所見は、MACE及びMALEのリスク管理は最も重要であり、特に末梢血行再建術施行の直後に最適な抗血栓療法が依然として求められていることを示している[13)]。

血行再建術後のリスクについては、2.5.6.1.1.2も併せて参照のこと。

2.5.1.1.2　PAD患者における血行再建術後の薬物療法

現在のガイドライン[11,25,26,27)]では、安定したPADに対して心血管リスクの低下を目的とし、アセチルサリチル酸（アスピリン）（ASA）又はクロピドグレル単剤での抗血小板療法が推奨されている。しかし、これは大規模な心血管イベント試験での部分集団やPADに焦点を当てた小規模試験でのエビデンス、並びに専門家の意見によることから、臨床試験及び実臨床上でのPADに対する抗血栓療法は多様になっている[28,29)]。大規模比較試験によって症候性PAD患者の下肢血行再建術後の心血管のリスクを抗血栓療法が下げたというエビデンスはこれまでなく、外科的血行再建術後の抗血栓療法の役割は明らかではない。

血行再建術後のPAD患者を対象とし、心血管イベントでの転帰を検討した検証試験として、CASPAR試験とBOA試験が報告されている。膝下バイパス術を受けた患者を対象にクロピドグレルとASAの併用とASA単独を比較したCASPAR試験では、転帰（バイパスグラフトの閉塞、血行再建術、足首よりの上の切断、死亡）及び出血においてクロピドグレル追加によるベネフィットは認められなかった[30)]。また、鼠径下部バイパス術後の患者を対象としたBOA試験では、ASAに比べて経口抗凝固薬（phenprocoumon又はacenocoumarol）の主要評価のグラフト閉塞の発現数では有益性は示されず、経口抗凝固薬療法は重大な出血のリスクを増加させた[31)]。

症候性PADによる下肢の最近の血行再建術後の患者に対する現在の治療ガイドラインの概要を2.5.6.1.2に示す。

本申請の主要試験である試験17454開始以前に、症候性PADにおける下肢血行再建術後の患者を対象とし、大規模無作為化試験により、ALI、血管系の原因による大切断、MI、虚血性脳卒中、心血管死などのアテローム血栓イベントの負荷を軽減する抗血栓療法の有効性を示したものはなかった。

2.5.1.1.3　現在のアンメット・メディカル・ニーズ

PAD患者においては、進行したアテローム性動脈硬化症及び直近に受けた末梢血行再建術自体が、血栓塞栓症リスクの増加に寄与している。PAD患者集団は、血行再建術後にMACE及びMALEのリスク増加に直面し、血行再建術後早期と後期のリスクプロファイルが異なる医学的に複雑な集団であるといえる。このようにPAD患者における転帰の悪化は、全身性進行性アテローム性動脈硬化症及び血行再建術に関連するリスクと共に、合併症及び患者全体の疾患を反映している可能性があり、有害な心血管イベント及び四肢イベントのリスクが高い。CLI及び特にALIは、MALE及びMACEリスクが今後増大する可能性を示すマーカーといえる。

現在、症候性 PAD 患者における下肢血行再建術直後の管理は、抗血小板薬単剤療法（SAPT）又は抗血小板薬 2 剤併用療法（DAPT）のいずれかが一般的であり、SAPT には ASA 又はクロピドグレルのいずれかが広く用いられている。抗血小板薬は、末梢血管内インターベンション、並びに静脈及び人工バイパスグラフトの後に一般的に使用されるものの、これらの使用による MALE 及び MACE の発現抑制に対する有益性のエビデンスは限られている。国内ガイドライン [1)]においても ASA、クロピドグレルが症候性 ASO に対する脳心血管イベント予防に対して、シロスタゾールが脳卒中の二次予防に対して、それぞれクラスⅡa で推奨されているが、クラスⅠで推奨されている薬物治療はなく、そのエビデンスは限られている。

症候性 PAD 患者における下肢血行再建術直後の管理に有用な薬物療法のエビデンスが求められている。

2.5.1.2 リバーロキサバンの開発状況

リバーロキサバン（治験成分記号：BAY 59-7939）は、Bayer HealthCare 社（現、Bayer 社）が創製し、米国 Janssen Research & Development 社（JRD 社）との共同で、血栓塞栓症の予防及び治療を目的とする複数の効能・効果について国際的に臨床開発が行われている。

国外では、リバーロキサバンは、2008 年以降、非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、下肢整形外科大手術施行患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制、深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）の治療及び再発抑制、急性冠症候群（ACS）後の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制、CAD 患者又は PAD 患者におけるアテローム性血栓性イベントの抑制等に係る効能・効果で承認されている。2021 年 6 月現在、欧米を含む 120 以上の国又は地域で、これら効能・効果のいずれかが承認されている。小児における VTE の治療及び再発抑制に係る適応については 2021 年 1 月にカナダと欧州で承認された。

国内では、リバーロキサバンのフィルムコーティング錠（販売名：イグザレルト錠 10mg 及び同 15mg）、内用細粒（販売名：イグザレルト細粒分包 10mg 及び同 15mg）及び口腔内崩壊錠（販売名：イグザレルト OD 錠 10mg 及び同 15mg）、並びに小児用のシロップ用剤（販売名：イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg 及び同 103.4mg）が、以下の効能・効果に対して承認、販売されている。

<u>成人</u>

- 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
  （以下、SPAF、錠剤：2012 年 1 月 18 日承認、細粒分包：2015 年 9 月 28 日承認[d]、OD 錠：2020 年 8 月 6 日承認 [d)]）

- 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制
  （以下、成人 DVT/PE-T、錠剤：2015 年 9 月 24 日承認、細粒分包：2015 年 12 月 2 日承認、OD 錠：2020 年 8 月 6 日承認 [d)]）

<u>小児</u>

- 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制
  （以下、小児 VTE-T、錠剤、細粒分包、OD 錠、ドライシロップ：2021 年 1 月 22 日承認）

---

d：剤形追加に係る医薬品として承認を取得。

2.5.1.2.1 薬理学的分類

リバーロキサバン〔JAN：リバーロキサバン、INN：rivaroxaban、化学名：5-クロロ-N-({(5S)-2-オキソ-3-[4-(3-オキソモルホリン-4-イル)フェニル]-1,3-オキサゾリジン-5-イル}メチル)チオフェン-2-カルボキサミド〕は、Bayer 社により合成された第Ｘa 因子の選択的阻害薬である。本薬は、経口投与が可能であり、トロンビン産生を抑制することにより抗血栓作用を発揮する。

2.5.1.2.2 申請効能・効果及び剤形

今回の承認申請における申請品目はリバーロキサバンのフィルムコーティング錠 2.5mg（販売名：イグザレルト錠 2.5mg）であり、申請効能・効果は「下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」である。

2.5.1.3 臨床開発計画

参照項目：2.7.3.1
2.7.6.2
2.7.6.3
2.7.6.4

アテローム動脈硬化性疾患を有する患者における血栓性イベントの発現リスク低減には、従来、血小板凝集抑制が治療戦略の中心とされてきたが、血管内で急速に進展する血栓・塞栓の形成に係る病態においては、血小板に加えて、凝固カスケードの中心的役割を担うトロンビンも関与する。血液凝固第Ｘa 因子阻害薬によりトロンビン産生を抑制することで、フィブリン血栓の形成を抑制できる[32,33]だけでなく、トロンビンがプロテアーゼ活性化受容体（PAR）を介して血小板活性化作用をもたらすことから、血小板凝集抑制作用を期待できる可能性[33,34,35,36,37,38]もある。この作用は、抗血小板療法における標準治療である ASA のシクロオキシゲナーゼ阻害作用による血小板凝集抑制作用と相補的に機能する可能性がある。

更に、アテローム性動脈硬化に関連する炎症反応の一部は、白血球及び内皮細胞から放出されるサイトカインにより引き起こされるが、これらも、トロンビンと PAR-1 受容体との相互作用を介して間接的に、また PAR-2 受容体を介する炎症誘発性経路を介して直接的に、第Ｘa 因子により誘発される可能性がある[34]。これらのことから、アテローム動脈硬化性疾患を有する患者に対する治療に、第Ｘa 因子阻害薬を追加することで、抗血栓療法を強化すると共に、アテローム性動脈硬化に関連する炎症を減弱できる可能性がある。

リバーロキサバンは、直接作用型の第Ｘa 因子阻害薬であり、ワルファリンのような食物との相互作用がなく、薬物との相互作用も限られている。また、クロピドグレルのようにプロドラッグでなく、薬力学プロファイルや臨床効果に影響を及ぼす遺伝子多型は知られていない薬剤である。

動脈硬化性疾患を有する患者におけるアテローム血栓性イベントの発現リスク低減に関するリバーロキサバンの使用については、まず、ACS 発症後間もない患者を対象とした ATLAS プログラムにおいて、ASA 単剤療法、ASA とクロピドグレル（又はチクロピジン）の併用療法（DAPT）にリバーロキサバンを上乗せ投与した場合の有効性及び安全性が検討された。

ATLAS プログラムの国外第Ⅱ相試験（ATLAS ACS-TIMI 46 試験、試験 11898、実施期間：2006 年 11 月 17 日～2008 年 9 月 19 日）では、ACS 発症後間もない患者を対象として、リバーロキサ

バンの 5、10、15 及び 20mg/日の広範な用量範囲について、1 日 1 回及び 1 日 2 回の用法による 6 ヵ月間の投与が検討された。ASA の用量は、75～100mg/日とされた。その結果、リバーロキサバンの 1 日用量 5 及び 10mg では 1 日 2 回投与の方が 1 日 1 回投与よりも有効性が高く、リバーロキサバン 2.5mg 及び 5mg の 1 日 2 回投与が、抗血小板療法に上乗せ投与する上で、ベネフィットとリスクのバランスが良好な用法・用量であることが示唆された。

国際共同第Ⅲ相試験（ATLAS ACS2-TIMI 51 試験、試験 13194、実施期間：2008 年 11 月 26 日～2011 年 9 月 19 日）は、心血管死、MI 又は脳卒中の複合エンドポイントを有効性主要評価項目として、ASA 単剤療法（患者層 1）及び ASA＋チエノピリジン系抗血小板薬の 2 剤併用療法（患者層 2）にリバーロキサバン（2.5 及び 5mg 1 日 2 回）を上乗せ投与した際の効果を、プラセボを対照として検証することを目的として実施された。

有効性主要評価項目の発現リスク低減に関して、患者層併合での用量群併合リバーロキサバン群〔患者層 1（2.5mg 群と 5mg 群）＋患者層 2（2.5mg 群と 5mg 群）〕の患者層併合プラセボ群（患者層 1＋患者層 2）に対する優越性が示された〔HR：0.84、95%CI：0.74～0.96、p＝0.008、有効性解析対象集団、modified Intention-to-treat（mITT）解析、以下、同様〕。また、リバーロキサバンの各用量群（患者層 1＋患者層 2）とプラセボ群（患者層 1＋患者層 2）の比較においても、有効性主要評価項目の発現リスク低減に関して、いずれの用量のリバーロキサバン群もプラセボ群より優れていた。2.5mg 群では心血管死（HR：0.66、95%CI：0.51～0.86）及び全死亡（HR：0.68、95%CI：0.53～0.87）が統計学的に名目上有意に抑制されていた。この効果は患者層 2 においても認められた（心血管死の HR：0.62、95%CI：0.47～0.82、全死亡の HR：0.64、95%CI：0.49～0.83）。患者層 1 では、有効性主要評価項目のイベント発現割合は、プラセボ群の 10.2%に比べて 2.5mg 群で 7.7%、5mg 群で 6.9%と数値上低かった（2.7.3.1.2.2.1.2）。

安全性主要評価項目である Thrombolysis in Myocardial Infarction（TIMI）出血分類の「大出血〔冠動脈バイパス術（CABG）関連出血を除く〕」の発現割合は総じて低かったが、患者層併合での用量群併合リバーロキサバン群における発現割合（1.4%）は、患者層併合プラセボ群（0.4%）よりも統計学的に名目上有意に高く〔HR：3.96（95%CI：2.46～6.38、p＜0.001）〕、リバーロキサバンの各用量群についても、プラセボ群（0.4%）と比較して統計学的に名目上有意に高かった〔2.5mg 群 1.3%（HR：3.46、95%CI：2.08～5.77）、5mg 群 1.6%（HR：4.47、95%CI：2.71～7.36）、安全性解析対象集団（SAF）〕。患者層 1 における TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」の発現割合は、用量群併合リバーロキサバン群で 0.9%（6/685 例）、2.5mg 群で 0.6%（2/343 例）、5mg 群で 1.2%（4/342 例）、プラセボ群で 0.0%（0/352 例）と各群における事象の発現割合は低かったものの、発現割合に関して患者層併合と同様の傾向がみられた。患者層 2 においても、リバーロキサバン各群でプラセボ群よりも高い安全性主要評価項目の発現割合が認められた。出血事象以外の有害事象の発現については、リバーロキサバン各群とプラセボ群の間に明らかな差はみられなかった（2.7.3.1.2.2.1.2）。

更に、ATLAS プログラム（試験 11898 及び試験 13194）の併合解析において、リバーロキサバンと ASA 75～100mg/日との併用群を ASA 単独投与群と比較したところ（患者層 1）、心血管死、MI 又は脳卒中の複合エンドポイントの発現に関して、用量群併合リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR（95%CI）は 0.66（0.46～0.95）であり〔患者層 2 で 0.86（0.75～0.98）〕、統計学的に名目上有意な抑制が認められた。また、リバーロキサバン 2.5mg 群のプラセボ群に対する HR は、患者層 1 で 0.7（0.45～1.09）、患者層 2 で 0.85（0.72～0.99）であり、HR でみた有効性の大きさは患者層 1 では患者層 2 と比較してほぼ 2 倍であった。SAPT を受けているにもかかわらず、依然として心血管イベントの発現リスクが高い動脈硬化性疾患の患者において、ASA 75～100mg/日へのリバーロキサバン上乗せ投与が高いベネフィットをもたらす可能性が示唆された（2.7.3.1.2.2.1.3）。

これら ATLAS プログラムで得られた臨床データに基づき、国外では「心臓バイオマーカーの上昇を伴う急性冠症候群後の成人患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」の効能・効果に対するリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与の用法・用量の承認申請〔2013 年の欧州連合（EU）承認等、国外で承認済み〕が行われた。また、これらのデータに基づき、他の動脈硬化性疾患を有する患者で、リバーロキサバンを ASA 等の抗血小板薬に上乗せ投与した場合のアテローム血栓性イベントの発現リスク低減効果を検討した以下の国際共同臨床試験において、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与の用法・用量が選択された。日本人被験者に本用法・用量を設定することの妥当性については、2.5.3.1 及び 2.7.3.1.2.2.2 を参照のこと。

- 下肢血行再建術施行後の症候性 PAD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（VOYAGER 試験、試験 17454、2.7.6.1）
- CAD 又は PAD の患者を対象とした第Ⅲ相試験（COMPASS 試験、試験 15786、2.7.6.4）
- CAD を合併した非代償性心不全発現後の心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験（COMMANDER 試験、試験 16302、2.7.6.5）
- ACS 患者を対象とした第Ⅱ相試験（GEMINI ACS1 試験、試験 17896、2.7.6.6）

上記のうち、試験 15786〔実施期間：2013 年 2 月 28 日～2017 年 7 月 20 日（主要評価のカットオフ日）〕では、CAD 又は PAD 患者 27,395 例を対象に、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回の ASA に対する上乗せ投与の有効性主要評価項目（MI、脳卒中又は心血管死の複合エンドポイント）の発現リスク低減効果を検討し、CAD 又は PAD の患者におけるリバーロキサバンの ASA への上乗せ投与によるアテローム血栓性イベントの発現リスクの低減効果を確認した。試験 15786 の被験者には、PAD 患者 7,470 例が含まれていたが、この PAD の部分集団において、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回を ASA 100mg 1 日 1 回に上乗せ投与した場合に、ASA 100mg 1 日 1 回投与よりも、MACE（MI、脳卒中又は心血管死）、及び MALE（試験 15786 では ALI 又は慢性肢虚血）又は大切断の複合エンドポイントの発現リスクがそれぞれ低減される可能性が示唆された〔MACE：5%（126/2,492 例）及び 7%（174/2,504 例）、HR：0.72、95%CI：0.57～0.90、MALE 又は大切断：1%（32/2,492 例）及び 2%（60/2,504 例）、HR：0.54、95%CI：0.35～0.82〕[39]。

試験 15786 の実施期間中に、試験 17454（VOYAGER 試験、実施期間：2015 年 8 月 18 日～2019 年 11 月 27 日）が計画された。試験 17454 で対象とした血行再建術施行後の PAD 患者は、虚血症状のために施行された血行再建術後の急性期において虚血性イベントの発現リスクだけでなく、術後の出血リスクも高まっている集団である。試験 17454 は、このようなリスクの高い PAD 患者におけるリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回の ASA に対する上乗せ投与という、経口抗凝固薬と抗血小板薬という作用機序の異なる抗血栓薬の併用療法について検討した最初の大規模臨床試験である。

試験 17454 は、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、イベント主導型（有効性主要評価項目 1,015 イベント以上）の国際共同第Ⅲ相試験であり、日本を含む 34 ヵ国で実施された。下肢血行再建術施行後の症候性 PAD 患者に対して ASA 100mg 1 日 1 回の基礎治療を行いつつ、自動音声/Web 応答システム（IxRS）により、血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無を層別因子として、各層内でリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与又はプラセボのいずれかに 1：1 の比で無作為に割付けた。試験の主目的は、重大な血栓性血管イベント（MI、虚血性脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント）の発現リスク低減効果に関して、リバーロキサバンと ASA の併用投与の ASA 単剤投与に対する優越性を検討することである。

試験 17454 は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、医薬品規制調和国際会議（ICH）の「医薬品の臨床試験の実施基準」（ICH-E6）及び関連する規制要件に準じ、治験実施計画書に従って実施された。試験の計画及び実施は、Colorado Prevention Center と共同で行った。

このような計画に基づき、試験 17454 が実施され、後述する試験成績が得られた（2.5.4、2.5.5）ことから、血行再建術を受けた症候性 PAD 患者に対する新規の治療法として、リバーロキサバンの ASA への上乗せ投与を医療現場に提供すべきと判断した。国内においても、血栓性イベントの発現リスクが極めて高い、血行再建術を受けた症候性 PAD 患者に対するリバーロキサバンの ASA への上乗せ投与の医療ニーズは高いと判断し、「下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」の効能・効果に対して、リバーロキサバン錠 2.5mg の承認申請を行うこととした。

試験 17454 を評価資料と位置付ける申請データパッケージに含める第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の一覧を表 2.5.1-2 に示す。

表 2.5.1-2　申請データパッケージに含まれる第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験一覧

相	試験番号 報告書番号 参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法・用量/ 投与期間
国際共同 第Ⅲ相	試験 17454 VOYAGER/ PH-40164 5.3.5.1.1 2.7.6.1	評価	有効性 安全性	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	下肢血行再建術施行後の PAD	全被験者： リバーロキサバン群：3,256 例 プラセボ群：3,248 例 日本人： リバーロキサバン群：229 例 プラセボ群：229 例	リバーロキサバン 2.5mg 又はプラセボ 1 日 2 回、経口投与 （ASA 100mg 1 日 1 回と併用） 投与期間： 最長 42 ヵ月（計画時）
国外 第Ⅱ相	試験 11898 ATLAS ACS-TIMI 46/ A51733 5.3.5.4.1 2.7.6.2	参考	安全性 有効性	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、用量検討	ACS	全被験者： リバーロキサバン 5mg/日群：307 例 10mg/日群：1,046 例 15mg/日群：353 例 20mg/日群：603 例 プラセボ群：1,153 例	リバーロキサバン 5、10、15、20mg 又はプラセボ 1 日 1 回、又は 2.5、5、7.5、10mg 又はプラセボ 1 日 2 回、経口投与 （ASA 単独又は ASA＋チエノピリジン系抗血小板薬と併用） 投与期間：6 ヵ月
国際共同 第Ⅲ相	試験 13194 ATLAS ACS 2-TIMI 51/ R-8673 5.3.5.4.2 2.7.6.3	参考	有効性 安全性	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	ACS	全被験者： リバーロキサバン 2.5mg 群：5,115 例 5mg 群：5,110 例 プラセボ群：5,125 例 日本人： リバーロキサバン 2.5mg 群：135 例 5mg 群：131 例 プラセボ群：131 例	リバーロキサバン 2.5、5mg 又はプラセボ 1 日 2 回、経口投与 （ASA 単独又は ASA＋チエノピリジン系抗血小板薬と併用） 投与期間： 最長 3 年（計画時）

相	試験番号 報告書番号 参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法・用量/ 投与期間
国際共同 第Ⅲ相	試験 15786 COMPASS/ PH-39342 5.3.5.4.4 2.7.6.4	参考	有効性 安全性	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、イベント主導型、3×2 partial factorial design	CAD 又は PAD	全被験者： リバーロキサバン 2.5mg＋ASA 群：9,134 例 5mg 群：9,110 例 ASA 群：9,107 例 日本人： リバーロキサバン 2.5mg＋ASA 群：517 例 5mg 群：517 例 ASA 群：519 例	リバーロキサバン 2.5mg＋ASA 群： リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回、経口投与 リバーロキサバン 5mg 群： リバーロキサバン 5mg 1 日 2 回＋ASA プラセボ 1 日 1 回、経口投与 ASA 群： リバーロキサバンプラセボ 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回、経口投与 （pantoprazole 割付けありの被験者は pantoprazole 40mg 又はプラセボ 1 日 1 回、割付けなしの被験者は他の PPI を併用） 投与期間： 最長 4 年（計画時）
国際共同 第Ⅲ相	試験 16302 COMMANDER/ R-12742 5.3.5.4.8 2.7.6.5	参考	有効性 安全性	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	CAD を合併する心不全	全被験者： リバーロキサバン群：2,499 例 プラセボ群：2,509 例 日本人： リバーロキサバン群：133 例 プラセボ群：132 例	リバーロキサバン 2.5mg 又はプラセボ 1 日 2 回、経口投与 （心不全及び CAD に対する標準治療と併用） 投与期間： 29 ヵ月（計画時）
国際共同 第Ⅱ相	試験 17896 GEMINI ACS 1/ R-11962 5.3.5.4.10 2.7.6.6	参考	安全性 有効性	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較	ACS	全被験者： リバーロキサバン群：1,510 例 ASA 群：1,506 例 日本人： リバーロキサバン群：25 例 ASA 群：32 例	リバーロキサバン群： リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA プラセボ 1 日 1 回、経口投与 ASA 群： リバーロキサバンプラセボ 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回、経口投与 （クロピドグレル又はチカグレロルと併用） 投与期間：180～360 日

PAD：末梢動脈疾患、CAD：冠動脈疾患、ACS：急性冠症候群、ASA：アセチルサリチル酸、PPI：プロトンポンプ阻害剤

2.5.1.4　規制当局との協議

下肢血行再建術施行後の PAD 患者を対象とする臨床開発に関して、各地域の規制当局と協議を行っている。20[redacted] 年 [redacted]～[redacted] 月には、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）と基本的に同じ内容について協議し、試験デザイン等に係る助言を得ている。

2.5.1.4.1　国外規制当局との協議

[redacted] 及び [redacted] と、20[redacted] 年 [redacted]～[redacted] 月に行った試験デザイン等に関する協議内容を表 2.5.1-3 に示す。また、[redacted] とは[redacted]の 20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]の計画に関する協議、[redacted]の 20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]協議をそれぞれ実施している（表 2.5.1-3）。下肢血行再建術施行後の PAD 患者に対するリバーロキサバンの使用についての効能追加申請は、EU で 2020 年 8 月、米国で 2020 年 10 月に行われており、2021 年 8 月 31 日の時点において各地域で承認されている。

表 2.5.1-3　国外規制当局との協議内容

規制当局	実施年月	協議内容
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月	試験 17454 の試験計画 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]計画、[redacted]、[redacted]、[redacted]方法、[redacted]方法
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月	試験 17454 の試験計画 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]計画、[redacted]方法、[redacted]方法
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted]の計画 [redacted]、[redacted]計画、[redacted]の要否
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月	試験 17454 の[redacted]

[redacted]：[redacted]

2.5.1.4.2　国内規制当局との協議

国内では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に総合機構と[redacted]相談（[redacted]、相談受付番号：[redacted]）を行い、表 2.5.1-4 に示す助言を得た。

表 2.5.1-4　試験 17454 の計画に関する総合機構との協議内容（[redacted]）

相談事項	総合機構の助言
[redacted]	• [redacted]といった[redacted]が[redacted]に影響する可能性がある。 • 試験 17454（以下、「本試験」）の結果から、[redacted]こと、又は[redacted]ことを説明する必要がある。
[redacted]	• [redacted]こと自体は、[redacted]では、可能と考える。 • [redacted]については、[redacted]場合、[redacted]になる可能性がある。[redacted]よう、[redacted]すること、及び[redacted]よう、[redacted]ようなデザインとする必要がある。また、[redacted]及び[redacted]が[redacted]できる試験デザインとする必要がある。
[redacted]	• [redacted]が[redacted]は否定できないため、[redacted]できる試験デザインとする必要がある。
[redacted]	• [redacted]、[redacted]していると考える。したがって、[redacted]を[redacted]とする必要がある。
[redacted]	• [redacted]とすることは受入れ可能である。 • [redacted]について、[redacted]できないことを踏まえると、[redacted]とするのではなく、[redacted]上で、それに該当する状況を[redacted]として、[redacted]ことの方が適切と考える。
[redacted]	• [redacted]するためには、[redacted]必要がある。 • [redacted]することはやむを得ない。 • [redacted]については、[redacted]する必要があるため、[redacted]となるような計画とする必要がある。
[redacted]	• [redacted]については、[redacted]を適切に行う必要がある。 • [redacted]を、[redacted]とすることは受入れ可能である。 • [redacted]については、[redacted]することが適切と考える。 • また、[redacted]を評価するために、[redacted]においては、[redacted]する必要があると考える。

[redacted]：[redacted]、[redacted]：[redacted]、[redacted]：[redacted]、[redacted]：[redacted]

総合機構から得られた助言のうち、対象患者については、試験 17454 において血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無による層別割付けを行うと共に、PAD の重症度別（Rutherford 分類の客観的評価方法を改変した基準[e]による）及び血行再建術の手技別の部分集団解析も追加し、これら背景因子の影響を評価した。また、血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無による層別割付けは、血行再建術のタイプ（外科的又は血管内）が試験結果に及ぼす影響を抑えると考えられた。

チエノピリジン系抗血小板薬との併用に関しては、治験実施計画書において、クロピドグレルの投与期間について、最終的に以下の規定とした。

> クロピドグレルの投与期間は、各国の標準的治療及び国際的な診療ガイドライン（通常 30 日間、あるいは薬剤溶出性の製品又はデバイスを使用する場合は最長 60 日間）に従い、必要最小限に抑えることが強く推奨される。複雑な手技又はデバイスに対して、さらに長期間の使用を必要と治験担当医師が判断した場合には、最長 6 ヵ月まで投与が可能。

大切断については、独立中央判定委員会（ICAC）による、ICAC Charter の定義に基づく中央判定を受けた事象を解析に用いている。

また、日本人被験者に対してリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回を投与する上で、無作為割付け後 6 ヵ月以降の来院を全体集団の 6 ヵ月ごとから日本人集団では 3 ヵ月ごととし、安全確保に努めた。

有害事象に関して必要とされたすべての出血事象の収集については、試験 17454 においては、すべての出血事象を電子症例報告書（eCRF）の出血報告書に入力することとし、安全性評価項目として記録した。また、国内においては、重篤な有害事象の基準に合致する出血事象は、当局への緊急報告の対象とし、有害事象として記録した。

対面助言（[redacted]）では、表 2.5.1-4 に示した内容のほか、[redacted]した場合、[redacted]に影響する可能性、また、[redacted]されることによる[redacted]も、総合機構より示されたが、試験 17454 では、シロスタゾールの使用は許容しないこととした。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

参照項目：2.7.1

本承認申請に関して、生物薬剤学試験及び関連する分析法について新たな知見は得られていない。

なお、既承認製剤であるイグザレルト錠 10mg、並びに本承認申請における最終製剤（申請製剤）であるイグザレルト錠 2.5mg 及び臨床試験用製剤の生物学的同等性は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和 2 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号、別紙 1）、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和 2 年 3 月 21 日付薬生薬審

---

e：試験 17454 における PAD の重症度の評価に用いた情報は、Rutherford 分類の客観的評価方法を改変した基準によるものであり、治験責任（分担）医師が eCRF に入力することにより収集した。以下、PAD の重症度の記述は、改変した評価方法によるものである。

発 0319 第 1 号、別紙 2）及び「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和 2 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号、別紙 3）に従い、溶出試験により確認した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

参照項目：2.7.2.1

本承認申請に関して、臨床薬理試験は実施していない。

下肢血行再建術施行後の症候性 PAD 患者を対象とした第Ⅲ相試験 17454 において、ASA 100mg への上乗せ投与を検討するに際しては、2.5mg 1 日 2 回投与をリバーロキサバンの用法・用量とした。この用法・用量は、下肢 PAD と同じくアテローム動脈硬化性疾患の 1 つである発症後間もない ACS 患者を対象とした ATLAS プログラム〔国外第Ⅱ相試験（試験 11898）及び国際共同第Ⅲ相試験（試験 13194、日本も参加）〕の成績に基づいて選択された。本用法・用量は、下肢 PAD 患者を対象とした臨床試験に限らず、アテローム動脈硬化性疾患の患者を対象に、ASA 単剤療法又は ASA とチエノピリジン系抗血小板薬（クロピドグレル、チクロピジン）の 2 剤併用療法にリバーロキサバンを上乗せ投与した ATLAS プログラムにおいても検討しているが、ASA 単剤療法にリバーロキサバンを上乗せした投与については CAD 又は PAD 患者を対象とした臨床試験（試験 15786）においても検討している。なお、国外では ACS 患者、及び CAD 又は PAD 患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制に係る効能・効果について承認を取得し、使用されている。

これまでに CAD 及び PAD 患者における本薬の薬物動態を検討した成績はないことから、ACS 患者における薬物動態及び薬力学の国内外差を母集団薬物動態及び薬力学シミュレーションにより検討した。

なお、これまでに実施した臨床薬理試験成績については、イグザレルト錠 10 及び 15mg の既承認効能・効果「SPAF」承認時（2012 年 1 月）申請資料及び追加効能の「成人 DVT/PE-T」承認時（2015 年 9 月）申請資料の各 2.5.3 に記載したとおりである。

2.5.3.1 母集団薬物動態及び薬力学シミュレーションに基づく日本人及び外国人 ACS 患者における曝露量及び薬力学パラメータの推定

参照項目：2.7.2.3.1.1

本解析では、リバーロキサバン 2.5 及び 5mg 1 日 2 回投与の結果を含む日本人非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 3 試験（試験 11390、12024 及び 11866）から得られた母集団薬物動態及び薬力学モデル及び外国人 ACS 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（試験 11898）から得られた母集団薬物動態及び薬力学モデルに基づくシミュレーションにより、日本人及び外国人 ACS 患者における定常状態時における曝露量（$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$）並びに薬力学パラメータ（$PT_{max,ss}$）の推定を、それぞれ 1,000 例の患者を想定して行った。

シミュレーションの結果、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与した場合の外国人 ACS 患者に対する日本人 ACS 患者における曝露量の比は、$AUC_{\tau,ss}$ で 1.37 倍、$C_{max,ss}$ で 1.25 倍及び $C_{trough,ss}$ で 1.51 倍であったが、薬力学パラメータである $PT_{max,ss}$ の比は 1.03 倍であり、その差は 0.39 秒であった。また、リバーロキサバン 5mg 1 日 2 回投与した場合の外国人 ACS 患者に対する日本人 ACS 患者における曝露量の比は、$AUC_{\tau,ss}$ で 1.61 倍、$C_{max,ss}$ で 1.47 倍及び $C_{trough,ss}$ で 1.78 倍であったが、薬力学パラメータである $PT_{max,ss}$ の比は 1.10 倍であり、その差は 1.73 秒であった。以上の結果より、リバーロキサバン 2.5 又は 5mg 1 日 2 回投与においては、外国人 ACS 患者と比べて日本人 ACS 患者で高い曝露量が想定されたものの、薬力学（$PT_{max,ss}$）の差は臨床的に問題となる差ではないことが示唆された。

2.5.4 有効性の概括評価

本項では、試験 17454 で得られた有効性の結果を示す。試験 17454 は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験であり、下肢血行再建術施行後の症候性 PAD 患者を対象として重大な血栓性血管イベントの発現リスクの低減におけるリバーロキサバンの有効性を検討した。

2.5.4.1 第Ⅲ相試験（試験 17454）の試験デザインの設定根拠

試験 17454 は、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、イベント主導型（有効性主要評価項目 1,015 イベント以上）の国際共同第Ⅲ相試験であり、直近 10 日以内の症候性 PAD による下肢血行再建術（血管内又は外科的）が成功した後の被験者に対して、ASA 100mg 1 日 1 回を用いる基礎治療を行い、リバーロキサバン 2.5mg 又はプラセボを 1 日 2 回上乗せ投与する投与群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割付けた（図 2.5.4-1）。被験者の無作為割付けに際しては、試験への組入れの根拠とする血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無に基づいて、治験責任（分担）医師が各被験者の層を決定した（外科的血行再建術、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり、又は、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしで層別し、ハイブリッドな手技によるものは血管内血行再建術に含めた）。

試験 17454 の主目的は、下肢血行再建術施行後の症候性 PAD 患者を対象に、重大な血栓性血管イベント（MI、虚血性脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント）の発現リスク低減効果に関して、リバーロキサバンと ASA との併用投与の ASA 単剤投与に対する優越性を検討することである。

試験 17454 は、スクリーニング期（スクリーニングは、試験への組入れの根拠とする血行再建術の施行前の 30 日以内又は術後の 10 日以内に実施）、無作為割付け/初回の治験薬[f]投与から治験薬投与終了時来院までの治験薬投与期[g]、治験薬の最終投与から最終来院日又は電話連絡による最終コンタクト日（以下、最終コンタクト日とまとめて称する）までの治験薬投与終了後の追跡調査期の 3 期からなる。有効性の主解析のカットオフ日（ECOD）までに、有効性主要評価項目に該当するイベントを経験した被験者数が 1,015 例となるためには、少なくとも 6,500 例（1 群 3,250 例）の被験者を組入れる必要があると推定された。

試験 17454 におけるリバーロキサバンの用法・用量は、ACS 患者を対象とした ATLAS プログラムの結果に基づき、動脈硬化性疾患を有する患者におけるアテローム血栓性イベントの発現リスク低減を目的として、リバーロキサバンを抗血小板薬に上乗せ投与する場合の用法・用量として適切と判断された 2.5mg 1 日 2 回投与を選択し、リバーロキサバンの 1 日 2 回と ASA 100mg 1 日 1 回との併用投与（リバーロキサバン群）を、リバーロキサバンのプラセボ 1 日 2 回と ASA 100mg 1 日 1 回の投与（プラセボ群）と比較した（2.5.1.3、2.7.3.1.2.2）。

試験 17454 において基礎治療とした ASA は、アテローム動脈硬化性疾患患者における心血管イベントの抑制を目的とする抗血小板療法の標準治療である。近年のメタアナリシス[40)]では、明確な有効性を示す最も低い用量範囲は 75～150mg/日であると示されており、国内外のガイドラインでは 75～100mg/日の用量範囲が推奨されている。これらのことから、国際共同試験として実施する試験 17454 における基礎治療には、ASA 腸溶錠 100mg を使用することが適切と判断した

---

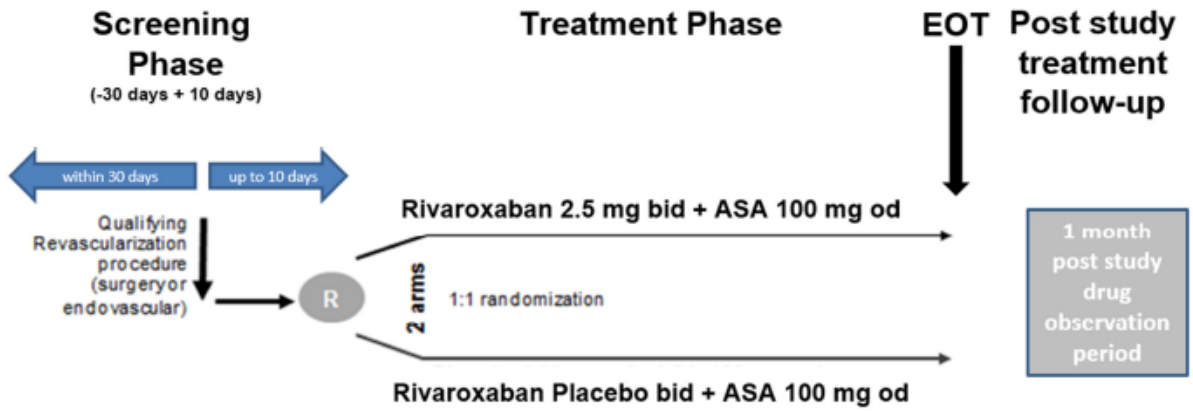
f：試験 17454 では、リバーロキサバン又はそのプラセボと併用する ASA（試験用 ASA）も被験者に交付していたが、本モジュールにおいて、以降、特段の断りなく「治験薬」と記載している場合は、「リバーロキサバン又はそのプラセボ」を意味する。

g：治験薬投与を早期に永続的中止した被験者に対しては、EOT まで追跡調査が行われた。

（2.7.3.1.2.3）。また、試験 17454 においては、クロピドグレルの併用を治験責任（分担）医師の判断により、血行再建術施行後最長 6 ヵ月間行うことを許容した。

試験 17454 では、直近 10 日以内の症候性 PAD による血行再建術が成功した後の患者を対象とした。頭蓋内出血、脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往、あるいは活動性の悪性腫瘍を有する患者等、高い出血リスクが懸念され、長期の抗血栓療法を検討する臨床試験に含まれるべきでない患者は試験から除外した。また、無作為割付け前 30 日以内の ACS 発症を確認した患者も、試験 17454 で併用を許容しない抗血小板薬を用いる DAPT を必要とすることがあり、それら薬剤の使用が MACE 及び MALE の発現率に影響を及ぼす可能性を抑える観点からも試験から除外した。

図 2.5.4-1　第Ⅲ相試験（試験 17454）の試験デザイン



ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, EOT = end of treatment, od = once daily, R = randomization

試験 17454 における有効性評価項目の解析は、ICAC で判定したイベントに基づいて実施した。ICAC は、標準化された手順に従い、有効性及び安全性の評価項目に該当する可能性がある事象を評価し、手順書に示された定義に従ってイベントを判定した。

2.5.4.2　有効性の解析

参照項目：2.7.3.1.4

試験 17454 では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に一度データベースロックを行った。盲検解除前に ICAC より受領したデータファイルに含まれていた非冠動脈性心血管死の内訳に関する情報をデータベースに追加するため、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にデータロックを解除し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に再度データロックを行った。臨床概括評価に示す結果は、2 回目のデータロック日の時点における臨床データベースの結果を反映している。

2.5.4.2.1　統計解析手法

有効性評価項目に関する以下の内容は、特段の断りがない限り、Intention-to-treat（ITT）解析対象集団において、無作為割付けから有効性の主解析のカットオフ日（ECOD：2019 年 9 月 8 日）までに発現し、ICAC の判定を受けたイベントに対する解析（ITT 解析）に基づいている。血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別に行った解析は、特段の断りがない限り、すべて IxRS による層に基づいた。有効性評価項目の各構成要素の定義は、5.3.5.1.1 PH-40164/Section 7.4.3.5 を参照のこと。

有効性主要評価項目の評価においては、無作為割付けから治験薬の最終投与後 2 日まで（以下、On-treatment 期間）、及び無作為割付けから最終コンタクト日まで（以下、全試験期間）のデータを感度分析に使用した。

有効性主要評価における変数は、主要評価項目の複合エンドポイント（MI、虚血性脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断のいずれか）の無作為割付けから初回発現までの時間とした。有効性主要評価項目について、全時点でリバーロキサバンと ASA の併用投与群（リバーロキサバン群）と ASA 単剤投与群（プラセボ群）の間で差がないという帰無仮説に対して統計学的な検定を行うこととした。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する優越性は、血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無（IxRS による層）を層別因子、投与群を固定効果として、片側 Log-rank 検定により、リバーロキサバン群とプラセボ群を比較し、有効性主要評価項目に関する帰無仮説が棄却された場合（有意水準：片側 2.5%）、リバーロキサバンのプラセボに対する優越性が示されたものとした。

HR 及び対応する両側 95%CI[h]は、IxRS の層を層別因子とし、投与群を唯一の共変量とする Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。

有効性副次評価における変数は、各副次評価項目の無作為割付けから初回発現までの時間とし、有効性主要評価項目において統計学的有意差が確認された場合に、以下の事前に規定した階層的手順で検定を行った。

- MI、虚血性脳卒中、冠動脈性心疾患死、ALI、又は血管系の原因による大切断
- 再発性肢虚血のために施行される、あらかじめ計画されていなかったインデックス肢に対する血行再建術（無作為割付け時にあらかじめ計画されていなかった又は初期治療計画の一部とみなされていなかった、再度の血行再建術）
- 冠動脈又は末梢血管（いずれかの下肢）の血栓性イベントによる入院
- MI、虚血性脳卒中、全死亡、ALI、又は血管系の原因による大切断
- MI、全脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断
- 全死亡
- VTE

いずれのステップにおいても個々の検定が統計学的に有意でなかった場合、有意性を主張することはできなくなるが、投与群間での更なる比較を継続することは可能とした（すなわち、名目上の p 値の算出）。この階層的検定手順により、全体的な第一種の過誤を制御する。

h：試験 17454 の HR の 95%CI の記載は、以降、特段の断りのない限り、「両側 95%CI」を意味する。

2.5.4.3 試験対象集団

2.5.4.3.1 被験者の内訳

参照項目：2.7.3.2.1
2.7.3.2.2

試験 17454 では、34 ヵ国で計 6,772 例の被験者が組入れられ、このうち、6,564 例がリバーロキサバン群（3,286 例）及びプラセボ群（3,278 例）のいずれかに無作為に割付けられた（ITT）。

試験 17454 の ITT 集団は、ICH E9 ガイドライン（平成 10 年 11 月 30 日付 医薬審第 1047 号、「臨床試験のための統計的原則」について）が示す「最大の解析対象集団」に該当する。ITT の被験者のうち 60 例（各群 30 例）が治験薬投与を全く受けておらず、SAF から除外された。したがって、6,504 例に対してリバーロキサバン（3,256 例）又はプラセボ（3,248 例）の投与が開始された。ECOD の時点で、26 例を除く全被験者から生存状況に関する情報を収集した。20 例がデータ収集を受け入れず同意を撤回し、6 例が追跡不能とみなされた（2.7.3.2.1.1）。

被験者は、試験への組入れの根拠とした血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無に基づいて治験責任（分担）医師が決定した IxRS の各層内で、リバーロキサバン群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割付けられた。IxRS で選択された層が、実際に施行された血行再建術に関する eCRF での入力内容と一致しないことがあったため、実際に行われた治療別の解析も実施した。血行再建術のタイプ別及びクロピドグレル使用の有無別の被験者数に関して、IxRS 別の層と実際の治療内容との間に若干の差が認められた。大多数の被験者では、実際の部分集団は層を反映しており、外科的血行再建術、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしのそれぞれについて、93.75%、93.34%、90.52%の被験者が正しく分類されていた[i]。IxRS による層別の被験者割合は、外科的血行再建術が 34.6%（2,271/6,564 例）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありが 46.9%（3,080 例）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしが 18.5%（1,213 例）であった（2.7.3.2.2.1）。

2.5.4.3.2 投与状況

参照項目：2.7.3.2.3
2.7.6.1

試験 17454 の全体集団（SAF）における投与状況及び中止理由を以下に示す。

リバーロキサバン及びプラセボの平均投与期間（中央値）は、リバーロキサバン群で 730.7 日（782.0 日）、プラセボ群で 745.7 日（796.0 日）であった。被験者の半数以上が、24 ヵ月を超えて治験薬（リバーロキサバン又はプラセボ）を服用していた（リバーロキサバン群 59.5%、プラセボ群 61.0%）。治験薬として交付した ASA（以下、試験用 ASA）の平均投与期間（中央値）は、リバーロキサバン群で 757.0 日（806.0 日）、プラセボ群で 766.1 日（812.0 日）であった。被験者の半数以上が、試験用 ASA を 24 ヵ月を超えて服用していた（リバーロキサバン群 62.7%、プラセボ群 63.5%）。

リバーロキサバン群の 33.2%（1,080/3,256 例）、プラセボ群の 31.1%（1,011/3,248 例）が ECOD までにリバーロキサバン/プラセボの投与を永続的に中止した。永続的な中止（以下、中止）

---

i：無作為割付けの内容を維持するために、本申請資料において、血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別による有効性の結果は、IxRS での「層」に基づいたものである。

の理由として最も多く報告されたものは、同意撤回がリバーロキサバン群で 7.4%（240 例）、プラセボ群で 7.2%（233 例）であり、非出血性の有害事象が 6.7%（218 例）及び 6.6%（213 例）、有効性評価項目のイベント発現が 5.1%（166 例）及び 5.6%（183 例）、出血が 4.1%（133 例）及び 1.6%（53 例）であった（2.7.4.1.2.3）。中止理由として、リバーロキサバン群では有効性評価項目のイベント発現が少なく、出血が多かった。治験薬及び試験用 ASA 投与の早期中止及び一時中断が有効性及び安全性に及ぼす影響を検討するために、事後解析を行った（2.7.3.2.3.3.3）。

リバーロキサバン群の 28.9%（942/3,256 例）、プラセボ群の 27.5%（893/3,248 例）が ECOD までに試験用 ASA の投与を中止した。これらの割合は、リバーロキサバン及びプラセボの投与を中止した被験者の割合よりもわずかに低かった。中止理由として最も多く報告されたものは、同意撤回がリバーロキサバン群で 7.5%（243 例）、プラセボ群で 7.4%（241 例）であり、非出血性の有害事象が 5.4%（176 例）及び 5.4%（175 例）、有効性評価項目のイベント発現が 4.0%（130 例）及び 4.8%（157 例）、出血が 2.9%（95 例）及び 1.3%（43 例）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.5/6）。リバーロキサバン/プラセボ及び試験用 ASA の各投与の一時中断、並びに試験用 ASA 投与の中止については、2.7.3.2.3.3 及び 2.7.4.1.2.3 を参照のこと。

ECOD までにリバーロキサバン/プラセボ投与を中止した被験者のうち、リバーロキサバン群 30.9%（334/1,080 例）、プラセボ群 34.8%（352/1,011 例）の被験者において、投与中止後 7 日以内に抗血栓薬又はヘパリンの投与が開始されていた（SAF）。リバーロキサバン/プラセボ中止後 30 日以内に、抗血栓薬又はヘパリンの投与を開始した被験者の割合は、リバーロキサバン群 35.7%（386 例）、プラセボ群 39.8%（402 例）であった。また、ECOD までに試験用 ASA の投与を中止した被験者では、リバーロキサバン群 29.6%（278/940 例）、プラセボ群 32.4%（288/888 例）の被験者において、試験用 ASA の投与中止後 7 日以内に抗血栓薬又はヘパリンの投与が開始されていた。投与中止後 30 日以内の開始は、それぞれ 34.4%（323 例）及び 36.6%（325 例）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.5.3.1/10、14.3.5.3.1/13）。

2.5.4.3.3 人口統計学的及びベースライン特性

参照項目：2.7.3.2.2

試験 17454 の被験者は、症候性 PAD を発症し、外科的又は血管内血行再建術を受ける患者の典型的な集団であった。全体集団（ITT）における人口統計学的特性を表 2.5.4-1 に示す。

人口統計学的特性は、リバーロキサバン群とプラセボ群で同様であった。全体集団の 6,564 例において、男性は 74.0%（4,860 例）、白人は 80.8%（5,303 例）、アジア人は 14.7%（966 例）、日本人は 7.0%（459 例）を占め、年齢（平均値±SD）は 67.0±8.5 歳（中央値 67.0 歳）、75 歳以上の被験者は 20.3%（1,330 例）、体重 60kg 超の被験者は 82.5%（5,416 例）であった。半数以上は欧州の被験者であった（東ヨーロッパ 39.6%、西ヨーロッパ 27.8%）。リバーロキサバン群及びプラセボ群の人口統計学的及びベースライン特性のデータについては、5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.2/1 を参照のこと。

ベースラインにおける疾患特性では、推算糸球体ろ過量（eGFR）60mL/min/1.73m^2 以上の被験者は 76.1%（4,992 例）であった。喫煙者は 34.7%（2,279 例）、高血圧及び高脂血症はそれぞれ 81.4%（5,342 例）及び 60.0%（3,939 例）の被験者で報告された（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.2/1）。血行再建術の施行前における PAD 症状を、Rutherford 分類の客観的評価方法を改変した基準[e]に基づいて集計した。全体集団の被験者 6,564 例の 51.6%（3,385 例）で重度の跛行（カテゴリー3）、22.5%（1,480 例）で軽度から中等度の跛行（カテゴリー2）が報告された。血管内血行再建術でクロピドグレル使用あり、及びクロピドグレル使用なしの被験

者では、外科的血行再建術の被験者よりも、PAD 症状の重症度カテゴリー2 の割合が高かった〔それぞれ、24.7%（760/3,080 例）、28.4%（345/1,213 例）、16.5%（375/2,271 例）〕。一方、血管内血行再建術の層では、外科的血行再建術の層よりも、虚血性安静時疼痛（カテゴリー4）の割合が低かった。ベースラインにおける疾患特性は、両投与群で同様であった（2.7.3.2.2.1）。

表 2.5.4-1 人口統計学的特性（試験 17454、全体集団、ITT）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3286 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3278 (100%)	Total N=6564 (100%)
Sex			
Male	2439 (74.2%)	2421 (73.9%)	4860 (74.0%)
Female	847 (25.8%)	857 (26.1%)	1704 (26.0%)
Race			
White	2647 (80.6%)	2656 (81.0%)	5303 (80.8%)
Black or African American	84 (2.6%)	71 (2.2%)	155 (2.4%)
Asian	484 (14.7%)	482 (14.7%)	966 (14.7%)
American Indian or Alaska native	1 (<0.1%)	4 (0.1%)	5 (<0.1%)
Native Hawaiian or other Pacific islander	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Not reported	69 (2.1%)	62 (1.9%)	131 (2.0%)
Multiple	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Region			
North America	347 (10.6%)	347 (10.6%)	694 (10.6%)
Western Europe	914 (27.8%)	912 (27.8%)	1826 (27.8%)
Eastern Europe	1301 (39.6%)	1298 (39.6%)	2599 (39.6%)
Asia Pacific	481 (14.6%)	480 (14.6%)	961 (14.6%)
South America	243 (7.4%)	241 (7.4%)	484 (7.4%)
Region			
United States	262 (8.0%)	262 (8.0%)	524 (8.0%)
Non-United States	3024 (92.0%)	3016 (92.0%)	6040 (92.0%)
Region			
South America	243 (7.4%)	241 (7.4%)	484 (7.4%)
Non-South America	3043 (92.6%)	3037 (92.6%)	6080 (92.6%)
Age (years)			
Mean (SD)	66.9 (8.5)	67.1 (8.5)	67.0 (8.5)
Median	67.0	67.0	67.0
Minimum – maximum	49 - 93	50 - 95	49 - 95
Age group category			
< 65 years	1349 (41.1%)	1273 (38.8%)	2622 (39.9%)
65 to < 75 years	1264 (38.5%)	1348 (41.1%)	2612 (39.8%)
≥ 75 years	673 (20.5%)	657 (20.0%)	1330 (20.3%)
Age group category			
< 65 years	1349 (41.1%)	1273 (38.8%)	2622 (39.9%)
65 to < 85 years	1867 (56.8%)	1934 (59.0%)	3801 (57.9%)
≥ 85 years	70 (2.1%)	71 (2.2%)	141 (2.1%)
Weight (kg)			
Missing	36 (1.1%)	31 (0.9%)	67 (1.0%)
≤60	534 (16.3%)	547 (16.7%)	1081 (16.5%)
>60	2716 (82.7%)	2700 (82.4%)	5416 (82.5%)

ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, ITT = intention-to-treat, od = once daily, SD = standard deviation
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.2/1

人口統計学的及びベースライン特性に係る事後解析を IxRS による層別に実施した。血管内血行再建術の層では、腎機能障害あり（eGFR 60mL/min/1.73m^2 未満）、脆弱性あり（75 歳超、体重 50kg 以下、又はベースラインの eGFR 50mL/min/1.73m^2 未満のいずれかを有する被験者）、高齢、血行再建術の施行歴ありといった高い心血管リスクと関わりがある臨床的特徴を有する被験者の割合が高かった。一方、外科的血行再建術の層では、長さ 15cm 超の病変を有する、喫煙者、ベースラインの ABI 0.8 以下といった PAD の重症度と関わりがある特徴を有する被験者の割合が高かった。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、IxRS の各層において、両投与群でおおむね一致していた。また、CAD の既往の有無、糖尿病の合併の有無、南米の被験者であるか否かの部分集

団においても、人口統計学的特性及びベースライン特性は両投与群でおおむね一致していた（2.7.3.2.2.3）。

2.5.4.3.4 病歴

参照項目：2.7.3.2.4

試験 17454 の対象患者と関連する病歴を有する被験者の割合は、リバーロキサバン群とプラセボ群で同様であり、過去 12 ヵ月以内の跛行が報告された被験者は、全体集団（ITT）の被験者 6,564 例のうち、95.1%（6,245 例）を占めていた。試験への組入れの根拠とした血行再建術施行前における経皮的末梢血管形成術の施行が 29.1%（1,908 例）、CLI の既往が 30.0%（1,968 例）、CAD の既往が 31.5%（2,067 例）、糖尿病が 40.1%（2,629 例）の被験者で報告され、その他の所見は 14%未満であった（2.7.3.2.4.1）。

病歴に関して IxRS による層別に行った事後解析では、血管内血行再建術の層では、糖尿病及び慢性腎疾患の被験者の割合が高く、高い心血管リスクとの関連性が窺われた。一方で、外科的血行再建術の層では、重症度の高い PAD と関連する CLI が進行中及び既往ありのいずれについても、血管内血行再建術の層よりも被験者の割合が高かった。これら以外で関心のある病歴の特性は、IxRS の各層において、両投与群でおおむね一致していた（2.7.3.2.4.3）。

2.5.4.4 有効性の結果

2.5.4.4.1 有効性の主要評価項目及び副次評価項目

2.5.4.4.1.1 有効性主要評価項目

参照項目：2.7.3.2.6.1

有効性評価項目の主解析は ITT を対象とし、無作為割付けから ECOD までの期間に発現した MI、虚血性脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイントについて行った（ITT 解析）。

有効性主要評価項目の無作為割付けから ECOD までにおける発現割合は、リバーロキサバン群で 15.5%（508/3,286 例）、プラセボ群で 17.8%（584/3,278 例）であった。有効性主要評価項目の発現率（100 人年あたり）はリバーロキサバン群 6.81、プラセボ群 8.01 であった。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.85〔95%CI：0.76～0.96、p＝0.0043（片側 Log-rank 検定）〕であり、ASA と併用した場合におけるリバーロキサバンのプラセボに対する優越性が示された（表 2.5.4-2）。

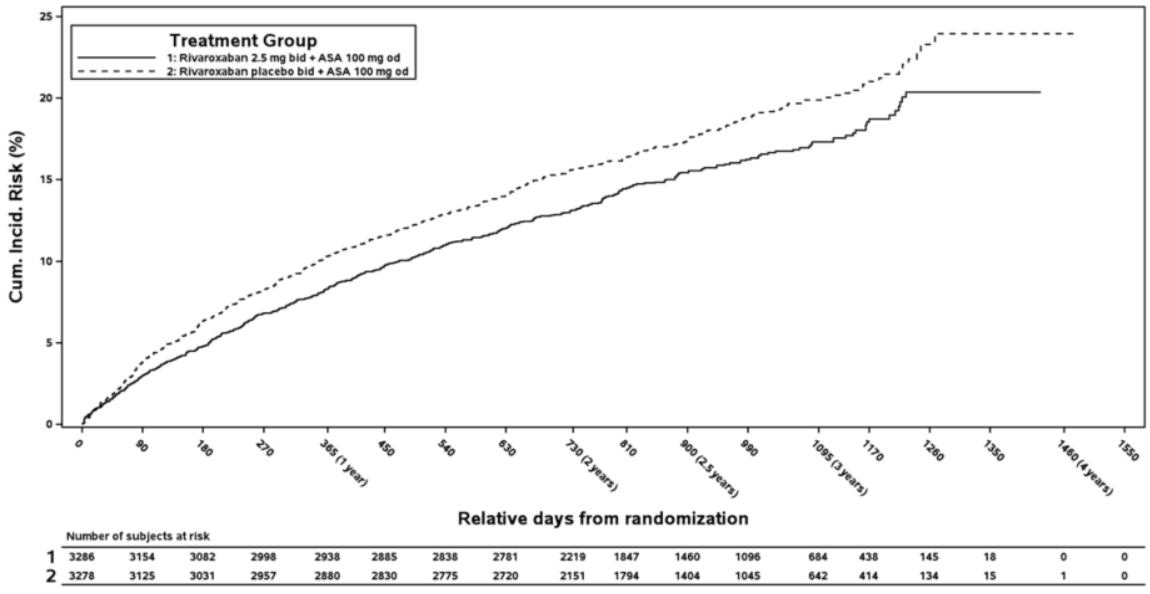
表 2.5.4-2 有効性主要評価項目（試験 17454、全体集団、ITT、ECOD までの発現、ICAC 判定）

Outcome Components	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3286 (100%) n (%)	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3286 (100%) n/100 p-yrs (95% CI)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3278 (100%) n (%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3278 (100%) n/100 p-yrs (95% CI)	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od HR (95% CI)	P-value (1-sided)	P-value (2-sided)
Primary efficacy outcome	**508 (15.5%)**	**6.81 (6.23, 7.43)**	**584 (17.8%)**	**8.01 (7.37, 8.69)**	**0.85 (0.76,0.96)**	**0.0043**	**0.0085**
MI	131 (4.0%)	1.68 (1.40, 1.99)	148 (4.5%)	1.90 (1.61, 2.23)	0.88 (0.70,1.12)	--	0.3060
Ischemic stroke	71 (2.2%)	0.90 (0.71, 1.14)	82 (2.5%)	1.04 (0.83, 1.30)	0.87 (0.63,1.19)	--	0.3777
CV death	199 (6.1%)	2.47 (2.14, 2.84)	174 (5.3%)	2.15 (1.85, 2.50)	1.14 (0.93,1.40)	--	0.1971
ALI	155 (4.7%)	2.01 (1.71, 2.36)	227 (6.9%)	3.01 (2.63, 3.42)	0.67 (0.55,0.82)	--	0.0001
Major amputation of a vascular etiology	103 (3.1%)	1.32 (1.08, 1.60)	115 (3.5%)	1.48 (1.22, 1.77)	0.89 (0.68,1.16)	--	0.4019

Number of subjects with event for individual components may not add up to the number of subjects with event for the primary efficacy outcome.
HR (95% CI) is based on the Cox proportional hazards model stratified by type of procedure and clopidogrel use, per IxRS assignment, with treatment as the only covariate. P-value is based on the log rank test stratified by type of procedure and clopidogrel use per IxRS assignment with treatment as a factor.
Superiority of rivaroxaban + ASA over placebo + ASA for the primary outcome is declared if the associated 1-sided null hypothesis is rejected in favor of rivaroxaban + ASA at the 2.5% significance level.
ALI = acute limb ischemia, ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, CI = confidence interval, CV death = cardiovascular death and death of unknown cause, ECOD = efficacy cut-off date, ICAC = Independent Clinical Adjudication Committee, ITT = intention-to-treat, MI = myocardial infarction, N = total number of subjects, n (%) = number and percentage of subjects with first event, n/100 p-yrs = ratio of number of subjects with incident events divided by the cumulative at-risk time, od = once daily.
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.1/1

両投与群における有効性主要評価項目の累積イベント発現率の ECOD までの推移を、Kaplan-Meier 曲線で示す（図 2.5.4-2）。両投与群の Kaplan-Meier 曲線は、無作為割付け後 90 日以内に乖離し、その差は長期にわたって維持された。

図 2.5.4-2 有効性主要評価項目の ECOD までの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、全体集団、ITT、ICAC 判定）



At risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
Figures display outcome events as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC).
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date.
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid, K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as 100 * (1 minus the K-M estimates of the survival function).
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.2.1/1

なお、有効性主要評価項目の各構成要素に関する結果は、2.5.4.4.3.2 に示した。

2.5.4.4.1.2 有効性副次評価項目

参照項目：2.7.3.2.6.2

有効性副次評価項目について、ECOD までの発現例数を発現割合（%）、発現率（100 人年あたり）及びリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR と共に表 2.5.4-3 に示す。

有効性主要評価項目において統計学的有意差が確認されたことから、第一種の過誤を制御するため、閉手順で 7 つの有効性副次評価項目について、表 2.5.4-3 に示す順序で検定を行った。MI、虚血性脳卒中、冠動脈性心疾患死、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイントから、MI、全脳卒中、心血管死、ALI 又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイントまでの 5 つの有効性副次評価項目に関して、有効性主要評価項目と同様に、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イベント発現リスクの低減が示された。6 つ目の評価項目である全死亡では統計学的有意差は示されず、階層的検定は全死亡までとなり、VTE の発現リスクについては探索的な評価とした。

表 2.5.4-3 有効性副次評価項目（試験 17454、全体集団、ITT、ECOD までの発現、ICAC 判定(注)）

Outcome [a]	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3286 (100%) n (%)	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3286 (100%) n/100 p-yrs (95% CI)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3278 (100%) n (%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3278 (100%) n/100 p-yrs (95% CI)	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od HR (95% CI)	P-value (1-sided)	P-value (2-sided)
MI, ischemic stroke, CHD death, ALI, and major amputation of a vascular etiology	433 (13.2%)	5.82 (5.28, 6.39)	528 (16.1%)	7.26 (6.66, 7.91)	0.80 (0.71, 0.91)	**0.0004**	0.0008
Unplanned index limb revascularization for recurrent limb ischemia	584 (17.8%)	8.37 (7.71, 9.08)	655 (20.0%)	9.53 (8.81, 10.29)	0.88 (0.79, 0.99)	**0.0140**	0.0280
Hospitalization for a coronary or peripheral cause (either lower limb) of a thrombotic nature	262 (8.0%)	3.47 (3.06, 3.92)	356 (10.9%)	4.83 (4.34, 5.36)	0.72 (0.62, 0.85)	**<0.0001**	<0.0001
MI, ischemic stroke, all-cause mortality, ALI, and major amputation of a vascular etiology	614 (18.7%)	8.22 (7.59, 8.90)	679 (20.7%)	9.31 (8.62, 10.03)	0.89 (0.79, 0.99)	**0.0145**	0.0289
MI, all-cause stroke, CV death, ALI, and major amputation of a vascular etiology	514 (15.6%)	6.89 (6.31, 7.51)	588 (17.9%)	8.07 (7.43, 8.75)	0.86 (0.76, 0.96)	**0.0051**	0.0103
All-cause mortality	321 (9.8%)	3.98 (3.56, 4.44)	297 (9.1%)	3.68 (3.27, 4.12)	1.08 (0.92, 1.27)	0.8322	0.3356
Venous thromboembolic events	25 (0.8%)	0.32 (0.20, 0.47)	41 (1.3%)	0.52 (0.37, 0.70)	0.61 (0.37, 1.00)	0.0235	0.0469

a The outcomes were tested sequentially in the order listed using a hierarchical testing procedure controlling the global type 1 error level.

MI, stroke, mortality, ALI, and major amputation of a vascular etiology, and events leading to hospitalization are adjudicated; index limb revascularization and venous thromboembolic events are reported by investigator only.

Index limb revascularization is defined as subsequent index leg revascularization that was not planned or considered as part of the initial treatment plan at the time of randomization.

HR (95% CI) is based on the Cox proportional hazards model stratified by type of procedure and clopidogrel use, per IxRS assignment, with treatment as the only covariate. P-value is based on the log rank test stratified by type of procedure and clopidogrel use per IxRS assignment with treatment as a factor.

ALI = acute limb ischemia, ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, CI = confidence interval, CHD = coronary heart disease, CV = cardiovascular, CV death = cardiovascular death and death of unknown cause, ITT = intention-to-treat, MI = myocardial infarction, N = total number of subjects, n (%) = number and percentage of subjects with first event, n/100 p-yrs = ratio of number of subjects with incident events divided by the cumulative at-risk time, od = once daily.

（注）“index limb revascularization（あらかじめ計画されていなかったインデックス肢に対する血行再建術）”及び“venous thromboembolic events（VTE）”は治験責任（分担）医師の判定に基づく。

Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.2/1

2.5.4.4.1.3 感度分析

2.5.4.4.1.3.1 有効性主要評価項目

参照項目：2.7.3.2.6.1.2

<u>血行再建術及びクロピドグレルの使用</u>

IxRS による層と、実際にインデックス肢について施行された血行再建術の間で被験者の分布にわずかな不一致があったため、この違いが有効性の主解析（ITT 解析）に及ぼす影響を評価した。IxRS による層別なし、及び実際の血行再建術の部分集団のそれぞれについて Cox 比例ハザードモデルによる解析を行ったが、リバーロキサバン群とプラセボ群の間で名目上の統計学的有意差が認められ、有効性の主解析と一致する結果であった（2.7.3.2.6.1.2.1）

On-treatment 解析

On-treatment 解析（SAF、On-treatment 期間）では、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する有効性評価項目のイベント発現リスクの低減が、統計学的に名目上有意に認められた（HR：0.75、95%CI：0.65～0.86）。有効性主要評価項目の 5 つの構成要素のいずれについても、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR の点推定値は 1 を下回り、On-treatment 解析では ITT 解析よりもイベント発現リスクの大きな低下を示す結果となった（表 2.5.4-4）。

表 2.5.4-4 有効性主要評価項目の感度分析：ITT 解析と On-treatment 解析（SAF）の結果の比較（試験 17454、全体集団、ICAC 判定）

Outcome Components	Primary Analysis until the ECOD (ITT analysis set) [a] Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA100 mg od vs Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od HR (95% CI)	P-value (2-sided)	On-treatment Sensitivity Analysis (SAF) [b] Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od HR (95% CI)	P-value (2-sided)
Primary efficacy outcome	**0.85 (0.76, 0.96)**	**0.0085**	**0.75 (0.65, 0.86)**	**<0.0001**
MI	0.88 (0.70, 1.12)	0.3060	0.75 (0.56, 1.00)	0.0464
Ischemic stroke	0.87 (0.63, 1.19)	0.3777	0.80 (0.55, 1.17)	0.2514
CV death	1.14 (0.93, 1.40)	0.1971	0.92 (0.68, 1.25)	0.6119
ALI	0.67 (0.55, 0.82)	0.0001	0.64 (0.51, 0.80)	<0.0001
Major amputation of a vascular etiology	0.89 (0.68, 1.16)	0.4019	0.80 (0.56, 1.15)	0.2313

a The ITT data scope includes outcome events observed from randomization until the efficacy cut-off date.
b The on-treatment data scope includes outcome events from randomization until 2 days after permanent stop of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
Table displays outcome events as adjudicated by the ICAC.
HR (95% CI) is based on the Cox proportional hazards model stratified by type of procedure and clopidogrel use, per IxRS assignment, with treatment as the only covariate. P-value is based on the log rank test stratified by type of procedure and clopidogrel use per IxRS assignment with treatment as a factor.
ALI = acute limb ischemia; ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, CI = confidence interval, CV death = cardiovascular death and death of unknown cause, ECOD = efficacy cut-off date, ICAC = Independent Clinical Adjudication Committee, ITT = intention-to-treat, MI = myocardial infarction; od = once daily, SAF = safety analysis set.
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.1/1, 14.2.6/4

全試験期間の解析（ITT）

ITT における全試験期間（無作為割付けから最終コンタクト日まで）のデータに対する解析においても、有効性主要評価項目の複合エンドポイント（HR：0.86、95%CI：0.76～0.96）及びその各構成要素について、ITT 解析と同様の結果が示された（表 2.7.3.2-12）。

欠測値の影響

欠測値、すなわち ECOD までの期間のうち、観察されなかった期間が有効性主要評価項目の結果に及ぼす影響を、多重代入法（multiple imputations）及び tipping point 解析により評価した。観察されなかった期間はわずかであり、その期間の割合は両群とも 0.012 と両群間で不均衡は認められなかった。したがって、その影響は軽微と推察された。Tipping point 解析では、リバーロキサバン群でデータが欠測した被験者における HR の inflation factor が 700%の場合（プラセボ群で変わらないものと仮定）においても、全体集団での HR は 0.89（95%CI：0.79～0.99955）に留まることが示された。データが欠測した被験者におけるこのような HR は想定しがたいことから、試験 17454 の有効性主要解析の結果は頑健であると判断された（5.3.5.1.1 PH-40164/16.1.9 SAP version 3.0 Appendix C、Table 14.2.6/73、14.2.6/75）。

その他の探索的解析

有効性主要評価項目について、FDA の助言を踏まえ、盲検解除前に global rank 法、unmatched win ratio 法、及び time to the worst event 解析（構成要素の臨床的重要性に基づきイベント発現までの時間を考慮する）を追加した。これらの探索的解析においても、有効性の主要解析と同様の結果が得られた（2.7.3.2.6.1.3、5.3.5.1.1 PH-40164/Section 9.2.1.3）。

2.5.4.4.1.3.2 有効性副次評価項目

参照項目：2.7.3.2.6.2.8

On-treatment 解析（SAF）では、あらかじめ計画されていなかったインデックス肢に対する血行再建術の施行（再発性肢虚血による）を除いて、すべての有効性副次評価項目に関して、主解析（ITT 解析）よりも大きな発現リスクの低減が認められた（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 9.2.2.2）。

2.5.4.4.2 部分集団解析

参照項目：2.7.3.2.6.3

事前に規定した部分集団解析において、有効性の主要評価項目及び副次評価項目の ECOD までのイベント発現に関する結果は、ほとんどの部分集団において交互作用検定で $p>0.05$ であり、おおむね一貫していた（2.7.3.2.6.3.1.2、2.7.3.2.6.3.2.2）。

2.5.4.4.2.1 血行再建術及びクロピドグレルの使用による部分集団解析

2.5.4.4.2.1.1 有効性主要評価項目

参照項目：2.7.3.2.6.3.1.1

有効性主要評価項目について、試験への組入れの根拠とした血行再建術のタイプとクロピドグレル使用の有無別（IxRS による層別）に、全被験者における ECOD までの複合エンドポイントの発現の部分集団解析の結果を表 2.5.4-5 に示す。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は、外科的血行再建術の層で 0.79、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの層で 0.86 であり、これらの層ではリバーロキサバンによるプラセボと比較した好ましい治療効果が示唆された。血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの層における HR は 0.98 であった（有効性主要評価項目及び各構成要素に関する IxRS による層別の Forest プロットは図 2.7.3.2-14 を参照のこと）。

血管内血行再建術の被験者データをクロピドグレル使用の有無によらず合算した場合の HR は 0.90 であった。リバーロキサバンの治療効果に関する均一性評価のために実施した交互作用の検定では、IxRS の 3 層間で治療効果の不均一性は示唆されなかった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.5.1/1、Figure 14.2.5.1/1）。

表 2.5.4-5 有効性主要評価項目の血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別（IxRS による層別）での成績（試験 17454、全体集団、ITT、ECOD までの発現、ICAC 判定）

	Riva 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Riva placebo bid + ASA 100 mg od								
	Surgical			Endovascular with clopidogrel			Endovascular without clopidogrel		
Outcome Components	HR (95% CI)	P-value (1-sided)	P-value (2-sided)	HR (95% CI)	P-value (1-sided)	P-value (2-sided)	HR (95% CI)	P-value (1-sided)	P-value (2-sided)
Primary efficacy outcome	**0.79 (0.66, 0.95)**	**0.0067**	**0.0133**	**0.86 (0.72, 1.04)**	**0.0628**	**0.1257**	**0.98 (0.74, 1.29)**	**0.4418**	**0.8836**
MI	0.87 (0.56, 1.35)	--	0.5335	0.88 (0.64, 1.23)	--	0.4673	0.91 (0.54, 1.51)	--	0.7023
Ischemic stroke	0.60 (0.33, 1.10)	--	0.0958	0.86 (0.55, 1.35)	--	0.5134	1.46 (0.72, 2.95)	--	0.2921
CV death	0.74 (0.53, 1.03)	--	0.0710	1.50 (1.07, 2.09)	--	0.0167	1.54 (1.00, 2.39)	--	0.0503
ALI	0.73 (0.55, 0.97)	--	0.0271	0.62 (0.44, 0.88)	--	0.0069	0.59 (0.33, 1.06)	--	0.0735
Major amputation of a vascular etiology	0.96 (0.69, 1.35)	--	0.8337	0.97 (0.57, 1.65)	--	0.9143	0.52 (0.24, 1.12)	--	0.0893

Number of subjects with event for individual components may not add up to the number of subjects with event for the primary efficacy outcome.
HR (95% CI) is based on the Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate. P-value is based on the log rank test with treatment as the only covariate.
ALI = acute limb ischemia, ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, CI = confidence interval, CV death = cardiovascular death and death of unknown cause, Efficacy cut-off date = ECOD, HR = hazard ratio, ICAC = Independent Clinical Adjudication Committee, ITT = intention-to-treat, MI = myocardial infarction, od = once daily, Riva = rivaroxaban
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.1/2

血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別の On-treatment 解析（SAF）を、IxRS による層別及び実際の治療内容別のそれぞれに基づいて実施した。各集団におけるリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR の点推定値は 1 を下回っており、外科的血行再建術、及び血管内血行再建術でクロピドグレル使用ありの被験者では、名目上統計学的に有意なイベント発現リスクの低減が認められた（2.7.3.2.6.1.2.2）。

2.5.4.4.2.1.2 有効性副次評価項目

参照項目：2.7.3.2.6.3.2.1

有効性副次評価項目の部分集団解析では、外科的血行再建術の層では、7 つの有効性副次評価項目すべてにおいてリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR の点推定値は 1 を下回り、そのうち、以下の評価項目では、名目上統計学的に有意な治療効果が確認された（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.5.2/1～11）。

- MI、虚血性脳卒中、冠動脈性心疾患死、ALI 又は血管系の原因による大切断
- MI、虚血性脳卒中、全死亡、ALI 又は血管系の原因による大切断
- MI、全脳卒中、心血管死、ALI 又は血管系の原因による大切断
- VTE

血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの層においても、全死亡を除く、すべての有効性副次評価項目で HR の点推定値は 1 を下回った。一方、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの層では、MI、虚血性脳卒中、全死亡、ALI 又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント、及び全死亡の 2 つの評価項目を除き、HR の点推定値は 1 を下回った。血管内血行

再建術のいずれの層においても、冠動脈又は末梢血管（いずれかの下肢）の血栓性イベントによる入院について認められた治療効果は、名目上統計学的に有意であった。

2.5.4.4.2.1.3　死亡

参照項目：2.7.3.2.6.4.1

心血管死について、血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別（IxRS による層別）の部分集団解析において治療効果の不均一性が示唆された。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は、外科的血行再建術の層で 0.74（95%CI：0.53～1.03）であり、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの層で 1.50（1.07～2.09）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの層で 1.54（1.00～2.39）であったことに比べると、良好な結果であった（表 2.5.4-5）。全死亡について実施した事後解析については、2.5.4.4.3.1.1 に記述する。

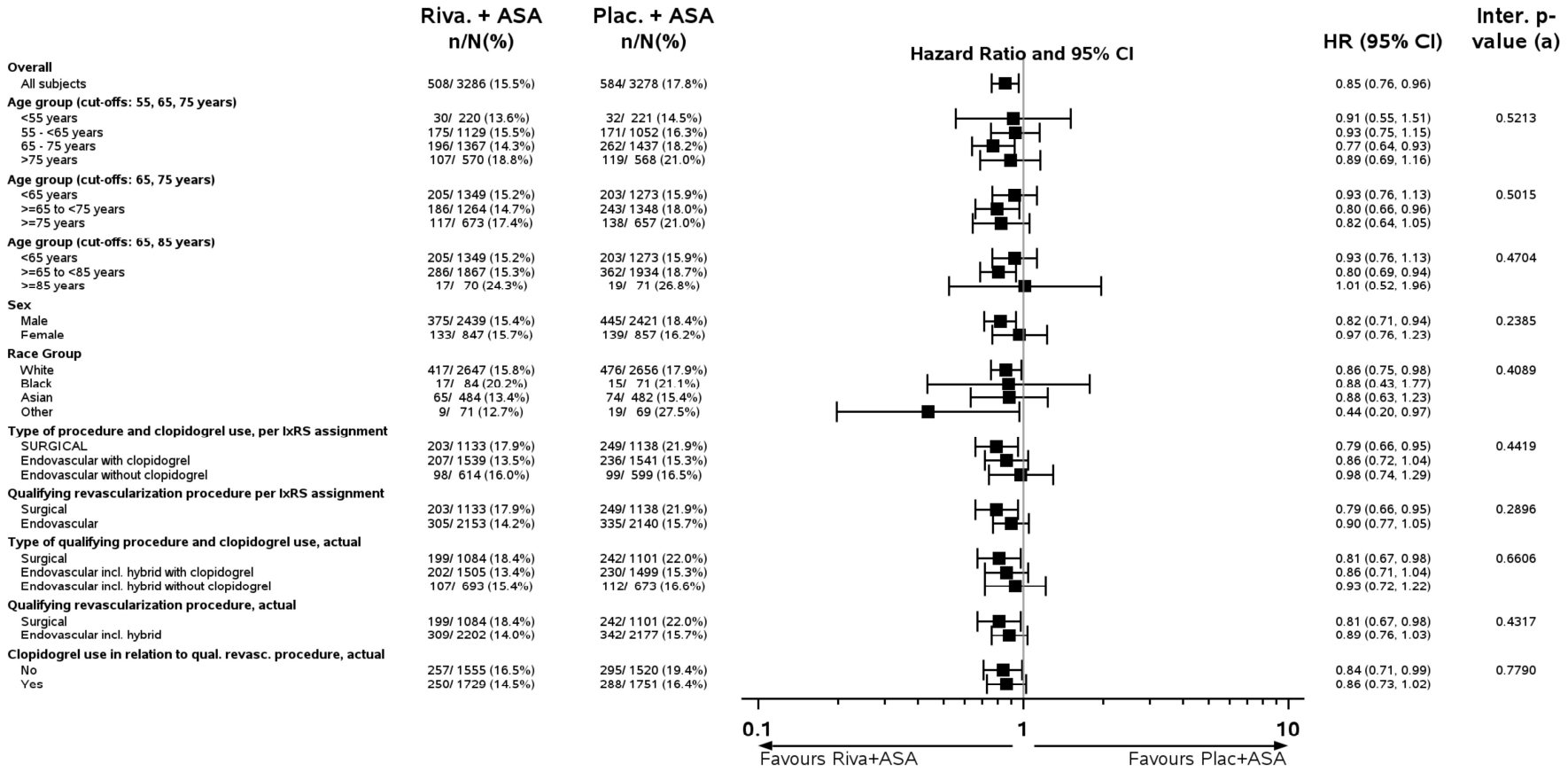
2.5.4.4.2.2　他の部分集団解析

参照項目：2.7.3.2.6.3.1.2
2.7.3.2.6.3.1.3
2.7.3.2.6.3.2.2

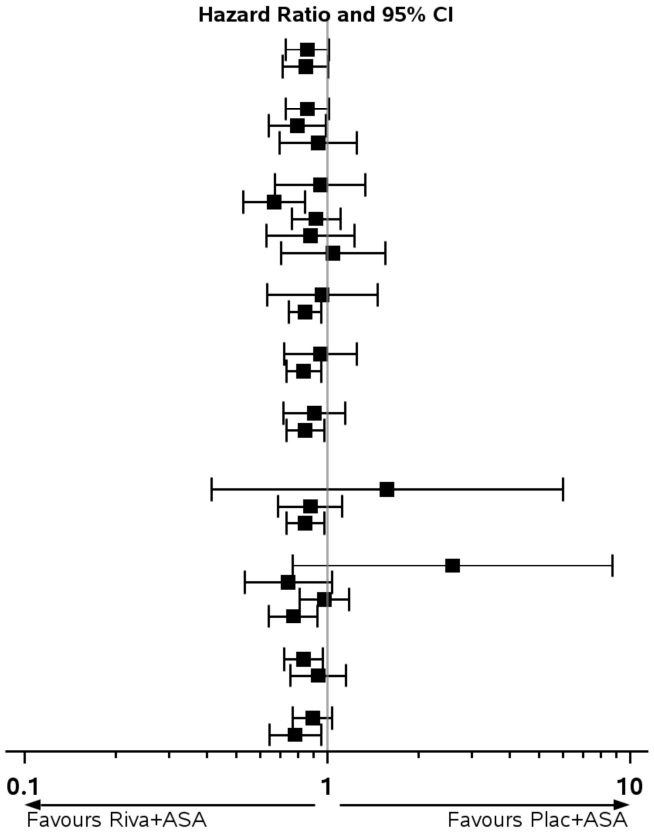
有効性主要評価項目に関するその他の部分集団解析の結果を Forest プロットとして図 2.5.4-3 に示す。事後的に追加した部分集団解析の結果は図 2.7.3.2-18 を参照のこと。また、有効性副次評価項目に関する部分集団解析の結果については 2.7.3.2.6.3.2.2、リバーロキサバン群とプラセボ群の間に統計学的有意差を認めた 5 つの評価項目の Forest プロットについては図 2.7.3.7-2～図 2.7.3.7-6 を参照のこと。

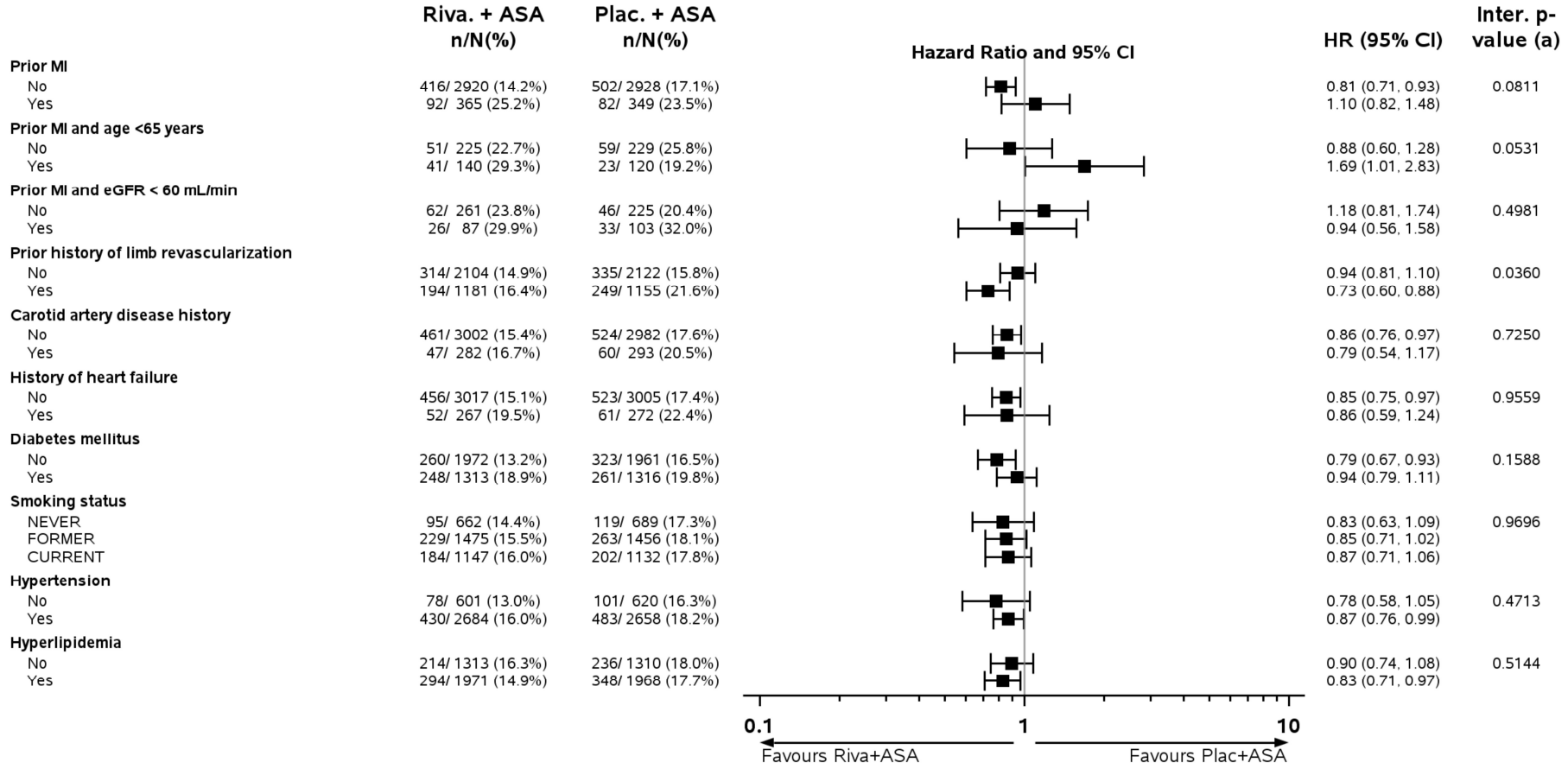
有効性の主要評価項目及び副次評価項目に関する部分集団解析では、ほとんどの部分集団において HR は 1 を下回っており、治療効果は一貫していた（交互作用検定の $p>0.05$）。

図 2.5.4-3 有効性主要評価項目の部分集団解析の Forest プロット（試験 17454、全体集団、ITT、ECOD までの発現、ICAC 判定）



	Riva. + ASA n/N(%)	Plac. + ASA n/N(%)	HR (95% CI)	Inter. p-value (a)
Clopidogrel use at the time of randomization				
No	272/ 1621 (16.8%)	310/ 1613 (19.2%)	0.86 (0.73, 1.01)	0.9160
Yes	235/ 1658 (14.2%)	272/ 1655 (16.4%)	0.85 (0.71, 1.01)	
Clopidogrel use continued after randomization (days)				
None	272/ 1621 (16.8%)	310/ 1613 (19.2%)	0.86 (0.73, 1.01)	0.6934
<= 30 days	149/ 988 (15.1%)	171/ 935 (18.3%)	0.80 (0.64, 0.99)	
> 30 days	84/ 644 (13.0%)	96/ 678 (14.2%)	0.93 (0.69, 1.25)	
Geographic Region 1				
North America	64/ 347 (18.4%)	67/ 347 (19.3%)	0.95 (0.67, 1.33)	0.1969
Western Europe	118/ 914 (12.9%)	168/ 912 (18.4%)	0.67 (0.53, 0.84)	
Eastern Europe	213/ 1301 (16.4%)	228/ 1298 (17.6%)	0.92 (0.76, 1.11)	
Asia Pacific	64/ 481 (13.3%)	73/ 480 (15.2%)	0.88 (0.63, 1.23)	
South America	49/ 243 (20.2%)	48/ 241 (19.9%)	1.04 (0.70, 1.56)	
Geographic Region 3				
US	43/ 262 (16.4%)	45/ 262 (17.2%)	0.96 (0.63, 1.46)	0.5468
non-US	465/ 3024 (15.4%)	539/ 3016 (17.9%)	0.84 (0.75, 0.95)	
Weight group (cut-off 60 kg)				
<=60 kg	99/ 534 (18.5%)	106/ 547 (19.4%)	0.95 (0.72, 1.25)	0.4161
>60 kg	404/ 2716 (14.9%)	472/ 2700 (17.5%)	0.84 (0.73, 0.95)	
eGFR (cut-offs: 60 ml/min/1.73m2)				
<60 ml/min/1.73m2	130/ 661 (19.7%)	146/ 666 (21.9%)	0.90 (0.71, 1.15)	0.6177
>=60 ml/min/1.73m2	360/ 2499 (14.4%)	413/ 2493 (16.6%)	0.85 (0.73, 0.97)	
eGFR (cut-offs: 15, 30 and 60 ml/min/1.73m2)				
<15 ml/min/1.73m2	2/ 2 (100.0%)	0/ 0		0.4446
15 - <30 ml/min/1.73m2	4/ 13 (30.8%)	6/ 28 (21.4%)	1.58 (0.42, 5.98)	
30 - <60 ml/min/1.73m2	124/ 646 (19.2%)	140/ 638 (21.9%)	0.88 (0.69, 1.12)	
>=60 ml/min/1.73m2	360/ 2499 (14.4%)	413/ 2493 (16.6%)	0.85 (0.73, 0.97)	
eGFR (cut-offs: 30, 50 and 80 ml/min/1.73m2)				
<30 ml/min/1.73m2	6/ 15 (40.0%)	6/ 28 (21.4%)	2.59 (0.77, 8.76)	0.0555
30 - 50 ml/min/1.73m2	64/ 343 (18.7%)	76/ 308 (24.7%)	0.74 (0.53, 1.04)	
>50 - 80 ml/min/1.73m2	214/ 1367 (15.7%)	220/ 1369 (16.1%)	0.98 (0.81, 1.18)	
>80 ml/min/1.73m2	206/ 1435 (14.4%)	257/ 1454 (17.7%)	0.77 (0.64, 0.93)	
Fragile subjects				
No	331/ 2338 (14.2%)	384/ 2332 (16.5%)	0.83 (0.72, 0.97)	0.3715
Yes	163/ 835 (19.5%)	177/ 839 (21.1%)	0.93 (0.75, 1.15)	
Prior coronary artery disease				
No	325/ 2233 (14.6%)	364/ 2263 (16.1%)	0.89 (0.77, 1.04)	0.2872
Yes	183/ 1052 (17.4%)	220/ 1015 (21.7%)	0.78 (0.64, 0.95)	




Riva. + ASA n/N(%)
Plac. + ASA n/N(%)
Hazard Ratio and 95% CI
HR (95% CI)
Inter. p-value (a)
Prior MI
No 416/ 2920 (14.2%) 502/ 2928 (17.1%) 0.81 (0.71, 0.93) 0.0811
Yes 92/ 365 (25.2%) 82/ 349 (23.5%) 1.10 (0.82, 1.48)
Prior MI and age <65 years
No 51/ 225 (22.7%) 59/ 229 (25.8%) 0.88 (0.60, 1.28) 0.0531
Yes 41/ 140 (29.3%) 23/ 120 (19.2%) 1.69 (1.01, 2.83)
Prior MI and eGFR < 60 mL/min
No 62/ 261 (23.8%) 46/ 225 (20.4%) 1.18 (0.81, 1.74) 0.4981
Yes 26/ 87 (29.9%) 33/ 103 (32.0%) 0.94 (0.56, 1.58)
Prior history of limb revascularization
No 314/ 2104 (14.9%) 335/ 2122 (15.8%) 0.94 (0.81, 1.10) 0.0360
Yes 194/ 1181 (16.4%) 249/ 1155 (21.6%) 0.73 (0.60, 0.88)
Carotid artery disease history
No 461/ 3002 (15.4%) 524/ 2982 (17.6%) 0.86 (0.76, 0.97) 0.7250
Yes 47/ 282 (16.7%) 60/ 293 (20.5%) 0.79 (0.54, 1.17)
History of heart failure
No 456/ 3017 (15.1%) 523/ 3005 (17.4%) 0.85 (0.75, 0.97) 0.9559
Yes 52/ 267 (19.5%) 61/ 272 (22.4%) 0.86 (0.59, 1.24)
Diabetes mellitus
No 260/ 1972 (13.2%) 323/ 1961 (16.5%) 0.79 (0.67, 0.93) 0.1588
Yes 248/ 1313 (18.9%) 261/ 1316 (19.8%) 0.94 (0.79, 1.11)
Smoking status
NEVER 95/ 662 (14.4%) 119/ 689 (17.3%) 0.83 (0.63, 1.09) 0.9696
FORMER 229/ 1475 (15.5%) 263/ 1456 (18.1%) 0.85 (0.71, 1.02)
CURRENT 184/ 1147 (16.0%) 202/ 1132 (17.8%) 0.87 (0.71, 1.06)
Hypertension
No 78/ 601 (13.0%) 101/ 620 (16.3%) 0.78 (0.58, 1.05) 0.4713
Yes 430/ 2684 (16.0%) 483/ 2658 (18.2%) 0.87 (0.76, 0.99)
Hyperlipidemia
No 214/ 1313 (16.3%) 236/ 1310 (18.0%) 0.90 (0.74, 1.08) 0.5144
Yes 294/ 1971 (14.9%) 348/ 1968 (17.7%) 0.83 (0.71, 0.97)
0.1
1
10
Favours Riva+ASA
Favours Plac+ASA

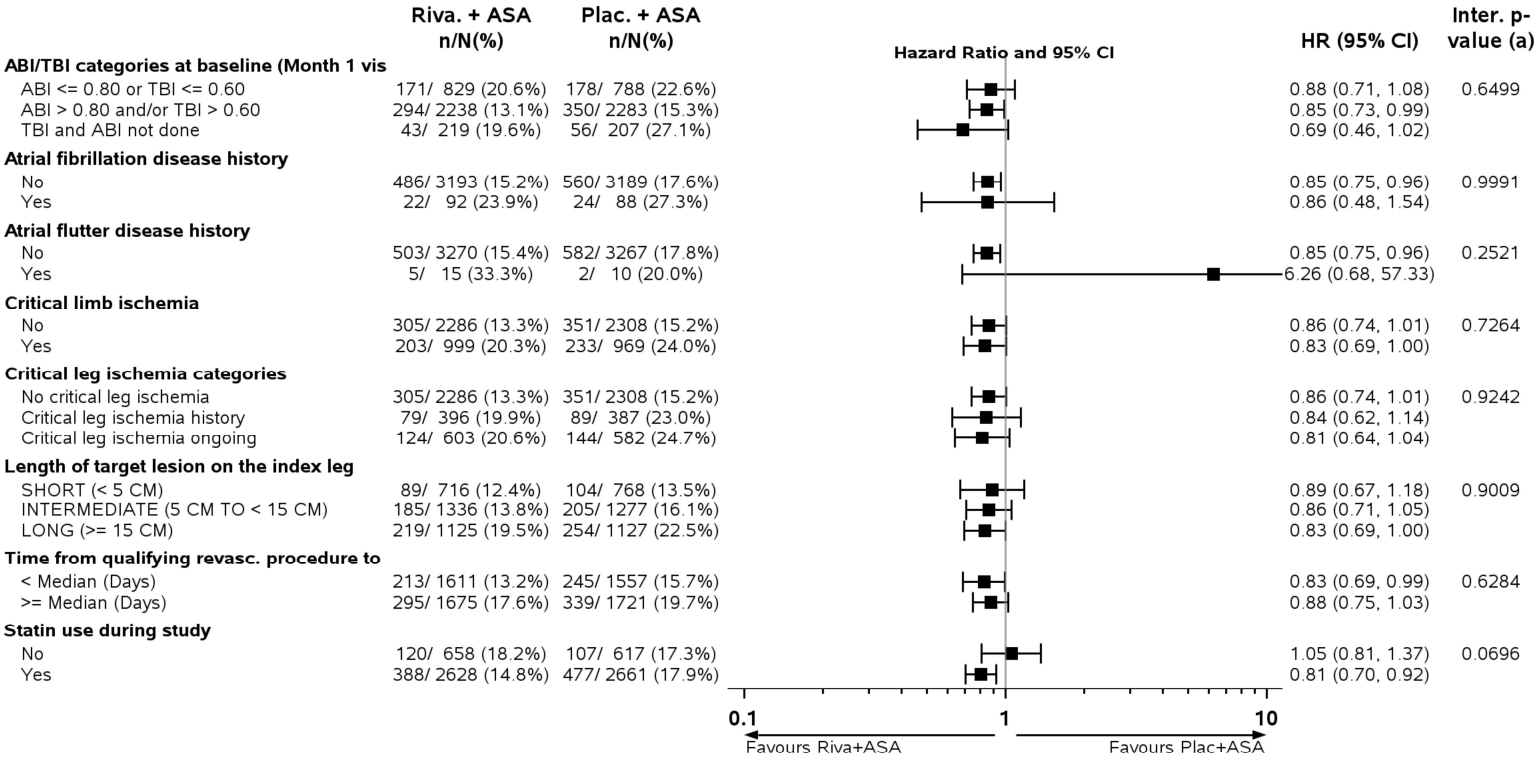


Figure displays outcome events meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC). Subgroup variables from Atrial fibrillation disease history and below are added post-hoc.
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date. Subjects will be considered fragile if age >75 years or weight <=50 kg or baseline eGFR <50 mL/min/1.73m2. Efficacy cut-off date = 08SEP2019
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid, CI = confidence interval, Riva. + ASA = Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od, Plac. + ASA = Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od
n = number of subjects with events, N = number of subjects at risk, % = 100 * n/N. Inter. = Interaction
HR (95% CI) is based on the Cox proportional hazards model stratified by type of procedure and clopidogrel use (per IxRS) (except for subgroups related to qualifying revascularization procedure or clopidogrel use), with treatment as the only covariate.
(a) P-value for interaction is based on the Cox proportional hazards model stratified by type of procedure and clopidogrel use (per IxRS) by adding the corresponding treatment interaction term.

Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.2.5.1/1

2.5.4.4.3 その他の有効性評価項目及び探索的解析

2.5.4.4.3.1 死亡

参照項目：2.7.3.2.6.4.1

試験 17454 では、心血管死及び全死亡をそれぞれ有効性の主要評価項目の構成要素及び副次評価項目の 1 つとして評価した。死亡転帰のイベント判定においては、保守的な手法をとるため、原因不明の死亡を心血管死に含めた。

無作為割付けから ECOD までの全死亡、心血管死及び非血管死のリバーロキサバン群及びプラセボ群の発現率（100 人年あたり）、並びにリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR を表 2.5.4-6 に示す。

表 2.5.4-6 全死亡、心血管死及び非心血管死の発現率及びハザード比（試験 17454、全体集団、ITT、ECOD まで、ICAC 判定）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban Placebo bid+ ASA 100 mg od
Outcome	n/100 p-yrs	n/100 p-yrs	HR (95% CI)
全死亡	3.98	3.68	1.08 (0.92～1.27)
心血管死	2.47	2.15	1.14 (0.93～1.40)
非心血管死	1.51	1.52	0.99 (0.77～1.27)

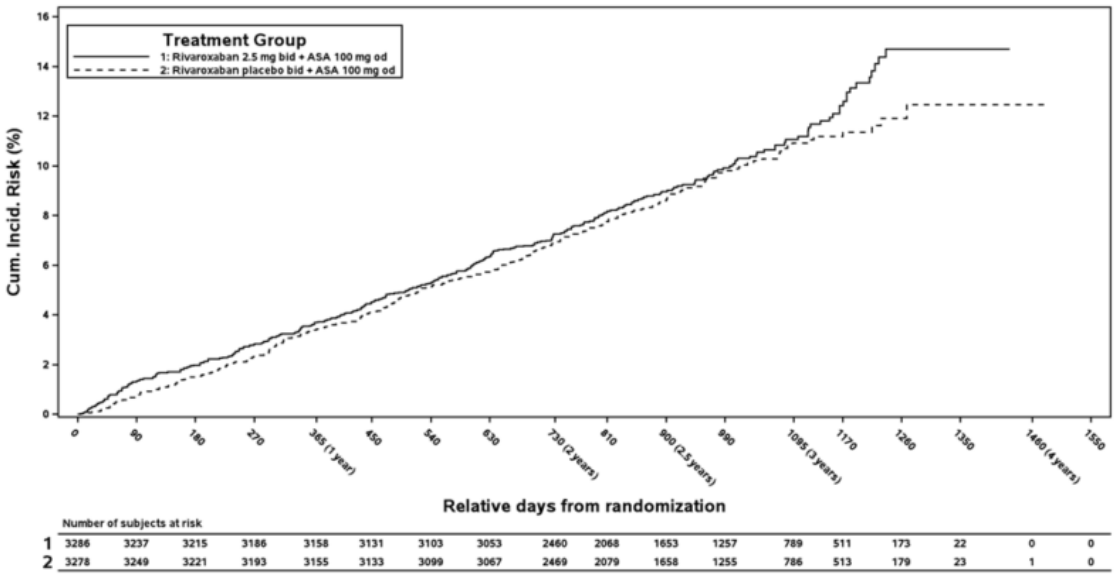
od：1 日 1 回、bid：1 日 2 回、ASA：アセチルサリチル酸、ITT：Intention-to-treat、ECOD：有効性の主解析のカットオフ日、ICAC：独立中央判定委員会、HR：ハザード比、95%CI：95%信頼区間、p-yrs：人年

Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.2/1

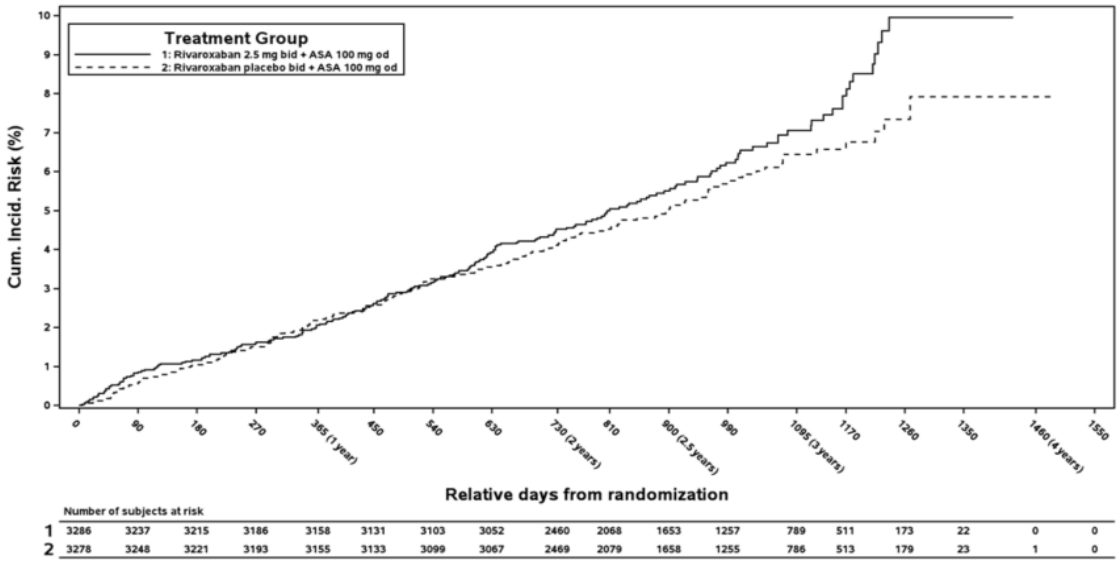
全死亡、心血管死及び非心血管死について、累積イベント発現率の ECOD までの推移を Kaplan-Meier 曲線で示す（図 2.5.4-4）。また、全体集団の ITT 解析のほか、異なる解析対象集団及び期間における各投与群の発現割合及び HR を表 2.5.4-7 に示した。発現率（100 人年あたり）については、On-treatment 解析は 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.6/56、全試験期間の解析（ITT）は 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.6.3.1/6 をそれぞれ参照のこと。

図 2.5.4-4　全死亡、心血管死及び非心血管死の ECOD までの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、全体集団、ITT、ICAC 判定）

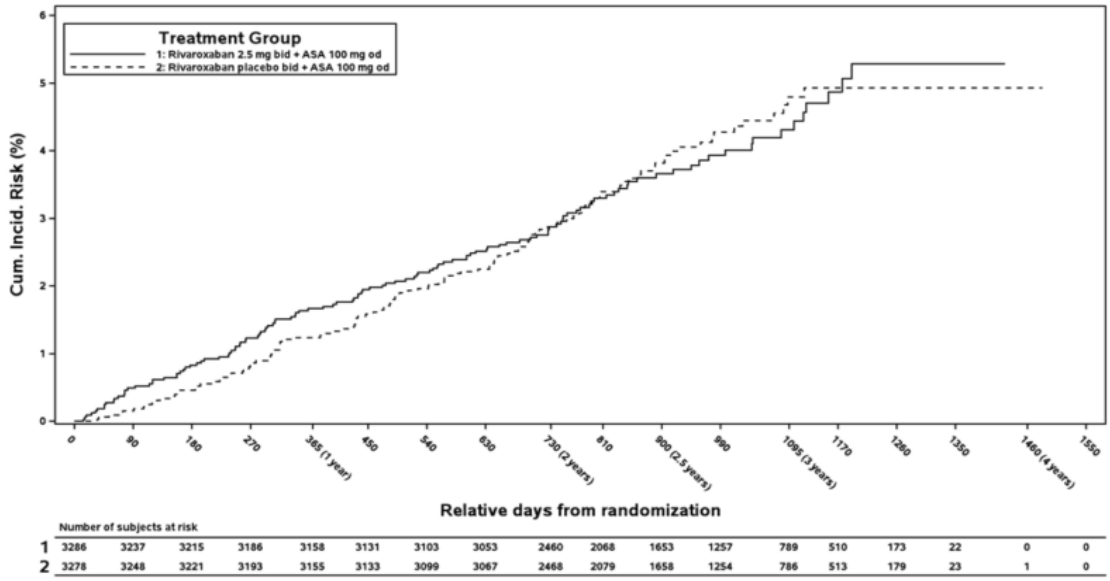
全死亡



心血管死



非心血管死



At risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
Figures display outcome events as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC).
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date.
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid, K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as 100 * (1 minus the K-M estimates of the survival function).
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.

Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.2.1/19, 14.2.2/22, 14.2.2/28

2.5.4.4.3.1.1 心血管死及び全死亡に関する事後解析

参照項目：2.7.3.2.6.4.1.3

治験薬投与終了後の死亡例が多かったため、ITT 解析と On-treatment 解析の間で結果を比較した。また、血行再建術のタイプ（外科的又は血管内）により心血管死及び全死亡に対する治療効果に違いが認められた（表 2.7.3.2-19）ことから、死亡転帰に関する様々な事後解析を実施した。

試験 17454 において、試験への組入れの根拠とした血行再建術のタイプ及びクロピドグレルの使用は、治験責任（分担）医師の判断に委ねられた。例えば、外科的血行再建術を施行する場合は、生存率の観点で妥当な選択でなければならなかった。このため、疾患の予後を左右する要因に関して、被験者集団での不均一性が生じる可能性が想定された。死亡転帰に関する治療効果の違いに対する合理的な予測を可能とする潜在的因子を探索するために、部分集団解析を実施した。

この観点から、事後解析においては、全死亡及び心血管死との関連性がある人口統計学的及びベースライン特性の治療効果への影響を検討した。クロピドグレルの使用期間による有効性及び安全性への影響についても検討した。更に、MACE の発現リスクが高いとされる CAD 及び糖尿病をベースライン特性として有する被験者集団についても検討した。また、治療効果に地域差が窺われたことから、交互作用の $p>0.05$ であったものの、南米で組入れられた被験者であるか否かでの部分集団解析も実施した。

2.5.4.4.3.1.1.1 発現時期

心血管死、全死亡及び非心血管死については、以下の異なる解析対象集団及び期間で集計した（表 2.5.4-7）。

- ITT、無作為割付けから ECOD までの期間（ITT 解析）
- SAF、無作為割付けから治験薬最終投与後 2 日までの On-treatment 期間（On-treatment 解析）
- ITT、全試験期間（無作為割付けから最終コンタクト日までの期間）[j]
- SAF、治験薬の最終投与後 3 日から最終コンタクト日までの Off-treatment 期間[j]
- SAF、治験薬の最終投与後 3 日から 30 日までの Off-treatment 期間[j]
- SAF、治験薬の最終投与後 30 日超で最終コンタクト日までの Off-treatment 期間[j]

全死亡は、ITT において、無作為割付けから ECOD までの期間に両群合算で 618 例〔リバーロキサバン群 9.8%（321/3,286 例）、プラセボ群 9.1%（297/3,278 例）〕、最終コンタクト日までの全試験期間では 637 例〔10.0%（330 例）、9.4%（307 例）〕に認められた。SAF において、治験薬の最終投与後 2 日までの On-treatment 期間における全死亡 226 例〔3.1%（102/3,256 例）、3.8%（124/3,248 例）〕よりも、治験薬の最終投与後 3 日から最終コンタクト日までの Off-treatment 期間の方が 405 例〔6.9%（225 例）、5.5%（180 例）〕と多く、その半数以上の 287 例〔4.8%（157 例）、4.0%（130 例）〕は、治験薬の最終投与後 30 日超で最終コンタクト日までの期間に認められた。治験薬の最終投与後 3 日から 30 日までの期間における全死亡は 118 例であった〔2.1%（68 例）、1.5%（50 例）〕（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.2/1、14.2.6/56、14.3.6.3.1/6、14.3.6.3.1/19、14.3.6.3.1/22、14.3.6.3.1/25）。

リバーロキサバン群に限ると、全試験期間においてリバーロキサバン群に認めた全死亡 330 例の約 68%が、治験薬の最終投与後 3 日以降の Off-treatment 期間に死亡の転帰を辿った被験者であった。一方、プラセボ群で全試験期間に認められた全死亡 307 例のうち、治験薬の最終投与後 3 日以降に認められたものは約 59%であった。

心血管死は、ECOD までの期間において 373 例〔リバーロキサバン群 6.1%（199/3,286 例）、プラセボ群 5.3%（174/3,278 例）〕、全試験期間では 384 例〔6.2%（204 例）、5.5%（180 例）〕に認められた。On-treatment 期間における心血管死は 166 例〔2.4%（79/3,256 例）、2.7%（87/3,248 例）〕に認められたが、On-treatment 期間よりも、治験薬の最終投与後 3 日目から最終コンタクト日までの Off-treatment 期間の方が 213 例〔3.7%（122 例）、2.8%（91 例）〕と多く、その半数以上の 149 例〔2.6%（84 例）及び 2.0%（65 例）〕は、治験薬の最終投与後 30 日超で最終コンタクト日までの期間に認められた。治験薬の最終投与後 3 日から 30 日までの心血管死は 64 例であり、リバーロキサバン群の方がプラセボ群よりも多かった〔1.2%（38 例）及び 0.8%（26 例）〕（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.1/1、14.2.6/56、14.3.6.3.1/6、14.3.6.3.1/19、14.3.6.3.1/22、14.3.6.3.1/25）。

リバーロキサバン群に限ると、全試験期間における心血管死 204 例の約 60%は、治験薬の最終投与 3 日以降の Off-treatment 期間に心血管死の転帰を辿った被験者であった（表 2.5.4-7）。

---

j：事後解析

一方、プラセボ群で最終コンタクト日までに認めた心血管死 180 例のうち、治験薬の最終投与後 3 日以降のものは約 50%であった。

非心血管死は、無作為割付けから ECOD までの期間には 245 例〔3.7%（122/3,286 例）、3.8%（123/3,278 例）〕、On-treatment 期間には 60 例〔0.7%（23/3,256 例）、1.1%（37/3,248 例）〕、治験薬の最終投与後 3 日から最終コンタクト日までの期間には 192 例〔3.2%（103 例）、2.7%（89 例）〕、治験薬 30 日超で最終コンタクト日までの期間には 138 例〔2.2%（73 例）、2.0%（65 例）〕に認められた。

以上のように、全死亡及び心血管死に関する時期別の発現割合の評価において、Off-treatment 期間の方が On-treatment 期間よりも多く、特に治験薬の最終投与後 30 日超の期間に認められた症例が多かった。リバーロキサバン群とプラセボ群の比較では、On-treatment 期間では、全死亡及び心血管死ともリバーロキサバン群の方がプラセボ群よりも発現割合は低く、一方、Off-treatment 期間の発現割合は、リバーロキサバン群の方がプラセボ群よりも高かった。Off-treatment 期間の全死亡に占める心血管死と非心血管死の割合はほぼ同程度であったが、同期間におけるリバーロキサバンのプラセボ群に比した死亡の増加には、心血管死が主に寄与していた。

表 2.5.4-7 全死亡、心血管死及び非心血管死（試験 17454、全体集団、ICAC 判定）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od	
	n/N (%)	n/N (%)	HR (95% CI)	p-value (2-sided)
Outcomes until efficacy cut-off date (ITT analysis set)				
All-cause mortality	321/3286 (9.8%)	297/3278 (9.1%)	1.08 (0.92, 1.27)	0.3356
CV death	199/3286 (6.1%)	174/3278 (5.3%)	1.14 (0.93, 1.40)	0.1971
Non-CV death	122/3286 (3.7%)	123/3278 (3.8%)	0.99 (0.77, 1.27)	0.9507
Outcomes on-treatment (SAF)				
All-cause mortality	102/3256 (3.1%)	124/3248 (3.8%)	0.84 (0.64, 1.09)	0.1834
CV death	79/3256 (2.4%)	87/3248 (2.7%)	0.92 (0.68, 1.25)	0.6119
Non-CV death	23/3256 (0.7%)	37/3248 (1.1%)	0.63 (0.38, 1.07)	0.0832
Outcomes until the last contact (ITT analysis set)				
All-cause mortality	330/3286 (10.0%)	307/3278 (9.4%)	1.08 (0.92, 1.26)	0.3536
CV death	204/3286 (6.2%)	180/3278 (5.5%)	1.13 (0.93, 1.39)	0.2155
Non-CV death	126/3286 (3.8%)	127/3278 (3.9%)	0.99 (0.78, 1.27)	0.9572
Outcomes from Day 3 after last dose of study drug until last contact (SAF)				
All-cause mortality	225/3256 (6.9%)	180/3248 (5.5%)	--	--
CV death	122/3256 (3.7%)*	91/3248 (2.8%)*	--	--
Non-CV death	103/3256 (3.2%)	89/3248 (2.7%)	--	--
Outcomes from Day 3 to 30 after last dose of study drug (SAF)				
All-cause mortality	68/3256 (2.1%)	50/3248 (1.5%)	--	--
CV death	38/3256 (1.2%)*	26/3248 (0.8%)*	--	--
Non-CV death	30/3256 (0.9%)	24/3248 (0.7%)	--	--
Outcomes more than 30 days after last dose of study drug until last contact (SAF)				
All-cause mortality	157/3256 (4.8%)	130/3248 (4.0%)	--	--
CV death	84/3256 (2.6%)*	65/3248 (2.0%)*	--	--
Non-CV death	73/3256 (2.2%)	65/3248 (2.0%)	--	--

CV death includes death of unknown cause.
The on-treatment data scope includes outcome events from randomization until 2 days after permanent stop of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, CI = confidence interval, CV death = cardiovascular death and death of unknown cause, HR = hazard ratio, ICAC = Independent Clinical Adjudication Committee, ITT = intention-to-treat, N = total number of subjects, n (%) = number and percentage of subjects with first event, od = once daily, SAF = safety analysis set.
* Calculated manually; -- not calculated.
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.2/1, 14.2.6/31, 14.2.6/56, 14.3.1.1/25, 14.3.1.1/26, 14.3.1.1/27;
5.3.5.1.6 17454_posthoc /Table 14.3.6.3.1/6, 14.3.6.3.1/19, 14.3.6.3.1/22, 14.3.6.3.1/25.

なお、治験薬を早期に投与中止した被験者における治験薬最終投与後 3 日目から ECOD までの全死亡の発現率（100 人年あたり）は、リバーロキサバン群で 14.1、プラセボ群で 12.0 であった（2.7.3.2.6.4.1.3.4、5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.6.9/1）。

2.5.4.4.3.1.1.2 血行再建術及びクロピドグレルの使用

参照項目：2.7.3.2.6.4.1.3.1

全体集団（ITT）において、血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別（IxRS による層別）で、心血管死への治療効果の違いが示唆された（量的交互作用の p＝0.0038、2.5.4.4.2.1.3）。

全死亡についても、事後解析を行った。全体集団におけるリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は、外科的血行再建術の層で 0.86（95%CI：0.67～1.11）であり、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの層で 1.22（0.95～1.57）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの層で 1.31（0.93～1.84）であったことに比べて良好な結果であった。IxRS での 3 層間で治療効果の不均一性は示唆されなかった（交互作用検定の p＞0.05）（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.5.2/8）。

心血管死及び全死亡の累積イベント発現率の ECOD までの推移を示した Kaplan-Meier 曲線においても、同様に、外科的血行再建術の層でリバーロキサバン群のプラセボ群に対する低い死亡リスクが示され、プラセボ群ではリバーロキサバン群よりも無作為割付け後約 180 日以降で高い累積イベント発現率を示した。一方、血管内血行再建術の層では、クロピドグレル使用の有無によらず、リバーロキサバン群よりもプラセボ群で低い累積イベント発現率が認められ、この効果はクロピドグレルの使用なしの層でより顕著であった（図 2.7.3.7-12、図 2.7.3.7-13）。

2.5.4.4.3.1.1.3 全死亡の ICAC 判定に基づく分類

参照項目：2.7.3.2.6.4.1.3.4

全死亡が、無作為割付けから ECOD までの期間（ITT）において、リバーロキサバン群でプラセボ群よりも多かったが、これには原因不明の死亡を除いた心血管死〔4.2%（137/3,286 例）、3.7%（120/3,278 例）〕、原因不明の死亡〔1.9%（62 例）、1.6%（54 例）〕及び非冠動脈性心疾患死〔1.6%（52 例）、1.3%（42 例）〕が寄与していた。一方、On-treatment 期間（SAF）では、心血管死及び非心血管死の発現割合はリバーロキサバン群の方がプラセボ群よりも低く、原因不明の死亡の発現割合は両投与群で均衡していた（表 2.7.3.7-14）。

治験薬の最終投与後 3 日以降の期間（Off-treatment 期間）における全死亡は、リバーロキサバン群でプラセボ群よりも多く、全死亡に占める心血管死及び非心血管死の割合は同程度であった（表 2.5.4-7）。Off-treatment 期間（最終コンタクト日まで）において、血管内血行再建術でクロピドグレルなしの層における全死亡及び心血管死の発現割合が IxRS の 3 つの層で最も高く、群間差も大きかった〔全死亡：9.3%（56/605 例）及び 6.4%（38/591 例）、心血管死：6.0%（36 例）及び 3.4%（20 例）〕。この不均衡には、冠動脈性心疾患死が数値上、寄与していた〔2.3%（14/605 例）及び 0.8%（5/591 例）〕。また、血管内血行再建術のクロピドグレルの使用ありの層では、全死亡及び心血管死の発現割合〔全死亡：6.5%（99/1,530 例）及び 5.1%（77/1,521 例）、心血管死：3.7%（57 例）及び 2.6%（40 例）〕の不均衡には、非冠動脈性心疾患死〔1.6%（24 例）及び 0.7%（10 例）〕が寄与していた（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.6.3.1/20）。

試験への組入れの根拠とした血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別で、Off-treatment 期間の全死亡について評価した。リバーロキサバン群でプラセボ群よりも全死亡が多かったことについて、上記のように一部の事象で両群間で不均衡が認められたが、明確な原因を特定することはできなかった。