2.5.5 安全性の概括評価

本承認申請では、下肢血行再建術施行後の症候性 PAD 患者を対象に、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際の安全性を検討した試験 17454 の結果を中心に評価した。

2.5.5.1 安全性の評価計画及び評価項目

参照項目：2.7.4.1.1.5

試験 17454 では、無作為割付けされ、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた被験者を SAF と定義した。安全性の主解析は、SAF における無作為割付けから治験薬の投与終了後 2 日まで（On-treatment 期間）のデータを対象とした。

2.5.5.1.1 出血事象

参照項目：2.7.4.1.1.4.1
2.7.4.1.1.4.2

リバーロキサバンは選択的な直接作用型の活性型血液凝固第Ｘa 因子阻害薬であり、その薬理作用により、出血事象は他の抗凝固薬と同様に最も重要なリスクである。そのため、試験 17454 では、出血事象を安全性の評価項目とした。出血事象は ICAC が判定を行い、ICAC の判定結果を安全性の主解析に用いた。

本試験では、TIMI 分類の「大出血」を安全性主要評価項目とした。TIMI 分類の「大出血」の定義は、以下の基準を少なくとも 1 つ以上満たす出血事象とした。

- CABG との関連がない出血
  - 致死的出血（7 日以内に死亡に至った直接の死因となった出血）
  - 頭蓋内出血（gradient-echo 法による磁気共鳴画像法でのみ認められる 10mm 未満の微小出血を除く）
  - 5g/dL 以上のヘモグロビン値の低下、ヘモグロビン値が得られていない場合は 15%以上のヘマトクリット値の低下に関連する臨床的に明らかな出血の徴候

TIMI 分類の「大出血」の CABG と関連のある出血の定義については 2.7.4.1.1.4.1 を参照のこと。

また、国際血栓止血学会（ISTH）分類の「重大な出血」及び Bleeding Academic Research Consortium（BARC）分類の Type 3b 以上の出血事象を安全性副次評価項目とした。

2.5.5.1.2 有害事象

参照項目：2.7.4.1.1.4.3
2.7.4.1.1.5.4

無作為割付けから治験薬の投与終了後 2 日までに発現した有害事象を、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）と定義した。

リバーロキサバンの安全性プロファイルは、既に実施された大規模かつ広範囲な臨床試験及び市販後データにより十分に構築されていることから、規制当局との合意に基づき、本試験では対

象を絞った有害事象の収集を行った。すなわち、重篤な有害事象はすべて収集したが、非重篤な有害事象については、以下の事象のみを有害事象として記録した。

- スクリーニング時の不適格例に至った非重篤な有害事象
- 治験薬投与中止に至った非重篤な有害事象
- 治験責任（分担）医師が特に懸念があると判断した非重篤な有害事象

なお、有効性主要評価項目及び有効性副次評価項目として評価した臨床イベント（有効性主要評価項目の構成要素とした MI、虚血性脳卒中、心血管死、ALI、血管系の原因による大切断を含む）並びに出血事象については、重篤又は非重篤にかかわらず有害事象として評価せず、eCRF の各評価項目の記載欄に記録し、ICAC が判定を行った。

ただし、日本人被験者については、以下の事象についても有害事象として評価した。

- 重篤な出血事象（出血と関連のある心血管死を含む）
- 「ALI の可能性があるすべての事象」のうち、「ALI」に該当すると治験責任（分担）医師が判断していない重篤な事象
- 「すべての切断」のうち、「血管系の原因による大切断」に該当すると治験責任（分担）医師が判断していない重篤な事象

本試験では、有害事象の収集方法及び来院頻度（6 ヵ月以後の来院が国外では 6 ヵ月ごと、日本では 3 ヵ月ごと）が日本と国外で異なっており、日本人集団と外国人集団の有害事象の結果に差異が生じることが予想された。このため、有害事象の集計の多くは、外国人集団及び日本人集団を分けて実施した[k]。

2.5.5.2 安全性の結果

2.5.5.2.1 治験薬の曝露状況

参照項目：2.7.4.1.2.1
2.7.4.1.2.2
2.7.4.1.2.5
2.7.4.5.1.4

試験 17454 の無作為割付けされた 6,564 例のうち、6,504 例（リバーロキサバン群 3,256 例、プラセボ群 3,248 例）が治験薬の投与を受けた。

全体集団における治験薬の平均投与期間は、リバーロキサバン群で 730.7 日（中央値 782.0 日）、プラセボ群で 745.7 日（中央値 796.0 日）であり、被験者の 59.5%及び 61.0%が 24 ヵ月を超えて治験薬の投与を受けた。実際の血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別（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）の部分集団における治験薬の平均投与期間は、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの部分集団〔リバーロキサバン群 730.6 日（中央値 790.0 日）、プラセボ群 785.9 日（中央値 840.0 日）〕を除き、各部分集団の各投与群で同様であった。治験薬の投与を中断した期間を除外した場合の平均投与期間は、リバーロキサバン群で 713.3 日（中央値 764.0 日）、プラセボ群で 728.2 日（中央値 779.0 日）であった。

---

k:国外の施設で組入れられた被験者を外国人被験者、国内の施設で組入れられた被験者を日本人被験者とした。

日本人集団では、無作為割付けされた 459 例のうち、リバーロキサバン群の 1 例を除く 458 例（両投与群共に 229 例）が治験薬の投与を受けた。

日本人集団における治験薬の平均投与期間は、リバーロキサバン群で 748.5 日（中央値 764.0 日）、プラセボ群で 771.8 日（中央値 796.0 日）であり、被験者の 57.6%及び 60.3%が 24 ヵ月を超えて治験薬の投与を受けた。実際の血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の部分集団における治験薬の平均投与期間は、外科的血行再建術の部分集団〔リバーロキサバン群 760.1 日（中央値 775.0 日）、プラセボ群 805.7 日（中央値 835.0 日）〕を除き、各部分集団の各投与群で同様であった。治験薬の投与を中断した期間を除外した場合の平均投与期間は、リバーロキサバン群で 736.0 日（中央値 752.0 日）、プラセボ群で 760.2 日（中央値 786.0 日）であった。

全体集団では血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの部分集団、日本人集団では外科的血行再建術の部分集団において、リバーロキサバン群の治験薬投与期間がプラセボ群と比較して短い傾向がみられたが、全体的に、治験薬の投与期間は、全体集団及び日本人集団のいずれもリバーロキサバン群及びプラセボ群でおおむね同様であった。

全体集団における投与状況については 2.5.4.3.2、人口統計学的及びベースライン特性については 2.5.4.3.3、日本人集団における投与状況、人口統計学的及びベースライン特性については 2.5.4.4.4.1 に示した。

治験薬の曝露状況について、人口統計学的特性及びベースラインの特性による影響を検討するために事後解析を行った結果、治験薬の投与中止に関連する背景因子は特定されなかった。治験薬の曝露状況に、無作為割付け時のクロピドグレル使用、CAD の既往又は糖尿病の有無による投与群間の明らかな不均衡は認められなかった。

2.5.5.2.2　出血事象

2.5.5.2.2.1　安全性主要評価項目

参照項目：2.7.4.4.1.1

全体集団における On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」の要約を表 2.5.5-1 に示す。

TIMI 分類の「大出血」の発現割合は、リバーロキサバン群で 1.9%（62/3,256 例）、プラセボ群で 1.4%（44/3,248 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 0.96 及び 0.67 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 1.43（95%CI：0.97～2.10）であった。

TIMI 分類の「大出血」の結果は、主に、「臨床的に明らかな出血の徴候」（5g/dL 以上のヘモグロビン値の低下又は 15%以上のヘマトクリット値の低下）の発現によるものであった。「致死的出血」及び「頭蓋内出血」はいずれも CABG に関連しない出血であった。「致死的出血」及び「頭蓋内出血」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、それぞれ 1.02（95%CI：0.33～3.15）及び 0.78（95%CI：0.38～1.61）であり、これらの出血事象の発現は各投与群で同程度であった。

表 2.5.5-1 On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」（試験 17454、全体集団、SAF）

Bleeding Event	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3256 (100%)		Rivaroxaban Placebo bid + ASA 100 mg od N=3248 (100%)		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban Placebo bid+ ASA 100 mg od	
Overall Subcategories	**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**	**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**	**HR (95% CI)**	**P-value**
TIMI major bleeding	62 (1.9%)	0.96 (0.73; 1.23)	44 (1.4%)	0.67 (0.48; 0.90)	1.43 (0.97, 2.10)	0.0695
Fatal bleeding (CABG or non-CABG)	6 (0.2%)	0.09 (0.03; 0.20)	6 (0.2%)	0.09 (0.03; 0.20)	1.02 (0.33, 3.15)	0.9773
Intracranial bleeding (CABG or non-CABG)	13 (0.4%)	0.20 (0.11; 0.34)	17 (0.5%)	0.26 (0.15; 0.41)	0.78 (0.38, 1.61)	0.5020
Non-CABG related TIMI major bleeding	62 (1.9%)	0.96 (0.73; 1.23)	43 (1.3%)	0.65 (0.47; 0.88)	1.46 (0.99, 2.16)	0.0546
Fatal bleeding	6 (0.2%)	0.09 (0.03; 0.20)	6 (0.2%)	0.09 (0.03; 0.20)	1.02 (0.33, 3.15)	0.9773
Any intracranial bleeding	13 (0.4%)	0.20 (0.11; 0.34)	17 (0.5%)	0.26 (0.15; 0.41)	0.78 (0.38, 1.61)	0.5020
Clinically overt signs of hemorrhage associated with a drop in hemoglobin of ≥5 g/dL or drop in Hct of ≥15%	46 (1.4%)	0.71 (0.52; 0.95)	24 (0.7%)	0.36 (0.23; 0.54)	1.94 (1.18, 3.17)	0.0076
CABG-related TIMI major bleeding	0	0 (0.00; 0.06)	1 (<0.1%)	0.02 (0.00; 0.08)	-	-
Fatal bleeding	0	0 (0.00; 0.06)	0	0 (0.00; 0.06)	-	-
Perioperative intracranial bleeding	0	0 (0.00; 0.06)	0	0 (0.00; 0.06)	-	-
Reoperation after closure of the sternotomy incision for the purpose of controlling bleeding	0	0 (0.00; 0.06)	0	0 (0.00; 0.06)	-	-
Transfusion of ≥5 U PRBCs or whole blood within a 48-h period (cell saver transfusion will not be counted in calculations of blood products)	0	0 (0.00; 0.06)	1 (<0.1%)	0.02 (0.00; 0.08)	-	-
Chest tube output >2 L within a 24-h period	0	0 (0.00; 0.06)	0	0 (0.00; 0.06)	-	-

ASA = Acetylsalicylic acid 100 mg once daily, bid = twice daily, od = once daily, Rivaroxaban = Rivaroxaban 2.5 mg twice daily, CABG = Coronary artery bypass graft, TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction (study group), SAF = safety analysis set,
N = total number of subjects, n = number of subjects with first event, % = 100 * n / N, n/100 p-yrs = ratio of number of subjects with incident events /cumulative at-risk time.

Table displays outcome events meeting the definition as adjudicated by the Independent Clinical Adjudication Committee. The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo). The on-treatment data scope includes outcome events observed from randomization until 2 days after permanent stop of the study drug.

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 (2-sided) is based on the log rank test stratified by type of procedure and clopidogrel use per IxRS assignment with treatment as a factor.

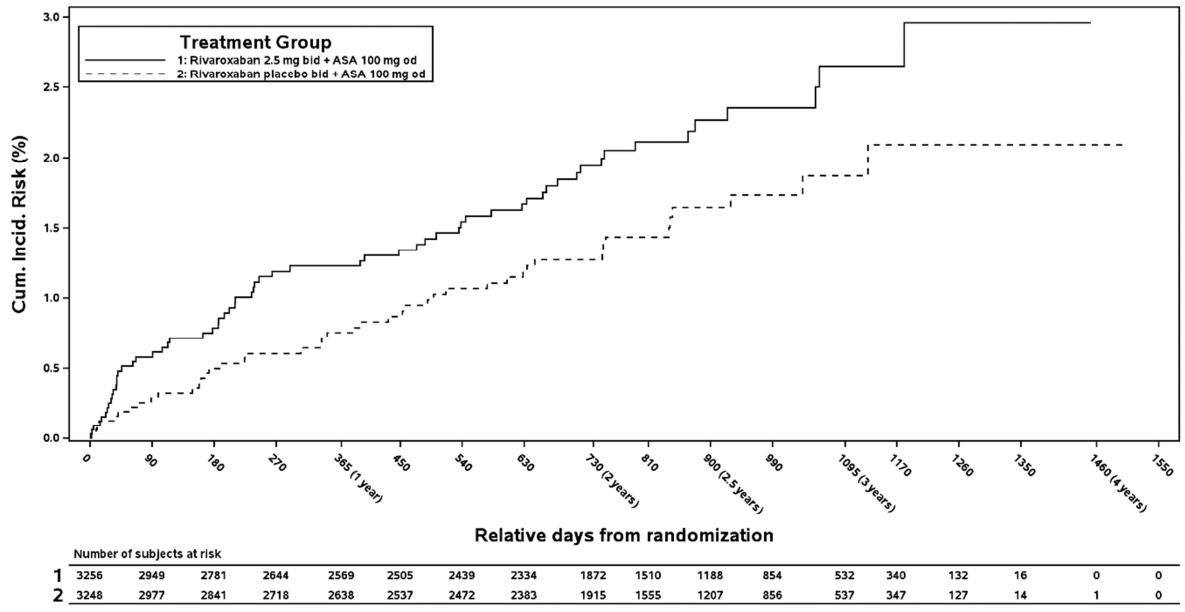
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/1

On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.5-1 に示す。

累積イベント発現率の Kaplan-Meier 曲線において、治験薬投与開始から 30 日以内にリバーロキサバン群とプラセボ群の間に乖離がみられ、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群で治験薬投与開始後早期の発現率が高かった。一方、3 年までの累積イベント発現率の差は約 0.5%であり、9 ヵ月後以降の群間差はおおむね一定であった。

時間の経過に伴う薬理作用を探索的に検討するために、On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」において、無作為割付けから 3 ヵ月、3 ヵ月～1 年、無作為割付けから 6 ヵ月、6 ヵ月～1 年及び 1 年超の各期間における Landmark 解析を実施した結果、Kaplan-Meier 推定による解析結果と同様に、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群で治験薬投与開始初期の発現率が高く、6 ヵ月以降は経時的に低下する傾向が示された（2.7.4.4.3.2）。

図 2.5.5-1　On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」の累積イベント発現率の Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、全体集団、SAF）



At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
Figure displays outcome events meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC).
The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
The on-treatment data scope includes outcome events from randomization until 2 days after permanent stop of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
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 14.3.1.3/4

On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」の出血部位別の結果は、全体的に各投与群で同様であった。全体として発現割合の高かった出血部位は、消化管－胃（リバーロキサバン群 0.3%、プラセボ群 0.2%）、血管－血管処置部位（両投与群共に 0.2%）及び頭蓋内－脳実質内（両投与群共に 0.2%）であった。

TIMI 分類の「大出血」の無作為割付けから ECOD までの期間及び全試験期間の結果は、On-treatment 期間の結果とおおむね一貫していた。

2.5.5.2.2.2 安全性副次評価項目

2.5.5.2.2.2.1 ISTH 分類の「重大な出血」

参照項目：2.7.4.4.1.2.1
2.7.4.4.1.2.2
2.7.4.4.1.2.3

全体集団における On-treatment 期間に認められた ISTH 分類の「重大な出血」の要約を表 2.5.5-2 に示す。

ISTH 分類の「重大な出血」の発現割合は、リバーロキサバン群で 4.3%（140/3,256 例）、プラセボ群で 3.1%（100/3,248 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 2.18 及び 1.53 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 1.42（95%CI：1.10～1.84）であった。この投与群間の差は、主に「非致死的で重要でない臓器出血」（2g/dL 以上のヘモグロビン値の低下又は 6%以上のヘマトクリット値の低下、2 単位以上の輸血）の発現によるものであった。ISTH 分類における「致死的出血」（致死的な頭蓋内出血を含む）の発現はリバーロキサバン群で数値的に少なく、「非致死的で重要な臓器出血」の発現は各投与群で同程度であった。

表 2.5.5-2 On-treatment 期間に認められた ISTH 分類の「重大な出血」（試験 17454、全体集団、SAF）

Bleeding Event Overall	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3256 (100%)		Rivaroxaban Placebo bid + ASA 100 mg od N=3248 (100%)		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban Placebo bid + ASA 100 mg od	
Subcategories	n (%)	n/100 p-yrs (95% CI)	n (%)	n/100 p-yrs (95% CI)	HR (95% CI)	P-value
ISTH major bleeding	140 (4.3%)	2.18 (1.84; 2.58)	100 (3.1%)	1.53 (1.24; 1.86)	1.42 (1.10, 1.84)	0.0068
ISTH fatal bleeding	6 (0.2%)	0.09 (0.03; 0.20)	8 (0.2%)	0.12 (0.05; 0.24)	0.76 (0.26, 2.19)	0.6126
ISTH fatal intracranial bleeding	2 (<0.1%)	0.03 (0.00; 0.11)	6 (0.2%)	0.09 (0.03; 0.20)	0.34 (0.07, 1.67)	0.1631
ISTH non-fatal critical organ bleeding	29 (0.9%)	0.45 (0.30; 0.64)	26 (0.8%)	0.39 (0.26; 0.58)	1.14 (0.67, 1.93)	0.6298
ISTH non-fatal non critical organ bleeding (fall in Hb ≥ 2g/dl or hematocrit ≥ 6% and/or transfusion ≥ 2 units)	105 (3.2%)	1.63 (1.34; 1.98)	69 (2.1%)	1.05 (0.82; 1.33)	1.54 (1.14, 2.09)	0.0048

ASA = Acetylsalicylic acid 100 mg once daily, bid = twice daily, od = once daily, Rivaroxaban = Rivaroxaban 2.5 mg twice daily, ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis, SAF = safety analysis set
Table displays outcome events meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC). The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo). The on-treatment data scope includes outcome events observed from randomization until 2 days after permanent stop of the study drug.
N = total number of subjects, n = number of subjects with first event, % = 100 * n / N, n/100 p-yrs = ratio of number of subjects with incident events /cumulative at-risk time. HR (95% CI): Hazard ratios (95% confidence interval) 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 (2-sided) is based on the log rank test stratified by type of procedure and clopidogrel use with treatment as a fixed factor.
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/1

On-treatment 期間に認められた ISTH 分類の「重大な出血」の累積イベント発現率の Kaplan-Meier 曲線では、治験薬投与開始から 30 日以内にリバーロキサバン群とプラセボ群の間に乖離がみられ、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群で治験薬投与開始後早期の発現率が高かった。一方、3 年までの累積イベント発現率の差は約 1%であり、9 ヵ月後以降の群間差はおおむね一定であった。

ISTH 分類の「重大な出血」の無作為割付けから ECOD までの期間及び全試験期間の結果は、On-treatment 期間の結果とおおむね一貫していた。

2.5.5.2.2.2 BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象

参照項目：2.7.4.4.1.2.4
2.7.4.4.1.2.5
2.7.4.4.1.2.6

全体集団における On-treatment 期間に認められた BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象の発現割合は、リバーロキサバン群で 2.9%（93/3,256 例）、プラセボ群で 2.2%（73/3,248 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 1.45 及び 1.11 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 1.29（95%CI：0.95～1.76）であった。

BARC 分類 Type 1～3b に分類される出血事象の発現割合は、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群で高かったが、Type 3b を超える重症度の高い出血事象の発現割合は各投与群で同程度であった。

BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象の無作為割付けから ECOD までの期間及び全試験期間の結果は、On-treatment 期間の結果とおおむね一貫していた。

2.5.5.2.2.3 TIMI 分類の「大出血」の部分集団解析

2.5.5.2.2.3.1 血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の部分集団解析

参照項目：2.7.4.4.2.1

全体集団における On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」について、IxRS による層別及び実際の血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別（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）に部分集団解析を実施した。本項では、実際の血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の部分集団解析の結果について示す。

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、及び血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの各部分集団における、TIMI 分類の「大出血」のリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は、それぞれ 0.88（95%CI：0.39～1.95）、1.40（95%CI：0.81～2.42）及び 2.31（95%CI：1.05～5.06）であった。TIMI 分類の「大出血」におけるリバーロキサバン群のプラセボ群に対する発現リスクは、外科的血行再建術で低く、血管内血行再建術のクロピドグレルの使用なしで高かった。

TIMI 分類の「大出血」のカテゴリー別では、「致死的出血」の発現リスクは全体的に低く、いずれの部分集団においても各投与群で同程度であった。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は、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、及び血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの部分集団で、それぞれ 1.04（95%CI：0.21～5.13）、0.99（95%CI：0.14～7.05）及び 1.03（95%CI：0.06～16.39）であった。

「頭蓋内出血」の発現リスクは、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの部分集団でプラセボ群と比較してリバーロキサバン群で高く、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の使用ありの部分集団でプラセボ群と比較してリバーロキサバン群で低かった。

「臨床的に明らかな出血の徴候」（5g/dL 以上のヘモグロビン値の低下又は 15%以上のヘマトクリット値の低下）の発現リスクは、外科的血行再建術の部分集団でリバーロキサバン群及びプラセボ群で同程度であり〔HR：0.91（95%CI：0.33～2.50）〕、血管内血行再建術の 2 つの部分集団でプラセボ群と比較してリバーロキサバン群で高かった〔HR は、クロピドグレルの使用ありで 2.24（95%CI：1.13～4.42）、クロピドグレルの使用なしで 3.12（95%CI：1.01～9.67）〕。

2.5.5.2.2.3.2　人口統計学的及びベースラインの特性に関する部分集団解析

参照項目：2.7.4.4.2.2

全体集団における TIMI 分類の「大出血」について、人口統計学的特性及びベースラインの特性による影響を評価するために、Cox 比例ハザードモデルを用いて部分集団解析を実施した。これらの部分集団解析の結果は、糖尿病の有無を除き、全体集団の結果とおおむね一貫していた。

糖尿病の有無別による TIMI 分類の「大出血」の発現割合は、糖尿病を有する部分集団でリバーロキサバン群 2.4%（31/1,298 例）、プラセボ群 1.0%（13/1,305 例）（HR：2.45、95%CI：1.28～4.69）、糖尿病歴のない部分集団で両投与群共に 1.6%（31/1,958 例、31/1,942 例）（HR：1.01、95%CI：0.61～1.66）であり、交互作用項の p 値が 0.05 を下回った（p＝0.0334）。一方、Gail-Simon 検定において質的交互作用の p 値は 0.05 を上回っており（p＝0.5000）、質的交互作用は示唆されなかった。

なお、リバーロキサバンの安全性プロファイルを更に検討するために実施した事後解析において、ベースライン時のクレアチニンクリアランス値（カットオフ値：30、50、80mL/min）による TIMI 分類の「大出血」の発現割合は、50～80mL/min の部分集団でリバーロキサバン群 2.1%（25/1,185 例）、プラセボ群 0.5%（6/1,224 例）（HR：4.38、95%CI：1.80～10.67）、80mL/min 超の部分集団でそれぞれ 1.3%（21/1,617 例）及び 1.5%（24/1,588 例）（HR：0.86、95%CI：0.48～1.54）であり、交互作用項の p 値が 0.05 を下回った（p＝0.0261）。一方、Gail-Simon 検定において質的交互作用の p 値は 0.05 を上回っており（p＝0.6810）、質的交互作用は示唆されなかった。

ISTH 分類の「重大な出血」の事後解析における糖尿病の有無別の結果は、2.5.5.2.2.6 に示す。

2.5.5.2.2.4　致死的出血

参照項目：2.7.4.4.3.1

本項では、全体集団における致死的出血について詳述する。On-treatment 期間における TIMI 分類の「致死的出血」の発現割合は、リバーロキサバン群で 0.2%（6/3,256 例）、プラセボ群で 0.2%（6/3,248 例）であり、発現率（100 人年あたり）は両投与群共に 0.09（95%CI：0.03～0.20）であった（表 2.5.5-1）。

リバーロキサバン群における 6 例の「致死的出血」の出血部位の内訳は、頭蓋内が 2 例（くも膜下、脳実質内が各 1 例）、血管処置部位が 2 例（血管形成術時の動脈破裂、動脈内膜剥離術の縫合不全が各 1 例）、消化管が 2 例（胃、非閉塞性腸管虚血が各 1 例）であった。3 例（血管処置部位の出血の 2 例及び非閉塞性腸管虚血の 1 例）が ISTH 分類における輸血を必要とする出血

であった。ISTH 分類の「重要な臓器出血」に該当する出血事象は 2 例（いずれも頭蓋内出血）であった。BARC 分類では、5 例が BARC 分類 Type 5b、胃出血の 1 例が Type 5a であった。

プラセボ群における 6 例の「致死的出血」の出血部位の内訳は、頭蓋内が 4 例（硬膜下 2 例、くも膜下 1 例、脳実質内 1 例）、血管処置部位が 1 例（右下肢）、腹膜が 1 例（腹部大動脈瘤破裂）であった。

ISTH 分類における「致死的出血」は、上述の TIMI 分類による各投与群 6 例の他に、プラセボ群の 2 例（頭蓋内出血と同日に虚血性脳卒中を発現した 1 例、特発性硬膜下出血を発現した 1 例）に報告された。これらの出血事象はいずれも TIMI 分類の「致死的出血」（7 日以内に死亡に至った直接の死因の出血）に該当しないと判定された。

2.5.5.2.2.5　出血事象による治験薬の投与中止又は投与中断

参照項目：2.7.4.4.3.3

試験 17454 では、治験薬を一時中断した場合、治験薬の投与を再開しないことが確実でない限り、治験責任（分担）医師は eCRF 上で治験薬の投与中止を選択しないこととした。治験薬を一時的に中断し、ECOD 時点で再開されなかった場合は治験薬の永続的な投与中止となったが、該当する eCRF を更新する必要はなかった。

したがって、治験薬の投与中止に至った出血事象及び有害事象については、治験薬の処置が「投与中止」と治験責任（分担）医師により eCRF 上で報告された事象のみを集計した。一方、被験者の内訳における治験薬投与の中止理由の集計では、治験薬を一時中断し ECOD までに再開されなかった被験者については、ECOD までの最後の中断理由を中止理由として集計した（最終投与日が ECOD の 2 日前以降であった場合は中止とみなさなかった）。このため、治験薬の投与中止に至った出血事象又は有害事象の結果は、被験者の内訳における治験薬投与の中止理由が出血又は非出血の有害事象であった被験者数と一致しなかった。

全体集団における被験者の内訳において、治験薬投与の中止理由が出血であった被験者の割合は、リバーロキサバン群で 4.1%（133/3,256 例）、プラセボ群で 1.6%（53/3,248 例）であった。

治験責任（分担）医師により報告された治験薬の投与中止に至った出血事象の発現割合は、リバーロキサバン群で 0.8%（26/3,256 例）、プラセボ群で 0.5%（16/3,248 例）であった。リバーロキサバン群において、これらの出血の過半数は ISTH 分類の「重大ではないが臨床的に問題となる出血」であった〔リバーロキサバン群 0.4%（14 例）、プラセボ群 0.2%（8 例）〕。

治験責任（分担）医師により報告された治験薬の投与中断に至った出血事象の発現割合は、リバーロキサバン群で 7.1%（230/3,256 例）、プラセボ群で 3.5%（114/3,248 例）であった。そのうち、ISTH 分類の「重大な出血」は 2.6%（86 例）及び 1.4%（46 例）、「重大ではないが臨床的に問題となる出血」は 4.1%（134 例）及び 2.1%（67 例）、「臨床的に重要ではない小出血」は 0.2%（8 例）及び 0.1%未満（1 例）であった。

2.5.5.2.2.6 出血事象に関する事後解析

参照項目：2.7.4.5.1.3

On-treatment 期間における TIMI 分類の「大出血」について、CAD の既往の有無別の部分集団解析の結果は、CAD の既往を有する部分集団で TIMI 分類の「大出血」の発現リスクが数値的に高かったが、交互作用は示唆されなかった（2.7.4.4.2.2）。CAD の既往の有無別の出血事象に関する事後解析の結果については、5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.7.2.3/1～8 を参照のこと。

糖尿病の有無別の On-treatment 期間における TIMI 分類の「大出血」の部分集団解析の結果は、2.5.5.2.2.3.2 で述べたとおり、糖尿病を有する部分集団において、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR が高い傾向が示された。一方、On-treatment 期間における ISTH 分類の「重大な出血」の部分集団について事後解析を行った結果、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は、糖尿病を有する部分集団で 1.59（95%CI：1.09～2.33）、糖尿病歴のない部分集団で 1.30（95%CI：0.91～1.84）であり、交互作用項の p 値は 0.05 を上回り（p＝0.4345）、糖尿病の有無による交互作用は示唆されなかった。

2.5.5.2.2.7 日本人集団の出血事象の結果

2.5.5.2.2.7.1 安全性主要評価項目

参照項目：2.7.4.4.1.1.5

日本人集団における On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」の要約を表 2.5.5-3 に示す。

TIMI 分類の「大出血」の発現割合は、リバーロキサバン群で 3.5%（8/229 例）、プラセボ群で 3.1%（7/229 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 1.72 及び 1.46 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 1.17（95%CI：0.43～3.24）であった。

日本人集団のリバーロキサバン群における TIMI 分類の「大出血」の結果は、全体集団の結果と同様に、主に「臨床的に明らかな出血の徴候」（5g/dL 以上のヘモグロビン値の低下又は 15%以上のヘマトクリット値の低下）の発現によるものであった。「致死的出血」は両投与群共に 0.4%（1/229 例）、「頭蓋内出血」はリバーロキサバン群で 0.4%（1 例）及びプラセボ群で 2.2%（5 例）に発現し、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は、それぞれ 1.01（95%CI：0.06～16.23）及び 0.21（95%CI：0.02～1.77）であった。

表 2.5.5-3 On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」（試験 17454、日本人集団、SAF）

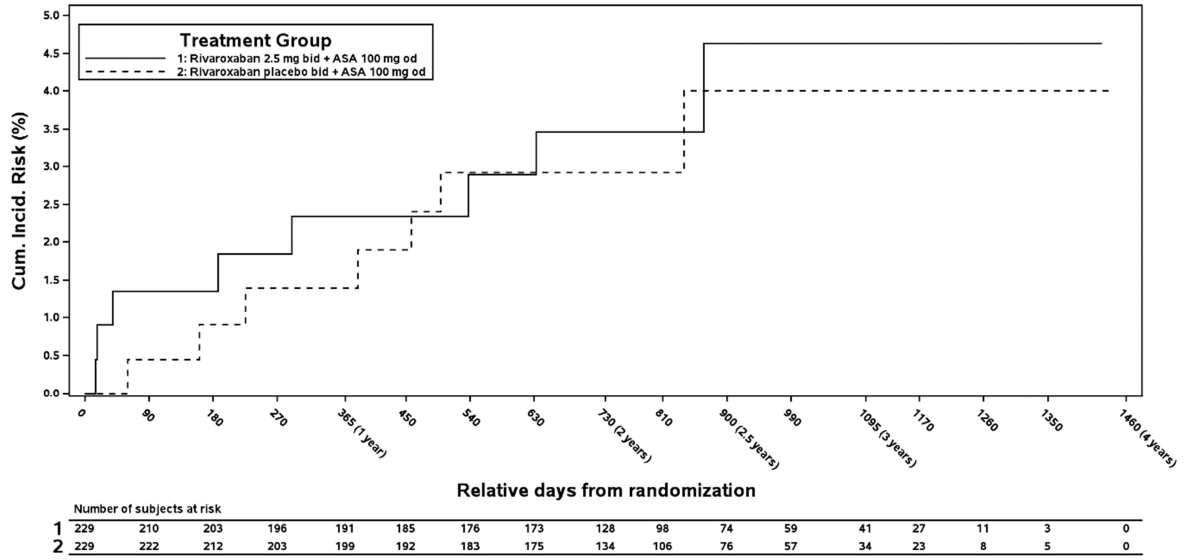
Bleeding Event	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)		Rivaroxaban Placebo bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban Placebo bid+ ASA 100 mg od
Overall Subcategories	**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**	**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**	**HR (95% CI)**
TIMI major bleeding	8 (3.5%)	1.72 (0.74; 3.39)	7 (3.1%)	1.46 (0.59; 3.00)	1.17 (0.43, 3.24)
Fatal bleeding (CABG or non-CABG)	1 (0.4%)	0.21 (0.01; 1.18)	1 (0.4%)	0.21 (0.01; 1.15)	1.01 (0.06, 16.23)
Intracranial bleeding (CABG or non-CABG)	1 (0.4%)	0.21 (0.01; 1.18)	5 (2.2%)	1.04 (0.34; 2.43)	0.21 (0.02, 1.77)
Non-CABG related TIMI major bleeding	8 (3.5%)	1.72 (0.74; 3.39)	7 (3.1%)	1.46 (0.59; 3.00)	1.17 (0.43, 3.24)
Fatal bleeding	1 (0.4%)	0.21 (0.01; 1.18)	1 (0.4%)	0.21 (0.01; 1.15)	1.01 (0.06, 16.23)
Any intracranial bleeding	1 (0.4%)	0.21 (0.01; 1.18)	5 (2.2%)	1.04 (0.34; 2.43)	0.21 (0.02, 1.77)
Clinically overt signs of hemorrhage associated with a drop in hemoglobin of ≥5 g/dL or drop in Hct of ≥15%	7 (3.1%)	1.51 (0.61; 3.10)	2 (0.9%)	0.41 (0.05; 1.49)	3.57 (0.74, 17.17)
CABG-related TIMI major bleeding	0	0 (0.00; 0.78)	0	0 (0.00; 0.76)	-
Fatal bleeding	0	0 (0.00; 0.78)	0	0 (0.00; 0.76)	-
Perioperative intracranial bleeding	0	0 (0.00; 0.78)	0	0 (0.00; 0.76)	-
Reoperation after closure of the sternotomy incision for the purpose of controlling bleeding	0	0 (0.00; 0.78)	0	0 (0.00; 0.76)	-
Transfusion of ≥5 U PRBCs or whole blood within a 48-h period (cell saver transfusion will not be counted in calculations of blood products)	0	0 (0.00; 0.78)	0	0 (0.00; 0.76)	-
Chest tube output >2 L within a 24-h period	0	0 (0.00; 0.78)	0	0 (0.00; 0.76)	-

ASA = Acetylsalicylic acid 100 mg once daily, bid = twice daily, od = once daily, Rivaroxaban = Rivaroxaban 2.5 mg twice daily, CABG = Coronary artery bypass graft, TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction (study group), SAF = safety analysis set,
N = total number of subjects, n = number of subjects with first event, % = 100 * n / N, n/100 p-yrs = ratio of number of subjects with incident events /cumulative at-risk time.
Table displays outcome events meeting the definition as adjudicated by the Independent Clinical Adjudication Committee. The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo). The on-treatment data scope includes outcome events observed from randomization until 2 days after permanent stop of the study drug.
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.
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/1

日本人集団における On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.5-2 に示す。

累積イベント発現率の Kaplan-Meier 曲線において、治験薬投与開始から 30 日以内にリバーロキサバン群とプラセボ群の間に乖離がみられ、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群で治験薬投与開始後早期の発現率が高かった。

図 2.5.5-2 On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」の累積イベント発現率の Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、日本人集団、SAF）



At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
Figure displays outcome events meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC).
The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
The on-treatment data scope includes outcome events from randomization until 2 days after permanent stop of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
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 14.3.1.3/4

日本人集団における On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」の出血部位別の結果において、リバーロキサバン群で多く認められた部位は消化管－胃及び消化管－大腸/結腸であり、それぞれリバーロキサバン群のみに 0.9%（2/229 例）に認められた。プラセボ群で多く認められた部位は頭蓋内－脳実質内であり、プラセボ群のみに 1.3%（3/229 例）に認められた。

日本人集団において治験薬投与終了後 3 日目以降に TIMI 分類の「大出血」を発現した被験者は少数であり、無作為割付けから ECOD までの期間及び全試験期間の結果は、On-treatment 期間の結果と同様であった。

2.5.5.2.2.7.2 安全性副次評価項目

参照項目：2.7.4.4.1.2.7

日本人集団における On-treatment 期間に認められた ISTH 分類の「重大な出血」の要約を表 2.5.5-4 に示す。

ISTH 分類の「重大な出血」の発現割合は、リバーロキサバン群で 7.4%（17/229 例）、プラセボ群で 4.8%（11/229 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 3.69 及び 2.30 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 1.59（95%CI：0.75～3.41）であった。日本人集団におけるこの投与群間の差は、全体集団の結果と同様に、主に「非致死的で重要でない臓器出血」（2g/dL 以上のヘモグロビン値の低下又は 6%以上のヘマトクリット値の低下、2 単位以上の輸血）の発現によるものであった。ISTH 分類における「致死的出血」（致死的な頭蓋内出血を含む）の発現は両投与群共に 0.4%（1 例）であった。「非致死的で重要な臓器出血」

の発現はリバーロキサバン群で 0.9%（2 例）、プラセボ群で 2.2%（5 例）であり、リバーロキサバン群で数値的に少なかった。

表 2.5.5-4 On-treatment 期間に認められた ISTH 分類の「重大な出血」（試験 17454、日本人集団、SAF）

Bleeding Event Overall Subcategories	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)		Rivaroxaban Placebo bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban Placebo bid + ASA 100 mg od
	n (%)	n/100 p-yrs (95% CI)	n (%)	n/100 p-yrs (95% CI)	HR (95% CI)
ISTH major bleeding	17 (7.4%)	3.69 (2.15; 5.91)	11 (4.8%)	2.30 (1.15; 4.12)	1.59 (0.75, 3.41)
ISTH fatal bleeding	1 (0.4%)	0.21 (0.01; 1.18)	1 (0.4%)	0.21 (0.01; 1.15)	1.01 (0.06, 16.23)
ISTH fatal intracranial bleeding	0	0 (0.00; 0.78)	1 (0.4%)	0.21 (0.01; 1.15)	-
ISTH non-fatal critical organ bleeding	2 (0.9%)	0.43 (0.05; 1.54)	5 (2.2%)	1.04 (0.34; 2.43)	0.41 (0.08, 2.12)
ISTH non-fatal non critical organ bleeding (fall in Hb ≥ 2g/dl or hematocrit ≥ 6% and/or transfusion ≥ 2 units)	14 (6.1%)	3.04 (1.66; 5.10)	5 (2.2%)	1.04 (0.34; 2.42)	2.92 (1.05, 8.10)

ASA = Acetylsalicylic acid 100 mg once daily, bid = twice daily, od = once daily, Rivaroxaban = Rivaroxaban 2.5 mg twice daily, ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis, SAF = safety analysis set

Table displays outcome events meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC). The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo). The on-treatment data scope includes outcome events observed from randomization until 2 days after permanent stop of the study drug.

N = total number of subjects, n = number of subjects with first event, % = 100 * n / N, n/100 p-yrs = ratio of number of subjects with incident events /cumulative at-risk time. HR (95% CI): Hazard ratios (95% confidence interval) is based on the Cox proportional hazards model stratified by type of procedure and clopidogrel use (per IxRS), with treatment as the only covariate.

Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/1

日本人集団における On-treatment 期間に認められた ISTH 分類の「重大な出血」の累積イベント発現率の Kaplan-Meier 曲線において、治験薬投与開始から 30 日以内にリバーロキサバン群とプラセボ群の間に乖離がみられ、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群で治験薬投与開始後早期の発現率が高かった。

日本人集団における On-treatment 期間に認められた BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象の発現割合は、リバーロキサバン群で 4.4%（10/229 例）、プラセボ群で 3.5%（8/229 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 2.17 及び 1.67 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 1.29（95%CI：0.51～3.28）であった。

日本人集団における BARC 分類 Type 1～3b に分類される出血事象の発現割合は、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群で高かった。一方、Type 3c がリバーロキサバン群で 0.4%（1/229 例）、プラセボ群で 2.2%（5/229 例）、Type 5b が両投与群共に 0.4%（1 例）であり、Type 3b を超える重症度の高い出血事象においてリバーロキサバン群で発現リスクが高い傾向はみられなかった。

ISTH 分類の「重大な出血」及び BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象における無作為割付けから ECOD までの期間及び全試験期間の結果は、On-treatment 期間の結果とおおむね一貫していた。

2.5.5.2.2.7.3 出血事象の部分集団解析

参照項目：2.7.4.4.2.1.1.4
2.7.4.4.2.2

日本人集団における実際の血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」の発現割合は、外科的血行再建術の部分集団でリバーロキサバン群 2.2%（1/45 例）及びプラセボ群 2.4%（1/41 例）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの部分集団で 3.7%（4/108 例）及び 1.8%（2/109 例）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの部分集団で 4.0%（3/75 例）及び 5.1%（4/78 例）であった。TIMI 分類の「大出血」のプラセボ群に対する HR は、それぞれ 0.91（95%CI：0.06～14.59）、2.12（95%CI：0.39～11.56）及び 0.80（95%CI：0.18～3.55）であった。

TIMI 分類の「大出血」のカテゴリー別では、「致死的出血」は、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの部分集団において両投与群で各 1 例に発現した。「頭蓋内出血」は、外科的血行再建術の部分集団のリバーロキサバン群で 1 例、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの部分集団のプラセボ群で 2 例、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの部分集団のプラセボ群で 3 例に発現した。

「臨床的に明らかな出血の徴候」（5g/dL 以上のヘモグロビン値の低下又は 15%以上のヘマトクリット値の低下）については、外科的血行再建術の部分集団のリバーロキサバン群及びプラセボ群で各 1 例、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの部分集団のリバーロキサバン群で 3 例、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの部分集団のリバーロキサバン群で 3 例及びプラセボ群で 1 例に認められた。

なお、日本人集団における TIMI 分類の「大出血」の人口統計学的特性及びベースラインの特性による部分集団解析の結果は、各部分集団の被験者数が少数であり結果は限定的であるが、全体的に部分集団による不均衡は認められなかった。

2.5.5.2.2.7.4 致死的出血

参照項目：2.7.4.4.3.1

日本人集団における On-treatment 期間の TIMI 分類の「致死的出血」の発現割合は両投与群共に 0.4%（1/229 例）であり、発現率（100 人年あたり）は両投与群共に 0.21 であった。

リバーロキサバン群の 1 例の出血部位は消化管（非閉塞性腸管虚血）であり、ISTH 分類における輸血を必要とする出血であった。プラセボ群の 1 例の出血部位は頭蓋内（くも膜下）であり、本事象は ISTH 分類の「重要な臓器出血」（頭蓋内出血）に該当した。BARC 分類ではいずれも Type 5b であった。

2.5.5.2.2.7.5 出血事象による治験薬の投与中止又は投与中断

参照項目：2.7.4.4.3.3

日本人集団の被験者の内訳において、治験薬投与の中止理由が出血であった被験者の割合は、リバーロキサバン群で 4.4%（10/229 例）、プラセボ群で 2.6%（6/229 例）であった。

治験責任（分担）医師により報告された治験薬の投与中止に至った出血事象の発現割合は、両投与群共に 0.9%（2/229 例）であった。ISTH 分類による内訳は、「重大な出血」がリバーロキサバン群で 0.9%（2 例）、プラセボ群で 0.4%（1 例）、「重大ではないが臨床的に問題となる出血」がプラセボ群で 0.4%（1 例）であった。

治験責任（分担）医師により報告された治験薬の投与中断に至った出血事象の発現割合は、リバーロキサバン群で 8.3%（19/229 例）、プラセボ群で 7.4%（17/229 例）であった。そのうち、ISTH 分類の「重大な出血」は、3.9%（9 例）及び 2.2%（5 例）、「重大ではないが臨床的に問題となる出血」は 3.9%（9 例）及び 5.2%（12 例）、「臨床的に重要ではない小出血」はリバーロキサバン群のみに 0.4%（1 例）であった。

2.5.5.2.2.8　出血事象の結果のまとめ

試験 17454 では、TIMI 分類の「大出血」を安全性主要評価項目、ISTH 分類の「重大な出血」及び BARC 分類の Type 3b 以上の出血事象を安全性副次評価項目とした。

安全性主要評価項目では、全体集団における On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」の発現割合は、リバーロキサバン群で 1.9%（62/3,256 例）、プラセボ群で 1.4%（44/3,248 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 0.96 及び 0.67 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 1.43（95%CI：0.97～2.10）であった。この結果は、主に「臨床的に明らかな出血の徴候」（5g/dL 以上のヘモグロビン値の低下又は 15%以上のヘマトクリット値の低下）の発現によるものであった。「致死的出血」及び「頭蓋内出血」において、プラセボ群に対しリバーロキサバン群における発現の増加はみられなかった。

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、及び血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの各部分集団における TIMI 分類の「大出血」においては、プラセボ群に対するリバーロキサバン群の発現リスクは外科的血行再建術で低く、血管内血行再建術のクロピドグレルの使用なしで高かった。一方、TIMI 分類の「大出血」のカテゴリー別において、「致死的出血」の発現リスクは全体的に低く、いずれの部分集団においても同程度であった。

TIMI 分類の「大出血」の人口統計学的特性及びベースラインの特性による部分集団解析では、全体集団とおおむね一貫した結果が示された。糖尿病の有無及びベースライン時のクレアチニンクリアランス値による部分集団において交互作用項の p 値が 0.05 を下回り、糖尿病を有する部分集団及びクレアチニンクリアランス値が 50～80mL/min の部分集団でリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR が高かったが、これらの部分集団において質的交互作用は示唆されなかった。

安全性副次評価項目とした ISTH 分類の「重大な出血」及び BARC 分類の Type 3b 以上の出血事象の評価においても、安全性主要評価項目を支持する結果が得られた。

日本人集団における出血事象の結果は、全体的に、全体集団の結果とおおむね一貫していた。日本人集団における On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」の発現割合は、リバーロキサバン群で 3.5%（8/229 例）、プラセボ群で 3.1%（7/229 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 1.72 及び 1.46 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 1.17（95%CI：0.43～3.24）であった。「致死的出血」は両投与群共に各 1 例、「頭蓋内出血」はリバーロキサバン群で 1 例及びプラセボ群で 5 例に認められ、プラセボ群に対しリバーロキサバン群における発現の増加はみられなかった。

以上のことから、試験 17454 において、下肢血行再建術施行後の症候性 PAD 患者に対し、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際の出血事象の結果は、これまでに実施された臨床試験における既知の安全性プロファイルとおおむね一貫していた。日本人集団の出血事象の結果において、全体集団と比較して明らかに異なる結果を示唆するデータは示されなかった。

2.5.5.2.3 有害事象

2.5.5.2.3.1 有害事象の概要

参照項目：2.7.4.2.1

全体集団における有害事象の要約を表 2.5.5-5 に示す。

全体集団における TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 45.6%（1,485/3,256 例）、プラセボ群で 45.9%（1,491/3,248 例）、重篤な TEAE の発現割合は 29.1%（948 例）及び 28.5%（927 例）であった。死亡に至った有害事象の発現割合は 4.5%（145 例）及び 4.4%（143 例）であった。

表 2.5.5-5 有害事象の要約（試験 17454、全体集団、SAF）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3256 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3248 (100%)	Total N=6504 (100%)
Number (%) of subjects with adverse events			
Any AE	1623 (49.8%)	1605 (49.4%)	3228 (49.6%)
Post-randomization AE	1622 (49.8%)	1603 (49.4%)	3225 (49.6%)
Starting prior to randomization	7 (0.2%)	6 (0.2%)	13 (0.2%)
Treatment-emergent AE	1485 (45.6%)	1491 (45.9%)	2976 (45.8%)
Related to rivaroxaban or rivaroxaban placebo	124 (3.8%)	108 (3.3%)	232 (3.6%)
Leading to permanent discontinuation of rivaroxaban or rivaroxaban placebo	20 (0.6%)	18 (0.6%)	38 (0.6%)
AE with onset>2 days post rivaroxaban or rivaroxaban placebo	398 (12.2%)	364 (11.2%)	762 (11.7%)
Any SAE	1089 (33.4%)	1054 (32.5%)	2143 (32.9%)
Post-randomization SAE	1089 (33.4%)	1054 (32.5%)	2143 (32.9%)
Starting prior to randomization	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Treatment-emergent SAE	948 (29.1%)	927 (28.5%)	1875 (28.8%)
Related to rivaroxaban or rivaroxaban placebo	30 (0.9%)	21 (0.6%)	51 (0.8%)
Leading to permanent discontinuation of rivaroxaban or rivaroxaban placebo	10 (0.3%)	9 (0.3%)	19 (0.3%)
SAE with onset>2 days post rivaroxaban or rivaroxaban placebo	295 (9.1%)	264 (8.1%)	559 (8.6%)
AE with outcome death	145 (4.5%)	143 (4.4%)	288 (4.4%)

bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid, AE = adverse event, SAE = serious adverse event
The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
AEs starting prior to randomization are adverse events with onset dates prior to the randomization dates.
Includes subjects from all regions, including Japan.
Treatment-emergent adverse events are defined as events with onset dates on or after randomization until 2 days after permanent discontinuation of rivaroxaban or rivaroxaban placebo.
Post randomization adverse events are defined as events with onset dates on or after randomization until last contact.
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.1/1

試験 17454 では、有害事象の収集方法及び来院頻度（6 ヵ月以後の来院が国外では 6 ヵ月ごと、日本では 3 ヵ月ごと）が日本と国外で異なるため（2.5.5.1.2）、有害事象の集計の多くは、外国人集団及び日本人集団を分けて実施した。

有害事象の項では、主に外国人被験者で発現した有害事象について示す。日本人被験者の結果については 2.5.5.2.3.6 に後述する。

外国人集団における有害事象の要約を表 2.5.5-6 に示す。

外国人集団における TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 44.0%（1,331/3,027 例）、プラセボ群で 44.8%（1,352/3,019 例）、重篤な TEAE の発現割合は 26.7%（809 例）及び 26.6%（803 例）であった。死亡に至った有害事象の発現割合は 4.5%（135 例）及び 4.2%（128 例）であった。

表 2.5.5-6 有害事象の要約（試験 17454、外国人集団、SAF）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3027 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3019 (100%)	Total N=6046 (100%)
Number (%) of subjects with adverse events			
Any AE	1457 (48.1%)	1458 (48.3%)	2915 (48.2%)
Post-randomization AE	1456 (48.1%)	1456 (48.2%)	2912 (48.2%)
Starting prior to randomization	7 (0.2%)	5 (0.2%)	12 (0.2%)
Treatment-emergent AE	1331 (44.0%)	1352 (44.8%)	2683 (44.4%)
Related to rivaroxaban or rivaroxaban placebo	109 (3.6%)	93 (3.1%)	202 (3.3%)
Leading to permanent discontinuation of rivaroxaban or rivaroxaban placebo	11 (0.4%)	5 (0.2%)	16 (0.3%)
AE with onset>2 days post rivaroxaban or rivaroxaban placebo	352 (11.6%)	330 (10.9%)	682 (11.3%)
Any SAE	940 (31.1%)	918 (30.4%)	1858 (30.7%)
Post-randomization SAE	940 (31.1%)	918 (30.4%)	1858 (30.7%)
Starting prior to randomization	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Treatment-emergent SAE	809 (26.7%)	803 (26.6%)	1612 (26.7%)
Related to rivaroxaban or rivaroxaban placebo	19 (0.6%)	12 (0.4%)	31 (0.5%)
Leading to permanent discontinuation of rivaroxaban or rivaroxaban placebo	5 (0.2%)	4 (0.1%)	9 (0.1%)
SAE with onset>2 days post rivaroxaban or rivaroxaban placebo	260 (8.6%)	232 (7.7%)	492 (8.1%)
AE with outcome death	135 (4.5%)	128 (4.2%)	263 (4.3%)

bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid, AE = adverse event, SAE = serious adverse event
The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
AEs starting prior to randomization are adverse events with onset dates prior to the randomization dates.
Treatment-emergent adverse events are defined as events with onset dates on or after randomization until 2 days after permanent discontinuation of rivaroxaban or rivaroxaban placebo.
Post randomization adverse events are defined as events with onset dates on or after randomization until last contact.
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.2/1

2.5.5.2.3.2 発現割合が高かった有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.1.1.1
2.7.4.2.1.1.2.1
2.7.4.2.1.1.3.1
2.7.4.2.1.1.5

外国人集団におけるいずれかの群で1.0%以上に発現したTEAEを表 2.5.5-7に示す。

外国人集団における TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 44.0%（1,331/3,027 例）、プラセボ群で 44.8%（1,352/3,019 例）であり、両投与群で同様であった。そのうち、最も発現割合が高かった器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」〔12.0%（362 例）、12.0%（361 例）〕であった。発現割合が高かった TEAE は、末梢動脈閉塞性疾患が 3.2%（98 例）及び 3.1%（94 例）、間欠性跛行が 2.5%（76 例）及び 3.0%（91 例）、四肢痛が 1.7%（52 例）及び 2.1%（64 例）であった。

治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 3.6%（109/3,027 例）、プラセボ群で 3.1%（93/3,019 例）であった。そのうち、最も発現割合が高かった SOC は「胃腸障害」〔1.1%（32 例）、0.7%（21 例）〕であった。発現割合が高かった治験薬と関連のある TEAE は、貧血が 0.4%（13 例）及び 0.2%（6 例）、発疹が 0.3%（8 例）及び 0.4%（11 例）であった。

TEAE の重症度は、多くは軽度から中等度であった。高度の TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 12.4%（374/3,027 例）、プラセボ群で 12.2%（367/3,019 例）であった。

治験薬投与終了後 3 日目以降から最終コンタクト日までに認められた有害事象の発現割合は、リバーロキサバン群で 11.6%（352/3,027 例）、プラセボ群で 10.9%（330/3,019 例）であった。SOC 別の有害事象の発現割合に、全体的に各投与群で不均衡はみられなかった。最も発現割合が高かった SOC は「感染症および寄生虫症」〔3.1%（94 例）、2.9%（88 例）〕であり、各投与群で 1%以上に発現した基本語（PT）別の事象はなかった。

全体集団におけるすべての TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE については、付表 2.7.6.1.a.1-2 及び付表 2.7.6.1.a.1-3 に示した。

表 2.5.5-7 いずれかの群で 1.0%以上に発現した TEAE（試験 17454、外国人集団、SAF）

Primary system organ class Preferred term		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3027 (100%)	Rivaroxaban Placebo bid + ASA 100 mg od N=3019 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event		1331 (44.0%)	1352 (44.8%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	55 (1.8%)	46 (1.5%)
Anaemia	貧血	37 (1.2%)	29 (1.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	154 (5.1%)	176 (5.8%)
Atrial fibrillation	心房細動	45 (1.5%)	61 (2.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	362 (12.0%)	361 (12.0%)
Pneumonia	肺炎	40 (1.3%)	54 (1.8%)
Postoperative wound infection	術後創感染	32 (1.1%)	31 (1.0%)
Urinary tract infection	尿路感染	31 (1.0%)	31 (1.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	190 (6.3%)	211 (7.0%)
Arthralgia	関節痛	17 (0.6%)	32 (1.1%)
Back pain	背部痛	24 (0.8%)	31 (1.0%)
Pain in extremity	四肢痛	52 (1.7%)	64 (2.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	156 (5.2%)	190 (6.3%)
Dizziness	浮動性めまい	25 (0.8%)	29 (1.0%)
Vascular disorders	血管障害	351 (11.6%)	370 (12.3%)
Hypertension	高血圧	49 (1.6%)	53 (1.8%)
Intermittent claudication	間欠性跛行	76 (2.5%)	91 (3.0%)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	98 (3.2%)	94 (3.1%)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	31 (1.0%)	23 (0.8%)

ASA = Acetylsalicylic acid 100 mg once daily, bid = twice daily, od = once daily, Rivaroxaban = Rivaroxaban 2.5 mg twice daily, SAF = safety analysis set, SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event

Note: The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo). Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term. A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

Treatment emergent events are defined as all events with an onset date on or after the date of randomization until 2 days following date of permanent discontinuation of the study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).

Coded by Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22.1

Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.2/2, 14.3.1.2/18

2.5.5.2.3.3 死亡

参照項目：2.7.4.2.1.2.1

試験 17454 では、心血管死は有効性主要評価項目の構成要素、全死亡は有効性副次評価項目の 1 つとして評価したため、有害事象として収集しなかった。一方、日本人被験者については、出血と関連のある心血管死は当局への緊急報告対象とし、有害事象として記録した。ITT における心血管死及び全死亡の結果については 2.5.4.4.2.1.3 及び 2.5.4.4.3.1 を参照のこと。

全体集団において、全試験期間に、死亡に至った有害事象（転帰が「死亡」であった有害事象）の発現割合は、リバーロキサバン群で 4.5%（145/3,256 例）、プラセボ群で 4.4%（143/3,248 例）であった（表 2.5.5-5）。

全体集団における On-treatment 期間に認められた全死亡の発現割合は、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。ICAC によって判定された死因の内訳として、心血管死は 1.6%（52 例）及び 1.9%（61 例）、非心血管死は 0.7%

（23 例）及び 1.1%（37 例）に認められた。不明は 0.8%（27 例）及び 0.8%（26 例）であった。心血管死のうち、冠動脈性心疾患死が 1.4%（44 例）及び 1.5%（50 例）に認められ、そのうち最も割合の高かった事象は心突然死〔両投与群共に 1.1%（37 例）〕であった。

2.5.5.2.3.4 重篤な有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.3.1.1

外国人集団におけるいずれかの群で 0.5%以上に発現した重篤な TEAE を表 2.5.5-8 に示す。

外国人集団における重篤な TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 26.7%（809/3,027 例）、プラセボ群で 26.6%（803/3,019 例）であった。最も発現割合が高かった SOC は「感染症および寄生虫症」〔7.3%（220 例）及び 7.2%（217 例）〕であり、次いで「血管障害」〔6.8%（205 例）及び 6.9%（208 例）〕であった。発現割合が高かった重篤な TEAE は、末梢動脈閉塞性疾患が 2.6%（78 例）及び 2.5%（75 例）、間欠性跛行が 1.4%（41 例）及び 1.7%（50 例）、肺炎が 1.1%（33 例）及び 1.4%（42 例）であった。全体として、SOC 及び PT 別の重篤な TEAE の発現割合は各投与群で同程度であった。

外国人集団における治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 0.6%（19/3,027 例）、プラセボ群で 0.4%（12/3,019 例）であり、両投与群共に低かった。治験薬投与終了後 3～30 日までに発現した重篤な有害事象の事後解析については、2.7.4.2.1.3.2.1 を参照のこと。

全体集団における重篤な TEAE については、付表 2.7.6.1.a.1-4 に示した。

表 2.5.5-8 いずれかの群で 0.5%以上に発現した重篤な TEAE（試験 17454、外国人集団、SAF）

Primary system organ class Preferred term		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3027 (100%)	Rivaroxaban Placebo bid + ASA 100 mg od N=3019 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		809 (26.7%)	803 (26.6%)
Cardiac disorders	心臓障害	86 (2.8%)	100 (3.3%)
Atrial fibrillation	心房細動	19 (0.6%)	19 (0.6%)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	14 (0.5%)	21 (0.7%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	220 (7.3%)	217 (7.2%)
Cellulitis	蜂巣炎	15 (0.5%)	17 (0.6%)
Gangrene	壊疽	16 (0.5%)	20 (0.7%)
Localised infection	限局性感染	19 (0.6%)	11 (0.4%)
Pneumonia	肺炎	33 (1.1%)	42 (1.4%)
Postoperative wound infection	術後創感染	26 (0.9%)	24 (0.8%)
Wound infection	創傷感染	15 (0.5%)	15 (0.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	47 (1.6%)	59 (2.0%)
Pain in extremity	四肢痛	6 (0.2%)	14 (0.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	57 (1.9%)	67 (2.2%)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	20 (0.7%)	23 (0.8%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	33 (1.1%)	29 (1.0%)
Acute kidney injury	急性腎障害	8 (0.3%)	17 (0.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	45 (1.5%)	39 (1.3%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	16 (0.5%)	9 (0.3%)

Primary system organ class Preferred term		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3027 (100%)	Rivaroxaban Placebo bid + ASA 100 mg od N=3019 (100%)
Vascular disorders	血管障害	205 (6.8%)	208 (6.9%)
Intermittent claudication	間欠性跛行	41 (1.4%)	50 (1.7%)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	78 (2.6%)	75 (2.5%)
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	14 (0.5%)	12 (0.4%)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	28 (0.9%)	17 (0.6%)

ASA = Acetylsalicylic acid 100 mg once daily, bid = twice daily, od = once daily, Rivaroxaban = Rivaroxaban 2.5 mg twice daily, SAF = safety analysis set, SOC = system organ class, TESAE = treatment-emergent serious adverse event
Note: The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo). SAEs are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term. A subject is counted only once within each preferred term and primary SOC.
Treatment emergent SAEs are defined as events with an onset date on or after the date of randomization until 2 days following date of permanent discontinuation of the study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo)
TESAEs with frequency larger than or equal to 0.5% in any treatment arm are displayed.
Coded by Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22.1
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.2/3, 14.3.1.2/20

2.5.5.2.3.5 治験薬の投与中止に至った TEAE

参照項目：2.7.4.2.1.4.1.1

試験 17454 における治験薬の投与中止の定義については 2.5.5.2.2.5 に示した。

また、2.5.5.1.2 で述べたとおり、本試験では出血事象を有害事象として記録しなかった（日本人被験者における重篤な出血事象を除く）。治験薬の投与中止に至った出血事象については 2.5.5.2.2.5 に示す。

外国人集団における治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 0.4%（11/3,027 例）、プラセボ群で 0.2%（5/3,019 例）であった。リバーロキサバン群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った SOC は、「心臓障害」がリバーロキサバン群で 3 例、プラセボ群で 1 例、「胃腸障害」がリバーロキサバン群のみに 3 例、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」が両投与群共に 2 例であった。リバーロキサバン群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は、心房細動がリバーロキサバン群で 2 例、プラセボ群で 1 例であり、鼓腸がリバーロキサバン群のみに 2 例であった（発現割合はいずれも 0.1%未満）。

全体集団における治験薬の投与中止に至った TEAE については、付表 2.7.6.1.a.1-5 に示した。

2.5.5.2.3.6 日本人集団の有害事象の結果

2.5.5.2.3.6.1 有害事象の概要

参照項目：2.7.4.2.1

日本人集団における有害事象の要約を表 2.5.5-9 に示す。

日本人集団における TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 67.2%（154/229 例）、プラセボ群で 60.7%（139/229 例）、重篤な TEAE の発現割合は 60.7%（139 例）及び 54.1%（124 例）であった。死亡に至った有害事象の発現割合は 4.4%（10 例）及び 6.6%（15 例）であった。

表 2.5.5-9 有害事象の要約（試験 17454、日本人集団、SAF）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)	Total N=458 (100%)
Number (%) of subjects with adverse events			
Any AE	166 (72.5%)	147 (64.2%)	313 (68.3%)
Post-randomization AE	166 (72.5%)	147 (64.2%)	313 (68.3%)
Starting prior to randomization	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Treatment-emergent AE	154 (67.2%)	139 (60.7%)	293 (64.0%)
Related to rivaroxaban or rivaroxaban placebo	15 (6.6%)	15 (6.6%)	30 (6.6%)
Leading to permanent discontinuation of rivaroxaban or rivaroxaban placebo	9 (3.9%)	13 (5.7%)	22 (4.8%)
AE with onset>2 days post rivaroxaban or rivaroxaban placebo	46 (20.1%)	34 (14.8%)	80 (17.5%)
Any SAE	149 (65.1%)	136 (59.4%)	285 (62.2%)
Post-randomization SAE	149 (65.1%)	136 (59.4%)	285 (62.2%)
Starting prior to randomization	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Treatment-emergent SAE	139 (60.7%)	124 (54.1%)	263 (57.4%)
Related to rivaroxaban or rivaroxaban placebo	11 (4.8%)	9 (3.9%)	20 (4.4%)
Leading to permanent discontinuation of rivaroxaban or rivaroxaban placebo	5 (2.2%)	5 (2.2%)	10 (2.2%)
SAE with onset>2 days post rivaroxaban or rivaroxaban placebo	35 (15.3%)	32 (14.0%)	67 (14.6%)
AE with outcome death	10 (4.4%)	15 (6.6%)	25 (5.5%)

bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid, AE = adverse event, SAE = serious adverse event
The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
AEs starting prior to randomization are adverse events with onset dates prior to the randomization dates.
Treatment-emergent adverse events are defined as events with onset dates on or after randomization until 2 days after permanent discontinuation of rivaroxaban or rivaroxaban placebo.
Post randomization adverse events are defined as events with onset dates on or after randomization until last contact.
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.2/1

2.5.5.2.3.6.2 発現割合が高かった有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.1.1.2
2.7.4.2.1.1.2.2
2.7.4.2.1.1.3.2
2.7.4.2.1.1.5

日本人集団におけるいずれかの群で 2.0%以上に発現した TEAE を表 2.5.5-10 に示す。

日本人集団における TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 67.2%（154/229 例）、プラセボ群で 60.7%（139/229 例）であった。そのうち、最も発現割合が高かった SOC は「血管障害」〔29.3%（67 例）、28.8%（66 例）〕であった。発現割合が高かった TEAE は、末梢動脈閉塞性疾患が 20.5%（47 例）及び 24.0%（55 例）、末梢動脈再狭窄が 5.2%（12 例）及び 3.1%（7 例）、末梢動脈狭窄が 4.8%（11 例）及び 0.9%（2 例）であった。

治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群及びプラセボ群共に 6.6%（15/229 例）であった。そのうち、最も発現割合が高かった SOC は「胃腸障害」〔3.1%（7 例）、0.9%（2 例）〕であった。リバーロキサバン群で 2 例以上に認められた治験薬と関連のある TEAE は、貧血が 1.3%（3 例）及び 0.9%（2 例）、上部消化管出血が 0.9%（2 例）及び 0%（0 例）であった。

TEAE の重症度は、多くは軽度から中等度であった。高度の TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 12.7%（29/229 例）、プラセボ群で 13.1%（30/229 例）であった。

治験薬投与終了後 3 日目以降から最終コンタクト日までに認められた有害事象の発現割合は、リバーロキサバン群で 20.1%（46/229 例）、プラセボ群で 14.8%（34/229 例）であった。SOC 別の有害事象の発現割合に、全体的に各投与群で不均衡はみられなかった。最も発現割合が高かった SOC は「血管障害」〔両投与群共に 5.2%（12 例）〕であり、発現割合が高かった有害事象は末梢動脈閉塞性疾患〔2.6%（6 例）、3.5%（8 例）〕であった。

表 2.5.5-10 いずれかの群で 2.0%以上に発現した TEAE（試験 17454、日本人集団、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1		Rivaroxaban 2.5 mg bid, Aspirin 100mg od N=229 (100%)	Rivaroxaban Placebo bid, Aspirin 100 mg od N=229 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event		154 (67.2%)	139 (60.7%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	11 (4.8%)	3 (1.3%)
Anaemia	貧血	6 (2.6%)	3 (1.3%)
Cardiac disorders	心臓障害	25 (10.9%)	17 (7.4%)
Atrial fibrillation	心房細動	5 (2.2%)	6 (2.6%)
Eye disorders	眼障害	7 (3.1%)	8 (3.5%)
Cataract	白内障	4 (1.7%)	5 (2.2%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	21 (9.2%)	14 (6.1%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	7 (3.1%)	4 (1.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	9 (3.9%)	11 (4.8%)
Vascular stent stenosis	血管ステント狭窄	4 (1.7%)	6 (2.6%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	18 (7.9%)	17 (7.4%)
Pneumonia	肺炎	8 (3.5%)	3 (1.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	26 (11.4%)	17 (7.4%)
Peripheral artery restenosis	末梢動脈再狭窄	12 (5.2%)	7 (3.1%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	18 (7.9%)	22 (9.6%)
Gastric cancer	胃癌	5 (2.2%)	3 (1.3%)
Vascular disorders	血管障害	67 (29.3%)	66 (28.8%)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	47 (20.5%)	55 (24.0%)
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	11 (4.8%)	2 (0.9%)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	6 (2.6%)	12 (5.2%)

Source: 5.3.5.1.3 17454_add1/Table 1.1/5

2.5.5.2.3.6.3 死亡

参照項目：2.7.4.2.1.2.2

日本人集団において、全試験期間に、死亡に至った有害事象（転帰が「死亡」であった有害事象）の発現割合は、リバーロキサバン群で 4.4%（10/229 例）、プラセボ群で 6.6%（15/229 例）であった（表 2.5.5-9）。

日本人集団における On-treatment 期間に認められた全死亡の発現割合は、リバーロキサバン群で 1.3%（3/229 例）、プラセボ群で 2.2%（5/229 例）であった。ICAC によって判定された死因の内訳として、心血管死は 0.4%（1 例）及び 0.9%（2 例）、非心血管死は 0.4%（1 例）

及び 1.3%（3 例）に認められた。不明はリバーロキサバン群の 0.4%（1 例）であった。心血管死のうち、冠動脈性心疾患死が 0.4%（1 例）及び 0.9%（2 例）に認められ、その内訳は、心突然死が両投与群共に 0.4%（1 例）、急性心筋梗塞がプラセボ群で 0.4%（1 例）であった。

2.5.5.2.3.6.4 重篤な有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.3.1.2

日本人集団におけるいずれかの群で 0.5%以上に発現した重篤な TEAE を表 2.5.5-11 に示す。

日本人集団における重篤な TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 60.7%（139/229 例）、プラセボ群で 54.1%（124/229 例）であった。最も発現割合が高かった SOC は「血管障害」〔28.4%（65 例）及び 27.9%（64 例）〕であり、次いで「傷害、中毒および処置合併症」〔10.5%（24 例）及び 7.4%（17 例）〕であった。発現割合が高かった重篤な TEAE は、末梢動脈閉塞性疾患が 20.5%（47 例）及び 24.0%（55 例）、末梢動脈再狭窄が 5.2%（12 例）及び 3.1%（7 例）、末梢動脈狭窄が 4.8%（11 例）及び 0.9%（2 例）であった。

日本人集団における治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 4.8%（11/229 例）、プラセボ群で 3.9%（9/229 例）であった。治験薬投与終了後 3～30 日までに発現した重篤な有害事象の事後解析については、2.7.4.2.1.3.2.2 を参照のこと。

表 2.5.5-11 いずれかの群で 0.5%以上に発現した重篤な TEAE（試験 17454、日本人集団、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		139 (60.7%)	124 (54.1%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	5 (2.2%)	1 (0.4%)
Anaemia	貧血	2 (0.9%)	1 (0.4%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	2 (0.9%)	0
Cardiac disorders	心臓障害	15 (6.6%)	11 (4.8%)
Angina pectoris	狭心症	2 (0.9%)	4 (1.7%)
Cardiac failure	心不全	2 (0.9%)	2 (0.9%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	2 (0.9%)	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	3 (1.3%)	0
Eye disorders	眼障害	6 (2.6%)	6 (2.6%)
Cataract	白内障	3 (1.3%)	3 (1.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	17 (7.4%)	11 (4.8%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	7 (3.1%)	3 (1.3%)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	2 (0.9%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	8 (3.5%)	8 (3.5%)
Chest pain	胸痛	3 (1.3%)	1 (0.4%)
Vascular stent stenosis	血管ステント狭窄	4 (1.7%)	5 (2.2%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3 (1.3%)	5 (2.2%)
Cholangitis	胆管炎	1 (0.4%)	3 (1.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	16 (7.0%)	14 (6.1%)
Cellulitis	蜂巣炎	4 (1.7%)	1 (0.4%)
Pneumonia	肺炎	7 (3.1%)	3 (1.3%)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	0	2 (0.9%)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	2 (0.9%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)
Urinary tract infection	尿路感染	2 (0.9%)	1 (0.4%)
Wound infection	創傷感染	2 (0.9%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	24 (10.5%)	17 (7.4%)
Femur fracture	大腿骨骨折	2 (0.9%)	1 (0.4%)
Peripheral arterial reocclusion	末梢動脈再閉塞	4 (1.7%)	2 (0.9%)
Peripheral artery restenosis	末梢動脈再狭窄	12 (5.2%)	7 (3.1%)
Radius fracture	橈骨骨折	2 (0.9%)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	3 (1.3%)	6 (2.6%)
Diabetes mellitus	糖尿病	3 (1.3%)	3 (1.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	7 (3.1%)	7 (3.1%)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	2 (0.9%)	1 (0.4%)
Osteoarthritis	変形性関節症	2 (0.9%)	2 (0.9%)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	2 (0.9%)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	2 (0.9%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	18 (7.9%)	20 (8.7%)
Gastric cancer	胃癌	5 (2.2%)	2 (0.9%)
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	1 (0.4%)	2 (0.9%)
Pancreatic carcinoma	膵癌	0	2 (0.9%)
Small cell lung cancer	小細胞肺癌	1 (0.4%)	2 (0.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	5 (2.2%)	7 (3.1%)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	2 (0.9%)	1 (0.4%)
Dizziness	浮動性めまい	2 (0.9%)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	5 (2.2%)	4 (1.7%)
Renal impairment	腎機能障害	1 (0.4%)	2 (0.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (3.5%)	7 (3.1%)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (0.9%)	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (0.4%)	4 (1.7%)
Pneumothorax	気胸	2 (0.9%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (0.9%)	5 (2.2%)
Ischaemic skin ulcer	虚血性皮膚潰瘍	0	2 (0.9%)
Vascular disorders	血管障害	65 (28.4%)	64 (27.9%)
Intermittent claudication	間欠性跛行	2 (0.9%)	2 (0.9%)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	47 (20.5%)	55 (24.0%)
Peripheral artery occlusion	末梢動脈閉塞	2 (0.9%)	0
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	11 (4.8%)	2 (0.9%)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	6 (2.6%)	12 (5.2%)

bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Treatment emergent events are defined as all events with an onset date on or after the date of randomization until 2 days following permanent discontinuation of the study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.2/3, 14.3.1.2/20

2.5.5.2.3.6.5 治験薬の投与中止に至った TEAE

参照項目：2.7.4.2.1.4.1.2

日本人集団における治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 3.9%（9/229 例）、プラセボ群で 5.7%（13/229 例）であった。リバーロキサバン群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は、SOC 別では「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（リバーロキサバン群のみに 2 例）であり、PT 別でリバーロキサバン群に 2 例以上に発現した事象は認められなかった。

2.5.5.2.4 有害事象と用法・用量、投与期間との関係

参照項目：2.7.4.1.2

全体集団において、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回の投与を受けた 3,256 例の投与期間の中央値は 782.0 日、最長投与期間は 1,450 日であった。治験薬の投与を中断した期間を除外した場合の投与期間の中央値は、リバーロキサバン群で 764.0 日（最長 1,450 日）、プラセボ群で 779.0 日（最長 1,499 日）であった。

日本人集団では、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回の投与を受けた 229 例の投与期間の中央値は 764.0 日、最長投与期間は 1,424 日であった。治験薬の投与を中断した期間を除外した場合の投与期間の中央値は、リバーロキサバン群で 752.0 日（最長 1,424 日）、プラセボ群で 786.0 日（最長 1,435 日）であった。

試験 17454 では、これまでに実施された第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験と比較して長期間での治験薬投与を行ったが、これまでに実施されたリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与時の安全性を検討した臨床試験とおおむね一致した有害事象プロファイルが示された（2.7.6.2～2.7.6.6）。

2.5.5.2.5 リバーロキサバンの有害事象プロファイルの要約

リバーロキサバンの安全性プロファイルは、既に実施された大規模かつ広範囲な臨床試験及び市販後データにより十分に構築されていることから、試験 17454 では、治験実施計画書で規定したとおり、対象を絞った有害事象の収集を行った（2.5.5.1.2）。

有害事象の発現割合は、治験薬との関連のある TEAE、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE も含め、外国人集団及び日本人集団共に全体的に投与群間で同程度であった。

日本人被験者では、外国人被験者より来院スケジュールを頻回とし、外国人被験者では有害事象としての報告対象外とした、重篤な出血事象（出血と関連のある心血管死を含む）、「ALI の可能性があるすべての事象」のうち「ALI」に該当すると治験責任（分担）医師が判断していない重篤な事象、並びに「すべての切断」のうち「血管系の原因による大切断」に該当すると治験責任（分担）医師が判断していない重篤な事象を有害事象として報告することとした。そのため、日本人集団の有害事象の発現割合は、外国人集団の発現割合と比較して高かった。一方、日本人集団及び外国人集団の有害事象プロファイルに明らかな違いは認められず、発現割合の差異は来院スケジュール及び有害事象の収集方法の違いに起因するものと考えられた。

試験 17454 の安全性の結果から、これまでに実施された試験 17454 と異なる適応症を対象とした臨床試験の結果と比較して、リバーロキサバンと関連のある有害事象の発現の増加は示されず、新たな安全性シグナルや安全性の懸念は確認されなかった（5.3.5.3.3 PH-41518、5.3.5.3.4 Pool_J）。

試験 17454 における下肢血行再建術施行後の症候性 PAD 患者に対するリバーロキサバンの有害事象プロファイルは、全体的に、リバーロキサバンの既知の有害事象プロファイルと一致していた。

2.5.5.3　長期投与時の安全性

最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告書（PBRER）/定期的安全性最新報告書（PSUR）のデータロック日までに、臨床試験又は非介入試験から、リバーロキサバン長期投与時のベネフィット・リスク評価に影響を及ぼす可能性がある情報及び安全性に関する情報は報告されていない。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（本解析のデータロック日）時点で、135,000 例を超える被験者が介入試験（継続中及び完了している試験を含む）でリバーロキサバンの投与を受けた。市販後においては、2008 年 9 月の発売開始以降 12 年間のリバーロキサバンの推定使用患者人年は 38,000,000 人年以上と算出された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに継続中の臨床試験（第Ⅰ相試験 3 試験、第Ⅲ相試験 3 試験）において、臨床上重要な、安全性や有効性に関わる新たな情報は報告されていない。報告期間に開催されたすべての安全性に関する監査委員会で、それぞれの試験への組入れの継続が勧告されている。また、長期投与（6 ヵ月超の継続又は断続的な使用）による安全性の懸念は認められなかった。

2.5.5.4　薬物乱用及び過量投与

参照項目：2.7.4.5.5
2.7.4.5.6

試験 17454 において、リバーロキサバンの依存性又は薬物乱用に関する報告はなかった。

試験 17454 において「過量投与」に関する重篤な有害事象が 2 例報告された。1 例は利尿薬の偶発的過量投与であり、本被験者にリバーロキサバン又は ASA の過量投与は報告されなかった。もう 1 例は自殺企図による企図的過量投与（1 日投与量を超えるリバーロキサバン及び ASA の投与）であったが、本被験者に過量投与に伴うその他の有害事象の報告はなかった。

リバーロキサバンの偶発的又は意図的な過量投与に関する市販後のデータから、リバーロキサバンの新たな安全性の懸念は認められていない。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の時点では、リバーロキサバン 50mg 以上を投与した 226 例の市販後の症例が報告された。226 例のうち 74 例に出血事象が認められ、そのうち 52 例が重篤と報告された。これは承認された用法及び用量での製造販売後調査で観察された出血事象の発現率を超えるものではなかった。リバーロキサバンの偶発的又は意図的な過量投与による報告から新たな安全性の懸念はなかった。

2.5.5.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.5.1　妊娠及び授乳時の使用

妊婦に対するリバーロキサバンの安全性及び有効性は確立されていない。妊娠中の患者においてリバーロキサバンは禁忌である。

試験 17454 において、妊娠中及び授乳中の患者、又は適切な避妊を行うことに同意しない妊娠の可能性のある女性は組入れから除外した。

本試験において妊娠又は授乳に関する報告はなかった。

これまでのヒトでの臨床試験及び集積された市販後の報告から、リバーロキサバンの治療用量における妊娠初期での偶発的な服用後の胚胎児毒性のエビデンスは示されていない。妊娠初期を超えた時期でのリバーロキサバンの使用に関する報告は極めて限られているが、報告されたデータから安全性の懸念は示されておらず、妊娠に関連する出血性合併症の報告はなかった（PBRER/PSUR 参照）。

2.5.5.5.2 小児への投与

試験 17454 では 18 歳未満の患者は組入れから除外した。

なお、小児 VTE 患者の治療及び再発抑制のため、生後 0 ヵ月～18 歳未満の小児患者を対象とした標準治療との比較試験を含む臨床試験を実施しており、成人 VTE 患者と同程度の曝露量が得られるよう体重で調整したリバーロキサバンの用法・用量において、良好な安全性が確認されている。

2.5.5.5.3 高齢者での使用

試験 17454 において、プラセボ群（プラセボと ASA の併用投与）と比較して、リバーロキサバン群（リバーロキサバンと ASA の併用投与）において高齢者と非高齢者の間に出血リスクに関連する臨床的に意味のある差は認められなかった。これは、リバーロキサバンの既知の安全性プロファイルと一致している。

したがって、年齢による用量調整は不要と考える。

2.5.5.5.4 肝機能障害

試験 17454 において、肝機能障害に関する新たな安全性の懸念は確認されなかった。

2.5.5.5.5 腎機能障害

試験 17454 において、腎機能障害に関する新たな安全性の懸念は確認されなかった。

2.5.5.6 薬物相互作用

これまで実施されたリバーロキサバンの臨床薬理試験において、リバーロキサバンは様々な経路を介して排泄されることが示されている。*in vitro* 試験において、リバーロキサバンは P－糖たん白質（P-gp）の中程度の基質であることが示されており、P-gp は腎臓でのリバーロキサバンの能動輸送に関与している。

2.5.5.6.1 食事の影響

試験 17454 では、これまで実施されたリバーロキサバンの臨床薬理試験の結果から、食前又は食後の規定はせずに、朝と夕に約 12 時間間隔で投与することとした。

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

試験 17454 において、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に関する新たな報告はなかった。

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

本申請において、動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する新たな情報は得られていない。

2.5.5.9　市販後データ

20■ 年 ■ 月 ■ 日（本解析のデータロック日）までに、介入を伴う臨床試験（終了及び進行中の第Ⅱ～Ⅳ相試験を含む）に登録された 135,000 例超の被験者がリバーロキサバンの投与を受け、2008 年 9 月の発売開始以来 12 年間の推定使用患者人年は 38,000,000 人年以上と算出された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

PAD の疾患特性及び疫学の概要については、2.5.1.1.1 を参照のこと。

これまでに記載したように、PAD 患者、特に CLI 及び ALI に罹患している患者では、MACE 及び MALE のリスクが高い（2.5.1.1.1.1）。ALI は生命及び四肢を脅かす疾患であり、四肢の喪失及びその他の重篤な合併症を予防するために適切な治療を必要とするような医学的に緊急を要する事態である[44)]。

CLI の発現率は、人口 100 万人あたり年間約 500～1,000 例と推定されている[11)]。ALI の正確な罹患率を確認することは困難であるが、罹患率は全世界で人口 100 万人当たり年間約 140 例[11)]、又は年間 10 万人あたり下肢では 9～16 例、上肢では 1～3 例であると推定されている[45)]。

CLI 及び ALI に対しては、血行再建術が適応となる。ALI 患者には緊急の血管内又は外科的末梢血行再建術、あるいは切断術が必要であるが、CLI 患者では症状に応じて、待機的末梢血行再建術と積極的な危険因子の改善、並びに心血管系の罹病率及び死亡率を低下させるための最善の薬物療法が考慮される[23)]。

2.5.6.1.1.1 症候性 PAD による血行再建術

国内外の治療ガイドライン[1,11,23,25)]に記載されているように、臨床経過、症状（ALI 又は CLI など）、標的病変に基づいた適切な候補である症候性 PAD 患者において、血行再建術（血管内、外科的又はハイブリッドのいずれか）は、症状、潰瘍、四肢温存のために選択すべき治療法である。血行再建術の選択は、血管系の治療病院の専門知識、解剖学的複雑性、及び患者の併存疾患も考慮した全体的な予後に大きく基づいて選択される。医療技術の進歩と普及により、血管内治療はより一般的になってきている。解剖学的に複雑な血管状況では、手術が可能な臨床状態の患者であれば、外科的又はハイブリット治療がより適切な場合がある。血管内及び外科的血行再建術を同時に施行するハイブリッド治療は、問題が複雑で、複数の血管での障害を治療する場合にしばしば有用である[46)]。

しかし、下肢血行再建術を受けたことのある患者では、四肢及び冠動脈イベントのリスクが高く、ABI 基準により登録された患者と比較して、ALI（HR：4.23、95％CI：2.86～6.25、p＜0.001）及び MI（HR：1.29、95％CI：1.08～1.55、p＝0.005）の発現割合が統計学的に有意に高かったことが報告されている[47)]。

BASIL 試験は、動脈性の病因が疑われる虚血性の安静時/夜間疼痛、及び、組織喪失（潰瘍及び壊疽）と定義された重度の下肢虚血を有する被験者を評価した無作為化比較試験であった[48)]。計 452 例の被験者を外科的バイパス術又はバルーン血管形成術のいずれかに無作為に割付け、最低 3 年間、半数以上は 5 年超の追跡調査を行い、無切断生存率（AFS）及び全生存率（OS）を評価した。追跡終了時点で、追跡可能であった 448 例中 250 例（56％）が死亡し、168 例（38％）が切断なしで生存し、30 例（7％）が切断ありで生存していた。2 つの介入の間で、無作為割付けから追加調査終了後までの OS 及び AFS における統計学的有意差はなかった。しかし、無作為割付けから 2 年までと 2 年超に分けた場合、2 年までは OS 及び AFS 共に両介入に有意な差はなかったが、2 年超では外科的バイパス術はバルーン血管形成術と比較して OS で有意に良好（HR：0.61）であり、AFS でも良好な傾向（HR：0.85）はみられたが両介入に有意な差はなかった。また、割付けにより外科的バイパス術を受けた初回外科的バイパス術群（PB 群）190 例及び

割付けによりバルーン血管形成術を受けたが技術的又は臨床的失敗により二次的に外科的バイパス術を受けた群（SB 群）49 例での臨床転帰を比較すると、SB 群は PB 群に比べて予後が不良であり、AFS、四肢救助率及び OS が低かった[49)]。

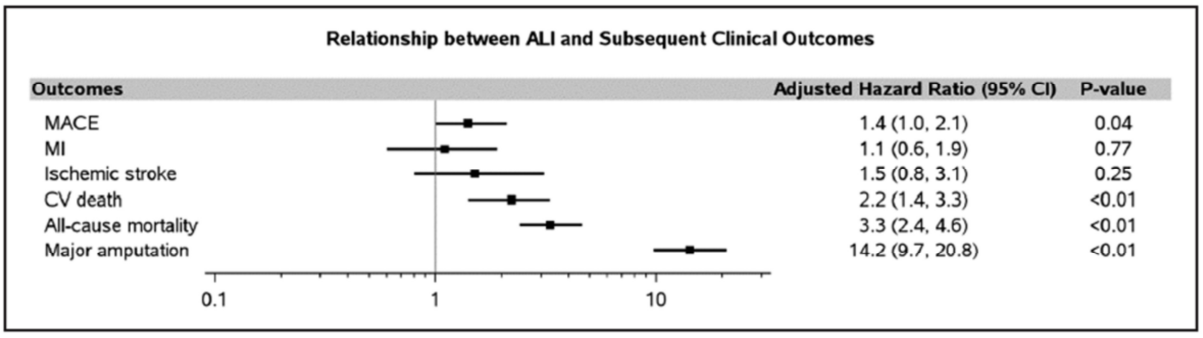
2.5.6.1.1.2　血行再建術後の MACE 及び MALE の高リスク

肢虚血、重症度、及び急性期症状の悪化の速さは、PAD 患者におけるその後の心血管イベント及び死亡の主要な危険因子である。外科的血行再建術又は切断術を必要とする患者は、特に処置後の 1 年目に、心血管系合併症のリスクが更に高い[50,51,52,53)]。侵襲性の低い血管内手術の場合でも、院内心血管系合併症及び死亡率は依然として高い[19)]。

ベースライン特性で調整した後の EUCLID 試験の部分集団解析では、30 日以上前に外科的又は血管内血行再建術を受けた患者は、ABI 基準に基づいて登録された患者と比較して、有効性主要評価項目の複合エンドポイント（心血管死、MI 又は虚血性脳卒中）の発現割合は同程度（HR：1.10、95%CI：0.98～1.23、p＝0.12）であったが、ALI（HR：4.23、95%CI：2.86～6.25、p＜0.001）及び MI（HR：1.29、95%CI：1.08～1.55、p＝0.005）の発現割合は統計学的に有意に高かった[47)]。なお、30 日以内に血行再建術を受けた患者、並びに DAPT、ASA 又は抗凝固薬の適応がある患者は除外されていた。

また、EUCLID 試験において血行再建術を受けた患者では ABI 基準により登録された患者に比べ ALI のリスクがより高かった。登録された患者 13,885 例のうち、1.7%（232 例）が ALI による入院（0.8/100 人年）であり、ALI 入院中の治療は血管内血行再建術（39.2%、115 例）、外科的バイパス術（24.6%、72 例）、大切断術（13.0%、38 例）であった[21)]。多変量調整後、いずれの末梢血行再建術の既往も ALI リスクの上昇と関連していた（HR：4.7、95%CI：3.3～6.8、p＜0.01）。全体集団において、ALI による入院はその後の MACE、全死亡率、及びとりわけ大切断と関連していた（図 2.5.6-1）。

図 2.5.6-1　EUCLID 試験における ALI とその後の臨床転帰の関係



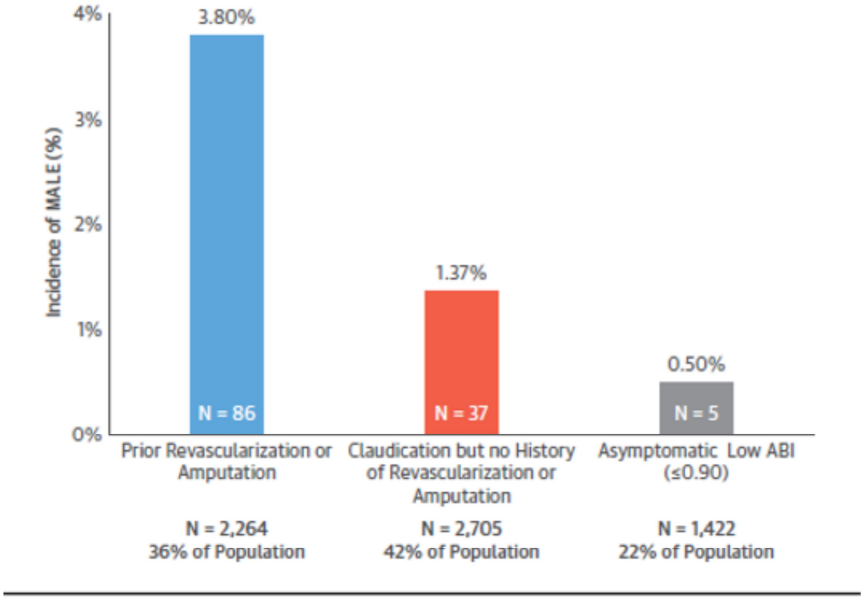
引用文献：21)

EUCLID 試験の結果からも、進行したアテローム動脈硬化性疾患の指標としての血行再建術の必要性及び末梢血行再建術自体は、いずれも血栓塞栓リスクの増加に寄与することが示唆された。したがって、下肢血管内再建術又は外科的血行再建術を受けた患者は、脳卒中、MI、心血管死、ALI 又は血管系の原因による切断などの心血管イベント又は肢イベントのリスクが高いと考えられる。

試験 15786（COMPASS）の PAD 部分集団の解析では、PAD の重症度に関連した MALE のリスクに顕著な差が示された。末梢血行再建術又は切断術の既往のある患者（集団の 36%）における MALE の発生率は 3.8%、症候性 PAD であるが切断術又は血行再建術の既往のない患者（集団の

42％）では 1.37％、無症候性 PAD 患者（集団の 22％）ではわずか 0.5％であった[54]（図 2.5.6-2）。

図 2.5.6-2　COMPASS 試験における症候性、血行再建術の既往の有無別の PAD 患者の MALE 発現割合



The incidence of major adverse limb events (MALE) in patients with lower extremity peripheral artery disease in the COMPASS (Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease) trial by history of prior limb procedure and presence of symptoms. Adapted with permission from Anand et al. (6). ABI = ankle-brachial index.

引用文献：54)

Premier Healthcare Database のコホート研究では、2009 年 1 月 1 日から 2014 年 9 月 30 日の期間に末梢血行再建術を受けた患者 381,415 例を 1 年間追跡した。インデックス血行再建術後 1 年以内に 10.3％が MALE による入院を経験し、ベースラインの CLI 又は ALI は MALE による入院のリスク増加と有意に関連していた[55]。

16 件の研究のメタアナリシスで、大切断術又は小切断術を受けた PAD 患者（糖尿病を合併する患者を含む）において、1 年の追跡で約 48％が死亡し、2～5 年の追跡で約 60～70％が死亡した[56]。31 件の研究の別のメタアナリシスでも、何らかの切断術〔大切断術と小切断術（膝下より遠位）の併合〕を受けた PAD 患者（糖尿病を合併する患者を含む）では 5 年死亡率が 53～100％、大切断術を受けた患者では 52～80％と非常に高いことが確認された[57]。

要約すると、下肢（血管内又は外科的）血行再建術施行後の症候性 PAD 患者は、MACE 及び MALE、特に ALI の発現リスクが高く、心血管アテローム血栓性イベントの罹病率及び死亡率は高いことから、血行再建術施行後の予防的抗血栓療法に対する医学的ニーズは依然として高い。試験 17454 では、MACE と MALE を組み合わせた独自の有効性評価項目を用いた。試験 17454 における末梢血行再建術後の患者集団では、MALE（ALI 及び血管系の原因による大切断）が最も多くみられた有効性イベントであった。

血行再建術後のリスクについては、2.5.1.1.1.1 も併せて参照のこと。

2.5.6.1.2 現行の治療

2.5.6.1.2.1 抗血小板療法のガイドラインの推奨

抗血小板薬は下肢（血管内又は外科的）血行再建術施行後に広く使用される。これらの治療選択肢にもかかわらず、下肢血行再建術後の症候性 PAD を有する患者において、MACE 及び MALE を減少させるというアンメット・メディカル・ニーズが存在する（2.5.1.1.3）。

アテローム血栓性イベント予防に関する主要な PAD ガイドラインの概要を表 2.5.6-1 に示す。

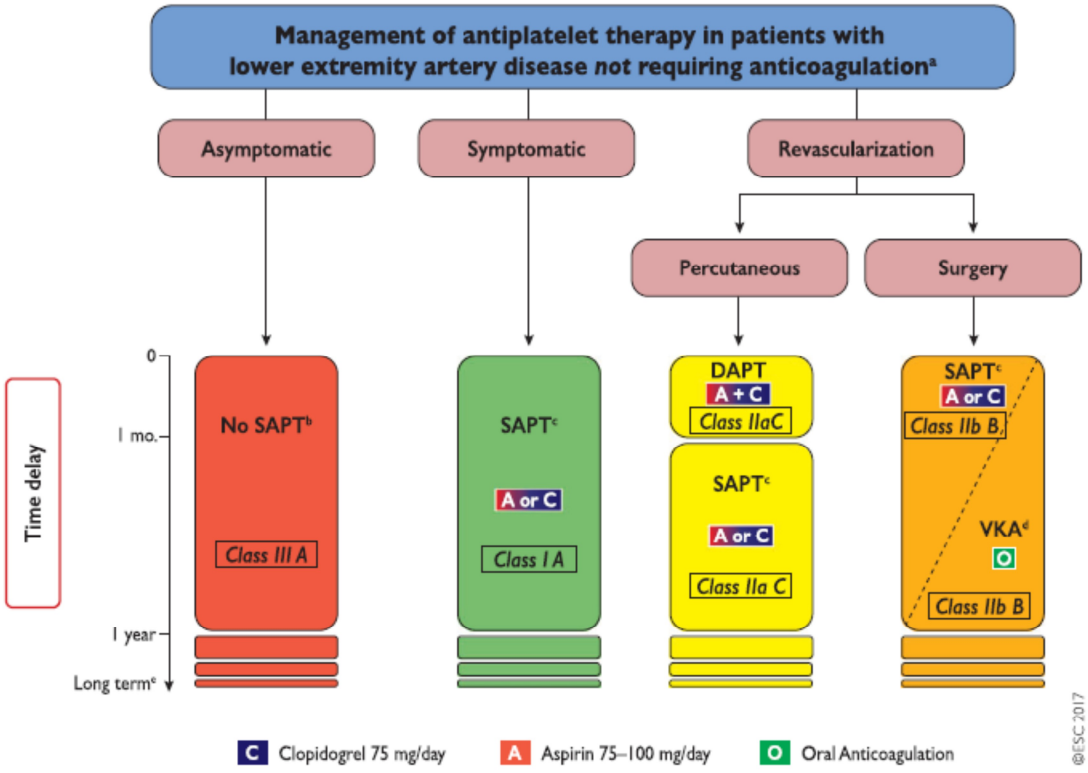
表 2.5.6-1 PAD の主要ガイドライン

Society	Recommendation
American College of Chest Physicians (ACCP), 2012[26]	• Long-term SAPT with aspirin or clopidogrel for symptomatic PAD before and after PTA or bypass (class Ia). • SAPT for patients undergoing PTA with or without stenting, duration not specified (class Ia). • For patients undergoing peripheral artery PTA with stenting, we suggest single rather than dual antiplatelet therapy (class IIc)
Society for Vascular Surgery, 2015[58]	• SAPT with aspirin or clopidogrel or DAPT with aspirin and clopidogrel for patients undergoing venous or prosthetic bypass (class IIb). • DAPT with aspirin and clopidogrel for 1 month postinfrainguinal endovascular intervention for claudication (class IIb).
American College of Cardiology /American Heart Association, 2016[27]	• Antiplatelet therapy with aspirin alone (range 75–325 mg per day) or clopidogrel alone (75 mg per day) is recommended to reduce MI, stroke, and vascular death in patients with symptomatic PAD (class Ia) • Effectiveness of DAPT in reducing risk of CV ischemic events is not established for patients with symptomatic PAD and low to intermediate risk of cardiovascular events (class IIb). • DAPT may be reasonable in patients with symptomatic PAD postrevascularization, duration not specified (class IIb).
European Society of Cardiology (ESC), 2017[25]	• Long-term SAPT for all symptomatic patients (class Ia) and patients who underwent revascularization (class Ic). • SAPT after infrainguinal bypass (class Ia) • Clopidogrel may be preferred over aspirin when SAPT is warranted (class IIb B). • VKA can be considered after autologous vein infrainguinal bypass (class IIb B). • DAPT with aspirin and clopidogrel for at least 1 month after infrainguinal stent implantation (class IIa C). • Consider DAPT with aspirin and clopidogrel for below-knee-bypass with a prosthetic graft (class IIb B). • Antiplatelet therapy not indicated in asymptomatic patients (class IIIa).
末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン（2015 年改訂版）[1]	• 症候性下肢閉塞性動脈硬化症（ASO）患者に対して、脳心血管イベ ント予防のためにアスピリンを投与する（class IIa）。 • 症候性 ASO 患者に対して、脳心血管イベント予防のためにクロピドグレルを投与する（class IIa）。 • 症候性 ASO 患者に対して、脳卒中の二次予防のためにシロスタゾールを投与する（class IIa）。

Abbreviations: CV, cardiovascular; DAPT, dual antiplatelet therapy; PAD, peripheral arterial disease; PTA, percutaneous transluminal angioplasty; SAPT, single antiplatelet therapy; VKA, vitamin K antagonists.
出典：国外ガイドラインについては引用文献 29)を改変

上記のガイドラインでは、PAD 患者におけるアテローム血栓性イベントの二次予防には SAPT が推奨されている。DAPT（クロピドグレル及び ASA）の末梢血行再建術後の PAD 患者への使用は、European Society of Cardiology（ESC）ガイドライン[25]、Society for Vascular Surgery（SVS）ガイドライン[58]においてクラスⅡで推奨されている。ESC ガイドラインにおける推奨図を以下に示す（図 2.5.6-3）。

図 2.5.6-3　下肢 PAD 患者における抗血小板療法（ESC ガイドライン）



DAPT = dual antiplatelet therapy; SAPT = single antiplatelet therapy; VKA = vitamin K antagonist.
a e.g. concomitant AF or mechanical valve prosthesis; b SAPT should be considered if there is another concomitant atherosclerotic disease (e.g. coronary artery disease); c DAPT may be considered in patients with recent acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention (<1 year), stenting of the last patent coronary artery, multiple coronary vessel disease in diabetic patients with incomplete revascularization;
d Evidence is weak and bleeding doubles as compared to SAPT.

一方で、2016 年の下肢 PAD 患者の管理に関する AHA/ACC ガイドライン [27]では、症候性 PAD 患者における虚血性心血管イベントのリスクを低下させるための DAPT（ASA 及びクロピドグレルの併用）の有効性は十分に確立されていないと明記されている(表 2.5.6-1)。

国内ガイドライン [1]では、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い(表 2.5.6-1)。また、血行再建術後の薬物治療については、詳細には言及されていない。

包括的高度慢性下肢虚血（CLTI）の管理に関する最新の 2019 年の Global Vascular ガイドラインでは、全 CLTI 患者に対する抗血小板療法がグレードⅠA で推奨されている [23]。試験 15786 において MACE 及び肢虚血イベントの減少が認められたことに基づき、当該ガイドラインでは低用量 ASA とリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回の併用投与を CLTI 患者に考慮する旨が記載されている（グレードⅡB）。CLTI 患者の下肢アテローム性動脈硬化症の治療にビタミン K 拮抗薬（VKA）を使用することは推奨されていない（グレード IB）。血行再建術施行後に SAPT を継続することがグレード IA で推奨されている。また、CLTI の鼠径下人工バイパス術を受けた患者では、グラフト開存性を維持するために 6～24 ヵ月間の DAPT（ASA＋クロピドグレル）の投与（グレードⅡB）を、CLTI の鼠径下血管内治療を受けた患者では、少なくとも 1 ヵ月間、出血リスク

が低い場合にはカテーテルベースの繰り返し治療を受けた患者では 1～6 ヵ月間の DAPT（ASA＋クロピドグレル）投与（いずれもグレードⅡC）を考慮する旨が記載されている。

しかしながら、現在のところ、血行再建術施行後の MALE 及び MACE の発現リスク低減効果を検証した抗血栓療法はない。PAD 患者における末梢（血管内又は外科的）血行再建術後の抗血栓療法は、十分に研究されていない。

2.5.6.1.2.2 抗血小板療法のエビデンス

鼠径下バイパスグラフト術を受けた患者 2,690 例を対象とし、ASA と VKA を比較したオランダの BOA（Bypass Oral anticoagulant or Aspirin）試験では、血管死、MI、脳卒中、切断術の複合エンドポイントに差は認められなかった（HR：0.89）が、VKA は ASA に比べて大出血のリスクが倍増した（HR：1.96）[31]。CASPAR 試験では、膝下バイパスグラフト術を受けた患者 851 例を対象とし、ASA 単剤と ASA とクロピドグレルとの併用を比較したが、クロピドグレル併用は ASA 単剤に比べて四肢又は全身の転帰について改善は認められなかった[30]。コクラン・レビューは、下肢バイパスグラフトの開存性を維持するための ASA 単剤、又は ASA とジピリダモールとの併用を使用することを支持しており、人工グラフトを使用した患者の部分集団においてより大きなベネフィットが認められている[59]。

特に、血管内治療後のデータは小規模の試験のみであり、抗血栓療法の指針は主に ACS の試験に基づいている[29]。MIRROR 試験は、血管内治療後 6 ヵ月間の臨床転帰について、ASA＋クロピドグレルと ASA＋プラセボを比較する無作為化、二重盲検試験であった。割付けられた 80 人の患者のうち、34%が CLI（Rutherford 分類カテゴリー4 以上）を有していた。標的病変血行再建術無施行期間の改善が、出血合併症の増加なしに DAPT 群に割付けられた患者で観察されたが、開存率に統計学的に有意差はなかった[60]。別の試験では、経皮的血管形成術を受け、ASA を高用量（1,000mg/日）又は低用量（100mg/日）で投与し、2 年間追跡できた患者 207 例を比較した。大腿膝窩動脈の経皮的末梢血管形成術後の再狭窄予防において ASA 低用量は高用量と同等の効果を示し、かつ副作用が少なかった[61]。大腿膝窩動脈の血管内治療後の患者 88 例において、ワルファリン＋クロピドグレルの併用療法とクロピドグレル単剤療法を 12 ヵ月間継続し、比較した試験では、ワルファリン併用はクロピドグレル単剤療法を超える再狭窄予防効果はみられず、出血は数値的に増加したものの有意差はなかった[62]。

PAD 患者を対象とした 49 件の無作為化比較試験で、異なる抗血小板薬（ASA、チクロピジン、クロピドグレル、チカグレロル、シロスタゾール、picotamide 及び vorapaxar を単独療法又は ASA と併用療法）を比較したメタアナリシスでは、ASA とクロピトグレルの DAPT は血行再建術後の大切断のリスク低下及び出血リスクの増加が示唆された[63]。この出血リスクの増加にもかかわらず、回避された切断の数は、引き起こされた重度の出血イベントの数よりも多いことを踏まえ、著者らは、下肢血行再建術後に DAPT を慎重に処方すべきであると示唆している。軽度から中等度のエビデンス（ⅡB/ⅡC）しか示されていないが、DAPT は末梢血管治療後 1～6 ヵ月間頻繁に使用されている。

以上をまとめると、末梢血行再建術後、特に血管内治療後の SAPT の有益性を支持するエビデンスは軽度から中等度である。

2.5.6.1.2.3 抗凝固療法のエビデンス

VKA の治療効果は、特に PAD 患者における出血の増加によって相殺されることが多いため、American College of Chest Physicians（ACCP）2008 ガイドライン[64]では、PAD 患者に対して抗凝固薬（ヘパリン、VKA）の使用を推奨しないことがグレードⅠA で、ACCP 2012 ガイドライン[65]ではワルファリンと抗血小板薬の併用を超えて ASA 単剤使用を推奨することがグレードⅠB で、

それぞれ勧告されている。更に、CLTI ガイドラインでは、CLTI 患者の下肢アテローム性動脈硬化症の治療に VKA を使用することは推奨されていない（グレードⅠB）[23]。PAD の管理における抗血栓療法に関する 2017 年 ESC ガイドラインでは、BOA 試験の部分集団解析に基づいて、自家鼠径下部バイパス術施行後にのみ VKA による抗凝固療法を推奨している[25]。

Warfarin and Antiplatelet Vascular Evaluation（WAVE）試験では、下肢及び頸動脈硬化性血管疾患の被験者 2,161 例を抗血小板療法単独（ASA）と抗血小板療法＋ワルファリン投与（INR の目標範囲：2.0～3.0）のいずれかに無作為に割付けた[66,67]。被験者の 80%以上が PAD（間歇性跛行＋アテローム性動脈硬化の客観的所見）を有していた。心血管死、MI、脳卒中の複合エンドポイント、又は心血管死、MI、脳卒中及び緊急介入を要する重度の冠動脈虚血又は末梢虚血の複合エンドポイントに関して、ワルファリンの上乗せによる発現リスクの低下は認められなかった。重要なことに、頭蓋内出血の増加を含む生命を脅かす出血が、ASA 単独投与群と比較してワルファリン＋ASA 併用投与群で 3.5 倍増加した。オランダの BOA 試験では、ASA と同等の有効性を示したものの大出血のリスクは VKA によって 2 倍になった[31]。

2.5.6.1.2.4　第 Xa 因子阻害薬のエビデンス

エドキサバン

直近に血管内血行再建術を受けた症候性 PAD 患者 203 例を無作為割付けし、ASA 併用下でエドキサバンとクロピドグレルを比較したエドキサバンの第Ⅱ相 proof of concept 試験（ePAD）では、クロピドグレルと ASA と比較して、エドキサバンと ASA で大出血及び生命を脅かす出血イベントのリスクが同程度であることが示唆された。再狭窄/再閉塞イベントの発現割合は、統計学的有意差はなかったが、エドキサバン群で低かった[68]。

リバーロキサバン

試験 15786 は、PAD 患者 7,470 例の部分集団（2,492 例をリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回、2,504 例を ASA 100mg 1 日 1 回に無作為割付け）を含む多施設共同、無作為化試験であり、当該集団において、ASA とリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回との併用は、ASA 単独と比較して MACE の複合エンドポイント（心血管死、MI 又は脳卒中）を低下させることが明らかにされた（HR：0.72、95%CI：0.57～0.90、p＝0.0047）[39]。二次及び三次エンドポイントを構成する大切断を含む MALE も減少した（HR：0.54、95%CI：0.35～0.82、p＝0.0037）。下肢 PAD のある集団（頸動脈狭窄の患者を除く）では、ASA 単独と比較して MALE（ALI、CLI 又は大切断）が統計学的に名目上有意に減少した[39]。CLTI ガイドラインでは、試験 15786 の結果に基づき、心血管イベント及び下肢虚血イベントを減少させるために、低用量 ASA とリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回の併用投与を CLTI 患者に考慮する旨が記載されている（クラスⅡB）[23]。

下肢血行再建術施行後間もない PAD 患者を対象としてイベント発現を検討した臨床試験のデータは、試験 17454 で初めて得られた[69]。

2.5.6.1.2.5　要約

下肢血行再建術後の症候性 PAD 患者の現在の管理には、SAPT か DAPT の選択が含まれる。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。

末梢血管内治療及び静脈/人工バイパスグラフト術後には抗血小板薬が一般的に使用されるが、有益性に関するエビデンスは限られている。

試験 17454 では、直近に下肢の血管内又は外科的血行再建術に成功した症候性 PAD 患者を対象に、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）の発現リスク低減を目的として、抗凝固薬と抗血小板薬単剤を併用する、機序の異なる抗血栓薬併用療法（二重経路抗血栓療法）が初めて検討され、本試験より単独の抗血小板療法（すなわち ASA 単独）と比較した二重経路抗血栓療法（すなわち、リバーロキサバン＋ASA）に関する重要な臨床的エビデンスが得られた。リバーロキサバンと ASA の併用療法は、症候性 PAD による下肢血行再建術施行後間もない PAD 患者に新たな治療選択肢となり得る。

2.5.6.2　ベネフィット

血管系の原因による血行再建術施行後間もない PAD 患者における重大なアテローム血栓性イベントの発現抑制に対するリバーロキサバン投与の有効性については 2.5.4 に示した。詳細は 2.7.3 に記載されている。

試験 17454 の有効性主要評価項目は 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であり、明らかに不可逆的、又はそのおそれのある事象を含むため（2.5.6.1.1）、血行再建術施行後の PAD 患者の評価として臨床的に重要な複合エンドポイントと考えられる。ALI の場合では切断による肢の喪失に至る可能性があるように、死亡及び罹患のリスクを増大させるこれらの事象を予防する必要であることは疑いない。注目すべきことに、これらの虚血性イベントはすべて、（再）入院/介入のリスク増加に寄与し、患者の生活の質を損なう。そこで、症候性 PAD のために直近に下肢血行再建術を受けた PAD 患者に対してリバーロキサバンを ASA に上乗せ投与する治療を評価するために、これらの転帰を有効性主要評価項目の複合エンドポイントの構成要素として選択した。

2.5.6.2.1　急性肢虚血－臨床的に重要な転帰

ALI は、生命及び四肢の脅威となる状態であり、その転帰は不良である。血行再建術及び切断術が利用可能な治療選択肢であるが、不可逆的虚血のために四肢を救肢できないことが多く、患者の救命のために切断術が必要となることがある。加えて、患者が非常に脆弱な場合があり、四肢を温存する試みは患者の生命に重大なリスクをもたらす[44,70]。2.5.6.1.1.1 に記載したように、ALI 自体及び切断は高い罹病率及び死亡率と関連している。血行再建術後の PAD 患者は ALI のリスクが特に高い。救肢や救命のためには、患者に応じた迅速な治療(血行再建術、切断術)が必要である。どちらの治療選択肢も独自のリスクがあり[44]、特に切断術は死亡率及び罹病率が非常に高い。ALI を予防することは、最近の血行再建術後の症候性 PAD 患者にとって最も重要である。

2.5.6.2.1.1　有効性主要評価項目の結果

直近 10 日以内の症候性 PAD による下肢血行再建術が成功した後の被験者を組入れた試験 17454 において、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）の発現リスクの低減に関して、主要目的であるプラセボと ASA 100mg 1 日 1 回の併用（プラセボ群）に対するリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回と ASA 100mg 1 日 1 回の併用（リバーロキサバン群）の優越性が示され(HR：0.85、95％CI：0.76～0.96、片側 p＝0.0043)、15％の相対リスク低下〔RRR（1－HR、以下、同様）〕につながった。

有効性主要評価項目の累積イベント発現率の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-2 に示した。無作為割付け後 90 日以内より、両投与群の Kaplan-Meier 曲線は分岐し、その後、リバーロキサバン群の有効性主要評価項目の累積イベント発現率は、一貫してプラセボ群よりも低く推移した。無作為割付け後 1 年、2 年、3 年の有効性主要評価項目の累積発現割合の絶対差（リバーロキサバン群－プラセボ群）は、それぞれ-2.0、-2.5、-2.6％であった。

2.5.6.2.1.2 有効性主要評価項目の構成要素

試験 17454 は、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）については検出力の考慮をしていなかった。

5 つの構成要素のうち 4 つの構成要素で、方向性として一貫した良好な治療効果及び臨床的に意味のある RRR が確認された。MI で 12%（HR：0.88、95%CI：0.70～1.12）、虚血性脳卒中で 13%（HR：0.87、95%CI：0.63～1.19）、血管系の原因による大切断で 11%（HR：0.89、95%CI：0.68～1.16）、ALI で 33%（HR：0.67、95%CI：0.55～0.82）であった。一方、心血管死の相対リスクは 14%増加した（HR：1.14、95%CI：0.93～1.40）（表 2.5.4-2）。

死亡に関連するすべての虚血性イベント（MI、脳卒中、ALI）はリバーロキサバン群で数値的に減少していたため、心血管死の数値的増加は想定されていなかった。後述するように、この増加は、非虚血性イベント及びリバーロキサバンの効果がもはや期待できないような投与終了後のイベントによる可能性が考えられる。心血管死の数値的増加は、リバーロキサバン 2.5mg を検討した他の大規模試験と一致していない（表 2.5.6-2）。

ALI は最も発現割合の高かった有効性主要評価項目の構成要素であり、結果への寄与も大きかった。プラセボ群に対するリバーロキサバン群の発現リスク低減効果は、ALI で最も顕著に認められ、RRR は 33%（ITT）、絶対リスク低下（ARR）は 6 ヵ月時点で 1.5%、3 年時点で 2.5%であり、6 ヵ月時点での治療必要数（number needed to treat：NNT）は 69 人であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.1/28）。血行再建術施行後の ALI は、当該事象による入院やその後の MACE、原因を問わない死亡、及び大切断による肢喪失につながり、生命と四肢の両方を脅かす疾患であることから、その発症抑制は特に重要である。

MALE（ALI、血管系の原因による大切断）の複合エンドポイントは、全体の RRR が 26%（HR：0.74、95%CI：0.62～0.88）であったが、MACE（MI、虚血性脳卒中、心血管死）に対する RRR は 3%であった（HR：0.97、95%CI：0.84～1.13）。

2.5.6.2.1.3 有効性主要評価項目の層別解析

有効性主要評価項目を、IxRS による血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別で比較検討したところ、外科的血行再建術と血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの層でリバーロキサバン群の方がプラセボ群と比較して良好な治療効果を示したが、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リバーロキサバン群とプラセボ群の治療効果は均衡していた（HR：0.98）。血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの層は、3 層のうち割付けられた被験者数が最も少なかった（1,213 例）。

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の各構成要素について、リバーロキサバン＋ASA による良好な治療効果が外科的血行再建術層でみられた。これは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ける心血管死（HR：1.50、95%CI：1.07～2.09、両側 p＝0.0167）、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虚血性脳卒中 HR：1.46、95%CI：0.72～2.95、両側 p＝0.2921）及び心血管死（HR：1.54、95%CI：1.00～2.39；両側 p＝0.0503）を除き、血管内血行再建術層でも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(表 2.5.4-5)。

試験 17454 は、IxRS による層ごとに対する検出力の考慮をしていなかった。層別化は、個々の処置（外科的治療/血管内治療）とクロピドグレル使用について均衡のとれた無作為割付けが確実にできるように実施した。ガイドラインの推奨を踏まえ、外科的治療後に DAPT が開始されることは想定しなかった。注目すべきことに、血管内血行再建術（クロピドグレル使用の有無に

よらず合算）併合層では、リバーロキサバンの有効性主要評価項目の複合エンドポイントに対する良好な治療効果が認められた（HR：0.90、95%CI：0.77～1.05）（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.5.1/1）。

2.5.6.2.1.4 有効性副次評価項目の層別解析

有効性主要評価項目の結果は、閉手順で、事前に規定された 7 つの有効性副次評価項目のうち、５つの項目で、リバーロキサバン群の治療効果がプラセボ群よりも統計学的に有意に優れていたことからも裏付けられる。この中には、再発性肢虚血のために必要となった、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（HR：0.88、95%CI:0.79～0.99）、及び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（HR：0.72、95%CI：0.62～0.85）が含まれる(表 2.5.4-3)。有効性副次評価項目は、試験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に関する IxRS による層別の解析においても、おおむね一貫した結果が示され、全体集団における有効性副次評価項目の解析結果を支持するものであった（2.5.4.4.2.1.2）。血管内血行再建術における全死亡について、血管内血行再建術でクロピドグレル使用ありの層では HR：1.22（95%CI：0.95～1.57）、クロピドグレル使用なしの層では HR：1.31（95%CI：0.93～1.84）であり、点推定値は 1 を上回った（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.5.2/8)。

2.5.6.2.1.5 有効性評価項目の On-treatment 解析

On-treatment 解析（SAF、治験薬の最終投与後 2 日目まで）において、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 RRR は 25%（HR：0.75、95%CI：0.65～0.86）と良好な結果が示され、5 つの各構成要素でも同様であった（2.5.4.4.1.3.1）。有効性主要評価項目におけるこの良好な結果は、すべての層で認められた(2.5.4.4.2.1.1)。重要なことに、心血管死についても、リバーロキサバン群はプラセボ群と比較して良好な治療効果を示しており、主解析（ITT 解析）で心血管死について認められたリバーロキサバン群における対プラセボ群での数値的増加は、治験薬投与中止後に生じた事象によるものであったことが示唆された（表 2.5.4-4、表 2.5.4-7）。有効性主要評価項目に関するその他の感度分析及び補足解析はすべて、ITT 解析の結果を裏付けた（2.5.4.4.1.3.1）。有効性主要評価項目の解析結果と一致して、有効性副次評価項目に関する On-treatment 解析（SAF）においてもほとんどの項目で、リバーロキサバン群の方がプラセボ群と比較して良好な結果を示した（2.5.4.4.1.3.2)。

2.5.6.2.1.6 事後解析及びその他の探索的解析

試験 17454 では、ITT 解析において ECOD までの心血管死及び全死亡の HR の点推定値は 1 を超えていた。この結果は、全体集団における有効性主要評価項目の複合エンドポイントや構成要素の幾つかでみられた治療効果、及び各層内でみられた死亡転帰に対する治療効果と一致しなかった。一方で、On-treatment 解析では、リバーロキサバン群でより良好な結果が示された。

このため、心血管死に関連する結果、特に外科的血行再建術層と血管内血行再建術層間でみられた心血管死に対する治療効果の不均一性をよりよく理解するために、広範な事後解析を実施した。更に、On-treatment 解析において ITT 解析よりもリバーロキサバン群でプラセボ群と比較して心血管死及び全死亡の成績が良好であったことを説明するために、様々な事後解析を実施した。これらの解析には以下のものが含まれる。

- 心血管死及び全死亡に関連する可能性がある人口統計学的及びベースライン特性の変数を特定し、治療効果に及ぼす影響の可能性を検討するための解析（2.5.4.4.3.1.1.7、5.3.5.1.1 PH-40164/Section 9.2.3.1.2、9.2.3.2.3)

結果の要約：治療効果は、事前及び事後に規定した部分集団の各カテゴリーでおおむね一貫していた。いずれの事後解析でも、ITT 解析においてリバーロキサバン群でプラセボ群よりも心血管死又は全死亡の発現割合が数値的に高かったことを説明できる決定的な理由は明らかにならなかった。

- ITT 解析と On-treatment 解析間での心血管死及び全死亡の結果の違いを理解するための Off-treatment 期間の解析も含めた感度分析（2.5.4.4.3.1.1.3、5.3.5.1.1 PH-40164/Section 9.2.4.1.1.1.2、9.2.4.1.1.2.2）

  結果の要約：全死亡は、治験薬の最終投与後 3 日目以降の Off-treatment 期間に認められた事象が多かった（多くの事象は最終投与後 30 日を超えて発現）。心血管死と非心血管死の全死亡に占める割合は同程度であったが、リバーロキサバン群における死亡の数値的増加に寄与していたのは心血管死であった。異なる Off-treatment 期間についての解析では、全死亡の最も高い発現割合は、血管内血行再建術のクロピドグレルの使用なしの層において報告され、全死亡の内訳において投与群間の差が最も大きかったのは冠動脈性心疾患死であった。

- ITT 解析で報告された異なる治療効果の原因を理解するための心血管死及び全死亡の内訳に関する解析（2.5.4.4.3.1.1.1、2.5.4.4.3.1.1.3、5.3.5.1.1 PH-40164/Section 9.2.4.1.1.1.3、9.2.4.1.1.2.3）

  結果の要約：Off-treatment 期間中に発現した事象が、ITT 解析で認められた心血管死の不均衡に主に寄与していた。非冠動脈性心疾患死は、心血管死の不均衡、特に血管内血行再建術のクロピドグレルの使用ありの層における Off-treatment 期間中の心血管死の不均衡に寄与した。

- On-treatment 期間中（ECOD まで）に心血管死又は全死亡を発現した被験者と Off-treatment 期間中（ECOD まで）に心血管死又は全死亡を発現した被験者の人口統計学的特性、ベースライン特性、病歴及び併用薬を比較する解析（2.5.4.4.3.1.1.5、5.3.5.1.1 PH-40164/Section 9.2.4.1.1.1.4、9.2.4.1.1.2.4）

  結果の要約：無作為割付け時点のクロピドグレルの使用は全死亡に対する治療効果に影響せず、外科的血行再建術層及び血管内血行再建術層の間でみられた全死亡及び心血管死に対する治療効果の差の原因である可能性は低い。いずれの部分集団に関する事後解析でも、リバーロキサバン群でプラセボ群よりも心血管死又は全死亡の発現割合が数値的に高かった決定的な理由は明らかにならなかった。

- 心血管死及び全死亡に対する治療効果を更に検討するための非致死的な「中間的事象」（無作為割付け後の事象、例えば治験薬投与中止、出血性事象、非致死的な有効性評価項目及びあらかじめ計画されていなかった血行再建術）に関する解析（2.5.4.4.3.1.1.6、5.3.5.1.1 PH-40164/Section 9.2.4.1.1.1.6、9.2.4.1.1.2.6）

  結果の要約：ベースライン後の中間的事象の解析では、外科的血行再建術層と血管内血行再建術層との間でみられた全死亡及び心血管死の数値的差は説明できなかった。

- 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対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があるかどうかを評価するための解析（2.5.4.4.3.1.1.5、5.3.5.1.1 PH-40164/Section 9.2.4.1.1.1.7、9.2.4.1.1.2.7）

結果の要約：手技ごとの発現件数に限りがあるため、心血管死及び全死亡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。

- ECOD までに発現した心血管死及び全死亡に関連する危険因子を特定し、全体集団及び試験組入れの根拠とした血行再建術別（IxRS による層別）で、特定された危険因子が治療効果に影響を与えた可能性を検討するために ITT 集団で実施した多変量解析（2.5.4.4.3.1.1.7、5.3.5.1.1 PH-40164/Section 9.2.4.1.1.1.8、9.2.4.1.1.2.10）。

  結果の要約：心血管死の独立した危険因子として同定されたベースライン特性は、いずれも心血管死に対する異なる治療効果と関連しなかった。個々のベースライン特性で調整すると、南米及び東欧において最も心血管死のリスクが高く、地域による有意な不均一性がみられた。一方、血行再建術のタイプ（外科又は血管内）は心血管死のリスクと関連しなかった。血行再建術のタイプは、ベースラインの心血管死の危険因子調整後の心血管死に対する治療効果の違いと関連していた。

- 構成要素の臨床的重要性に基づき有効性評価項目の発現までの時間を考慮した、事前に規定した探索的解析（global rank 法、unmatched win ratio 法及び time to the worst event 解析）（2.5.4.4.1.3.1、5.3.5.1.1 PH-40164/Section 9.2.1.3）

  結果の要約：これら 3 つの探索的解析により有効性の主解析における結果が裏付けられた。

全体として、一連の事後解析からは、死亡転帰に関して異なる治療効果が観察されたことについて、生物学的に妥当な説明は得られなかった。

注目すべきは、試験 17454 では約 3 分の 1 の被験者が ECOD 前に治験薬投与を中止したことである。投与中止の割合は、投与群間及び層間でおおむね均衡していた。

ECOD 前にリバーロキサバン/プラセボ又は ASA の投与を永続的に中止した被験者では、両投与群ともその約 3 分の 1 が、治験薬の投与中止後 7 日以内に抗血栓薬又はヘパリンの投与を開始し、プラセボ群の方がわずかに多かった。

試験 17454 でみられた治験薬の投与を中止した被験者の割合の高さは、TRILOGY 試験（血行再建を伴わない ACS）（クロピドグレル群の中止率 22%、プラスグレル群の中止率：24%）、EUCLID 試験（症候性 PAD）（クロピドグレル群の中止率：25.9%、チカグレロル群の中止率：30.1%）、PEGASUS-TIMI 試験（MI の既往歴）（ASA への上乗せ投与。プラセボ群の中止率：21.4%、チカグレロル 60mg 群の中止率：28.7%、チカグレロル 90mg 群：32.0%）など、より急性期の患者を対象とした他の試験でもみられていた[71,72,73]。

前述したように、On-treatment 解析における全死亡の結果から、死亡の多く（405/631 例）が治験薬の最終投与後に発現していたことが示された。リバーロキサバン投与中止の影響を検討するために、Off-treatment 期間の死亡（心血管死、全死亡）に関する種々の追加解析（治験薬の最終投与後 3 日目から最終コンタクト日まで、最終投与後 3 日目から 30 日目まで、最終投与後 30 日超で最終コンタクト日まで）を実施した。これらの事後解析により、リバーロキサバン群において 6.9%（225/3,256 例）が治験薬の最終投与から 3 日目以降に死亡していたのに対し、プラセボ群では 5.5%（180/3,248 例）が死亡していたことが明らかとなった。治験薬の最終投与後 3 日目から 30 日目までの間に、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群で全死亡の発現割合がわずかに高かった〔リバーロキサバン群：2.1%（68/3,256 例）、プラセボ群：1.5%（50/3,248 例）〕。全死亡の大半は、両投与群とも最終投与後 30 日を超えて発現した〔リバーロキサバン群：4.8%（157/3,256 例）、プラセボ群：4.0%（130/3,248 例）〕。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（5.3.5.1.1 PH-

40164/ Table 14.3.6.9/1）。3 つの Off-treatment 期間における死亡については、心血管死が主な要因の 1 つであった（2.5.4.4.3.1.1.1）。この不均衡の原因は明らかにならず、リバーロキサバン群に偶発的に不利に働いた可能性が考えられる。

この結果は、治療開始前の血栓リスクが高い状況に戻らないように、血栓リスクが持続する限り、抗血栓療法を継続するために有効な治療を遵守し、エビデンスに基づくガイドラインの推奨に従うことの重要性を裏付けている[74,75]。有効な治療を遵守することの重要性は、一次予防又は二次予防として低用量 ASA の使用者 601,527 例を対象としたスウェーデンのコホート研究で示された。この研究では、ASA を中止した患者で心血管イベントの発生率が高いことが明らかにされた（多変量調整 HR：1.37、95%CI：1.34～1.41）。これは、ASA を中止した患者 74 例中 1 例で年間に新たに心血管イベントが観察されたことに相当する。また、特に重要なのは、リスクが中止直後に増加し、経時的に減少しないようにみえた結果である[76]。最初の急性 MI 発症から 90 日後に生存していた患者 9,939 例を対象とした集団ベースのコホート研究の著者らは、スタチンの中止は死亡率の上昇と関連しており、これは生物学的反跳現象、あるいはリスクと治療のミスマッチ現象の両方又はいずれかの可能性を示していると結論づけた[77]。また、心房細動患者を対象とした実臨床における大規模なコホート研究では、経口抗凝固療法は心房細動患者の脳卒中及び死亡を予防する非常に効果的な治療法である一方、経口抗凝固療法の中止は脳卒中、心血管有害事象及び死亡のリスクと独立して関連していることが示された[78]。

2.5.4.4.3.1.1.4 に記載したように、心血管死の大半は心突然死、原因不明の死亡、非冠動脈性心疾患死であった。CAD 患者の死亡は、特に ACS におけるアテローム血栓性イベントによるものが最も多い。このため、ACS 患者及び他の循環器疾患患者を対象とした試験においては「原因不明の死亡」は、慣例で心血管死として扱われる。

しかしながら、PAD 患者は CAD 患者よりも死亡リスクが高い[79]。また、EUCLID 試験では、症候性 PAD 患者における死亡の約 40%が癌、感染などの非心血管死であり、心血管系以外の死因による死亡の割合が高かった[80]。臨床的に診断された PAD における、入院の負担を調査した地域ベースの研究でも、入院の最も多い理由は非心血管系であることが示され、PAD 患者では併存疾患数が多いことが確認された[81]。2003 年から 2011 年までの米国の CLI 患者の入院中の死亡率の傾向を特徴づける研究では、入院理由として敗血症、うっ血性心不全、呼吸器疾患が挙げられた[82]。要約すると、PAD 患者は併存疾患が多く、心血管系以外の死因のリスクが高い。

以上のことから、試験 17454 における心血管死を主因とする Off-treatment 期間の死亡の増加が、ITT 解析においてリバーロキサバン群でプラセボ群よりも死亡が数値的に増加したことの原因であるが、この所見に対する生物学的に妥当な説明は得られていない。

更に、リバーロキサバンについては、これまでに ACS、心不全、及び慢性 CAD/PAD の患者を対象として、抗血小板療法へのリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回の上乗せ投与を検討する試験がいくつか実施されているが、これらにおけるリバーロキサバン群にプラセボ群に対する心血管死及び全死亡の HR の点推定値はいずれも 1 を下回っており、試験 17454 の結果と一致しない（表 2.5.6-2）。このことから、試験 17454 の結果は、リバーロキサバンによる治療との直接的な関連性は乏しく、全体集団において偶発的にみられた知見である可能性が考えられる。

全死亡のリスク（約 22%）が非常に高い、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試験 16302 では、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群での死亡率及び心血管死の発現割合の上昇はみられなかった。試験 16302 では、心不全の急性増悪が発現後、左室駆出率が 40%以下で CAD を有し、ナトリウム利尿ペプチドの血漿中濃度が上昇し、心房細動が認められない患者 5,022 例を対象に、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与を検討した。全死亡の発現割合はリバーロキサバン群で 21.8%、プラセボ群で 22.1%であり、投与群間に統計学的な有

意差はなかった（HR：0.98、95%CI：0.87～1.10）。更に、心血管死に関しても有意差は認められなかった（HR：0.95、95%CI：0.84～1.08）[83)]。

MACE の発現リスクが特に高い、発症後間もない ACS 患者を対象とした試験 13194 では、15,526 例が割付けられ、心血管死の発現割合（HR：0.66、95%CI：0.51～0.86、p＝0.002、mITT 解析）及び全死亡の発現割合（HR：0.68、95%CI：0.53～0.87、p＝0.002、mITT 解析）が有意に低下し、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与の方がプラセボ群よりも良好であった。無作為割付けから試験全体の治療終了日までの死亡例の解析（ITT 解析）でも同様の結果が得られた（表 2.5.6-2）。注目すべきことに、組入れた被験者の約 60%がインデックスイベントに対して経皮的冠動脈インターベンション（PCI）又は CABG を受けていた[84)]。

慢性アテローム動脈硬化性疾患として CAD 及び PAD 患者 27,395 例を組入れた試験 15786 では、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回により、心血管死（HR：0.78、95%CI：0.64～0.96、p＝0.02）及び全死亡（HR：0.82、95%CI：0.71～0.96、p＝0.01）が統計学的に名目上有意に減少した[85)]。PAD 部分集団では、心血管死（HR： 0.82、95%CI：0.59～1.14）及び全死亡（HR：0.91、95%CI：0.72～1.16）に関して同等の結果が示された[39)]。

以上をまとめると、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与とプラセボ又は ASA を比較した過去の第Ⅲ相試験では、全死亡及び心血管死亡の発現率に関して良好な結果が得られている（表 2.5.6-2）。また、これらの臨床試験においては、治験薬の最終投与から 3 日目以降（かつ有効性の主解析のカットオフ時点まで）で発現した心血管死は、試験 17454 とは対照的に、両群で均衡しているか、若しくはリバーロキサバン群でわずかに低かった。

表 2.5.6-2 リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回を評価した第Ⅲ相試験における心血管死/全死亡

試験 適応疾患	投与群	N	基礎治療	全死亡 HR (95%CI)	心血管死 HR (95%CI)	心血管死(riva 群/対照群) (有効性の主解析のカットオフ日まで)	Off-treatment の心血管死 (riva 群/対照群)**
試験 13194/ATLAS TIMI 51* ACS	Riva vs plc(患者層併合)	10,227	ASA 又は ASA/Thieno	0.72 (0.57-0.90)	0.71 (0.56-0.90)	115/162	37/43
試験 15786/COMPASS 慢性 CAD 及び/又は PAD	Riva+ASA vs ASA	18,278	ASA	0.82 (0.71-0.96)	0.78 (0.64-0.96)	160/203	34/42
試験 15786/COMPASS PAD** 慢性 PAD	Riva+ASA vs ASA	4,996	ASA	0.91 (0.72-1.16)	0.82 (0.59-1.14)	64/78	10/16
試験 16302/COMMANDER 有意な CAD を合併した HF	Riva vs plc	5,022	ASA 又は DAPT	0.98 (0.87-1.10)	0.95 (0.84-1.08)	453/476	217/217
試験 17454/VOYAGER 直近に下肢血行再建術を施行した症候性 PAD	Riva+ASA vs plc+ASA	6,564	ASA、6 ヵ月までの Clopi（該当する場合）	1.08 (0.92-1.27)	1.14 (0.93-1.4)	199/174	118/86

*無作為割付けから試験全体の投与終了日までのイベントの ITT data scope（主要な data scope ではない）で示された結果。5.3.5.4.12 Appendix_1 を参照のこと。
** 安全性対象集団における治験薬の最終投与後 3 日目以降〔かつ各試験の有効性の主解析（ITT 解析）のカットオフ日より遅くない時点〕に発現した死亡。5.3.5.4.12 Appendix_1 及び 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.6.9/19
CI ＝信頼区間、ACS ＝急性冠症候群、CAD＝冠動脈疾患、PAD＝末梢動脈疾患、ASA ＝アセチルサリチル酸、DAPT＝抗血小板薬 2 剤併用療法、HF ＝心不全、Clopi＝クロピドグレル、Thieno＝チエノピリジン系抗血小板薬、Riva＝リバーロキサバン、plc＝プラセボ
引用文献：69)、83)、85)、及び 5.3.5.4.12 Appendix_1

2.5.6.2.1.7 結論

以上をまとめると、試験 17454 において、リバーロキサバンと ASA の併用療法を血行再建術直後に開始した場合、ASA 単剤療法と比較して、症候性 PAD による下肢血行再建術施行後間もない患者で、アテローム血栓性イベントの発現リスクが統計学的に有意に低減することが示された。試験対象集団は、虚血性イベント、特に肢イベントのリスクが高い集団である。ALI は予防すべき重要な臨床転帰である。

ASA 100mg 1 日 1 回と比較して、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回と ASA 100mg 1 日 1 回の併用投与は、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を統計学的に有意に低減した〔HR：0.85、95%CI：0.76～0.96、p＝0.0043（片側 Log-rank 検定）〕。

有効性主要評価項目の結果を裏付けるものとして、閉手順で、事前に規定された 7 つの有効性副次評価項目のうち、再発性肢虚血のために必要となった、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（HR： 0.88、95%CI：0.79～0.99）及び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（HR:0.72、95%CI：0.62～0.85）を含む最初の 5 つの項目において、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群の方が統計学的に有意に優れていた。

有効性主要評価項目において、イベント発現数の観点で最も寄与が大きかった事象は ALI であり、プラセボ群に対するリバーロキサバン群の効果が最も顕著であった。治療効果は、心血管死を除いて、有効性主要評価項目の他の構成要素である MI、虚血性脳卒中、及び血管系の原因による大切断において一貫していた。

感度分析として事前に規定した On-treatment 解析では、有効性主要評価項目の HR が 0.75（95%CI：0.65～0.86）であり、心血管死を含む 5 つの構成要素すべてについて、リバーロキサバン群の方がプラセボ群よりも良好な結果が得られた。

試験組入れの根拠とした血行再建術別（IxRS による層別）を含む、人口統計学的特性及びベースライン特性に基づく事前規定の部分集団における有効性主要評価項目の治療効果の点推定値は、全体集団の治療効果とおおむね一致していた。

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の各構成要素について、外科的血行再建術層でリバーロキサバン群による良好な治療効果が示された。これは、血管内血行再建術層でも同様であり、クロピドグレルの使用ありの層における心血管死、並びに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虚血性脳卒中、心血管死を除き、リバーロキサバンの治療効果が示された。

全死亡（主に心血管死）の約 2/3 は治験薬の最終投与後に発現した。これらのほとんどは治験薬の最終投与中止後 30 日を超えてから発現したため、リバーロキサバンと ASA の併用療法とはおそらく関連しないと考えられた。

リバーロキサバン群で 33.2%、プラセボ群で 31.1%の被験者において、ECOD 前に治験薬投与が早期に中止された。ECOD 前に治験薬の投与を中止した被験者の 50%以上は、ガイドライン推奨の抗血栓療法を開始しておらず、その割合は投与群間及び層間で均衡していた。

試験 17454 で認められた心血管死及び全死亡について、一様でない不均一な結果は、リバーロキサバン治療とは関連しないと考えられる。Off-treatment 期間、とりわけ治験薬の最終投与から 30 日を超えてからのリバーロキサバン群におけるプラセボ群に対する死亡の増加は、ITT 解析における投与群間の不均衡が、リバーロキサバンと ASA の併用療法と関連しない可能性を示し

ている。したがって、試験 17454 の全体的な結果は臨床的に意味があると考えられ、症候性 PAD による血行再建術施行直後の患者に有益な結果を示した。

また、日本人集団における有効性主要評価項目の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。

2.5.6.3 リスク

申請効能・効果におけるリバーロキサバンの副作用について 2.5.5.2 に要約し、詳細は 2.7.4 に記載する。

リバーロキサバン投与に伴うリスクとしては、その薬理学的特性及び作用機序を踏まえると、出血が最も重要であり、開発段階早期からその特徴は注視されている。試験 17454 の安全性主要評価項目（大出血）は、TIMI で確立された基準であり、心血管系領域の臨床試験の多くで使用されていることから TIMI 分類を選択した。これは、CABG に関連しない大出血と CABG に関連した大出血の両方を含む。

安全性主要評価項目である TIMI 分類の「大出血」は、（1）抗凝固療法を長期間中止する必要がある場合が多いこと、（2）再入院を伴うことがあること、（3）長期の罹病リスクと関連していること、（4）かなりの症例致死率を有していること、から臨床的に重要である。

直近 10 日間に症候性 PAD のための下肢血行再建術が成功した被験者を組入れた試験 17454 では、安全性主要評価項目の発現割合は、リバーロキサバン群とプラセボ群で同程度に低かった。TIMI 出血分類の「大出血」は、リバーロキサバン群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差は認められなかった（HR：1.43、95%CI：0.97～2.10）（表 2.5.5-1）。

安全性主要評価項目の発現は、TIMI 分類の「大出血」のカテゴリーのうち、主として「臨床的に明らかな出血の徴候」（5g/dL 以上のヘモグロビン値の低下又は 15%以上のヘマトクリット値の低下）によるものであった。

「致死的出血（すべて非 CABG）」及び「頭蓋内出血（すべて非 CABG）」の結果から、リバーロキサバン群はプラセボ群と比較して差がないことが示された〔「致死的な出血」で HR：1.02（95％CI：0.33～3.15）、「頭蓋内出血」で HR：0.78（95％CI：0.38～1.61）〕（表 2.5.5-1）。

血行再建術のタイプ及びクロピドグレルの使用の有無別の 3 つの部分集団すべてにおいて、「致死的出血（すべて非 CABG）」の発現割合は総じて低く、3 つの部分集団すべてにおいてリバーロキサバン群とプラセボ群間でほぼ同じであった。

HR の点推定値が 1 を下回った外科的治療群とは対照的に、血管内血行再建術でクロピドグレル使用あり、及び血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの部分集団において、On-treatment 期間中の TIMI 分類の「大出血」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高かった(2.5.5.2.2.3.1)。

TIMI 分類の「大出血」の累積イベント発現率の Kaplan-Meier 推定を図 2.5.5-1 に示す。有効性主要評価項目の減少と比べ、On-treatment 期間の安全性主要評価項目の全体の発現割合はわずかであった。無作為割付けから 1 年後、2 年後、3 年後の安全性主要評価項目のリバーロキサバン群とプラセボ群の累積イベント発現率の絶対差は、それぞれ 0.5%、0.7%、0.8%であった。

安全性副次評価項目である中央判定された ISTH 分類の「重大な出血」及び BARC 分類の Type 3b 以上の解析結果は、安全性主要評価項目の解析結果と一致していた。これらの安全性副次評価項目の発現割合の高さは、出血基準の定義の違いに基づいて想定されたものであり、これまでのリバーロキサバンの試験の所見と一致している。投与群間を比較すると、基礎治療の ASA へのリバーロキサバンの上乗せ投与により、ISTH 分類の「重大な出血」は増大した（HR：1.42、95%CI：1.10～1.84）が、「致死的出血」（HR：0.76、95%CI：0.26～2.19）及び「頭蓋内出血」（HR：0.34、95%CI：0.07～1.67）の発現はリバーロキサバン群で数値的に低かった。

試験 17454 では新たな副作用は認められなかった。

日本人集団においても出血事象の結果は、全体的に、全体集団の結果と一貫していた。日本人集団における On-treatment 期間に発現した TIMI 分類の「大出血」の発現割合は、リバーロキサバン群で 3.5%（8/229 例）、プラセボ群で 3.1%（7/229 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 1.72 及び 1.46 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 1.17（95%CI：0.43～3.24）であった。リバーロキサバン群における「致死的出血」及び「頭蓋内出血」の発現は少数であり、プラセボ群に対するリバーロキサバン群の発現リスクの増加は示されなかった。また、出血事象以外の有害事象については、来院スケジュール及び有害事象の収集方法等の違いにより、発現割合が外国人集団と差異がみられたものの、有害事象プロファイルに明らかな違いは認められず、新たな安全性シグナルは検出されなかった。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

症候性 PAD による下肢血行再建術施行後間もない患者における血栓性血管イベントの再発抑制は、ALI、血管系の原因による大切断、虚血性脳卒中、MI、心血管死などの重要な臨床転帰のリスクを、許容できない安全性リスクを生じさせることなく減少させることである。

2.5.6.4.1 試験 17454 のベネフィット・リスク評価

2.5.6.4.1.1 有効性主要評価項目と安全性主要評価項目の比較

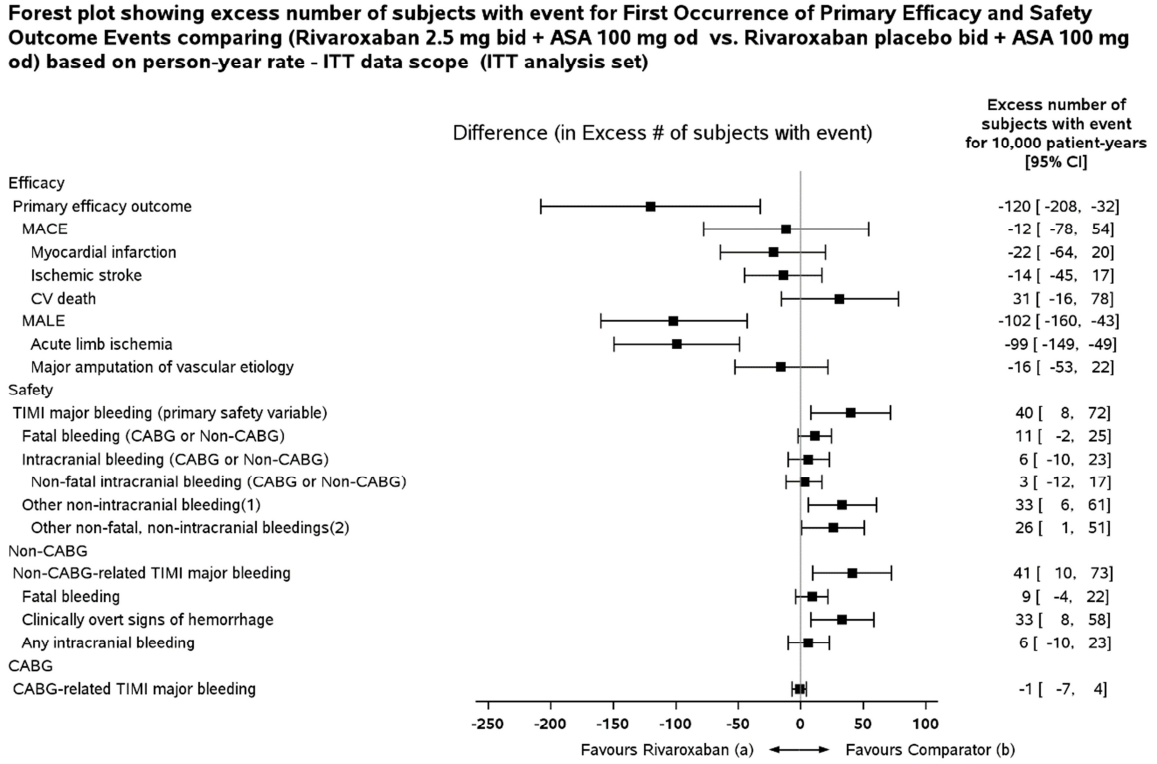
予防的治療の評価では、臨床的重要性が同等であるリスクをベネフィットが上回る必要がある。抗血栓療法によりアテローム血栓性イベントを抑制することの目的は、不可逆的で有害な転帰を予防することにあるため、治療によって引き起こされる好ましくない不可逆的有害事象の程度をベネフィットが上回らなければならない[86,87]。出血は、抗血栓療法の最も一般的な合併症である。MI、虚血性脳卒中、心血管死、ALI、及び血管系の原因による大切断は不可逆的な有害事象であり、抗血栓療法によって予防できる。TIMI 分類の「大出血」（CABG 関連出血及び CABG 非関連出血）は、重症度が同程度で、予後不良及び長期間の後遺症を伴うような重症度の事象であるが、抗血栓療法とも関連しうる。

ベネフィット・リスク評価に関する解析は、事前に仮説を設定していない探索的なものであるが、前述の有効性及び安全性の評価を補完するものである。一連の解析では、治療が予防しようとした事象（ベネフィット）を発現した被験者数と、治療が引き起こした可能性のある事象（リスク）を発現した被験者数間の超過数を評価した。有効性主要評価項目及び安全性主要評価項目の各発現例の超過は、仮想集団規模での発現率（10,000 人年）の差、又は累積リスクの Kaplan-Meier 推定値（10,000 例）の差に基づいている。

有効性主要評価項目と安全性主要評価項目を比較すると、リバーロキサバン群ではプラセボ群と比較して、有効性主要評価項目の発現（10,000 人年あたり）を 120 人少なくなった一方で、TIMI 分類の「大出血」が 40 人超過した（ITT 解析）（図 2.5.6-4）。On-treatment 解析（SAF）では、リバーロキサバン群においてプラセボ群と比較して有効性の主要イベントが 181 人少なく

なったが、TIMI 分類の「大出血」が 29 人超過した（図 2.5.6-5）。On-treatment 解析では、心血管死を含め、有効性主要評価項目のすべての構成要素が、リバーロキサバン群の良好な治療効果に寄与した。

図 2.5.6-4　リバーロキサバン群とプラセボ群での有効性主要評価項目と安全性主要評価項目の初回発現率（10,000 人年あたり）の超過数比較の Forest プロット（試験 17454、全体集団、ITT、ECOD まで）

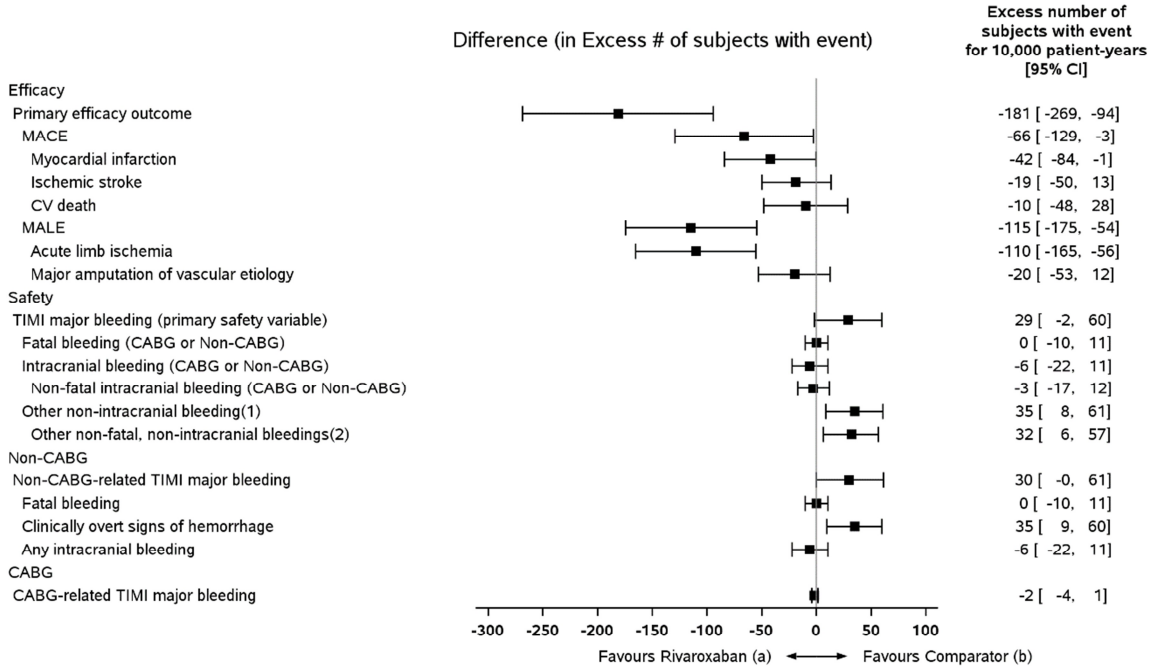


(1): Other non-intracranial TIMI major bleedings (CABG or Non-CABG), (2): Other non-fatal, non-intracranial TIMI major bleedings (CABG or Non-CABG)
Rivaroxaban (a): Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od , Comparator (b): Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od
The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until the efficacy cut-off date.

Bayer: /var/swan/root/bhc/597939/17454/stat/query02/prod/pgms/tf_141_adtte_br08.sas　05JUN2020 14:16

Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.3.8.1/1

図 2.5.6-5 リバーロキサバン群とプラセボ群での有効性主要評価項目と安全性主要評価項目の初回発現率（10,000 人年あたり）の超過数比較の Forest プロット（試験 17454、全体集団、SAF、On-treatment 期間）



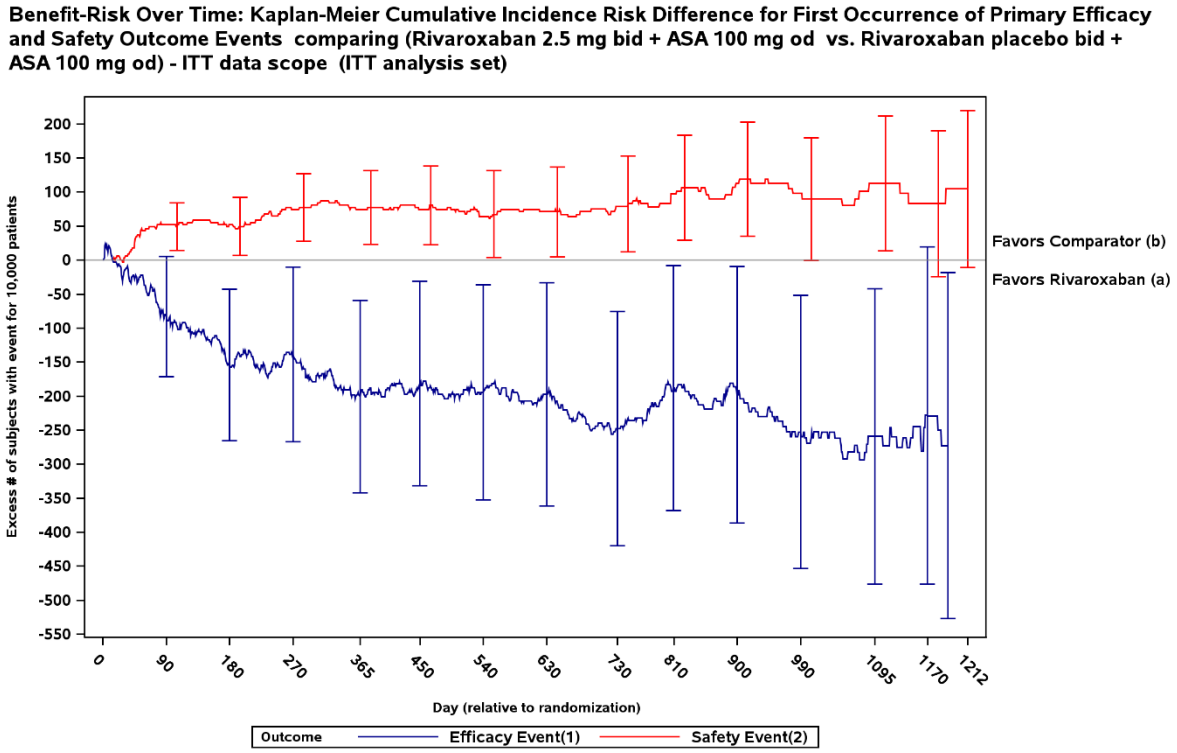
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.3.8.3/1

これらの解析を裏付ける検討として、累積リスクの Kaplan-Meier 推定値に基づいて、リバーロキサバンの ASA への上乗せ投与により発現が抑制される有効性主要評価項目、及び引き起こされる TIMI 分類の「大出血」の投与群間の差の推移を図 2.5.6-6（ITT 解析）及び図 2.5.6-7（On-treatment 解析）に示す。

Kaplan-Meier 曲線で示される治療効果の経時的な推移は、ITT 解析と On-treatment 解析の間でおおむね一致していた。すなわち、リバーロキサバン群における有効性主要評価項目の発現リスクの低減は治験薬投与開始後早期から認められ、治験薬投与期間を通じて改善（リスクの低減）が続き、On-treatment 解析において、より大きな効果が認められた。リバーロキサバン群における TIMI 分類の「大出血」の発現リスクは投与期間が長くなるにつれて徐々に増加し、約 270 日後に定常に達した。これらの累積発現リスクに関する結果から、長期にわたって ASA に上乗せ投与した場合のリバーロキサバンのプラセボに対するベネフィットはリスクを上回ることが示唆された。

以上をまとめると、リバーロキサバン＋ASA による治療のベネフィット・リスク評価では、ITT 解析及び On-treatment 解析のいずれにおいても、試験期間を通じて、ベネフィットがリスクを上回っていた。

図 2.5.6-6　ベネフィット-リスクの経時的推移：リバーロキサバン群とプラセボ群での有効性主要評価項目及び安全性主要評価項目の初回発現率（10,000 人年あたり、試験 17454、全体集団、ITT、ECOD まで）

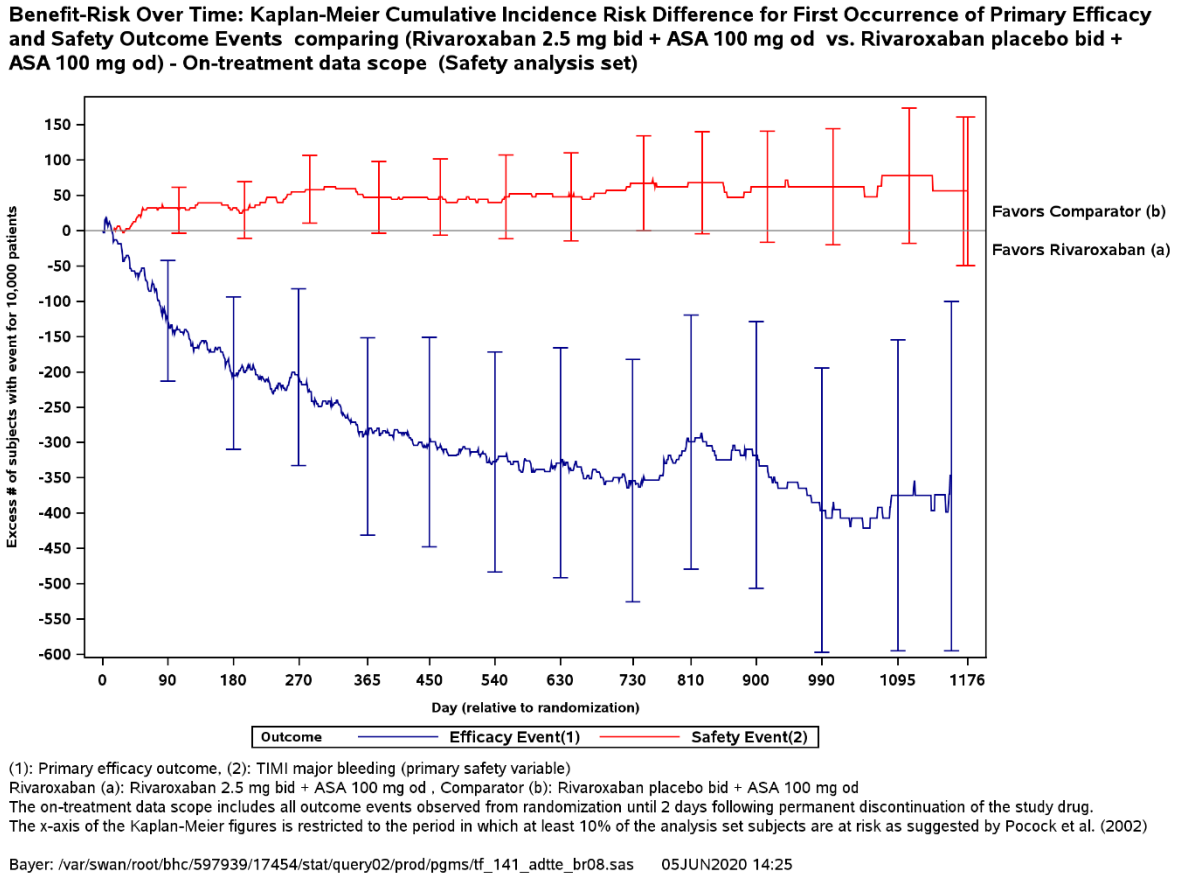


(1): Primary efficacy outcome, (2): TIMI major bleeding (primary safety variable)
Rivaroxaban (a): Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od , Comparator (b): Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od
The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until the efficacy cut-off date.
The x-axis of the Kaplan-Meier figures is restricted to the period in which at least 10% of the analysis set subjects are at risk as suggested by Pocock et al. (2002)

Bayer: /var/swan/root/bhc/597939/17454/stat/query02/prod/pgms/tf_141_adtte_br08.sas　05JUN2020 14:16

Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.3.8.1/4

図 2.5.6-7　ベネフィット-リスクの経時的推移：リバーロキサバン群とプラセボ群での有効性主要評価項目及び安全性主要評価項目の初回発現率（10,000 人年あたり、試験 17454、全体集団、SAF、On-treatment 期間）



Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.3.8.3/4

2.5.6.4.1.2　外科的血行再建術施行患者における有効性主要評価項目と安全性主要評価項目の比較

外科的血行再建術層の被験者については、累積リスクの Kaplan-Meier 推定値、及びイベント発現率（人年あたり）の投与群間の比較を 5.3.5.1.1 PH-40164/Section 14.3.8.2（ITT 解析）、14.3.8.4（On-treatment 解析）に示す。

ITT 解析では、外科的血行再建術層において、リバーロキサバン群の有効性主要評価項目の発現は、プラセボ群と比較して、224 人（10,000 人年あたり）少なくなるが、TIMI 分類の「大出血」が 25 人超過する可能性が示された。有効性評価項目のすべての構成要素がリバーロキサバン群の良好な治療効果に寄与しており、その中でも ALI 及び心血管死の寄与が最も顕著であった（それぞれ、129 人及び 79 人）。MACE と MALE の比較では、MALE の寄与が大きかった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.8.2/1）。

On-treatment 解析では、リバーロキサバン群における良好なベネフィット・リスクバランスを支持する結果がより顕著であった（有効性主要評価項目の減少：285 人/10,000 人年、TIMI 分類の「大出血」の超過：1 人/10,000 人年）。有効性評価項目のすべての構成要素がリバーロキ

サバン群の良好な治療効果に寄与し、On-treatment 解析においても ALI 及び心血管死の寄与が大きかった（それぞれ、121 人及び 87 人）。注目すべきことに、On-treatment 解析においては、MALE と比較して MACE の方が治療効果に対する寄与が大きかった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.8.4/1）。

2.5.6.4.1.3 血管内血行再建術施行患者における有効性主要評価項目と安全性主要評価項目の比較

血管内血行再建術併合層（クロピドグレルの使用の有無によらない）について、累積リスクの Kaplan-Meier 推定値、及びイベント発現率（人年あたり）の投与群間の比較を 5.3.5.1.1 PH-40164/Section 14.3.8.2（ITT 解析）及び 14.3.8.4（On-treatment 解析、SAF）に示す。

ITT 解析では、血管内血行再建術併合層において、リバーロキサバン群の有効性評価項目の発現は、プラセボ群と比較して 71 人（10,000 人年あたり）少なくなるが、TIMI 分類の「大出血」が 48 人超過する可能性が示された。良好な治療効果は、ALI、MI 及び大切断によってもたらされたが（それぞれ 86、23、19 人）、心血管死は 88 人超過した（5.3.5.1.1 PH-4016/Table 14.3.8.2/1）。

On-treatment 解析では、リバーロキサバ群の方が結果は良好であった（有効性主要評価項目の減少：128 人/10,000 人年、TIMI 分類の「大出血」の超過：44 人/10,000 人年）。良好な治療効果は、ALI、MI、大切断によってもたらされたが（それぞれ 105、40、9 人）、心血管死及び虚血性脳卒中はそれぞれ 32 人及び 4 人超過した。MACE 及び MALE の両方が、治療効果に寄与した（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.8.4/1）。

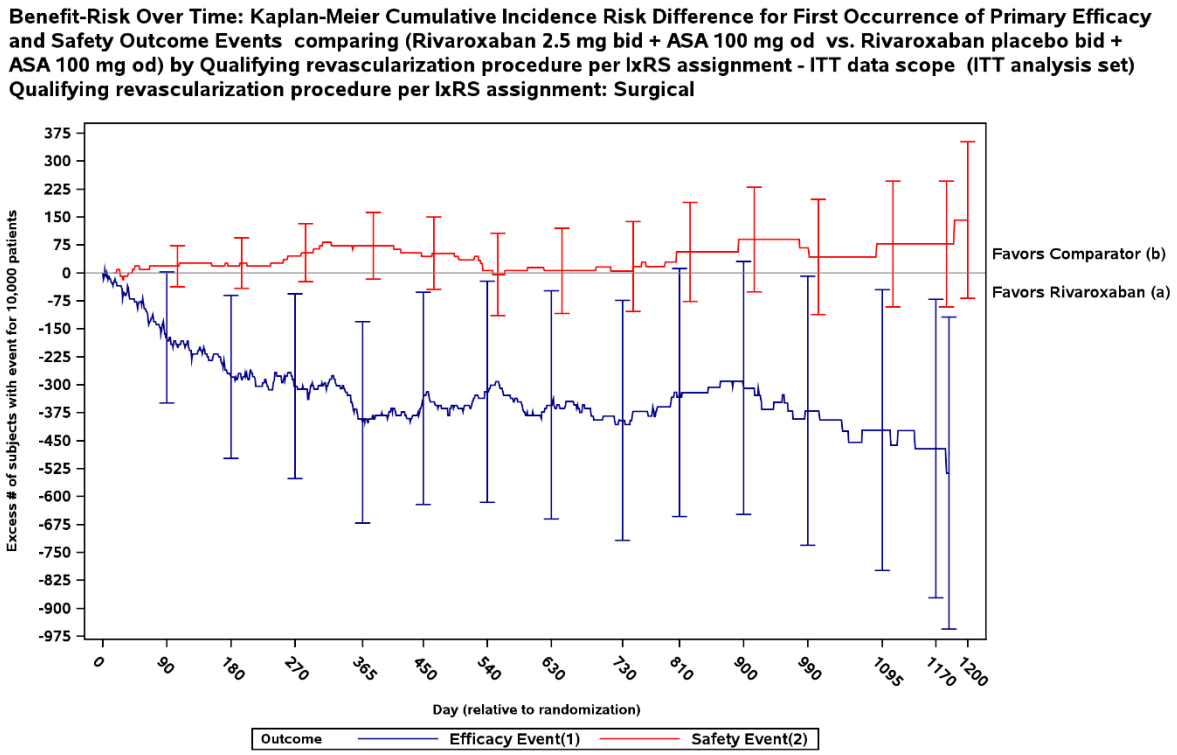
2.5.6.4.1.4 血行再建術別の有効性主要評価項目と TIMI 分類の「大出血」の発現率の経時的推移

上記の解析を裏付けるものとして、仮想集団規模（10,000 人年）において、ECOD までに発現が抑制される有効性主要評価項目と、引き起こされる TIMI 分類の「大出血」の超過数を図 2.5.6-8（外科的血行再建術層）及び図 2.5.6-9（血管内血行再建術併合層）に示す。

ITT 解析において、外科的血行再建術層では、リバーロキサバン群における有効性主要評価項目の発現リスクの低減は、治験薬投与開始後早期から認められ、治験薬投与期間を通じて改善（リスクの低減）が続いた。また、TIMI 分類の「大出血」の超過数は少なく、270 日目にほぼ定常に達し、試験の過程で減少することもあった。また、血管内血行再建術併合層では、リバーロキサバン群における有効性主要評価項目の発現リスクの低減は治験薬投与開始後早期から認められ、治験薬投与期間を通じて中等度の改善（リスクの低減）が続いた。また、TIMI 分類の「大出血」は増加して 90 日目にほぼ定常に達し、累積イベント発現率の増加は軽微であった。

On-treatment 解析では、外科的血行再建術層と血管内血行再建術併合層のいずれにおいても、累積発現リスクの Kaplan-Meier 推定値の差は、ITT 解析と比較して良好な傾向が認められた（5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.3.8.4/4）。

図 2.5.6-8　外科的血行再建術層におけるベネフィット-リスクの経時的推移：リバーロキサバン群とプラセボ群での有効性主要評価項目及び安全性主要評価項目の初回発現率（試験 17454、全体集団、ITT、ECOD まで）

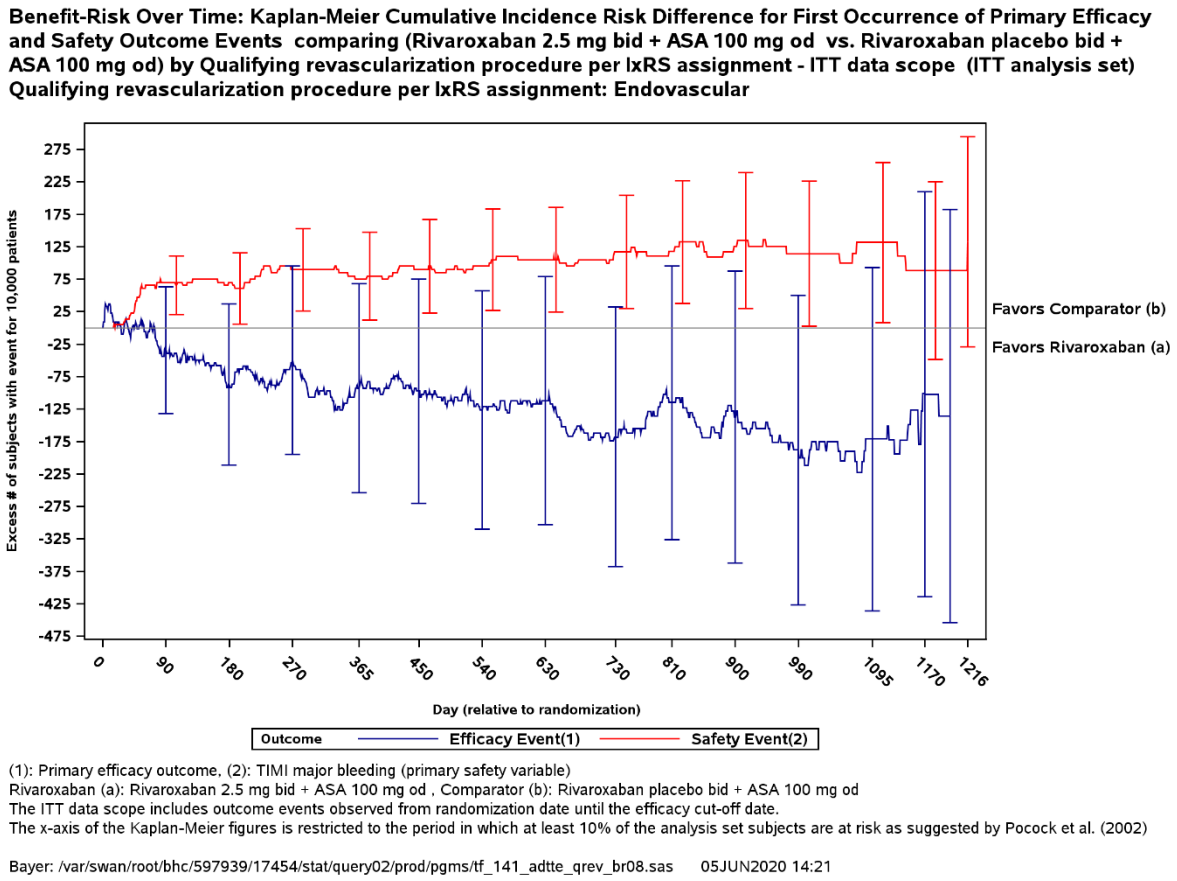


(1): Primary efficacy outcome, (2): TIMI major bleeding (primary safety variable)
Rivaroxaban (a): Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od , Comparator (b): Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od
The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until the efficacy cut-off date.
The x-axis of the Kaplan-Meier figures is restricted to the period in which at least 10% of the analysis set subjects are at risk as suggested by Pocock et al. (2002)

Bayer: /var/swan/root/bhc/597939/17454/stat/query02/prod/pgms/tf_141_adtte_qrev_br08.sas　05JUN2020 14:21

Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.3.8.2/4

図 2.5.6-9 血管内血行再建術併合層におけるベネフィット-リスクの経時的推移：リバーロキサバン群とプラセボ群での有効性主要評価項目及び安全性主要評価項目の初回発現率（試験 17454、全体集団、ITT 解析、ECOD まで）



Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.3.8.2/4

治療必要数（number needed to treat：NNT）又は害必要数（number needed to harm：NNH）のベネフィット・リスク評価は、医師が治療指針を決定するうえで有用な情報になる。解析の詳細については、5.3.5.1.1 PH-40164/Section 11.2 を参照のこと。

2.5.6.4.1.5 致死的又は不可逆的転帰となるおそれがある有効性及び安全性イベントについての比較

有効性及び安全性イベント（TIMI 分類「大出血」）のうち、致死的又は不可逆的転帰となるおそれがある事象の発現について評価した。発現リスクが低減されるべき、不可逆的な有効性イベントを心血管死（非出血性）、MI、虚血性脳卒中、ALI 及び血管系の原因による大切断イベントの複合エンドポイント、引き起こされる安全性イベントを TIMI 分類の「致死的出血」及び「頭蓋内出血」と、それぞれ定義した。この対比較（pairwise comparison）は、ベネフィット・リスク（B/R）統計解析報告書（5.3.5.1.7 PH-41494/Section 7.3.1）に記載されており、主要解析（2.5.6.4.1.1）で示された良好なベネフィット・リスクバランスを裏付けるために実施した。ITT 解析では、リバーロキサバン群はプラセボ群と比較して、不可逆的有効性イベントが 124 人（10,000 人年あたり）少なくなるが、「致死的出血」及び「頭蓋内出血」（虚血性脳

卒中の出血転化を除く）の安全性イベントが 13 人超過することが明らかになっている（5.3.5.1.7 PH-41494/Table 14.1.2/1）。On-treatment 解析（SAF）については、リバーロキサバン群はプラセボ群と比較して有効性イベントが 183 人少なく、安全性イベントが 1 人少なかった（5.3.5.1.7 PH-41494/Table 14.2.2/1）。

治療効果の経時的推移については、On-treatment 解析（5.3.5.1.7 PH-41494/Figure 14.2.2/6）と ITT 解析（5.3.5.1.7 PH-41494/Figure 14.1.2/6）における Kaplan-Meier 曲線の結果はおおむね一致しており、主要解析を支持するものであった。リバーロキサバン群におけるプラセボ群と比較した有効性イベントの減少は、主要解析と同程度であったことから、ASA に上乗せ投与した場合のリバーロキサバンのプラセボに対する長期累積ベネフィットは累積リスクを上回ることが示唆された。

致死的及び不可逆的転帰となるおそれがあるイベントの評価において、心血管死（非出血性）、MI、虚血性脳卒中、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を有効性イベント、ISTH 分類の「致死的出血」及び「重要な臓器出血」を安全性イベントとしてそれぞれ定義した。この比較の結果は、ITT 解析（5.3.5.1.7 PH-41494/Figure 14.1.3/6）と On-treatment 解析（5.3.5.1.7 PH-41494/Figure 14.2.3/6）のいずれにおいて、安全性イベントとして TIMI 分類の出血事象を定義した場合と同様であった。TIMI 又は ISTH 分類による安全性イベントの比較の詳細については、B/R 統計解析報告書を参照のこと（5.3.5.1.7 PH-41494/Section 11.2）。

2.5.6.4.1.6 有効性副次評価項目と安全性主要評価項目の対比較

更に、有効性副次評価項目〔MI、虚血性脳卒中、全死亡（非出血性）、ALI 及び血管系の原因による大切断〕と安全性主要評価項目の対比較を行い、主要解析の結果を確認した。治療効果の経時的推移については、On-treatment 解析（5.3.5.1.7 PH-41494/Figure 14.7.1/5）と ITT 解析（5.3.5.1.7 PH-41494/Figure 14.6.1/5）における Kaplan-Meier 曲線の結果はおおむね一致しており、主要解析を支持するものであった。

ALI を含まない有効性副次評価項目〔すなわち、MI、虚血性脳卒中、全死亡（非出血）及び血管系の原因による大切断〕と TIMI 分類の「致死的出血」及び「頭蓋内出血」の対比較において、累積リスクの Kaplan-Meier 推定値から、リバーロキサバンの長期治療効果は全体的に大きくはなかった（5.3.5.1.7 PH-41494/Figure 14.6.2/5、14.7.2/5）。対比較の詳細については、B/R 統計解析報告書を参照のこと（5.3.5.1.7 PH-41494/Section 11.3）。

2.5.6.4.2 まとめと結論

リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回と ASA 100mg 1 日 1 回の併用により、フィブリン形成に影響する活性化第Ｘa 因子の阻害と、血小板の活性化につながるトロンボキサン産生の ASA による阻害の両方が期待できる。

試験 17454 は、ガイドラインが推奨する PAD に対する二次予防療法を受け、症候性 PAD による下肢血行再建術施行後間もない患者を対象とした大規模無作為化比較試験である。リバーロキサバンと ASA の併用療法は、有効性主要評価項目の発現を効果的に抑制した。

ASA 100mg 1 日 1 回の単剤療法と比較して、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回と ASA 100mg 1 日 1 回の併用療法は、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を有意に低減し〔HR：0.85、95%CI：0.76～0.96、p＝0.0043（片側 Log-rank 検定）〕、無作為割付け後 3 年時点において、プラセボ群に対して 2.6%の絶対リスク減少をもたらした。プラセボ群と比較したリバーロキサバン群の治療効果は一貫した経時的推移を示した。

ALI は、有効性主要評価項目の発現割合への寄与が最も大きかった事象であり、プラセボ群に対するリバーロキサバン群の最も顕著な発現リスクの低減が認められた（HR：0.67、95%CI：0.55～0.82）。治療効果は、心血管死（HR：1.14、95%CI：0.93～1.40）を除いて、有効性主要評価項目の他の構成要素である MI（HR：0.88、95%CI：0.70～1.12）、虚血性脳卒中（HR：0.87、95%CI：0.63～1.19）、及び血管系の原因による大切断（HR：0.89、95%CI：0.68～1.16）において一貫していた。心血管死に関する結果は想定外であり、非致死的なアテローム血栓性の構成要素でみられたリスクの減少と一致しなかった。On-treatment 解析においては、心血管死を含む有効性主要評価項目のすべての構成要素の発現リスクがリバーロキサバン群で数値的に減少した。

有効性の主解析における結果を裏付けるものとして、閉手順で、事前に規定された 7 つの有効性副次評価項目のうち、再発性肢虚血のために必要となった、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及び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を含む最初の 5 つの項目において、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群の方が統計学的に有意に優れていた。

更に、有効性主要評価項目に関する感度解析及び探索的解析は、全体の結果と一致していた。注目すべきことに、global rank 法及び unmatched win ratio 法による有効性主要評価項目の解析は有効性主解析の結果を裏付けた。

試験組入れの根拠とした血行再建術別（IxRS による層別）を含む、人口統計学的特性及びベースライン特性に基づく事前規定の部分集団における有効性主要評価項目及び副次評価項目の治療効果の点推定値は、全体集団の治療効果とおおむね一致していた。

有効性主要評価項目及び構成要素、並びに全死亡に関して、On-treatment 解析において ITT 解析よりもリバーロキサバン群でプラセボ群と比較して成績が良好であったことについて、よりよく理解するため、事後解析を実施した。更に、外科的血行再建術と血管内血行再建術の層間において、心血管死及び有効性副次評価項目の 1 つである全死亡の不均一性が示唆されたため、様々な事後解析で考察した。事前に規定した解析及び事後解析のいずれにおいても、治験薬の最終投与後にリバーロキサバン群でプラセボ群よりも多く認められた死亡について生物学的に妥当な説明を得ることができなかった。また、抗血小板薬へのリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回の上乗せ効果を検討した他のすべての大規模無作為化比較試験結果を踏まえても、本試験でみられたこの所見を裏付ける外部エビデンスはない。

安全性主要評価項目である TIMI 分類の「大出血」に関し、リバーロキサバン群で 1.43 倍のリスク増加がみられた。これは、TIMI 分類の「大出血」のカテゴリーのうち、主として「臨床的に明らかな出血の徴候」（5g/dL 以上のヘモグロビン値の低下又は 15%以上のヘマトクリット値の低下）の発現が多かったためであり、最もよくみられた部位は消化管であった。プラセボ群と比較して「致死的出血」及び「頭蓋内出血」は増加しなかった。本試験において新たな副作用は認められなかった。

有効性主要評価項目と安全性主要評価項目を対比させると、有効性主要評価項目の発現率（10,000 人あたり）が、リバーロキサバン群の方がプラセボ群よりも 120 人少なく、TIMI 分類の「大出血」がリバーロキサバン群でプラセボ群よりも 40 人超過し、総合的なベネフィットとリスクのバランスは、リバーロキサバン群の方が優れていた（ITT 解析）。この所見は、On-treatment 解析の結果ともおおむね一致しており、On-treatment 解析では、10,000 人年あたり 181 人の有効性主要評価項目の発現が抑制され、 TIMI 分類の「大出血」は 29 人多く引き起こされた。層別（外科的血行再建術層及び血管内血行再建術併合層）の評価においても、リバーロキサバン群で有効性主要評価項目の減少は安全性主要評価項目の超過を上回っており、リバーロキサバン群の方がプラセボ群よりもベネフィット・リスクバランスは良好であった。

全般的に、症候性 PAD による下肢血行再建術施行後間もない患者において、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に関し、リバーロキサバン群におけるプラセボ群と比較した良好な結果〔HR：0.85、95%CI：0.76～0.96、p＝0.0043（片側 Log-rank 検定）〕は、主に MALE の低減によってもたらされた。全死亡（主に心血管死）の約 2/3 は治験薬最終投与後に発現した。これらのほとんどは治験薬最終投与後 30 日を超えてから発現したため、リバーロキサバンと ASA の併用療法との因果関係はおそらくないと考えられた。

リバーロキサバン群では治験薬最終投与後の心血管死が多くみられたにもかかわらず、有効性主要評価項目の他の構成要素、特に ALI に良好な影響がみられ、総合的なベネフィット・リスクバランスは良好であった。

試験 17454 から得られた主な好ましい効果と好ましくない影響を表 2.5.6-3 にまとめた。

2.5.6.4.2.1 結論

試験 17454 は、症候性 PAD による下肢血行再建術施行後間もない患者に対して、異なる機序の抗凝固薬と抗血栓薬による併用療法（二重経路抗血栓療法）を、再建術施行後 10 日以内に治療を開始した場合の効果を検討し、初めて成功したアウトカム試験である。

試験 17454 において、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回と ASA 100mg 1 日 1 回の併用療法は、ASA 単剤療法と比較して、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有効性主要評価項目の複合エンドポイントの相対リスクを 15%、有意に低減した。この良好な結果は、主に MALE の相対リスクが 26%低下したことによってもたらされた。有効性主要評価項目におけるリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回投与の治療効果は、外科的血行再建術後及び血管内血行再建術施行後のいずれの被験者においても確認された。

有効性の主解析を裏付けるものとして、事前に規定された 7 つの有効性副次評価項目のうち、再発性肢虚血のために必要となった、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及び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を含む最初の 5 つの項目において、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群の方が有意に優れていた。

更に、試験 17454 は、血行再建術後に DAPT を必要とする患者に対し、短期間のクロピドグレル投与へのリバーロキサバンの上乗せ投与が効果的かつ安全であることを示した。

有効性主要評価項目の複合エンドポイントの他のすべての構成要素について示された低減効果とは異なり、心血管死の数値的増加がリバーロキサバン群で観察された。これらの知見は、試験、試験 13194（ATLAS ACS2-TIMI 51）、試験 15786（COMPASS）及び試験 16302（COMMANDER HF）で評価された類似の対象集団でみられた結果と一致しない。試験 17454 では、この影響は治験薬投与中（On-treatment 期間）の患者でもはっきりとはしないが、治験薬投与中止後（特に 1 ヵ月以上経過後）の死亡率が高く、投与群間で均等に分布していなかった。層別の心血管死の解析では、治療効果に関して一貫性のない結果が示された。これらの所見に対し、生物学的に妥当な説明を見いだせなかった。したがって、この影響はリバーロキサバンによる治療とは無関係であり、偶発的である可能性が考えられる。

安全性主要評価項目である TIMI 分類の「大出血」は、リバーロキサバン群で 1.43 倍の数値的な増加がみられたが、これは、主として「臨床的に明らかな出血の徴候」（5g/dL 以上のヘモグロビン値の低下又は 15%以上のヘマトクリット値の低下）によるものであり、「致死的出血」及び「頭蓋内出血」によるものではなかった。本試験において新たな副作用は認められず、リバーロキサバンのよく確立された安全性プロファイルは変わらなかった。

有効性主要評価項目と安全性主要評価項目を比較すると、総合的なベネフィット・リスクバランスは、リバーロキサバン群の方がプラセボ群よりも優れていた。この所見は、ITT 解析と On-treatment 解析の間でおおむね一致している。

血行再建術の主な目的は患肢温存であるが、しかしながら、インターベンションが成功した後でも、ALI 及び大切断のリスクは依然として高い。試験 17454 の結果から、血行再建術後早期に ASA にリバーロキサバンを上乗せした治療を開始すると、ASA 単剤療法と比較して主要なアテローム血栓性イベントの発現リスクを長期にわたって低減することができ、特に肢の転帰が大幅に改善することが示された。

症候性 PAD による下肢の血行再建術施行後間もない患者に対するリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回の ASA への上乗せ投与療のベネフィット・リスクプロファイルは良好であると考える。

表 2.5.6-3 症候性 PAD による下肢血行再建術直後の成人患者におけるアテローム硬化性イベントの予防に対するリバーロキサバンの効果/影響（試験 17454）

効果/影響 簡単な説明		プラセボ群	リバーロキサバン群	エビデンスの強さ(+)/不確実性（−）	引用元
好ましい効果					
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** ECOD までに発現した被験者（ITT）	発現例数 n/N n/100 人年 (95%CI)	584/3,278 8.01 (7.37～8.69)	508/3,286 6.81 (6.23～7.43)	（+）症候性 PAD による下肢血行再建術施行後間もない PAD 患者における有効性主要評価項目の複合エンドポイントの発現リスクに関し、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回はリバーロキサバンのプラセボ 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回と比較して有意に低減した。 （+）有効性主要評価項目の 5 つの構成要素のうち 4 つで一貫した低下がみられた。HR(95%CI)は MI で 0.88(0.70～1.12)、虚血性脳卒中で 0.87(0.63～1.19)、血管系の原因による大切断で 0.89(0.68～1.16)であった。また、ALI における HR(95%CI)は 0.67(0.55～0.82)であった。 （−）心血管死における HR(95%CI)は 1.14(0.93～1.40)であった。治験薬の最終投与後に発現した事象により数値的に増加した。当該試験外からの裏付けデータはなかった。 （+）On-treatment 解析では、心血管死を含む有効性主要評価項目の複合エンドポイントのすべての構成要素において、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群で良好な結果を示した。 （+）人口統計学的特性及びベースライン特性などの事前に規定した部分集団において、全体集団とおおむね一貫した治療効果（HR の点推定値）が認められた （−）各層における有効性主要評価項目におけるリバーロキサバン群の治療効果について、外科的血行再建術層（HR：0.79）及び血管内血行再建術	5.3.5.1.1 PH-40164/ Section 9.2.1
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** 無作為割付けから ECOD まで（ITT）	HR（95%CI） 層別 Log-rank 検定の p 値	1 (対照群)	0.85（0.76～0.96） p＝0.0043(片側) p＝0.0085(両側)		
有効性副次評価項目： **MI、虚血性脳卒中、CHD 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** 無作為割付けから ECOD まで（ITT）	HR（95%CI） 層別 Log-rank 検定の p 値	1 (対照群)	0.80（0.71～0.91） p＝0.0004(片側) p＝0.0008(両側)		5.3.5.1.1 PH40164/ Section 9.2.2.1.1
有効性副次評価項目： **再発性肢虚血のために必要となった、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** 無作為割付けから ECOD まで（ITT）	HR（95%CI） 層別 Log-rank 検定の p 値	1 (対照群)	0.88（0.79～0.99） p＝0.0140(片側) p＝0.0280(両側)		5.3.5.1.1 PH-40164/ Section 9.2.2.1.2
有効性副次評価項目： **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** 無作為割付けから ECOD まで（ITT）	HR（95%CI） 層別 Log-rank 検定の p 値	1 (対照群)	0.72（0.62～0.85） p＜0.0001(片側) p＜0.0001(両側)		5.3.5.1.1 PH-40164/ Section 9.2.2.1.3

効果/影響 簡単な説明		**プラセボ群**	**リバーロキサバン群**	**エビデンスの強さ(+)/不確実性 (−)**	**引用元**
好ましい効果					
				でクロピドグレル使用ありの層 (HR:0.86) と比較して、血管内血行再建術でクロピドグレルなしの層(HR:0.98)は数値的に小さかった。	
副次有効性副次評価項目： **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** 無作為割付けから ECOD まで (ITT)	HR (95%CI) 層別 Log-rank 検定の p 値	1 (対照群)	0.89 (0.79～0.99) p＝0.0145(片側) p＝0.0289(両側)	(−) 有効性主要評価項目の構成要素である心血管死に関して、層間で一貫性のない結果が得られた。 (+) 閉手順で、事前に規定された 7 つの有効性副次評価項目のうち、再発性肢虚血のために必要となった、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 (HR：0.88、95% CI：0.79～0.99)を含む最初の 5 つの項目において、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群の方が有意に優れていた。閉手順の 6 番目の項目である全死亡は統計学的に有意な結果ではなかった(HR：1.08、95%CI：0.92～1.27)。最後の副次評価項目である症候性 VTE については、HR：0.61(95%CI：0.37～1.00)であったが、VTE の前に閉手順で評価された全死亡において統計学的有意性が達成されなかったため、VTE の発現リスク低下に関する統計学的有意性は主張できなかった。 (−) eGFR が 15mL/min/1.73m^2 未満の被験者は治験の組入れから除外したため、当該集団のエビデンスはない。	5.3.5.1.1 PH40164/ Section 9.2.2.1.4
有効性副次評価項目： **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** 無作為割付けから ECOD まで (ITT)	HR (95%CI) 層別 Log-rank 検定の p 値	1 (対照群)	0.86 (0.76～0.96) p＝0.0051(片側) p＝0.0103(両側)		5.3.5.1.1 PH40164/ Section 9.2.2.1.5
有効性副次評価項目： **全死亡** ECOD までに発現した被験者 (ITT)	発現例数 n/N n/100 人年 (95%CI)	297/3,278 3.68 (3.27～4.12)	321/3,286 3.98 (3.56～4.44)		5.3.5.1.1 PH-40164/ Section 9.2.2.1.6
有効性副次評価項目： **全死亡** 無作為割付けから ECOD まで (ITT)	HR (95%CI) 層別 Log-rank 検定の p 値	1 (対照群)	1.08 (0.92～1.27) p＝0.8322(片側) p＝0.3356(両側)		
有効性副次評価項目： **VTE** 無作為割付けから ECOD まで (ITT)	HR (95%CI) 層別 Log-rank 検定の p 値	1 (対照群)	0.61 (0.37～1.00) p＝0.0235(片側) p＝0.0469(両側)		5.3.5.1.1 PH-40164/ Section 9.2.2.1.7

効果/影響 簡単な説明		プラセボ群	リバーロキサバン群	エビデンスの強さ(+)/不確実性 (−)	引用元
好ましくない影響					
安全性主要評価項目： **TIMI 分類の「大出血」** 発現被験者 (SAF、On-treatment)	発現例数 n/N n/100 人年 (95%CI)	44/3,248 0.67 (0.48～0.90)	62/3,256 0.96 (0.73～1.23)	(+) 新たな安全性シグナルは検出されなかった。 (+) リバーロキサバンの 治験薬投与期間の中央値は 782.0 日であった。 (+) SAF 集団における安全性主要評価項目である TIMI 分類の「大出血」の HR(95%CI)は 1.43(0.97～2.10)であった (+) 「致死的出血」、「頭蓋内出血」及び「CABG 関連の大出血」の発現割合は少なく、投与群間で均衡していた。 (+) 大出血事象の大多数は、「致死的出血」、「頭蓋内出血」以外の「臨床的に明らかな出血の徴候」(ヘモグロビン値が 5g/dL 以上低下、又はヘマトクリット値が 15%以上低下) であり、プラセボ群に対するリバーロキサバン群の HR は 1.94〔95%CI：1.18～3.17、p＝0.0076 (両側)〕であった。 (+) 再手術を必要とする出血の発現割合、すなわち血行再建術施行後早期に発現した出血をコントロールするための予定外の処置 (take back procedure) の施行割合は低く、両群で同程度であった (HR：1.08、95%CI：0.64～1.83) 。全体として、6,504 例中 104 例(1.6%)で TIMI 分類の「大出血」が 1 回発現したが、2 回発現したのは 6,504 例中 2 例(いずれもリバーロキサバン群)のみであった。 (+) (血管内血行再建術層内の)部分集団間の結果は大きく異ならなかった。	5.3.5.1.1 PH-40164/ Section 10.6.1.1 10.6.3.1 10.6.4.8 10.6.4.9
安全性主要評価項目： **TIMI 分類の「大出血」** 無作為割付けから初回発現まで (SAF、On-treatment)	HR (95%CI) 層別 Log-rank 検定の p 値	1 (対照群)	1.43 (0.97～2.10) p＝0.0695		
安全性主要評価項目の構成要素： **TIMI 分類の「致死的出血(CABG 又は非 CABG)」** 発現被験者 (SAF、On-treatment)	発現例数 n/N n/100 人年 (95%CI)	6/3,248 (0.2%) (すべて非 CABG) 0.09 (0.03～0.20)	6/3,256 (0.2%) (すべて非 CABG) 0.09 (0.03～0.20)		
安全性主要評価項目の構成要素： **TIMI 分類の「致死的出血(CABG 又は非 CABG)」** 無作為割付けから初回発現まで (SAF、On-treatment)	HR (95%CI) 層別 Log-rank 検定の p 値	1 (対照群)	1.02 (0.33-3.15) p＝0.9773		
安全性主要評価項目の構成要素： **TIMI 分類の「頭蓋内出血(CABG 又は非 CABG)」** 発現被験者 (SAF、On-treatment)	発現例数 n/N n/100 人年 (95%CI)	17/3,248 (0.5%) (すべて非 CABG) 0.26 (0.15～0.41)	13/3,256 (0.4%) (すべて非 CABG) 0.20 (0.11～0.34)		
安全性主要評価項目の構成要素： **TIMI 分類の「頭蓋内出血(CABG 又は非 CABG)」** 無作為割付けから初回発現まで (SAF、On-treatment)	HR (95%CI) 層別 Log-rank 検定の p 値	1 (対照群)	0.78 (0.38～1.61) p＝0.5020		
安全性主要評価項目の構成要素： **TIMI 分類の「CABG に関連しない大出血」** 発現被験者 (SAF、On-treatment)	発現例数 n/N n/100 人年 (95%CI)	43/3,248 (1.3%) 0.65 (0.47～0.88)	62/3,256 (1.9%) 0.96 (0.73～1.23)		

効果/影響 簡単な説明		プラセボ群	リバーロキサバン群	エビデンスの強さ(+)/不確実性 (−)	引用元
好ましくない影響					
安全性主要評価項目の構成要素： **TIMI 分類の「CABG に関連しない大出血」** 無作為割付けから初回発現まで (SAF、On-treatment)	HR (95%CI) 層別 Log-rank 検定の p 値	1 (対照群)	1.46 (0.99～2.16) p＝0.0546	(−) ISTH 分類の「重大な出血」はリバーロキサバン群で有意に増加した〔HR：1.42(95%CI：1.10～1.84)、p＝0.0068)〕。 (+) ISTH 分類の「重大な出血」は主に「非致死的で重要でない臓器出血」 (2g/dL 以上のヘモグロビン値の低下又は 6%以上のヘマトクリット値の低下、2 単位以上の輸血)、 BARC 分類の「Type 3b 以上の出血」は主に「Type 3 の出血」であった。 (−) 出血事象の発現割合は、臨床試験外の選別されておらず、管理されていない集団では異なる可能性がある。	
安全性主要評価項目の構成要素： **TIMI 分類の「CABG に関連する大出血」** 発現被験者 (SAF、On-treatment)	発現例数 n/N n/100 人年 (95%CI)	1/3,248 (＜0.1%) 0.02 (0.00～0.08)	0/3,256 0 (0.00～0.06) (層別 Log-rank 検定の p 値の表示なし)		
安全性副次評価項目： **ISTH 分類の「重大な出血」** 発現被験者 (SAF、On-treatment)	発現例数 n/N n/100 人年 (95%CI)	100/3,248 (3.1%) 1.53 (1.24～1.86)	140/3,256 (4.3%) 2.18 (1.84～2.58)		5.3.5.1.1 PH-40164/ Section 10.6.2.1
安全性副次評価項目： **ISTH 分類の「重大な出血」** 無作為割付けから初回発現まで (SAF、On-treatment)	HR (95%CI) 層別 Log-rank 検定の p 値	1 (対照群)	1.42 (1.10～1.84) p＝0.0068		
安全性副次評価項目： **BARC 分類の「Type 3b 以上の出血」** 発現被験者 (SAF、On-treatment)	発現例数 n/N n/100 人年 (95%CI)	73/3,248(2.2%) 1.11 (0.87～1.40)	93/3,256 (2.9%) 1.45 (1.17-1.77)		5.3.5.1.1 PH-40164/ Section 10.6.2.2
安全性副次評価項目： **BARC 分類の「Type 3b 以上の出血」** 無作為割付けから初回発現まで (SAF、On-treatment)	HR (95%CI) 層別 Log-rank 検定の p 値	1 (対照群)	1.29 (0.95～1.76) p＝0.0979		

有効性カットオフ日＝2019/9/8

略語: ALI＝急性肢虚血、ASA＝アセチルサリチル酸、CHD＝冠動脈性心疾患、CI＝信頼区間、ECOD＝有効性のカットオフ日、HR＝ハザード比、ITT = intent-to-treat、MI = 心筋梗塞、N＝全被験者数、n (%)＝初回イベントを発現した被験者数及び割合、n/100 患者・年＝イベントを発現した被験者数を累積リスク時間で除した比、PAD＝末梢動脈疾患

2.5.6.5　補遺

該当なし

2.5.7 参考文献

1) 日本循環器学会ほか合同研究班（班長：宮田哲郎）、末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン（2015 年改訂版）

2) Rutherford RB et al., J Vasc Surg 1997:26:517-538

3) Fowkes FG et al., Lancet 2013:382:1329-1340

4) Song P et al., Lancet Glob Health 2019:7:e1020-e1030

5) Allison MA et al., Am J Prev Med 2007:32:328-333

6) Usui T et al., J Atheroscler Thromb 2011:18:705-712

7) Ohnishi H et al., J Atheroscler Thromb 2010:17:751-758

8) Fujiwara T et al., Atherosclerosis 2004:177:83-88

9) Bhatt DL et al., JAMA 2006:295:180-189

10) Yamazaki T et al., Circ J 2007:71:995-1003

11) Norgen L et al., J Vasc Surg 2007:45:S5-S67

12) 小山英則、日内会誌 2008:97:271-276

13) Schindewolf M et al., Angiology 2020:71:773-790

14) Korabathina R et al., Circulation 2013:128:115-121

15) de Donato G et al., Ann Surg 2006:244:185-193

16) Goodney PP et al., Ann Vasc Surg 2010:24:57-68

17) Reinecke H et al., Eur Heart J 2015:36:932-938

18) Moxey PW et al., Br J Surg 2011:98:1373-1382

19) Vogel TR et al., J Vasc Surg 2011:54:109-115

20) Rymer JA et al., J Am Coll Cardiol 2020:75:704-706

21) Hess CN et al., Circulation 2019:140:556-565

22) Jones WS et al., Am Heart J 2013:165:809-815

23) Conte MS et al., Eur J Vasc Endovasc Surg 2019:58:S1-S109

24) Iida O et al., J Endovasc Ther 2020:27:739-748

25) Aboyans V et al., Eur Heart J 2018:39:763-816

26) Alonso-Coello P et al., Chest 2012:141:e669S-690S

27) Gerhard-Herman MD et al., J Am Coll Cardiol 2017:69:1465-1508

28) Capell WH et al., American Heart Journal 2018:199:83-91

29) Amer MR et al., Vascular and Endovascular Surgery 2019:53:325-336

30) Belch JJ et al., J Vasc Surg 2010:52:825-833

31) Dutch Bypass Oral anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group, Lancet 2000:355:346-351

32) Davie EW et al., Science 1964:145:1310-1312

33) Perzborn E et al., Nat Rev Drug Discov 2011:10:61-75

34) Esmon CT, Thromb Haemost 2014:111:625-633

35) Flierl U et al., Pharmacol Res 2013:74:49-55

36) Honda Y et al., Thromb Res 2016:141:17-21

37) Ringwala SM et al., J Thromb Thrombolysis 2012:34:291-296

38) Wan H et al., Blood Coagul Fibrinolysis 2016:27:882-885

39) Anand SS et al., Lancet 2018:391:219-229

40) Antithrombotic Trialists' Collaboration, Br Med J 2002:324:71-86

41) Abtan J et al., Clin Cardiol 2017:40:710-718

42) Bhatt DL et al., JAMA 2010:304:1350-1357

43) Bhatt DL et al., Circulation. 2020:141:1841-1854

44) Björck M et al., Eur J Vasc Endovasc Surg 2020:59:173-218

45) Knowles M et al., Critical Limb Ischemia, Springer 2017:1-7

46) Jaff MR et al., Vascular Medicine 2015:20:465-478

47) Jones WS et al., Circulation 2017:135:241-250

48) Bradbury AW et al., J Vasc Surg 2010:51:5S-17S

49) Meecham L et al., Eur J Vasc Endovasc Surg 2018:55:666-671

50) Fleisher LA et al., J Am Coll Cardiol 2014:64:e77-137

51) Abola MT et al., Atherosclerosis 2012:221:527-535

52) Jones WS et al., Am Heart J 2013:165:809-815

53) Kristensen SD et al., Eur Heart J 2014:35:2383-2431

54) Bonaca MP et al., J Am Coll Cardiol 2018:71:2316-2318

55) Hess CN et al., J Am Coll Cardiol 2018:72:999-1011

56) Stern JR et al., Ann Vasc Surg 2017:42:322-327

57) Thorud JC et al., J Foot Ankle Surg 2016:55:591-599

58) Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group, J Vasc Surg 2015:61:2S-41S

59) Bedenis R et al., Cochrane Database Syst Rev 2015:2:CD000535

60) Tepe G et al., Eur Radiol 2012:22:1998-2006

61) Minar E et al., Circulation 1995:91:2167-2173

62) Li H et al., Ann Vasc Surg 2013:27:627-633
63) Katsanos K et al., PLoS One 2015:10:e0135692
64) Sobel M et al., Chest 2008:133:815S-843S
65) Guyatt GH et al., Chest 2012:141:7S-47S
66) WAVE Investigators, Am Heart J 2006:151:1-9
67) Anand S et al., N Engl J Med 2007:357:217-227
68) Moll F et al., J Endovasc Ther 2018:25:158-168
69) Bonaca MP et al., N Engl J Med 2020:382:1994-2004
70) Obara H et al., Ann Vasc Dis 2018:11:443-448
71) Bonaca MP et al., N Engl J Med 2015:372:1791-1800
72) Hiatt WR et al., N Engl J Med 2017:376:32-40
73) Roe MT et al., N Engl J Med 2012:367:1297-1309
74) Ayabe K et al., J Am Heart Assoc 2016:5:1-4
75) Ford I, Ther Adv Drug Saf 2015:6:141-150
76) Sundstrom J et al., Circulation 2017:136:1183-1192
77) Daskalopoulou SS et al., Eur Heart J 2008:29:2083-2091
78) Rivera-Caravaca JM et al., Thromb Haemost 2017:117:1448-1454
79) Steg PG et al., JAMA 2007:297:1197-1206
80) Kochar A et al., Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2020:13:832-842
81) Arruda-Olson AM et al., Vasc Med 2018:23:23-31
82) Agarwal S et al., J Am Coll Cardiol 2016:67:1901-1913
83) Zannad F et al., N Engl J Med 2018:379:1332-1342
84) Mega JL et al., N Engl J Med 2012:366:9-19
85) Eikelboom JW et al., N Engl J Med 2017:377:1319-1330
86) Beasley BN et al., N Engl J Med 2011:364:1788-1790
87) Unger EF, N Engl J Med 2009:361:942-945