2.5.4.4.3.1.1.4 心血管死の内訳及び血栓性イベントに関連する解析

参照項目：2.7.3.2.6.4.1.3.3

心血管死（原因不明の死亡を含む）の多くは、心突然死〔リバーロキサバン群 1.7%（55/3,286 例）、プラセボ群 1.5%（50/3,278 例）〕、原因不明の死亡〔1.9%（62 例）及び 1.6%（54 例）〕及び非冠動脈性心疾患死〔1.6%（52 例）、1.3%（42 例）〕であった。冠動脈性心疾患死は、リバーロキサバン群で 2.6%（85 例）、プラセボ群で 2.4%（78 例）の被験者に認められた（表 2.7.3.7-14）。

心血管死について、血行再建術のタイプ別、ITT 解析（無作為割付けから ECOD まで）と On-treatment 解析（治験薬の最終投与後 2 日までの On-treatment 期間、SAF）での結果の違いを検討するため、心血管死（心突然死及び原因不明の死亡を除く）のうち、血栓性イベントを評価した。ICAC が死亡と分類した場合においても、血栓性又は非血栓性のいずれかとして集計した。

無作為割付けから ECOD までの血栓性の心血管死（原因不明の死亡を除く）の発現割合は、リバーロキサバン群で 3.4%（112/3,286 例）、プラセボ群で 3.3%（108/3,278 例）であり、両投与群で均衡していた（HR：1.04、95%CI：0.80～1.35）（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.6.3.1/1）。

外科的血行再建術の層では、リバーロキサバン群の方がプラセボ群よりも血栓性心血管死の発現割合は低かった〔3.1%（35/1,133 例）及び 4.7%（54/1,138 例）、HR：0.64、95%CI：0.42～0.98〕。一方、血管内血行再建術では、クロピドグレル使用の有無によらず合算した場合の発現割合は、リバーロキサバン群で 3.6%（77/2,153 例）、プラセボ群で 2.5%（54/2,140 例）であり、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でプラセボ群よりも高かった〔クロピドグレルの使用ありの層で 3.4%（52/1,539 例）及び 2.3%（36/1,541 例）、HR：1.46、95%CI：0.95～2.23、クロピドグレルの使用なしの層で 4.1%（25/614 例）及び 3.0%（18/599 例）、HR：1.39、95%CI：0.76～2.54〕。非血栓性の心血管死の発現は少なかったが、IxRS の 3 層のいずれにおいても、リバーロキサバン群よりもプラセボ群の方が発現割合は低かった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.6.3.1/2～3）。

On-treatment 期間（SAF）における血栓性心血管死（心突然死及び原因不明の死亡を除く）の発現割合は、リバーロキサバン群で 1.4%（47/3,256 例）、プラセボ群で 1.8%（58/3,248 例）であり、リバーロキサバン群の方がプラセボ群よりも低かった（HR：0.83、95%CI：0.56～1.21）。これは外科的血行再建術の層においても同様であった〔1.5%（17/1,121 例）及び 3.0%（34/1,136 例）、HR：0.51、95%CI：0.29～0.92〕。一方、血管内血行再建術でクロピドグレル使用なしの層では、血栓性心血管死の発現割合は両群間で均衡していたが〔1.3%（8/605 例）及び 1.4%（8/591 例）、HR：1.07、95%CI：0.40～2.85〕、血管内血行再建術でクロピドグレル使用ありの層〔1.4%（22/1,530 例）及び 1.1%（16/1,521 例）、HR：1.36、95%CI：0.72～2.60〕、及びクロピドグレル使用の有無によらず合算した場合〔1.4%（30/2,135 例）及び 1.1%（24/2,112 例）、HR：1.27、95%CI：0.74～2.17〕では、リバーロキサバン群でプラセボ群よりも高かった。非血栓性心血管死は総じて少なかった〔0.2%（5/3,256 例）及び ＜0.1%（3/3,248 例）、HR：1.68、95%CI：0.40～7.04）〕（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.6.3.1/11～13）。

非冠動脈性心血管死について、Off-treatment 期間（SAF、治験薬の最終投与後 3 日目から最終コンタクト日まで）における発現割合をみると、外科的血行再建術の層で 1.0%（11/1,121 例）及び 1.1%（13/1,136 例）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの層で 1.8%（11/605 例）及び 1.5%（9/591 例）〕と投与群間に目立った違いは認められなかったが、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの層ではリバーロキサバン群で 1.6%（24/1,530 例）、

プラセボ群で 0.7％（10/1,521 例）と、リバーロキサバン群で高かった（5.3.5.1.1 17454_posthoc/Table 14.3.6.3.1/20）。

2.5.4.4.3.1.1.5 部分集団解析

参照項目：2.7.3.2.6.4.1.3.1
2.7.3.2.6.4.1.3.5

心血管死及び全死亡について、部分集団解析を実施した。事前に規定したものに加え、事後的に追加したものも含め、総じて治療効果は一貫していた。

有効性主要評価項目の構成要素である心血管死について、無作為割付けから ECOD までの期間における HR に関する Forest プロットを図 2.5.4-5 に示す（全死亡の Forest プロット：図 2.7.3.7-15）。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）での解析では、心血管死に対する治療効果の不均一性（量的交互作用の p＝0.0038）が示唆された。

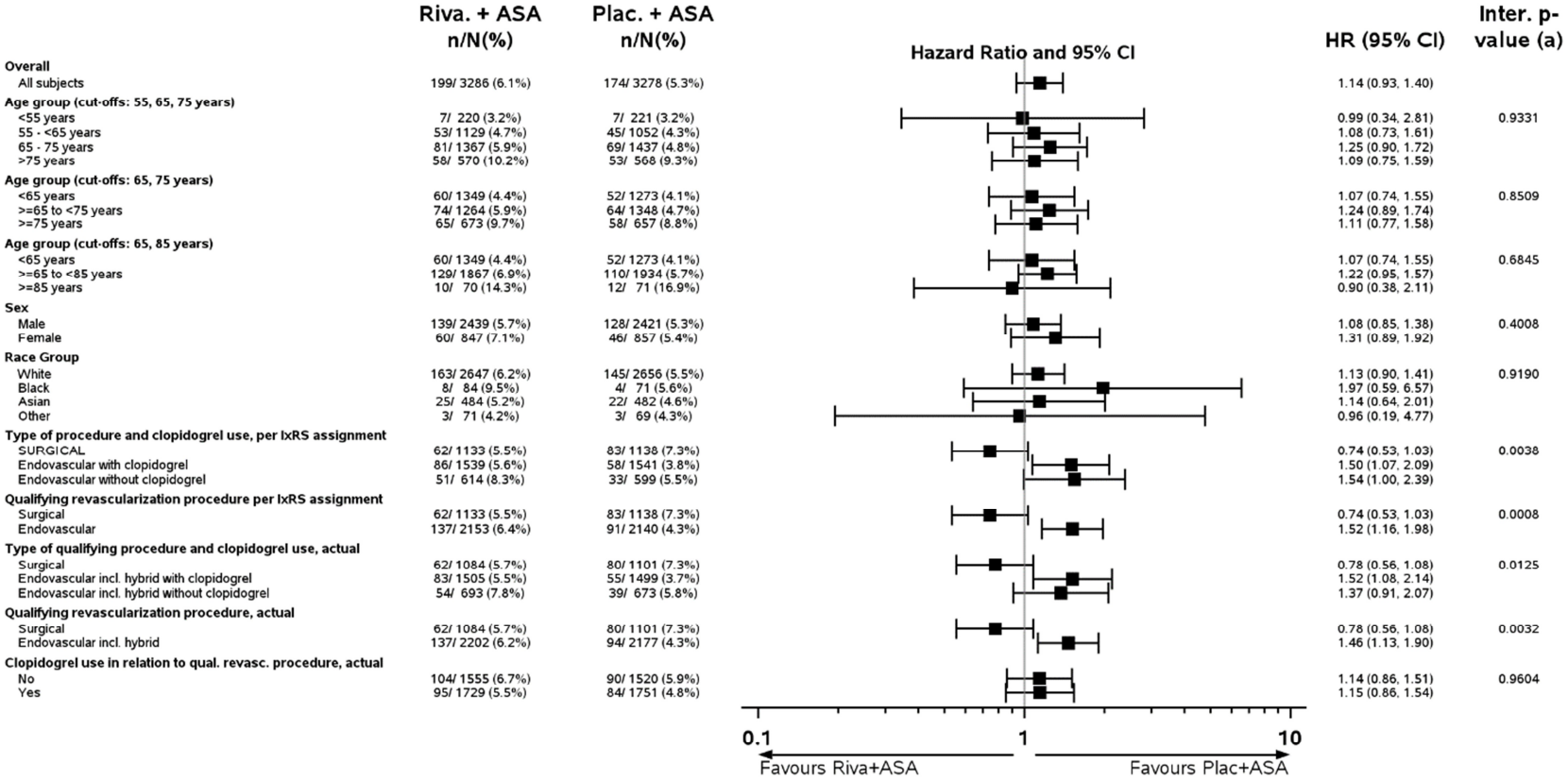
地域間で治療効果の不均一性が示唆されたことから、南米で組入れられた被験者であるか否かでの部分集団解析を事後的に実施した。また、無作為割付け時のクロピドグレル使用、CAD の既往、及び糖尿病の各有無別でも事後解析を実施したが、これらのいずれにおいても、リバーロキサバン群でプラセボ群よりも心血管死及び全死亡が多かったことに対する解釈は得られなかった。

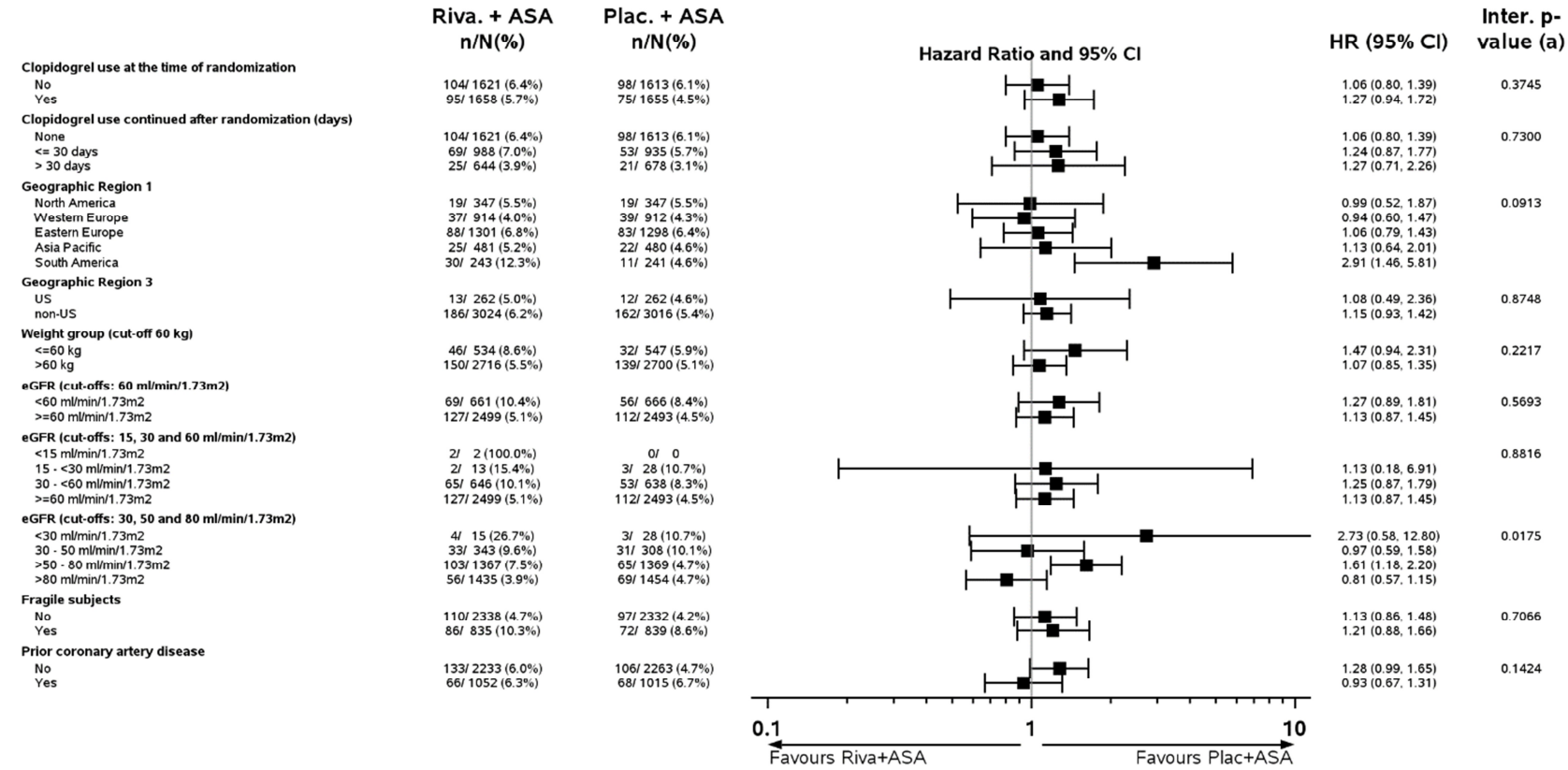
クロピドグレルについては、IxRS による層別での評価（ITT）に加え、無作為割付け時における実際の使用の有無別での評価（SAF）も行ったが、その結果からは、無作為割付け時のクロピドグレルの使用が、ASA と併用した場合のリバーロキサバンの治療効果に影響を及ぼし、外科的血行再建術と血管内血行再建術の間における HR の違いの要因となったとは考え難い（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.6.5/1～2、14.3.6.5/11～12）。

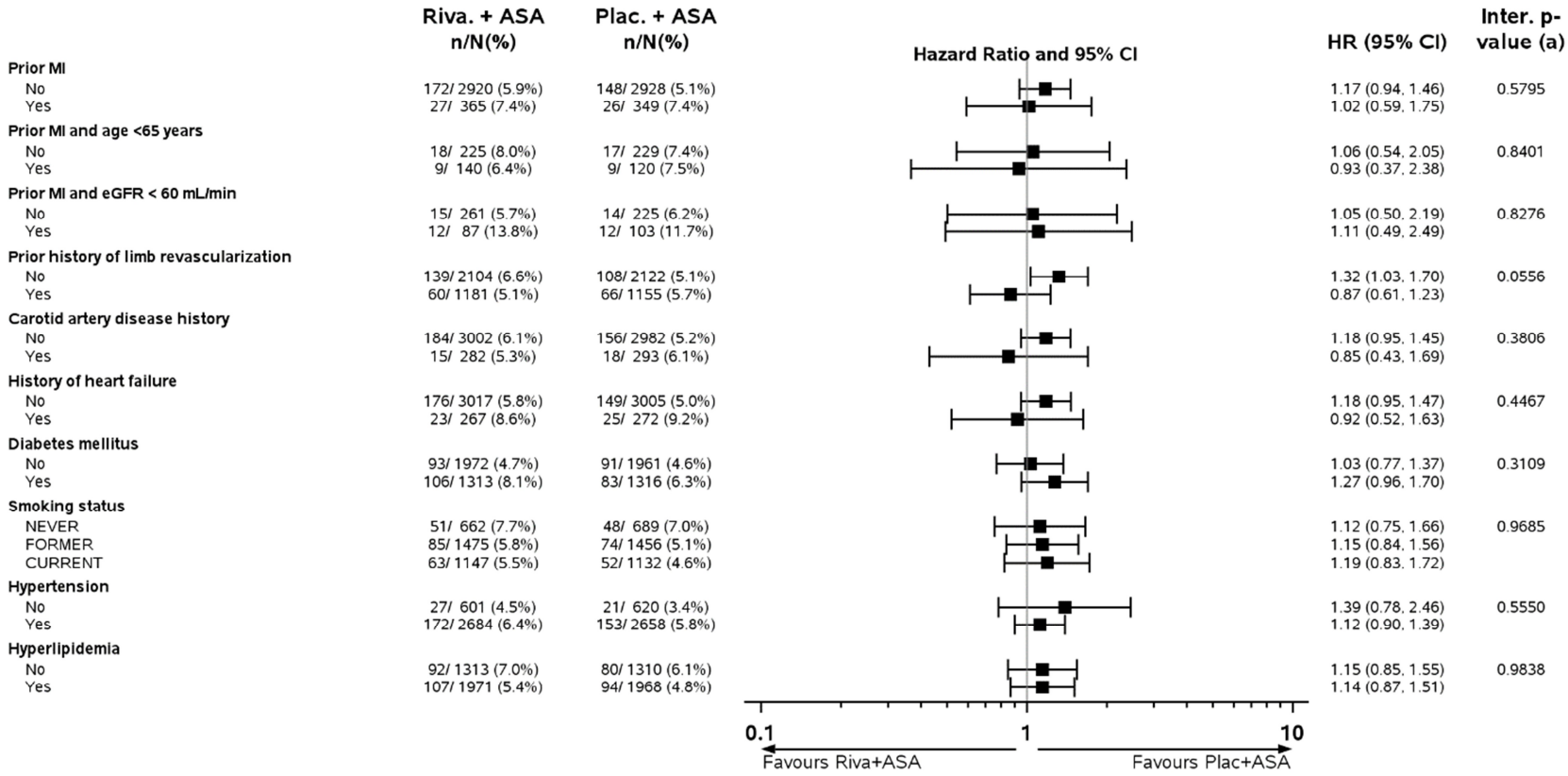
また、血行再建術のタイプ（外科的又は血管内）及びクロピドグレルの使用別の心血管死及び全死亡に関する治療効果の違いが、血行再建術の手技の違いによって引き起こされた可能性を評価するための解析も行ったが、手技ごとの発現件数に限りがあるため、心血管死の数値的な差について意味のある結論を引き出すことはできなかった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Figure 14.3.6.5/1～2）。

なお、全死亡の部分集団解析の Forest プロットは図 2.7.3.7-15 を参照のこと。

図 2.5.4-5 心血管死の部分集団解析の Forest プロット（試験 17454、全体集団、ITT、ECOD まで、ICAC 判定）




Riva. + ASA n/N(%)
Plac. + ASA n/N(%)
Hazard Ratio and 95% CI
HR (95% CI)
Inter. p-value (a)
Clopidogrel use at the time of randomization
No 104/ 1621 (6.4%) 98/ 1613 (6.1%) 1.06 (0.80, 1.39) 0.3745
Yes 95/ 1658 (5.7%) 75/ 1655 (4.5%) 1.27 (0.94, 1.72)
Clopidogrel use continued after randomization (days)
None 104/ 1621 (6.4%) 98/ 1613 (6.1%) 1.06 (0.80, 1.39) 0.7300
<= 30 days 69/ 988 (7.0%) 53/ 935 (5.7%) 1.24 (0.87, 1.77)
> 30 days 25/ 644 (3.9%) 21/ 678 (3.1%) 1.27 (0.71, 2.26)
Geographic Region 1
North America 19/ 347 (5.5%) 19/ 347 (5.5%) 0.99 (0.52, 1.87) 0.0913
Western Europe 37/ 914 (4.0%) 39/ 912 (4.3%) 0.94 (0.60, 1.47)
Eastern Europe 88/ 1301 (6.8%) 83/ 1298 (6.4%) 1.06 (0.79, 1.43)
Asia Pacific 25/ 481 (5.2%) 22/ 480 (4.6%) 1.13 (0.64, 2.01)
South America 30/ 243 (12.3%) 11/ 241 (4.6%) 2.91 (1.46, 5.81)
Geographic Region 3
US 13/ 262 (5.0%) 12/ 262 (4.6%) 1.08 (0.49, 2.36) 0.8748
non-US 186/ 3024 (6.2%) 162/ 3016 (5.4%) 1.15 (0.93, 1.42)
Weight group (cut-off 60 kg)
<=60 kg 46/ 534 (8.6%) 32/ 547 (5.9%) 1.47 (0.94, 2.31) 0.2217
>60 kg 150/ 2716 (5.5%) 139/ 2700 (5.1%) 1.07 (0.85, 1.35)
eGFR (cut-offs: 60 ml/min/1.73m2)
<60 ml/min/1.73m2 69/ 661 (10.4%) 56/ 666 (8.4%) 1.27 (0.89, 1.81) 0.5693
>=60 ml/min/1.73m2 127/ 2499 (5.1%) 112/ 2493 (4.5%) 1.13 (0.87, 1.45)
eGFR (cut-offs: 15, 30 and 60 ml/min/1.73m2)
<15 ml/min/1.73m2 2/ 2 (100.0%) 0/ 0 0.8816
15 - <30 ml/min/1.73m2 2/ 13 (15.4%) 3/ 28 (10.7%) 1.13 (0.18, 6.91)
30 - <60 ml/min/1.73m2 65/ 646 (10.1%) 53/ 638 (8.3%) 1.25 (0.87, 1.79)
>=60 ml/min/1.73m2 127/ 2499 (5.1%) 112/ 2493 (4.5%) 1.13 (0.87, 1.45)
eGFR (cut-offs: 30, 50 and 80 ml/min/1.73m2)
<30 ml/min/1.73m2 4/ 15 (26.7%) 3/ 28 (10.7%) 2.73 (0.58, 12.80) 0.0175
30 - 50 ml/min/1.73m2 33/ 343 (9.6%) 31/ 308 (10.1%) 0.97 (0.59, 1.58)
>50 - 80 ml/min/1.73m2 103/ 1367 (7.5%) 65/ 1369 (4.7%) 1.61 (1.18, 2.20)
>80 ml/min/1.73m2 56/ 1435 (3.9%) 69/ 1454 (4.7%) 0.81 (0.57, 1.15)
Fragile subjects
No 110/ 2338 (4.7%) 97/ 2332 (4.2%) 1.13 (0.86, 1.48) 0.7066
Yes 86/ 835 (10.3%) 72/ 839 (8.6%) 1.21 (0.88, 1.66)
Prior coronary artery disease
No 133/ 2233 (6.0%) 106/ 2263 (4.7%) 1.28 (0.99, 1.65) 0.1424
Yes 66/ 1052 (6.3%) 68/ 1015 (6.7%) 0.93 (0.67, 1.31)
0.1
1
10
Favours Riva+ASA
Favours Plac+ASA


Riva. + ASA n/N(%)
Plac. + ASA n/N(%)
Hazard Ratio and 95% CI
HR (95% CI)
Inter. p-value (a)
Prior MI
No 172/ 2920 (5.9%) 148/ 2928 (5.1%) 1.17 (0.94, 1.46) 0.5795
Yes 27/ 365 (7.4%) 26/ 349 (7.4%) 1.02 (0.59, 1.75)
Prior MI and age <65 years
No 18/ 225 (8.0%) 17/ 229 (7.4%) 1.06 (0.54, 2.05) 0.8401
Yes 9/ 140 (6.4%) 9/ 120 (7.5%) 0.93 (0.37, 2.38)
Prior MI and eGFR < 60 mL/min
No 15/ 261 (5.7%) 14/ 225 (6.2%) 1.05 (0.50, 2.19) 0.8276
Yes 12/ 87 (13.8%) 12/ 103 (11.7%) 1.11 (0.49, 2.49)
Prior history of limb revascularization
No 139/ 2104 (6.6%) 108/ 2122 (5.1%) 1.32 (1.03, 1.70) 0.0556
Yes 60/ 1181 (5.1%) 66/ 1155 (5.7%) 0.87 (0.61, 1.23)
Carotid artery disease history
No 184/ 3002 (6.1%) 156/ 2982 (5.2%) 1.18 (0.95, 1.45) 0.3806
Yes 15/ 282 (5.3%) 18/ 293 (6.1%) 0.85 (0.43, 1.69)
History of heart failure
No 176/ 3017 (5.8%) 149/ 3005 (5.0%) 1.18 (0.95, 1.47) 0.4467
Yes 23/ 267 (8.6%) 25/ 272 (9.2%) 0.92 (0.52, 1.63)
Diabetes mellitus
No 93/ 1972 (4.7%) 91/ 1961 (4.6%) 1.03 (0.77, 1.37) 0.3109
Yes 106/ 1313 (8.1%) 83/ 1316 (6.3%) 1.27 (0.96, 1.70)
Smoking status
NEVER 51/ 662 (7.7%) 48/ 689 (7.0%) 1.12 (0.75, 1.66) 0.9685
FORMER 85/ 1475 (5.8%) 74/ 1456 (5.1%) 1.15 (0.84, 1.56)
CURRENT 63/ 1147 (5.5%) 52/ 1132 (4.6%) 1.19 (0.83, 1.72)
Hypertension
No 27/ 601 (4.5%) 21/ 620 (3.4%) 1.39 (0.78, 2.46) 0.5550
Yes 172/ 2684 (6.4%) 153/ 2658 (5.8%) 1.12 (0.90, 1.39)
Hyperlipidemia
No 92/ 1313 (7.0%) 80/ 1310 (6.1%) 1.15 (0.85, 1.55) 0.9838
Yes 107/ 1971 (5.4%) 94/ 1968 (4.8%) 1.14 (0.87, 1.51)
0.1
1
10
Favours Riva+ASA
Favours Plac+ASA

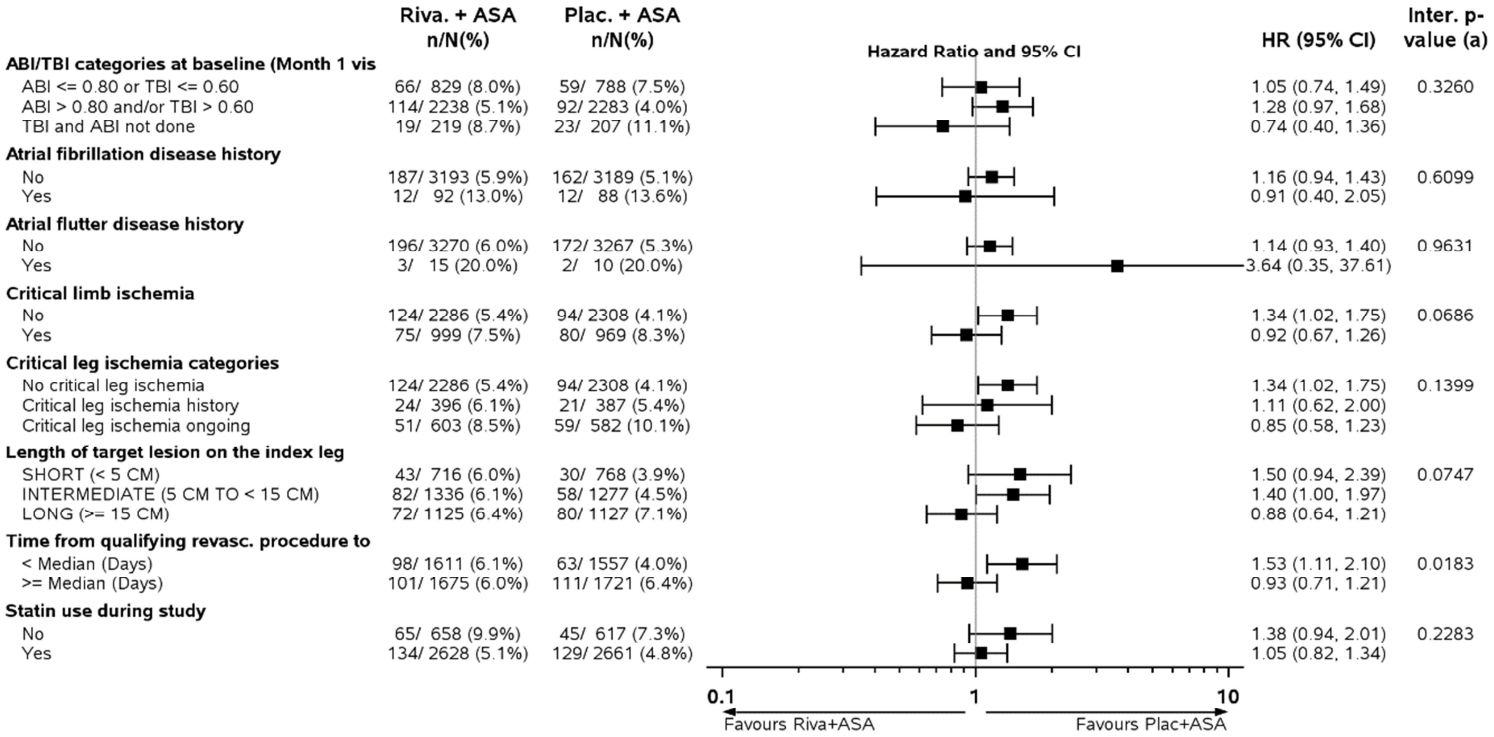


Figure displays outcome events meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC). Subgroup variables from Atrial fibrillation disease history and below are added post-hoc.
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome 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 14.2.5.1/5

2.5.4.4.3.1.1.6 中間的事象の解析（Intermediate event analysis）

参照項目：2.7.3.2.6.4.1.3.6

死亡率に対する治療効果の無作為割付け後に発現した事象による影響について検討するため、非致死的な“中間的”事象（non-fatal “intermediate event”）の死亡への影響についての事後解析を実施した。“中間的”事象には、治験薬及び試験用 ASA 投与の中断、出血事象、非致死的な有効性評価項目イベント、及びあらかじめ計画されていなかった血行再建術の施行といった無作為割付け後の事象を含めた。被験者の状態を無作為割付け後の事象の初発までの（又は、発現がない）状態から、当該事象発現後の状態に変化させることにより、無作為割付け後の事象を、時間依存性共変量（time-varying covariate）として Cox 比例ハザードモデルに含めて解析を行った。

解析の結果、治験薬及び試験用 ASA 投与の中断、非致死的な有効性評価項目イベントの発現、あらかじめ計画されていなかった血行再建術の施行といった中間的事象で、全体集団、あるいは、外科的又は血管内血行再建術の層別における心血管死又は全死亡に対する治療効果に影響すると考えられるものはなかった。出血事象の発現前後の状態も、外科的血行再建術と血管内血行再建術の層間で認められた心血管死及び全死亡の HR の違いを説明できるものでなかった。

2.5.4.4.3.1.1.7 心血管死及び全死亡の危険因子についての事後的多変量解析

参照項目：2.7.3.2.6.4.1.3.7

死亡転帰に対する治療効果へのベースライン特性による潜在的な影響について包括的に理解するために、変数増減法（Stepwise variable selection）による多変量解析を実施し、どのようなベースライン特性が ITT 解析で認められた死亡リスクと関連する独立危険因子であるのかについて検討した。また、同定された予測因子の水準により、HR が異なるのかについても検討した。死亡に対する危険因子選択の過程では、臨床的判断に基づき、潜在的危険因子を決定した〔5.3.5.1.1 PH-40164/Section 16.1.9（SAP）Table 3-2〕。

一般的に心血管死及び全死亡との関連性が知られている CAD 及び糖尿病といったベースライン特性[41,42,43]が、リスクの増加と関連することが示された。多変量モデルにおいて、心血管死について地域による不均一性が認められ、南米と東ヨーロッパでのリスクが高かった。変数増減法により同定した危険因子の調整後では、試験への組入れの根拠とした血行再建術（外科的又は血管内）のタイプと、心血管死及び全死亡のリスクとの間に、統計学的に有意な関連は示唆されなかった。更に、特定された危険因子による治療効果への影響を示唆する交互作用項は、多変量モデルで抽出されなかった。

関心のある特定の被験者特性（例えば、試験への組入れの根拠とした血行再建術のタイプ）が治療効果を修飾するかについて、評価した。多変量モデリングによる評価では、血行再建術のタイプと治療効果の間に交互作用が示唆されたが、外科的血行再建術及び血管内血行再建術（クロピドグレル使用の有無を問わない）の間における心血管死と全死亡の不均一な治療効果を説明できる追加の危険因子の特定には繋がらなかった。

同様の手法により、無作為割付け時のクロピドグレル使用の有無、CAD の既往又は糖尿病により、治療効果への影響が修飾されたかについて評価したが、これらによる心血管死又は全死亡に対する治療効果への影響は示唆されなかった。

一方で、CAD と糖尿病の心血管死への影響の評価において、CLI の既往なし、既往あり、又は進行中の間で治療効果との交互作用が示唆された。糖尿病患者における CLI の部分集団解析（調整なし）において、質的交互作用は示唆されなかったものの、量的交互作用が示唆された。更に、

変数増減法による多変量モデル、並びに血行再建術のタイプ、糖尿病及び CLI がモデルに留まるモデルでの交互作用項を用いた探索的な解析を実施した。この解析では、糖尿病（p＝0.38）及び CLI（p＝0.08）と治療効果の間に統計学的に有意な交互作用は示唆されなかったが、血行再建術のタイプと治療効果の間には、名目上統計学的に有意な交互作用が示唆された（p＝0.0016）。

以上、様々な事後解析を実施したが、リバーロキサバン群におけるプラセボ群よりも心血管死及び全死亡の数値上高い発現割合について、生物学的に妥当な説明は得られなかった。

2.5.4.4.3.2 有効性主要評価項目の構成要素

参照項目：2.7.3.2.6.4.2
2.7.3.2.6.4.3
2.7.3.2.6.4.4
2.7.3.2.6.4.5

有効性主要評価項目の構成要素のうち、心血管死を除く、MI、虚血性脳卒中、ALI、及び血管系の原因による大切断について、全体集団における無作為割付けから ECOD まで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 2.5.4-8 に示す。各投与群の発現割合は表 2.5.4-2 に示した。

表 2.5.4-8 有効性主要評価項目の各構成要素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）
MI	1.68	1.90	0.88（0.70～1.12）
虚血性脳卒中	0.90	1.04	0.87（0.63～1.19）
ALI	2.01	3.01	0.67（0.55～0.82）
血管系の原因による大切断	1.32	1.48	0.89（0.68～1.16）

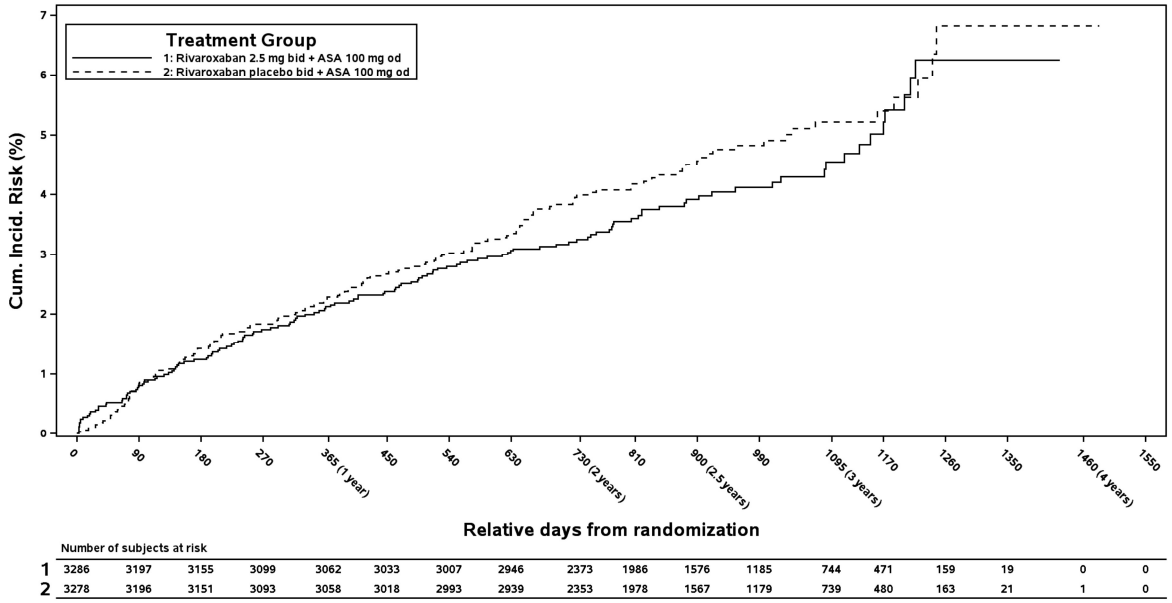
od：1 日 1 回、bid：1 日 2 回、ASA：アセチルサリチル酸、ITT：Intention-to-treat、ECOD：有効性の主解析のカットオフ日、ICAC：独立中央判定委員会、HR：ハザード比、95%CI：95%信頼区間、p-yrs：人年、MI：心筋梗塞、ALI：急性肢虚血
Source:5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.1/1

MI、虚血性脳卒中、ALI、及び血管系の原因による大切断について、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 2.5.4-6）。これら有効性主要評価項目のいずれの構成要素（心血管死を除く）においても、リバーロキサバン群の累積イベント発現率は、プラセボ群よりも低く推移した。特に、ALI に関しては、両投与群の Kaplan-Meier 曲線は無作為割付け後早期より乖離し、リバーロキサバンのプラセボに対するイベント発現低減効果が早期より発現していたことが示唆された。

なお、有効性主要評価項目の構成要素ではないが、全脳卒中の評価も行っている。結果は 2.7.3.2.6.4.7 を参照のこと。

図 2.5.4-6　MI、虚血性脳卒中、ALI、及び血管系の原因による大切断の 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）

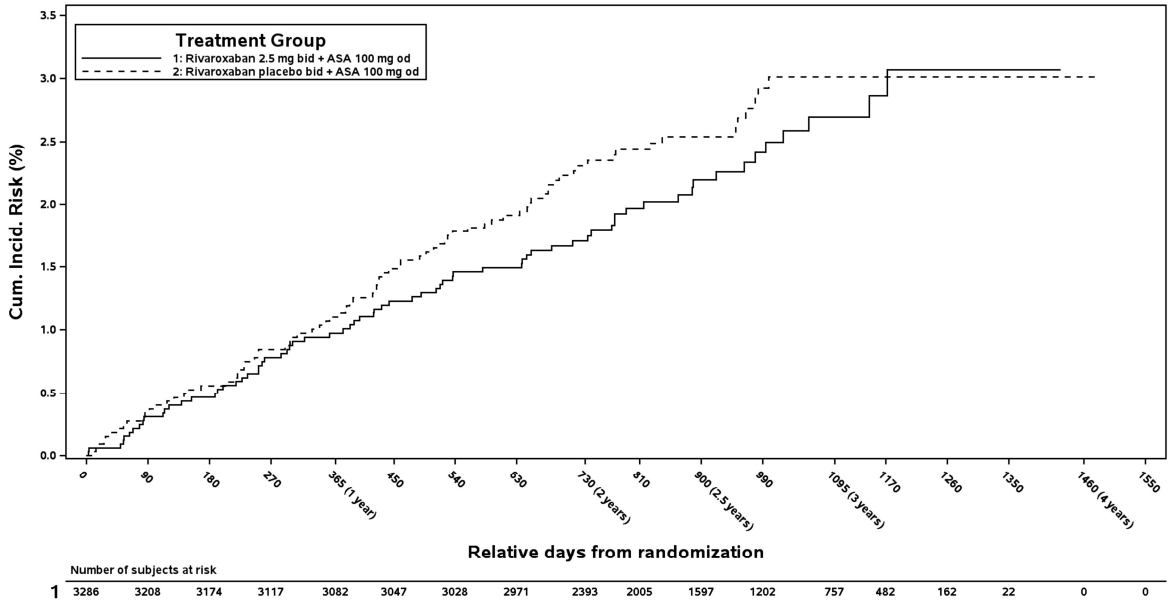
MI



Number of subjects at risk

1	3286	3197	3155	3099	3062	3033	3007	2946	2373	1986	1576	1185	744	471	159	19	0	0
2	3278	3196	3151	3093	3058	3018	2993	2939	2353	1978	1567	1179	739	480	163	21	1	0

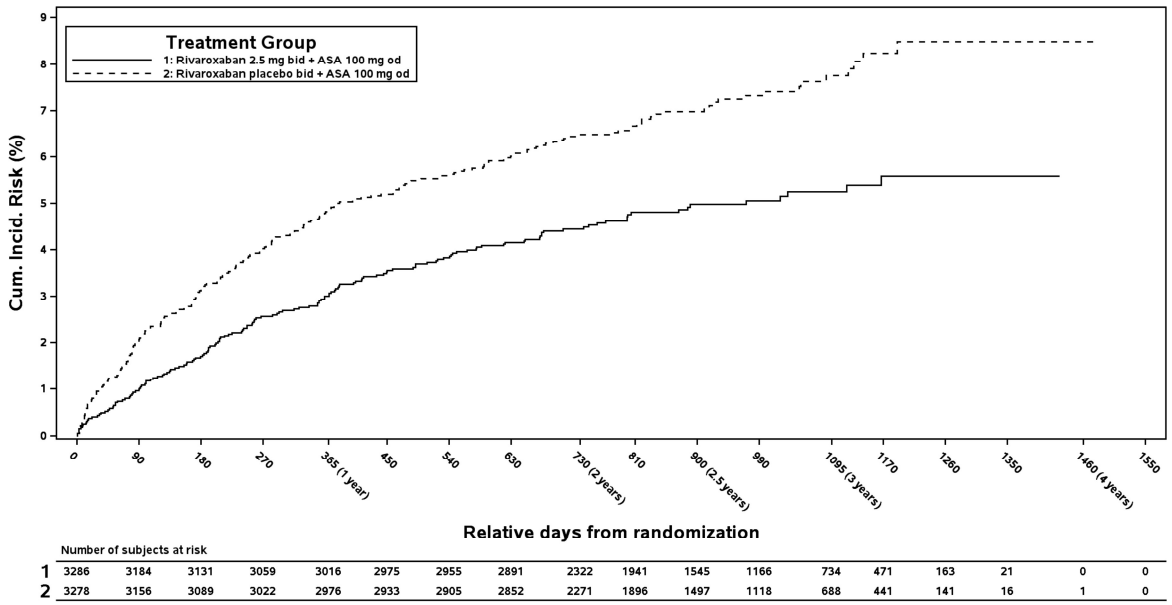
虚血性脳卒中



Number of subjects at risk

1	3286	3208	3174	3117	3082	3047	3028	2971	2393	2005	1597	1202	757	482	162	22	0	0
2	3278	3208	3170	3113	3083	3041	3016	2968	2383	2007	1599	1197	753	492	170	22	1	0

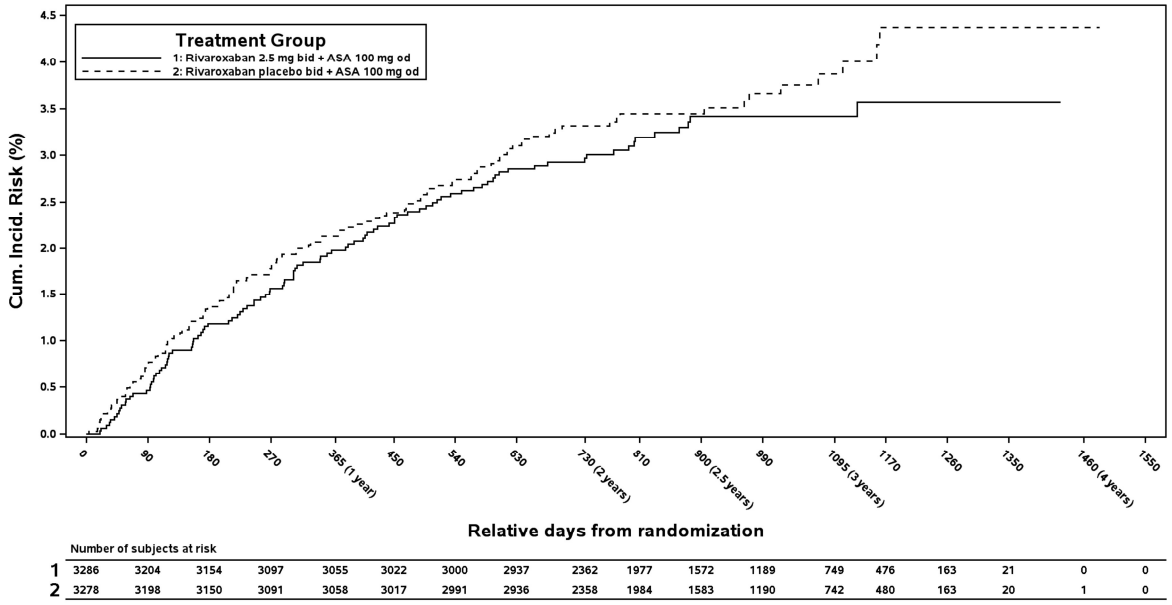
ALI



Number of subjects at risk

1	3286	3184	3131	3059	3016	2975	2955	2891	2322	1941	1545	1166	734	471	163	21	0	0
2	3278	3156	3089	3022	2976	2933	2905	2852	2271	1896	1497	1118	688	441	141	16	1	0

血管系の原因による大切断



Number of subjects at risk

1	3286	3204	3154	3097	3055	3022	3000	2937	2362	1977	1572	1189	749	476	163	21	0	0
2	3278	3198	3150	3091	3058	3017	2991	2936	2358	1984	1583	1190	742	480	163	20	1	0

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 14.2.1/13, 14.2.1/16, 14.2.1/25, 14.2.1/28

2.5.4.4.3.3 重大な心血管イベント（MACE）及び重大な肢イベント（MALE）

参照項目：2.7.3.2.6.4.6

MACE（MI、虚血性脳卒中又は心血管死の複合エンドポイント）及び MALE（ALI、又は血管の原因による大切断）の両複合エンドポイントについて、無作為割付けから ECOD までの発現を評価した（ITT 解析）。MACE 及び MALE について、リバーロキサバン群及びプラセボ群における発現率（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 2.5.4-9 に示す。各投与群における発現割合は表 2.5.4-10 に示した。

累積イベント発現率の ECOD までの推移を示した Kaplan-Meier 曲線は、MACE の場合は両投与群で乖離することなく、ほぼ同様に推移した。一方、MALE の場合は、両投与群の Kaplan-Meier 曲線は無作為割付け後早期より乖離し、リバーロキサバン群の方がプラセボ群よりも低く推移した（図 2.7.3.2-32、図 2.7.3.2-33）。

On-treatment 解析（SAF）における、無作為割付けから治験薬の最終投与後 2 日までリバーロキサバン群及びプラセボ群における発現率（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 2.5.4-9 に示す。

On-treatment 解析（SAF）では、ITT 解析よりも、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は低下し、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。MALE だけでなく、MACE についても、名目上統計学的に有意な発現率の低下が認められた（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.6/4）。

表 2.5.4-9 MACE 及び MALE の発現率及びハザード比（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
Outcome	n/100 p-yrs	n/100 p-yrs	HR（95% CI）
ECODまでのITT解析			
MACE	4.35	4.47	0.97（0.84～1.13）
MALE	2.85	3.87	0.74（0.62～0.88）
On-treatment解析（SAF）			
MACE	3.05	3.71	0.82（0.68～0.99）
MALE	2.42	3.57	0.68（0.56～0.84）

od：1 日 1 回、bid：1 日 2 回、ASA：アセチルサリチル酸、ITT：Intention-to-treat、SAF：安全性解析対象集団、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、MACE：重大な心血管イベント、MALE：重大な肢イベント

Source:5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.6/1, 14.2.6/4

MACE 及び MALE の部分集団解析において、MACE について、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR の点推定値は多くの部分集団で 1 を下回っていたが、95%CI の上限は 1 を上回っていた。MALE については、多くの部分集団で HR の点推定値は 1 を下回り、95%CI も 1 を含まない結果であった（図 2.7.3.7-18、図 2.7.3.7-19）。なお、試験 17454 には有効性評価項目の各構成要素、層及び部分集団における群間差を検出するための検出力がないため、これら結果の解釈においては限りがある。

無作為割付けから ECOD までの MACE 及び MALE の発現について、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）で評価した。MACE に関して、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの層では HR 1.02（95%CI：0.82～1.28）、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 HR 1.20（95%CI：0.86～1.66）であった。一方、外科的血行再建術の層ではHR 0.80（95%CI：0.62～1.04）と、HRの点推定値は1を下回った。

MALE に関しては、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの層（HR：0.69、95%CI：0.50～0.93）、血行再建術でクロピドグレルの使用なしの層（HR：0.64、95%CI：0.39～1.05）、並びに外科的血行再建術の層（HR：0.80、95%CI：0.63～1.02）において、HR の点推定値は 1 を下回った（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.1/5）。

要約すると、外科的血行再建術の層では、ASA へのリバーロキサバン上乗せ投与による MALE の発現リスクの低減が認められ、MACE についても、その構成要素である心血管死に対する良好な結果と共に発現リスクの低減が認められた。血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの層では、MACE の発現リスクは、リバーロキサバン群とプラセボ群で均衡していた（HR：1.02）が、MI 及び虚血性脳卒中については良好な結果であった。血行再建術でクロピドグレルの使用なしの層では、MACE 及びその構成要素に関して、MI を除いて、数値上の発現リスク増加を示す結果となった。MALE については、クロピドグレル使用の有無によらず、血管内血行再建術の層においても、ASA へのリバーロキサバン上乗せ投与による発現リスクの低減が認められた（表 2.5.4-10）。

表 2.5.4-10 MACE 及び MALE 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）

Outcome	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od		Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od		Riva 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Riva placebo bid + ASA 100 mg od
Components	n (%)	n/100 p-yrs (95% CI)	n (%)	n/100 p-yrs (95% CI)	HR (95% CI)
Surgical		**N=1133**		**N=1138**	
MACE	104 (9.2%)	3.87 (3.16; 4.69)	128 (11.2%)	4.82 (4.02; 5.73)	0.80 (0.62, 1.04)
MI	37 (3.3%)	1.37 (0.96, 1.89)	42 (3.7%)	1.58 (1.14, 2.13)	0.87 (0.56, 1.35)
Ischemic stroke	17 (1.5%)	0.63 (0.37, 1.00)	28 (2.5%)	1.05 (0.70, 1.51)	0.60 (0.33, 1.10)
CV death	62 (5.5%)	2.24 (1.72, 2.87)	83 (7.3%)	3.03 (2.42, 3.76)	0.74 (0.53, 1.03)
MALE	122 (10.8%)	4.79 (3.98; 5.72)	149 (13.1%)	6.07 (5.14; 7.13)	0.80 (0.63, 1.02)
ALI	85 (7.5%)	3.27 (2.61, 4.04)	114 (10.0%)	4.56 (3.76, 5.47)	0.73 (0.55, 0.97)
Major amputation of a vascular etiology	66 (5.8%)	2.50 (1.93, 3.18)	68 (6.0%)	2.61 (2.02, 3.30)	0.96 (0.69, 1.35)
Endovascular with clopidogrel		**N=1539**		**N=1541**	
MACE	155 (10.1%)	4.28 (3.63; 5.01)	152 (9.9%)	4.19 (3.55; 4.91)	1.02 (0.82, 1.28)
MI	66 (4.3%)	1.81 (1.40, 2.31)	75 (4.9%)	2.05 (1.61, 2.57)	0.88 (0.64, 1.23)
Ischemic stroke	35 (2.3%)	0.95 (0.66, 1.33)	41 (2.7%)	1.11 (0.80, 1.50)	0.86 (0.55, 1.35)
CV death	86 (5.6%)	2.27 (1.82, 2.81)	58 (3.8%)	1.52 (1.15, 1.96)	1.50 (1.07, 2.09)
MALE	69 (4.5%)	1.91 (1.49; 2.42)	100 (6.5%)	2.79 (2.27; 3.39)	0.69 (0.50, 0.93)
ALI	52 (3.4%)	1.43 (1.07, 1.88)	83 (5.4%)	2.30 (1.83, 2.86)	0.62 (0.44, 0.88)
Major amputation of a vascular etiology	27 (1.8%)	0.73 (0.48, 1.07)	28 (1.8%)	0.75 (0.50, 1.09)	0.97 (0.57, 1.65)
Endovascular without clopidogrel		**N=614**		**N=599**	
MACE	79 (12.9%)	5.41 (4.28; 6.74)	66 (11.0%)	4.51 (3.49; 5.74)	1.20 (0.86, 1.66)
MI	28 (4.6%)	1.91 (1.27, 2.76)	31 (5.2%)	2.11 (1.44, 3.00)	0.91(0.54, 1.51)
Ischemic stroke	19 (3.1%)	1.28 (0.77, 2.00)	13 (2.2%)	0.88 (0.47, 1.50)	1.46 (0.72, 2.95)
CV death	51 (8.3%)	3.37 (2.51, 4.43)	33 (5.5%)	2.18 (1.50, 3.06)	1.54 (1.00, 2.39)
MALE	26 (4.2%)	1.78 (1.16; 2.61)	40 (6.7%)	2.78 (1.99; 3.79)	0.64 (0.39, 1.05)
ALI	18 (2.9%)	1.22 (0.73, 1.94)	30 (5.0%)	2.07 (1.40, 2.96)	0.59 (0.33, 1.06)
Major amputation of a vascular etiology	10 (1.6%)	0.67 (0.32, 1.24)	19 (3.2%)	1.29 (0.78, 2.02)	0.52 (0.24, 1.12)
Endovascular combined		**N=2153**		**N=2140**	
MACE	234(10.9%)	4.60 (4.03; 5.23)	218 (10.2%)	4.28 (3.73; 4.89)	1.08 (0.89, 1.29)
MI	94 (4.4%)	1.84 (1.49; 2.25)	106 (5.0%)	2.07 (1.69; 2.50)	0.89 (0.67, 1.18)
Ischemic stroke	54 (2.5%)	1.05 (0.79; 1.37)	54 (2.5%)	1.04 (0.78; 1.36)	1.00 (0.69, 1.46)
Cardiovascular death	137 (6.4%)	2.59 (2.17; 3.06)	91 (4.3%)	1.70 (1.37; 2.09)	1.52 (1.16, 1.98)
MALE	95 (4.4%)	1.87 (1.52; 2.29)	140 (6.5%)	2.79 (2.35; 3.29)	0.67 (0.52, 0.87)
ALI	70 (3.3%)	1.37 (1.07; 1.74)	113 (5.3%)	2.24 (1.84; 2.69)	0.61 (0.46, 0.83)
Major amputation of a vascular etiology	37 (1.7%)	0.72 (0.50; 0.99)	47 (2.2%)	0.91 (0.67; 1.21)	0.79 (0.51, 1.21)

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, HR = hazard ratio, ECOD = efficacy cut-off date, ICAC = Independent Clinical Adjudication Committee, ITT = intention-to-treat, MI = myocardial infarction;N = total number of subjects at risk, 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, riva = rivaroxaban.

Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.5.1/2~8

2.5.4.4.4　日本人集団

2.5.4.4.4.1　試験対象集団

参照項目：2.7.3.2.1.2
2.7.3.2.2.2
2.7.3.2.3.1.2
2.7.3.2.4.2

国内では合計で 471 例の被験者が組入れられ、そのうち、459 例がリバーロキサバン群（230 例）又はプラセボ群（229 例）のいずれかに無作為割付けされた（ITT）。このうち、リバーロキサバン又はプラセボの投与を少なくとも 1 回受けた被験者は両群とも 229 例であった（SAF）。リバーロキサバン群の 71 例、プラセボ群の 66 例において治験薬投与が早期に中止された。ECOD の時点で、5 例を除く全例で、生存情報が利用可能であった。5 例は更なるデータ収集を受け入れず同意を撤回した。追跡不能の症例はなかった。

日本人集団（SAF）におけるリバーロキサバン/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 748.5 日（764.0 日）、プラセボ群で 771.8 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 57.6%、プラセボ群 60.3%）。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 778.6 日（784.0 日）、プラセボ群で 794.5 日（806.0 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 61.1%、プラセボ群 63.3%）。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、両投与群で同様であった。日本人集団 459 例（ITT）において、男性は 76.5%（351 例）、年齢（平均値±SD）は 73.1±7.8 歳（中央値 73.0 歳）であり、75 歳以上の被験者は 42.9%（197 例）、体重 60kg 超の被験者は 41.8%（192 例）を占めていた。ベースライン特性のうち、eGFR は平均値及び中央値とも両投与群で同程度であり、eGFR 60mL/min/1.73m^{2}以上の被験者は 59.9%（275 例）であった。喫煙者は 26.6%（122 例）であり、高血圧及び高脂血症はそれぞれ 82.1%（377 例）及び 59.9%（275 例）で報告された。

IxRS による層別の被験者割合は、外科的血行再建術が 19.4%（89 例）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありが 47.9%（220 例）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしが 32.7%（150 例）であった。日本人集団においても、実際の部分集団の分布は IxRS による層と一致しており、IxRS による層によらず 90%以上の被験者が正しく分類されていた。

血行再建術の施行前における PAD 症状は、日本人集団 459 例の 36.8%（169 例）で重度の跛行（カテゴリー3）、35.1%（161 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層では、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〔31.4%（69/220 例）、44.7%（67/150 例）、28.1%（25/89 例）〕。一方、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〔2.7%（6/220 例）、5.3%（8/150 例）、7.9%（7/89 例）〕。

病歴及び手術歴については、日本人集団 459 例のうち、98.7%（453 例）で過去 12 ヵ月以内に跛行が報告されていた。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 41.2%（189 例）、CLI の既往が 13.9%（64 例）、CAD の既往が 36.8%（169 例）、糖尿病が 46.8%（215 例）の被験者で報告され、その他の所見が報告された被験者割合は 14%未満であった。

2.5.4.4.4.2 日本人集団の有効性の結果

2.5.4.4.4.2.1 有効性主要評価項目

参照項目：2.7.3.2.6.1.4

日本人集団における有効性主要評価項目（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）の結果を表 2.5.4-11 に示す。

リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.72（95%CI：0.42～1.24）であった。有効性主要評価項目の発現は、リバーロキサバン群で 10.0%（23/230 例）、プラセボ群で 13.5%（31/229 例）に認められた。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で 4.35、プラセボ群で 6.00 であった。

日本人集団では全体集団と異なり、心血管死も含めて、有効性主要評価項目のすべての構成要素において HR の点推定値は 1 を下回る結果となった。

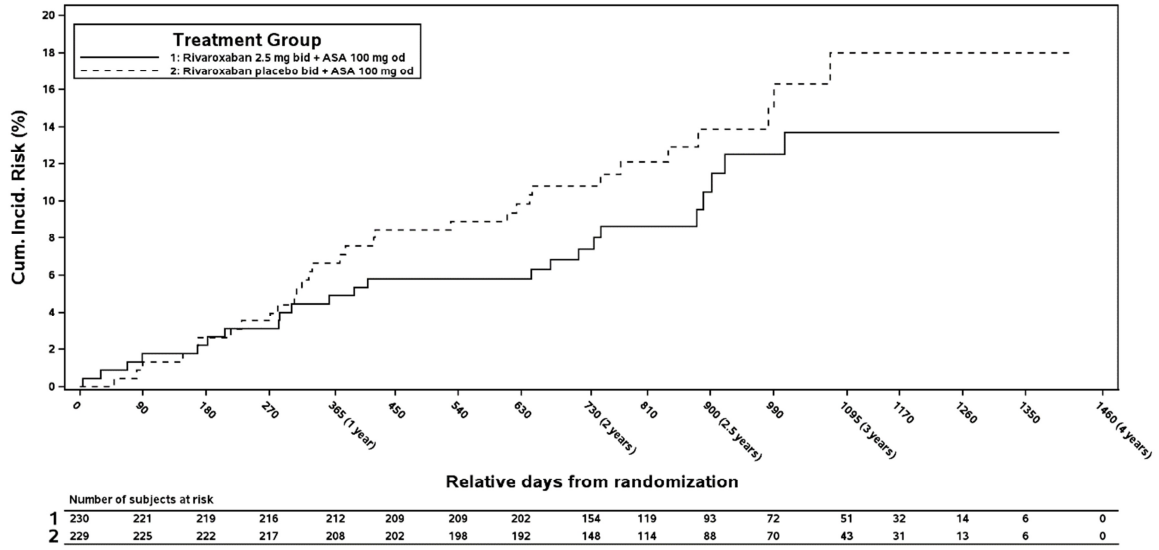
表 2.5.4-11 有効性主要評価項目（試験 17454、日本人集団、ITT、ECOD までの発現、ICAC 判定）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=230 (100.0%)		Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=229 (100.0%)		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs. Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od
	n (%)	n/100p-yrs (95% CI)	n (%)	n/100p-yrs (95% CI)	HR (95% CI)
Primary efficacy outcome	23 (10.0%)	4.35 (2.76; 6.53)	31 (13.5%)	6.00 (4.08; 8.52)	0.72 (0.42, 1.24)
MI	5 (2.2%)	0.91 (0.29; 2.12)	9 (3.9%)	1.67 (0.76; 3.17)	0.54 (0.18, 1.62)
Ischemic stroke	8 (3.5%)	1.46 (0.63; 2.88)	8 (3.5%)	1.49 (0.64; 2.93)	0.98 (0.37, 2.60)
CV death	4 (1.7%)	0.71 (0.19; 1.83)	8 (3.5%)	1.46 (0.63; 2.88)	0.46 (0.14, 1.52)
ALI	5 (2.2%)	0.90 (0.29; 2.11)	11 (4.8%)	2.09 (1.05; 3.75)	0.44 (0.15, 1.27)
Major amputation of vascular etiology	2 (0.9%)	0.36 (0.04; 1.30)	3 (1.3%)	0.56 (0.11; 1.63)	0.66 (0.11, 3.97)

Table displays 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.
Number of subjects with event for individual components may not add up to the number of subjects with event for the primary efficacy outcome.
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.
HR (95% CI) is based on the Cox proportional hazards model stratified by type of procedure and clopidogrel use (per IxRS) 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, 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: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.2.1/1

Kaplan-Meier 曲線により、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に関して ECOD までの推移を示す（図 2.5.4-7）。両投与群の Kaplan-Meier 曲線は、無作為割付け後 270 日前後に分岐した後、乖離した。

図 2.5.4-7 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、日本人集団、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: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Figure 14.2.1/1

2.5.4.4.4.2.2 有効性副次評価項目

参照項目：2.7.3.2.6.2.9

日本人集団における有効性副次評価項目の結果を表 2.5.4-12 に示す（Kaplan-Meier 曲線：図 2.7.3.2-12～図 2.7.3.2-16）。7 つの有効性副次評価項目のいずれについても、日本人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 を下回っていた。

表 2.5.4-12 有効性副次評価項目（試験 17454、日本人集団、ITT、ECOD までの発現、ICAC 判定（注））

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=230 (100.0%) n (%)	n/100p-yrs (95% CI)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=229 (100.0%) n (%)	n/100p-yrs (95% CI)	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban placebo bid HR (95% CI)
MI, ischemic stroke, CHD death, ALI, and major amputation of vascular etiology	21 (9.1%)	3.98 (2.46; 6.08)	30 (13.1%)	5.81 (3.92; 8.30)	0.69 (0.39, 1.20)
Unplanned index limb revascularization for recurrent limb ischemia	66 (28.7%)	14.99 (11.59;19.07)	69 (30.1%)	15.66 (12.18;19.81)	0.95 (0.68, 1.34)
Hospitalization for a coronary or peripheral cause (either lower limb) of a thrombotic nature	9 (3.9%)	1.65 (0.75; 3.13)	23 (10.0%)	4.47 (2.84; 6.71)	0.38 (0.17, 0.81)
MI, ischemic stroke, all-cause mortality, ALI, and major amputation of vascular etiology	33 (14.3%)	6.25 (4.30; 8.77)	44 (19.2%)	8.52 (6.19; 11.44)	0.73 (0.47, 1.15)
MI, all-cause stroke, CV death, ALI, and major amputation of vascular etiology	23 (10.0%)	4.35 (2.76; 6.53)	32 (14.0%)	6.22 (4.25; 8.78)	0.70 (0.41, 1.20)
All-cause mortality	14 (6.1%)	2.50 (1.36; 4.19)	22 (9.6%)	4.02 (2.52; 6.08)	0.61 (0.31, 1.18)
Venous thromboembolic events	1 (0.4%)	0.18 (0.00; 1.00)	1 (0.4%)	0.18 (0.00; 1.03)	0.98 (0.06,15.66)

MI, stroke, mortality, ALI, major amputation of vascular etiology and events leading to hospitalization are adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC), 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.
ALI = Acute limb ischemia, CHD = coronary heart disease, CV death = Cardiovascular death and unknown cause, MI = Myocardial infarction.
The intention-to-treat (ITT) analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date (ECOD).
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid, n = number of subjects with events, N = number of subjects at risk, % = 100 * n/N, n/100p-yrs = ratio of number of subjects with incident events / cumulative at-risk time, CI = confidence interval.
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.
HR (95% CI) is based on the Cox proportional hazards model stratified by type of procedure and clopidogrel use (per IxRS) 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.
（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: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.2.2/1

2.5.4.4.4.2.3 部分集団解析

参照項目：2.7.3.2.6.3.1.5
2.7.3.2.6.3.2.4

日本人集団における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）の部分集団解析の結果を表 2.5.4-13 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 0.77、血管内血行再建術でクロピドグレル使用ありの層で 0.66、血管内血行再建術でクロピドグレル使用なしの層で HR は 0.77 であり、IxRS による層によらず、プラセボと比較してリバーロキサバンで好ましい治療効果が示唆された。

このほか、日本人集団では、血行再建術のタイプ別、及びベースラインにおける PAD 症状の重症度[e]別も含めて、部分集団解析のほとんどにおいて治療効果は一貫していた（交互作用検定の $p>0.05$）。

表 2.5.4-13 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、日本人集団、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)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
Primary efficacy outcome	0.77 (0.21, 2.87)	0.66 (0.28, 1.55)	0.77 (0.34, 1.75)
MI	1.99 (0.18,21.91)	0.48 (0.04, 5.32)	0.32 (0.07, 1.61)
Ischemic stroke		1.30 (0.29, 5.81)	0.98 (0.24, 3.91)
CV death		0.63 (0.11, 3.78)	0.17 (0.02, 1.49)
ALI	0.32 (0.03, 3.06)	0.33 (0.07, 1.62)	0.95 (0.13, 6.77)
Major amputation of a vascular etiology		0.98 (0.06,15.61)	1.02 (0.06,16.32)

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, HR = hazard ratio, ICAC = Independent Clinical Adjudication Committee, ITT = intention-to-treat, MACE = major adverse cardiac event including myocardial infarction, ischemic stroke, and CV death, MALE = major adverse limb event including acute limb ischemia and major amputation of a vascular etiology, od = once daily, MI = myocardial infarction, od = once daily, Riva = rivaroxaban.
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.2.1/2

2.5.4.4.4.2.4 その他の有効性評価項目

2.5.4.4.4.2.4.1 死亡

参照項目：2.7.3.2.6.4.1.5

日本人集団において、無作為割付けから ECOD までの期間での各投与群における全死亡、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）及び HR を表 2.5.4-14 に示す。

表 2.5.4-14　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、日本人集団、ITT、ECOD まで、ICAC 判定）

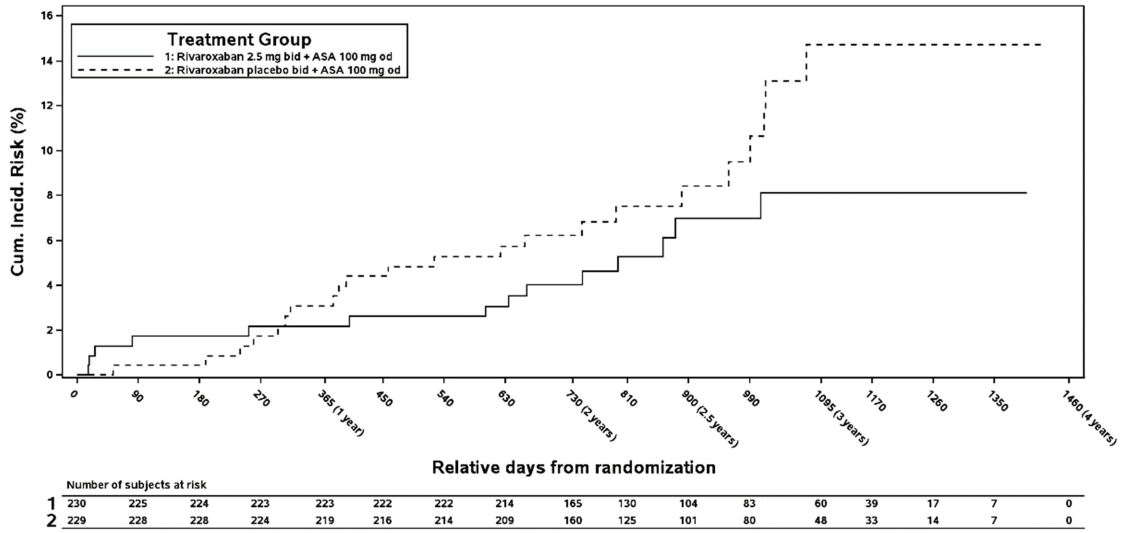
	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban Placebo bid+ ASA 100 mg od
Outcome	n/100 p-yrs	n/100 p-yrs	HR（95% CI）
全死亡	2.50	4.02	0.61（0.31～1.18）
心血管死	0.71	1.46	0.46（0.14～1.52）
非心血管死	1.78	2.56	0.69（0.31～1.56）

od：1 日 1 回、bid：1 日 2 回、ASA：アセチルサリチル酸、HR：ハザード比、95%CI：95%信頼区間、p-yrs：人年
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.2.2/1

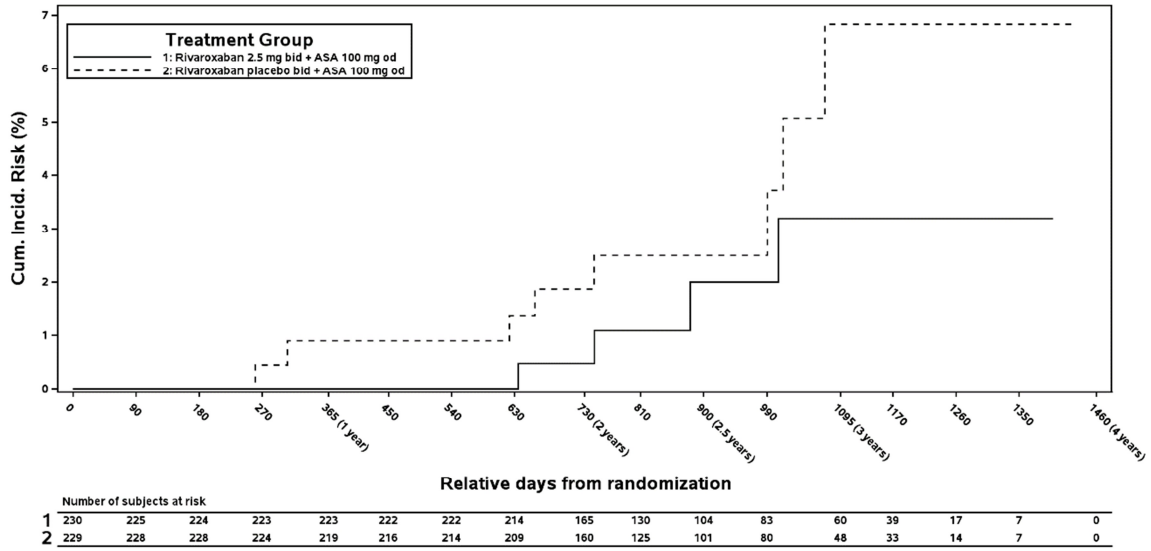
全死亡、心血管死及び非心血管死について、累積イベント発現率の ECOD までの推移を Kaplan-Meier 曲線で示す（図 2.5.4-8）。日本人集団においては、全死亡、心血管死及び非心血管死のいずれについても、無作為割付け後 180～270 日までは、リバーロキサバン群の累積イベント発現率はプラセボ群と同様、あるいは高かったが、1 年以降ではプラセボ群よりも低く推移した。

図 2.5.4-8　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、日本人集団、ITT、ICAC 判定）

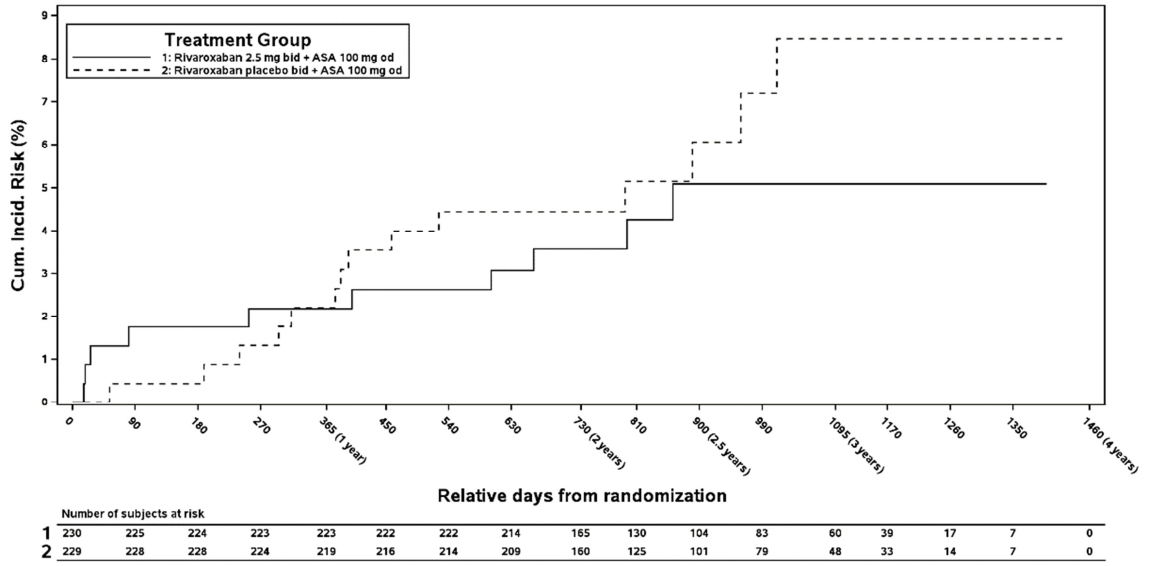
全死亡



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.
CV-death = Cardiovascular death and unknown cause, 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: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Figure 14.2.1/25, 14.2.2/22, 14.2.2/28

2.5.4.4.4.2.4.2 有効性主要評価項目の構成要素

参照項目：2.7.3.2.6.4.2.2
2.7.3.2.6.4.3.2
2.7.3.2.6.4.4.2
2.7.3.2.6.4.5.2

有効性主要評価項目の構成要素のうち、心血管死を除く、MI、虚血性脳卒中、ALI、及び血管系の原因による大切断について、日本人集団における無作為割付けから ECOD まで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 2.5.4-15 に示す。各投与群の発現割合は表 2.5.4-11 に示した。

表 2.5.4-15 有効性主要評価項目の各構成要素の発現率及びハザード比（試験 17454、日本人集団、ITT、ECOD まで、ICAC 判定）

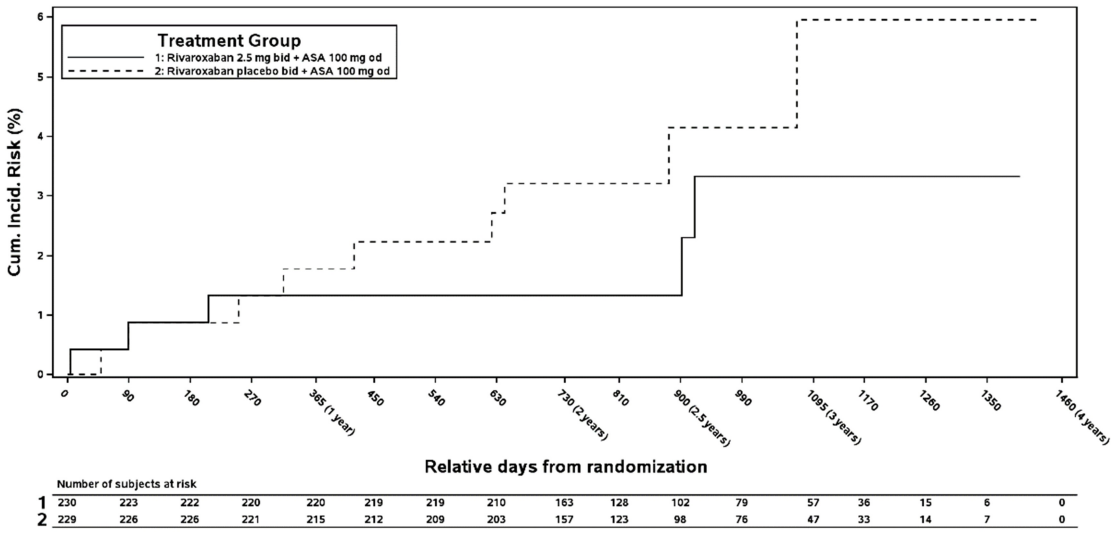
	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban Placebo bid+ ASA 100 mg od
Outcome	n/100 p-yrs	n/100 p-yrs	HR（95% CI）
MI	0.91	1.67	0.54（0.18～1.62）
虚血性脳卒中	1.46	1.49	0.98（0.37～2,60）
ALI	0.90	2.09	0.44（0.15～1.27）
血管系の原因による大切断	0.36	0.56	0.66（0.11～3.97）

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、MI：心筋梗塞、ALI：急性肢虚血
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.2.1/1

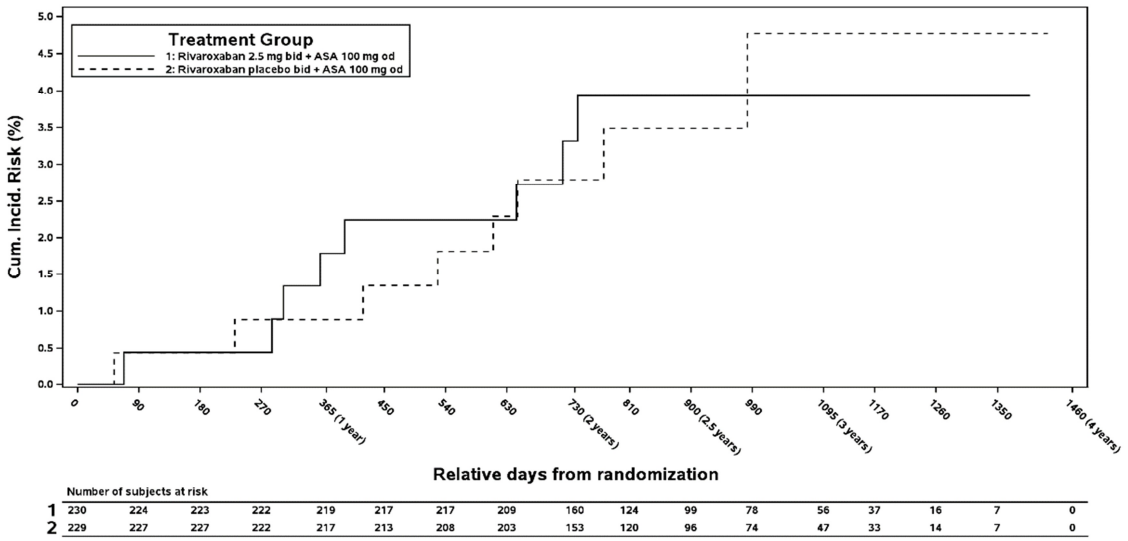
MI、虚血性脳卒中、ALI、及び血管系の原因による大切断について、累積イベント発現率の ECOD までの推移を Kaplan-Meier 曲線で示す（図 2.5.4-9）。これら有効性主要評価項目のいずれの構成要素のうち、MI、ALI、及び血管系の原因による大切断に関するリバーロキサバン群の累積イベント発現率は、それぞれ無作為割付け後早期から 450 日以降においてプラセボ群よりも低く推移した。特に、ALI に関して、両投与群の Kaplan-Meier 曲線の乖離は、長期にわたって維持された。無作為割付け後 180 日より乖離し、リバーロキサバンのプラセボに対するイベント発現リスク低減効果の早期から発現が示唆された。虚血性脳卒中の累積イベント発現率は、リバーロキサバン群でプラセボ群よりも、無作為割付け後 1～2.5 年は高く、その後逆転した。

図 2.5.4-9　MI、虚血性脳卒中、ALI 及び血管系の原因による大切断の ECOD までの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、日本人集団、ITT、ICAC 判定）

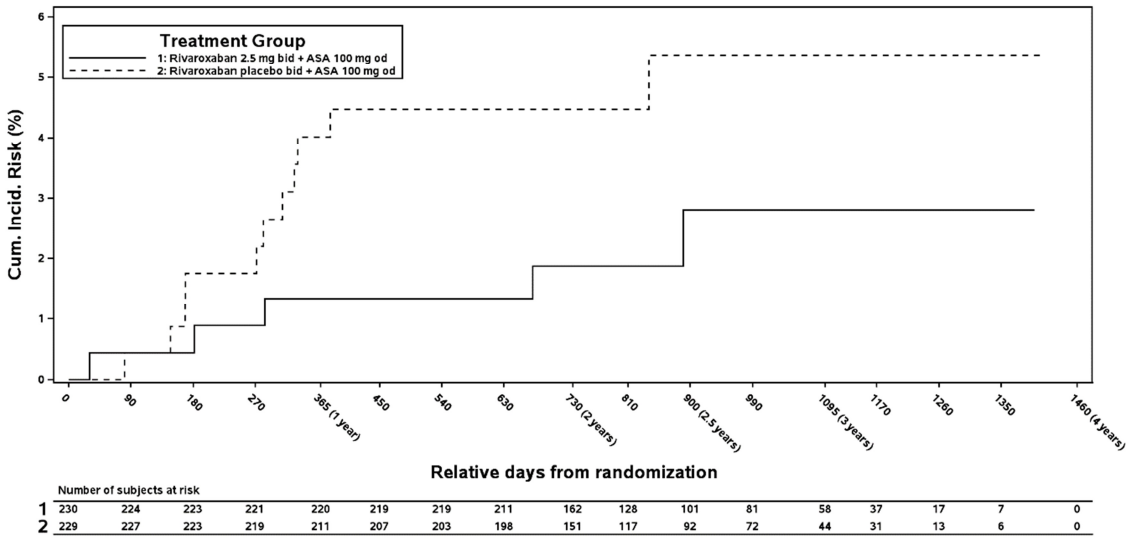
MI



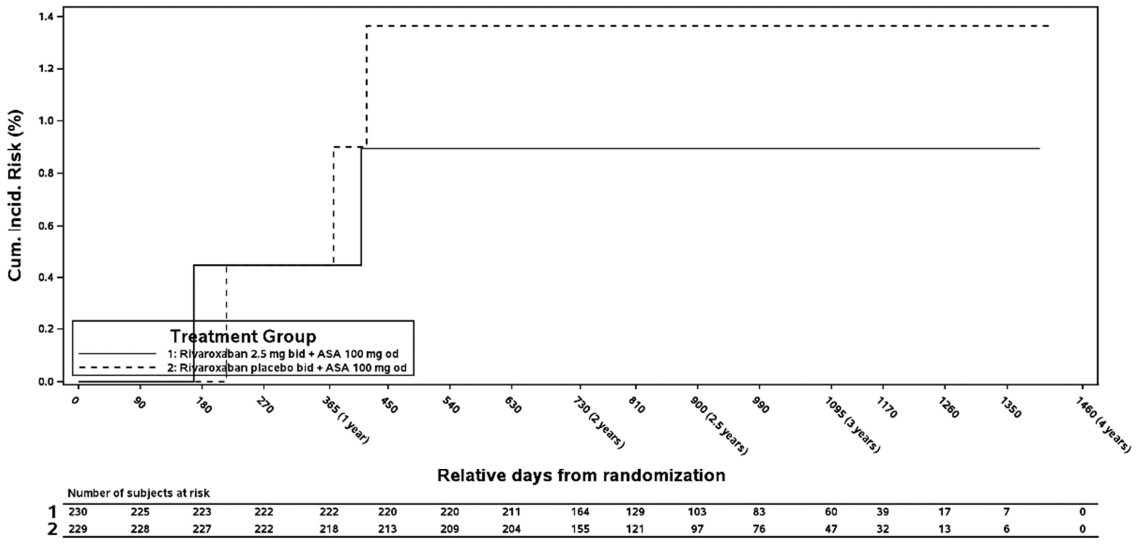
虚血性脳卒中



ALI



血管系原因による大切断



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 acidK-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: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Figure 14.2.1/19, 14.2.1/22, 14.2.1/31, 14.2.1/34

2.5.4.4.4.2.4.3 重大な心血管イベント（MACE）及び重大な肢イベント（MALE）

参照項目：2.7.3.2.6.4.6.5

MACE 及び MALE について、日本人集団における無作為割付けから ECOD までの発現を評価した。リバーロキサバン群及びプラセボ群における各複合エンドポイント発現率（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 2.5.4-16 に示す。日本人集団では、MACE 及び MALE のいずれについても、HR の点推定値は 1 を下回った。各投与群における発現割合は表 2.7.3.2-21 を参照のこと。

表 2.5.4-16 MACE 及び MALE の発現率及びハザード比（試験 17454、日本人集団、ITT、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）
MACE	3.16	3.36	0.93（0.48～1.80）
MALE	1.27	2.48	0.52（0.21～1.31）

od：1 日 1 回、bid：1 日 2 回、ASA：アセチルサリチル酸、HR：ハザード比、95%CI：95%信頼区間、p-yrs：人年、MACE：重大な心血管イベント、MALE：重大な肢イベント
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.2.1/4

累積イベント発現率の ECOD までの推移を示した Kaplan-Meier 曲線は、MACE の場合は両投与群で乖離することなく、ほぼ同様に推移した。一方、MALE の場合は、両投与群の Kaplan-Meier 曲線は無作為割付け後 180 日より乖離し、リバーロキサバン群の方がプラセボ群よりも低く推移した（図 2.7.3.2-34、図 2.7.3.2-35）。

2.5.4.4.4.2.5 全体集団と日本人集団の結果の比較

参照項目：2.7.3.2.1
2.7.3.2.2
2.7.3.2.3
2.7.3.2.4
2.7.3.2.5
2.7.3.2.6

試験 17454 における全体集団及び日本人集団の結果の概要を表 2.5.4-17 に示す。

人口統計学的特性については、日本人集団において全体集団よりも、年齢（平均±SD）が高く（全体集団：67.0±8.5 歳、日本人集団：73.1±7.8 歳〕、75 歳以上の被験者割合も高かった（20.3%、42.9%）。日本人集団では、全体集団よりも体重 60kg 超の被験者割合が低かった（82.5%、41.8%）。ベースライン特性については、日本人集団では、全体集団よりも eGFR 60mL/min/1.73m^2 以上の被験者割合が低かった（76.1%、59.9%）。喫煙者（34.7%、26.6%）、高血圧（81.4%、82.1%）及び高脂血症（60.0%、59.9%）の被験者割合には、両集団で明らかな違いは認められなかった（2.5.4.3.3、2.5.4.4.4.1）。

病歴及び手術歴については、日本人集団では、全体集団よりも CLI の既往の被験者割合が低く（30.0%、13.9%）、試験組入れの根拠とした血行再建術前の経皮的末梢血管形成術施行歴を有する被験者の割合が高かった（29.1%、41.2%）。糖尿病（40.1%、46.8%）及び CAD の既往（31.4%、36.8%）を有する被験者の割合には、両集団で目立った違いは認められなかった。

血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無（IxRS による層、ITT）については、日本人集団では全体集団よりも、外科的血行再建術が少なかった。血管内血行再建術の層では、クロピドグレルの使用ありの被験者割合は日本人集団と全体集団でほぼ同じであったが、クロピドグレルの使用なしの被験者割合が日本人集団の方が高かった。試験 17454 では、IxRS による層別内容と、実際に施行された血行再建術のタイプ及びクロピドグレルの使用状況（eCRF の入力内容）が一致しないことが報告されていたが、日本人集団においても全体集団と同様に、IxRS による層によらず 90%以上の被験者で正しく分類されていた（2.7.3.2.2.1、2.7.3.2.2.2）。

治験薬の投与期間については、日本人集団においても全体集団と同様に、リバーロキサバン群の方がプラセボ群よりも、リバーロキサバン/プラセボ及び試験用 ASA のいずれについても短かった。

有効性評価の結果（ITT 解析）については、有効性主要評価項目に関して、全体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優越性が示され、日本人集団では、HR の点推定値は 1 を下回っていた。有効性主要評価項目の各構成要素についても、日本人集団における HR の点推定値（以下、括弧内は全体集団）は、虚血性脳卒中では 0.98（0.87）であったものの、MI で 0.54（0.88）、心血管死で 0.46（1.14）、ALI で 0.44（0.67）、血管系の原因による大切断で 0.66（0.89）と 1 を大きく下回っていた（2.7.3.2.6.1.1、2.7.3.2.6.1.4）。

有効性副次評価項目についても、全体集団において、閉手順検定で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を主張できた 5 つ目までの評価項目に関して、日本人集団で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 を下回った。日本人集団における HR の点推定値は、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で 0.69（0.80）、再発性肢虚血のために施行された、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で 0.95（0.88）、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で 0.38（0.72）、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で 0.73（0.89）、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で 0.70（0.86）であった。全体集団で、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発現リスク低減効果を観察できなかった全死亡についても、日本人集団における HR は 0.61（1.08）であり、数値上、特段の懸念は示唆されなかった（2.7.3.2.6.2、2.7.3.2.6.2.9）。

探索的評価項目の MACE 及び MALE の両複合エンドポイントについても、日本人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、MACE で 0.93（0.97）、MALE で 0.52（0.74）であり、全体集団の結果と一貫していた（2.7.3.2.6.4.6.1、2.7.3.2.6.4.6.2、2.7.3.2.6.4.6.5）。

表 2.5.4-17 全体集団と日本人集団での有効性成績の比較（試験 17454、ITT）

	全体集団			日本人集団		
投与群	Riva + ASA	PL + ASA	Total	Riva + ASA	PL + ASA	Total
被験者数	3,286	3,278	6,564	230	229	459
投与期間（SAF での平均値）						
Riva/PL（日）	730.7	745.7	738.2	748.5	771.8	760.1
試験用 ASA（日）	757.0	766.1	761.5	778.6	794.5	786.6
IxRS による層別の被験者割合〔%（症例数）〕						
外科的血行再建術	34.5 (1,133)	34.7 (1,138)	34.6 (2,271)	19.6 (45)	19.2 (44)	19.4 (89)
血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり	46.8 (1,539)	47.0 (1,541)	46.9 (3,080)	47.8 (110)	48.0 (110)	47.9 (220)
血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし	18.7 (614)	18.3 (599)	18.5 (1,213)	32.6 (75)	32.8 (75)	32.7 (150)
イベント発現割合（発現率）	% (100 人年)	% (100 人年)	HR (95%CI)	% (100 人年)	% (100 人年)	HR (95%CI)
有効性主要評価項目	**15.5 (6.81)**	**17.8 (8.01)**	**0.85 (0.76,0.96)**	**10.0 (4.35)**	**13.5 (6.00)**	**0.72 (0.42, 1.24)**
MACE	**10.3 (4.35)**	**10.6 (4.47)**	**0.97 (0.84,1.13)**	**7.4 (3.16)**	**7.9 (3.36)**	**0.93 (0.48, 1.80)**
心筋梗塞（MI）	4.0 (1.68)	4.5 (1.90)	0.88 (0.70,1.12)	2.2 (0.91)	3.9 (1.67)	0.54 (0.18, 1.62)
虚血性脳卒中	2.2 (0.90)	2.5 (1.04)	0.87 (0.63,1.19)	3.5 (1.46)	3.5 (1.49)	0.98 (0.37, 2.60)
心血管死	6.1 (2.47)	5.3 (2.15)	1.14 (0.93,1.40)	1.7 (0.71)	3.5 (1.46)	0.46 (0.14, 1.52)
MALE	**6.6 (2.85)**	**8.8 (3.87)**	**0.74 (0.62, 0.88)**	**3.0 (1.27)**	**5.7 (2.48)**	**0.52 (0.21, 1.31)**
急性肢虚血（ALI）	4.7 (2.01)	6.9 (3.01)	0.67 (0.55, 0.82)	2.2 (0.90)	4.8 (2.09)	0.44 (0.15, 1.27)
血管系の原因による大切断	3.1 (1.32)	3.5 (1.48)	0.89 (0.68, 1.16)	0.9 (0.36)	1.3 (0.56)	0.66 (0.11, 3.97)
有効性副次評価項目						
複合エンドポイント-1	13.2 (5.82)	16.1 (7.26)	0.80 (0.71, 0.91)	9.1 (3.98)	13.1 (5.81)	0.69 (0.39, 1.20)
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	17.8 (8.37)	20.0 (9.53)	0.88 (0.79, 0.99)	28.7 (14.99)	30.1 (15.66)	0.95 (0.68, 1.34)
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	8.0 (3.47)	10.9 (4.83)	0.72 (0.62, 0.85)	3.9 (1.65)	10.0 (4.47)	0.38 (0.17, 0.81)
複合エンドポイント-2	18.7 (8.22)	20.7 (9.31)	0.89 (0.79, 0.99)	14.3 (6.25)	19.2 (8.52)	0.73 (0.47, 1.15)
複合エンドポイント-3	15.6 (6.89)	17.9 (8.07)	0.86 (0.76, 0.96)	10.0 (4.35)	14.0 (6.22)	0.70 (0.41, 1.20)
全死亡	9.8 (3.98)	9.1 (3.68)	1.08 (0.92, 1.27)	6.1 (2.50)	9.6 (4.02)	0.61 (0.31, 1.18)
非心血管死	3.7 (1.51)	3.8 (1.52)	0.99 (0.77, 1.27)	4.3 (1.78)	6.1 (2.56)	0.69 (0.31, 1.56)
VTE	0.8 (0.32)	1.3 (0.52)	0.61 (0.37, 1.00)	0.4 (0.18)	0.4 (0.18)	0.98 (0.06,15.66)

ITT：Intention-to-treat 解析対象集団、SAF：安全性解析対象集団、HR：ハザード比、CI：信頼区間、IxRS：自動音声/Web 応答システム、Riva：リバーロキサバン 2.5mg、PL：リバーロキサバンのプラセボ、ASA：アセチルサリチル酸 100mg 1 日 1 回、MI：心筋梗塞、ALI：急性肢虚血、VTE：静脈血栓塞栓症、MACE：重大な心血管イベント、MALE: 重大な肢イベント
有効性副次評価項目
複合エンドポイント-1：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いずれか
複合エンドポイント-2：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いずれか
複合エンドポイント-3：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いずれか
MACE 及び MALE の両複合エンドポイントは探索的な評価項目
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.2/1, 14.1.5/1, 14.1.5/3, 14.2.1/1, 14.2.1/4, 14.2.2/1, 14.2.2/31, 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.2/1, 14.1.5/1, 14.1.5/3, 14.2.1/1, 14.2.1/4, 14.2.2/1

有効性主要評価項目に関する部分集団解析の結果については、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）の評価において、日本人集団におけるリバーロキサバンのプラセボに対する HR は、外科的血行再建術で 0.77（0.79）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありで 0.66（0.86）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしで 0.77（0.98）であり、全体集団と同様に、IxRS による層によらず HR の点推定値は 1 を下回った。このほか、日本人集団では、血行再建術のタイプ別、ベースラインにおけ

る PAD 症状の重症度[e]別も含めて、部分集団解析のほとんどにおいて治療効果は一貫しており、有効性の観点から、日本人集団で特段懸念される部分集団は見当たらなかった（2.5.4.4.4.2.3）。

全体集団では、血管内血行再建術の層で、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でプラセボ群よりも心血管死及び全死亡が多く認められた（特に治験薬の最終投与後 30 日超の期間）が、日本人集団の血管内血行再建術の層では、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は、心血管死がクロピドグレル使用ありで 0.63（1.50）、使用なしで 0.17（1.54）、全死亡がクロピドグレル使用ありで 0.58（1.22）、使用なしで 0.46（1.31）と、クロピドグレル使用の有無によらず HR の点推定値は 1 を下回った（2.7.3.2.6.4.1.3.1、5.3.5.1.2 17454_J-analysis/Table 14.2.1/2、14.2.2/2）。

以上の結果から、下肢血行再建術施行後の PAD 患者に対して、ASA 100mg 1 日 1 回にリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回を上乗せ投与する抗血栓療法に関して、日本人集団においても、全体集団で認められた重大な血栓性血管イベントの発現リスク低減効果は示されており、有効性の結果は両集団で一貫していた。したがって、試験 17454 で設定されたリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回は、日本人においても妥当な用法・用量であると判断された。

2.5.4.5 有効性の結果のまとめ

国際共同第Ⅲ相試験の試験 17454 においては、下肢血行再建術施行後の PAD 患者 6,564 例を対象とし、ASA 100mg 1 日 1 回にリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回の上乗せ投与による、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が検討され、有効性に関して、以下の結果が得られた。

- 有効性主要評価項目の 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より評価した重大な血栓性血管イベントの発現リスク低減効果に関して、ASA と併用した場合の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〔HR：0.85、95%CI：0.76～0.96、p＝0.0043（片側 Log-rank 検定）〕。この治療効果は投与開始後より一貫して認められ、3 年投与で 2.6%の絶対リスク低下に相当するものであった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.1/10）。Kaplan－Meier 推定において、ASA と併用した場合のリバーロキサバンのプラセボより優れた治療効果は、投与期間を通じて一貫して得られることが示された。

- ALI は、有効性主要評価項目の構成要素の中でプラセボ群における発現例数が最も多く（表 2.5.4-2）、リバーロキサバンのプラセボに対するイベント発現リスク低減効果が最も顕著に認められた（HR：0.67）。リバーロキサバンによる治療効果は、有効性主要評価項目の他の構成要素についても、心血管死を除き、おおむね一貫して認められた。

- 試験 17454 で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）も含め、人口統計学的特性及びベースライン特性で事前に規定した部分集団において、有効性主要評価項目のイベント発現に対するリバーロキサバンの治療効果（HR の点推定値）は、全体集団とおおむね一貫していた。

- 血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別（IxRS による層別）の解析において、外科的血行再建術の層では、リバーロキサバン投与による好ましい治療効果が、有効性主要評価項目の各構成要素（MI、虚血性脳卒中、心血管死、ALI、及び血管系の原因による大切断）について認められた。血管内血行再建術の層においても、クロピドグレル使用ありの層における心血管死（HR：1.50）、並びにクロピドグレル使用なしの層における虚血性脳卒中（HR：1.46）及び心血管死（HR：1.54）を除き、リバーロキサバン投与によ

る治療効果は同様に認められた。層間での治療効果の均一性に関する探索的な解析では、心血管死以外の構成要素については、不均一性は示唆されなかった。

- 感度分析の On-treatment 解析（SAF）において、ASA と併用した場合のリバーロキサバンのプラセボに対する有効性主要評価項目のイベント発現リスク低減効果が認められ（HR：0.75）、5 つの各構成要素についても同様に、HR の点推定値は 1 を下回る結果であった。有効性主要評価項目に関す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 0.72、血管内血行再建術でクロピドグレル使用ありの層で 0.75、血管内血行再建術でクロピドグレル使用なしの層で 0.85 であった。

- On-treatment 解析では、ITT 解析と比較して有効性主要評価項目、その構成要素及び全死亡について、リバーロキサバンのプラセボに対する HR はいくぶん小さくなった。事後解析の結果から、以下の知見が得られた。

  - 全死亡についての異なる解析対象集団及び期間で集計した結果、死亡例 405/637 件が治験薬の最終投与後 3 日以降に発生したことが示された。On-treatment 期間における死亡の発現割合がリバーロキサバン群で 3.1%（102/3,256 例）、プラセボ群で 3.8%（124/3,248 例）であったことと比較して、治験薬の最終投与後 3 日以降（Off-treatment 期間）における死亡の発現割合はリバーロキサバン群で 6.9%（225/3,256 例）、プラセボ群で 5.5%（180/3,248 例）と高かった。Off-treatment 期間における死亡例の多くは、治験薬の最終投与後 30 日超の時期に認められた。

  - Off-treatment 期間に多く認められた全死亡がリバーロキサバン群でプラセボ群よりも高い死亡率に繋がっており、これには心血管死が主に寄与していた。

- 階層的検定手順で、事前に規定した 7 つの有効性副次評価項目のうち、上位 5 項目までで、ASA と併用した場合におけるリバーロキサバンの治療効果に関して、リバーロキサバン群とプラセボ群の間で統計学的有意差が認められた。この 5 項目には、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も含まれる。検定順位が 6 番目の全死亡に対する治療効果は統計学的に有意でなかった（HR：1.08）。最後の副次的評価項目である VTE では HR 0.81（95%CI：0.37～1.00）であったが、1 つ上位の全死亡で統計学的有意性が示されなかったため、VTE の発現リスク低下の統計学的有意性は主張できない。

- 日本人集団では、ASA と併用した場合のリバーロキサバンプラセボと比較した有効性について、以下の結果が得られた。

  - 有効性主要評価項目（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）に関して、日本人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 0.72 であり、全体集団（0.85）と一貫する結果であった。有効性主要評価項目の各構成要素についても、日本人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、MI で 0.54、虚血性脳卒中で 0.98、心血管死で 0.46、ALI で 0.44、血管系の原因による大切断で 0.66 であり、いずれも 1 を下回っていた。

  - 有効性副次評価項目についても、全体集団において、閉手順検定で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を主張できた 5 つ目までの評価項目に関して、日本人集団で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 を下回った。全死亡に関する HR は 0.61 であった。

- MACE 及び MALE に関す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、日本人集団においても 1 を下回り、MACE（0.93）よりも MALE（0.52）で小さかったことも含め、全体集団と一貫する結果であった（MACE：0.97、MALE：0.74）。

全体として、下肢血行再建術施行後間もない症候性 PAD 患者における血栓性血管イベント（MI、虚血性脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系原因による大切断）に関して、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と比較して好ましい発現リスク低減効果が認められた。これには、MALE（ALI、又は血管系原因による大切断）に対する治療効果が大きく寄与していた。全死亡（主に心血管死）の約 3 分の 2 は、治験薬の最終投与後 3 日以降の期間（Off-treatment 期間）に発生し、その大半が治験薬投与の中止/最終投与後 30 日超の時期に認められたことから、リバーロキサバンと ASA の併用投与との関連性は乏しいと考えられた。