2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

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

なお、既承認製剤であるイグザレルト錠 10mg、並びに本承認申請における最終製剤（申請製剤）であるイグザレルト錠 2.5mg 及び臨床試験用製剤の生物学的同等性は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和 2 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号、別紙 1）、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和 2 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号、別紙 2）及び「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和 2 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号、別紙 3）に従い、溶出試験により確認した（2.3.P.2.2.2）。

2.7.2 臨床薬理試験の目次

略語一覧 2
2.7.2.1　背景及び概観..... 3
2.7.2.2　個々の試験結果の要約..... 3
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析..... 4
2.7.2.3.1　母集団薬物動態及び薬力学シミュレーション 4
2.7.2.3.1.1　日本人及び外国人 ACS 患者における曝露量及び薬力学パラメータの推定　(解析 CPMX50086) 4
2.7.2.4　特別な試験..... 7
2.7.2.5　付録..... 7
参考文献一覧 7

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ACS	acute coronary syndrome	急性冠症候群
ASA	acetylsalicylic acid	アセチルサリチル酸
ATLAS	Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to standard therapy in Subjects	―
AUC	area under the concentration vs. time curve from zero to infinity	投与 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{\tau,ss}$	AUC for the actual dosing interval at steady state	定常状態における投与間隔 τ あたりの AUC
CAD	coronary artery disease	冠動脈疾患
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
$C_{max,ss}$	C_{max} at steady state	定常状態における C_{max}
C_{trough}	observed trough concentration at the end of the dosing interval	トラフ濃度
$C_{trough,ss}$	C_{trough} at steady state	定常状態における C_{trough}
N	number	数
PAD	peripheral arterial disease	末梢動脈疾患
$PT_{max,ss}$	maximum prothrombin time at steady state	定常状態におけるプロトロンビン時間の最大値

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

本承認申請に関して、新たな臨床薬理試験は実施していない。

下肢血行再建術施行後の症候性末梢動脈疾患（PAD）患者を対象とした第Ⅲ相試験 17454 において、アセチルサリチル酸（ASA）100mg への上乗せ投与を検討するに際しては、2.5mg 1 日 2 回投与をリバーロキサバンの用法・用量とした。この用法・用量は、下肢 PAD と同じくアテローム動脈硬化性疾患の 1 つである発症後間もない急性冠症候群（ACS）患者を対象とした ATLAS プログラム〔国外第Ⅱ相試験（試験 11898、2.7.6.2）及び国際共同第Ⅲ相試験（試験 13194、2.7.6.3、日本も参加）〕の成績に基づいて選択された。本用法・用量は、下肢 PAD 患者を対象とした臨床試験に限らず、アテローム動脈硬化性疾患の患者を対象に、ASA 単剤療法又は ASA とチエノピリジン系抗血小板薬（クロピドグレル又はチクロピジン）の 2 剤併用療法にリバーロキサバンを上乗せ投与した ATLAS プログラムにおいても検討しているが、ASA 単剤療法にリバーロキサバンを上乗せした投与については冠動脈疾患（CAD）又は PAD 患者を対象とした臨床試験（試験 15786）においても検討している。なお、国外では ACS 患者及び安定した CAD 又は PAD 患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制に係る効能・効果について承認を取得し、使用されている。

これまでに CAD 及び PAD 患者における本薬の薬物動態を検討した成績はないことから、ACS 患者における薬物動態及び薬力学の国内外差を母集団薬物動態及び薬力学シミュレーションにより検討した。日本人及び外国人 ACS 患者における薬物動態及び薬力学のシミュレーションを行う際には、リバーロキサバン 2.5 及び 5mg 1 日 2 回投与の結果を含む日本人非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 3 試験（試験 11390、12024 及び 11866）並びに外国人 ACS 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（試験 11898）成績から得られた母集団薬物動態及び薬力学モデルを用いた[1, 2, 3, 4]。なお、日本人 ACS 患者を対象とした臨床試験成績に基づく母集団薬物動態及び薬力学モデルは存在しない。

本項には日本人 PAD 患者における用法・用量の設定の際に考慮した母集団薬物動態及び薬力学シミュレーションの結果のみを記す。

なお、これまでに実施した臨床薬理試験成績については、イグザレルト錠 10 及び 15mg の既承認効能・効果「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」承認時（2012 年 1 月）申請資料及び追加効能の「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」承認時（2015 年 9 月）申請資料の各 2.5.3 に記載したとおりである。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

該当なし。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 母集団薬物動態及び薬力学シミュレーション

2.7.2.3.1.1 日本人及び外国人 ACS 患者における曝露量及び薬力学パラメータの推定（解析 CPMX50086）

参照項目：5.3.3.5.1 PH-41924

本解析では、リバーロキサバン 2.5 及び 5mg 1 日 2 回投与の結果を含む日本人非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 3 試験（試験 11390、12024 及び 11866）から得られた母集団薬物動態並びに薬力学モデル[1, 2] 並びに外国人 ACS 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（試験 11898）から得られた母集団薬物動態及び薬力学モデル[3, 4] に基づくシミュレーションにより、日本人及び外国人 ACS 患者での定常状態における曝露量（$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$）並びに薬力学パラメータ（$PT_{max,ss}$）の推定を、それぞれ 1,000 例の患者を想定して行った。

なお、日本人 ACS 患者における曝露量及び薬力学パラメータの算出にあたっては、日本人 ACS 患者を対象とした臨床試験成績に基づく母集団薬物動態及び薬力学モデルは存在しないため、リバーロキサバン 2.5 及び 5mg 1 日 2 回投与の結果を含む日本人非弁膜症性心房細動患者を対象とした母集団薬物動態及び薬力学モデルを用いた。これまでに得られている外国人 ACS 患者を対象とした母集団薬物動態及び薬力学モデル（投与量：2.5、5、7.5 及び 10mg を 1 日 2 回並びに 5、10、15、20mg を 1 日 1 回）[3, 4] の結果に基づくと ACS 患者と非弁膜症性心房細動患者の薬物動態及び薬力学は同様であったこと、並びに国際共同第Ⅲ相試験 13194[5] における日本人 ACS 患者の被験者背景〔年齢、体重及び腎機能（クレアチニンクリアランス）〕の分布についても日本人非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 3 試験[1, 2] での分布と同様であったことから、日本人非弁膜症性心房細動患者の母集団薬物動態及び薬力学モデルを日本人 ACS 患者にも適用可能と考えられた。

国際共同第Ⅲ相試験 13194 における日本人 ACS 患者と国内第Ⅱ相試験 3 試験（試験 11390、12024 及び 11866）における日本人非弁膜症性心房細動患者の被験者背景の比較を表 2.7.2.3-1 に示す。

表 2.7.2.3-1 国際共同第Ⅲ相試験 13194 における日本人 ACS 患者と国内第Ⅱ相試験 3 試験（試験 11390、12024 及び 11866）における日本人非弁膜症性心房細動患者の被験者背景の比較〔中央値（範囲）〕（SAF）

被験者背景	日本人 ACS 患者（N＝397）	日本人非弁膜症性心房細動患者（N＝182）
年齢（歳）	63（37～85）	66（30-92）
体重（kg）	64.9（35～112）	68（45-103）
クレアチニンクリアランス(mL/min)	75.60（25.6～197.8）	75.75（29.0～175.8）

N: number

Source: 5.3.5.4.3 R-8673_add1/Output DSUB04B-J
参考文献 2/Table 10.2

日本人 ACS 患者 1,000 例の被験者背景については、日本人非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 3 試験のデータ[1, 2] に基づき発生させた。また、外国人 ACS 患者の被験者背景については、外国人 ACS 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験のデータ[3, 4] に基づき発生させた。

シミュレーションに基づく曝露量及び薬力学パラメータの推定値を表 2.7.2.3-2、この推定値に基づく民族差比較の箱ひげ図を図 2.7.2.3-1 及び図 2.7.2.3-2 に示す。

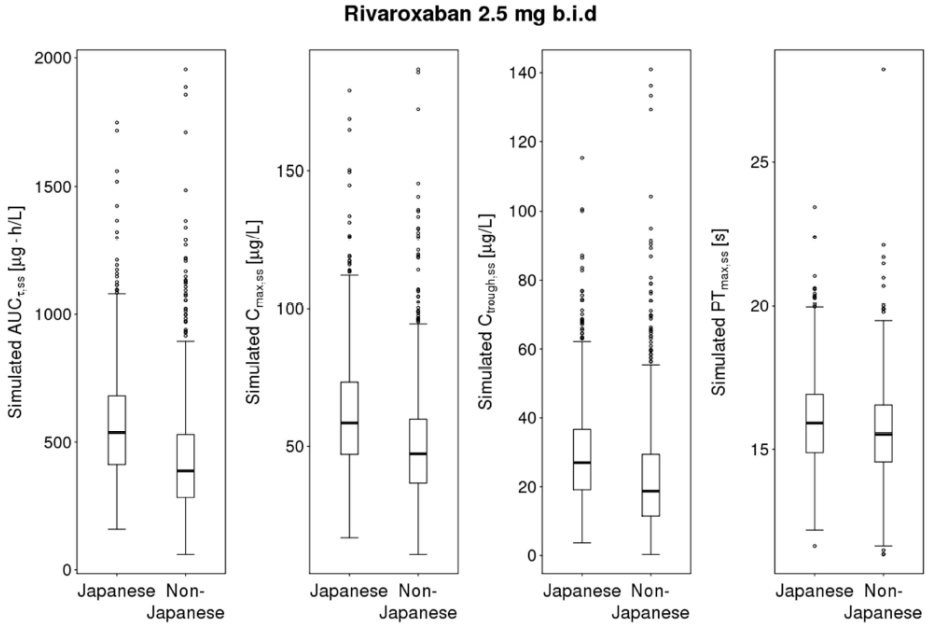
表 2.7.2.3-2　日本人及び外国人 ACS 患者を対象にリバーロキサバン 2.5 又は 5mg を 1 日 2 回投与したときの曝露量（$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$）並びに薬力学パラメータ（$PT_{max,ss}$）のシミュレーションに基づく推定値

	Japanese		Non-Japanese		GMR	Difference of Geo.Mean
	Geo.Mean /Geo.SD	Median (5^{th} - 95^{th} Perc)	Geo.Mean /Geo.SD	Median (5^{th} - 95^{th} Perc)		
Rivaroxaban 2.5 mg b.i.d						
$AUC_{\tau,ss}$ [μg·h/L]	534.05 / 1.42	536.88 (308.38 - 948.27)	389.31 / 1.42	387.70 (182.37 - 847.24)	1.37	144.74
$C_{max,ss}$ [μg/L]	58.93 / 1.39	58.60 (34.31 - 101.93)	47.07 / 1.39	47.30 (25.37 - 89.12)	1.25	11.85
$C_{trough,ss}$ [μg/L]	26.63 / 1.59	26.92 (12.53 - 55.67)	17.59 / 1.59	18.71 (4.33 - 53.98)	1.51	9.04
$PT_{max,ss}$ [s]	15.92 / 1.10	15.93 (13.55 - 18.89)	15.53 / 1.10	15.52 (13.20 - 18.39)	1.03	0.39
Rivaroxaban 5.0 mg b.i.d						
$AUC_{\tau,ss}$ [μg·h/L]	1068.10 / 1.42	1073.76 (616.75 - 1896.54)	662.36 / 1.42	659.62 (310.28 - 1441.47)	1.61	405.74
$C_{max,ss}$ [μg/L]	117.85 / 1.39	117.20 (68.61 - 203.85)	80.09 / 1.39	80.48 (43.16 - 151.63)	1.47	37.77
$C_{trough,ss}$ [μg/L]	53.25 / 1.59	53.84 (25.06 - 111.33)	29.92 / 1.59	31.84 (7.36 - 91.84)	1.78	23.33
$PT_{max,ss}$ [s]	18.38 / 1.14	18.20 (14.94 - 23.38)	16.65 / 1.14	16.52 (13.92 - 20.23)	1.10	1.73

GMR: Ratio of geometric mean. Geo.; geometric. Perc.: percentile.

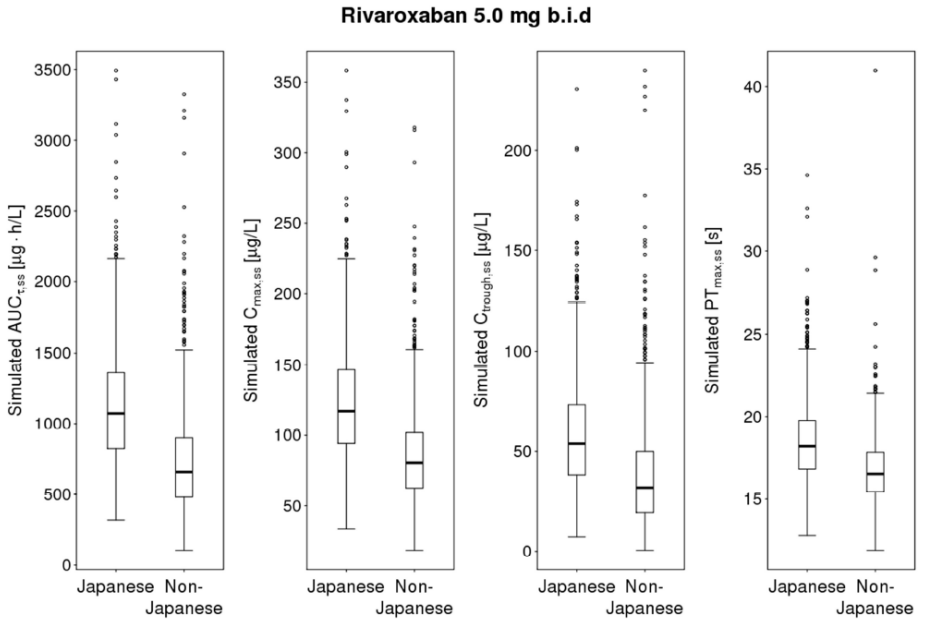
Source: 5.3.3.5.1 PH-41924/Table 6-1

図 2.7.2.3-1 リバーロキサバン 2.5mg を 1 日 2 回投与したときの曝露量（$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$）並びに薬力学パラメータ（$PT_{max,ss}$）のシミュレーションに基づく推定値における民族差比較（日本人と外国人 ACS 患者の比較）



Source: 5.3.3.5.1 PH-41924/Figure 6-1

図 2.7.2.3-2 日本人及び外国人 ACS 患者を対象にリバーロキサバン 5mg を 1 日 2 回投与したときの曝露量（$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$）並びに薬力学パラメータ（$PT_{max,ss}$）のシミュレーションに基づく推定値における民族差比較（日本人と外国人 ACS 患者の比較）



Source: 5.3.3.5.1 PH-41924/Figure 6-2

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

また、リバーロキサバン 5mg 1 日 2 回投与した場合の外国人 ACS 患者に対する日本人 ACS 患者における曝露量の比は、$AUC_{\tau,ss}$ で 1.61 倍、$C_{max,ss}$ で 1.47 倍及び $C_{trough,ss}$ で 1.78 倍であったが、各パラメータの個別値の分布は日本人と外国人で大きく重なっており、薬力学パラメータである $PT_{max,ss}$ の比は 1.10 倍、その差は 1.73 秒であった。したがって、リバーロキサバン 5mg 1 日 2 回投与においても、外国人 ACS 患者と比べて日本人 ACS 患者で高い曝露量が想定されたものの、薬力学の差は臨床的に問題となる差ではないことが示唆された。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 付録

該当なし。

参考文献一覧

1) Tanigawa T et al., Drug Metab Pharmacokinet 2013:28(1):59-70

2) 社内報告書 PH-35063：Exploratory population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of BAY 59-7939, an oral direct Factor Xa Inhibitor, in three Japanese Phase II studies Study No. 11866, 11390 and 12024. 2007

3) Xu XS et al., Br J Clin Pharmacol 2012:74(1):86-97

4) 社内報告書 R-8642：Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rivaroxaban in Subjects With Acute Coronary Syndrome From the ATLAS ACS TIMI 46 Trial. 2011

5) 社内報告書 A60452：A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Event-Driven Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Subjects With a Recent Acute Coronary Syndrome (Report of the analysis of subjects enrolled from China). 2012

2.7.3 臨床的有効性の目次

略語一覧 2
用語の定義一覧 4
2.7.3.1　背景及び概観 6
2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概要 6
2.7.3.1.2　試験 17454 の試験デザインの概要 7
2.7.3.1.3　有効性の評価項目 13
2.7.3.1.4　解析手法 14
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 19
2.7.3.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団 19
2.7.3.2.2　人口統計学的及びベースライン特性 20
2.7.3.2.3　投与状況 25
2.7.3.2.4　病歴及び手術歴 37
2.7.3.2.5　前治療薬及び併用薬 39
2.7.3.2.6　有効性の結果 43
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 110
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 110
2.7.3.4.1　用法・用量の設定根拠 110
2.7.3.4.2　日本人集団における用法・用量の妥当性 111
2.7.3.4.3　推奨用法・用量 113
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 114
2.7.3.6　結論 115
参考文献一覧 117

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ABI	Ankle-Brachial Index	足関節上腕血圧比
ACEI	Angiotensin-converting enzyme inhibitor	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
ACS	Acute coronary syndrome	急性冠症候群
ALI	Acute limb ischemia	急性肢虚血
ARB	Angiotensin receptor blocker	アンジオテンシン受容体拮抗薬
ASA	Acetylsalicylic acid	アセチルサリチル酸（アスピリン）
AUC	area under the concentration vs. time curve from zero to infinity	投与0時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{\tau,ss}$	AUC for the actual dosing interval at steady state	定常状態における投与間隔τあたりのAUC
CABG	Coronary artery bypass graft	冠動脈バイパス術
CAD	Coronary artery disease	冠動脈疾患
CI	Confidence interval	信頼区間
CL_{CR}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CLI	Critical limb ischemia	重症肢虚血
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
$C_{max,ss}$	C_{max} at steady state	定常状態におけるC_{max}
CRF/eCRF	Case report form/electronic CRF	症例報告書/電子症例報告書
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
C_{trough}	observed trough concentration at the end of the dosing interval	トラフ濃度
$C_{trough,ss}$	C_{trough} at steady state	定常状態におけるC_{trough}
CVD	Cerebrovascular disease	脳血管障害
DAPT	Dual antiplatelet therapy	抗血小板薬2剤併用療法
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
EC	Executive Committee	執行委員会
ECOD	Efficacy cut-off date	有効性の主解析のカットオフ日
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量

略語	英語名称	日本語名称
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire	EuroQoL 5次元質問票
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HR	Hazard ratio	ハザード比
ICAC	Independent Clinical/Central Adjudication Committee	独立中央判定委員会
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
ISC	International Steering Committee	国際運営委員会
ITT	Intention-to-treat	―
IxRS	Interactive web/voice response system	自動音声/Web応答システム
LCEAD	Last clinical event ascertainment date	最終臨床イベント確認日
LPLV	Last patient last visit	最後の被験者の最終来院日
MACE	Major adverse cardiac event	重大な心血管イベント
MALE	Major adverse limb event	重大な肢イベント
MI	Myocardial infarction	心筋梗塞
PAD	Peripheral artery disease	末梢動脈疾患
PCI	Percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
$PT_{max,ss}$	maximum prothrombin time at steady state	定常状態におけるプロトロンビン時間の最大値
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	Standard deviation	標準偏差
SPAF	Stroke prevention in atrial fibrillation	心房細動患者における脳卒中の発症抑制
TBI	Toe-Brachial Index	足趾上腕血圧比
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction	―
VTE	Venous thromboembolism (Venous thromboembolic event)	静脈血栓塞栓症
WIQ	Walking Impairment Questionnaire	歩行障害質問票

用語の定義一覧

試験 17454 における解析対象集団

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

試験 17454 における重要な日付及び来院日

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

試験 17454 の評価期間（Data scope）

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

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

試験 17454 への組入れの根拠とした血行再建術

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

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

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

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

本承認申請における、リバーロキサバンの申請効能・効果は「下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」である。

リバーロキサバンの有効性は、下肢血行再建術施行後の症候性末梢動脈疾患（PAD）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（VOYAGER 試験、以下、試験 17454）の結果に基づいて評価した。試験 17454 は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、重大な血栓性心血管イベントの発現リスクの低減におけるリバーロキサバンの有効性を検討した（表 2.7.3.1-1）。

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験

相/試験番号(試験名)/報告書番号/参照項目/資料区分	試験デザイン	対象	被験者数	用法・用量/投与期間
国際共同 第Ⅲ相試験/ 試験 17454 (VOYAGER 試験)/ PH-40164/ 5.3.5.1.1、 2.7.6.1/ 評価資料	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、イベント主導型	下肢血行再建術施行後の PAD	ITT 全被験者：6,564 例 リバーロキサバン群：3,286 例 プラセボ群：3,278 例 日本人被験者：459 例 リバーロキサバン群：230 例 プラセボ群：229 例 SAF 全被験者：6,504 例 リバーロキサバン群：3,256 例 プラセボ群：3,248 例 日本人被験者：458 例 リバーロキサバン群：229 例 プラセボ群：229 例	リバーロキサバン群： リバーロキサバン 2.5mg を 1 日 2 回経口投与 プラセボ群： リバーロキサバンのプラセボを 1 日 2 回経口投与 両群とも ASA 腸溶錠 100mg を 1 日 1 回経口投与 最長投与期間（SAF）： リバーロキサバン群：1450 日 プラセボ群：1499 日 平均投与期間（SAF）： リバーロキサバン群：730.7 日 プラセボ群：745.7 日

ITT：Intention-to-treat 解析対象集団、SAF: 安全性解析対象集団、ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.1/10, 14.1.5/1、5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.1/10

試験 17454 のほか、国際共同第Ⅲ相試験（COMPASS 試験、以下、試験 15786）においても PAD 患者を、冠動脈疾患（CAD）患者と共に対象として検討している。しかしながら、今回の承認申請は、下肢血行再建術施行後の血栓性イベントの発現リスクが高い PAD 患者に対するリバーロキサバンの使用に対する承認取得を目的とするため、試験 15786 は安全性評価のための参考資料と位置付けた（2.7.4.1）。試験 15786 の対象患者及び有効性の結果は 2.7.6.4 に記載した。

また、予定する適応症とは異なる急性冠症候群（ACS）患者を対象とした 2 試験、すなわち、試験 11898（ATLAS ACS-TIMI 46 試験、2.7.6.2）及び試験 13194（ATLAS ACS 2-TIMI 51 試験、2.7.6.3）は、用法・用量設定の参照としたことから、参考資料とした。

2.7.3.1.2　試験 17454 の試験デザインの概要

試験 17454 は、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、イベント主導型（有効性主要評価項目 1,015 イベント以上）の国際共同第Ⅲ相試験であり、日本を含む 34 ヵ国で実施された。本試験では、直近 10 日以内の症候性 PAD による下肢血行再建術（血管内又は外科的）が成功した後の被験者を対象とし、アセチルサリチル酸（ASA）100mg 1 日 1 回を用いる基礎治療を行い、リバーロキサバン 2.5mg 又はプラセボを 1 日 2 回上乗せ投与するいずれかの投与群に 1:1 の比で無作為に割付けた。

試験 17454 はイベント主導型試験であったため、治験薬投与終了時まで治験薬投与が継続された（治験薬投与を中止した被験者には追跡調査を実施した）。有効性の主解析のカットオフ日（ECOD）までに、有効性主要評価項目に該当するイベントを経験した被験者数が 1,015 例となるためには、少なくとも 6,500 例（1 群 3,250 例）の被験者を組入れる必要があると推定された。

試験 17454 では、試験への組入れの根拠[d]とする血行再建術及びクロピドグレル使用の有無に基づいて、治験責任（分担）医師が被験者の層を決定した（外科的血行再建術、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり、又は、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしのいずれか）。被験者に対して ASA 100mg 1 日 1 回の基礎治療を行いつつ、自動音声/Web 応答システム（IxRS）により、各層内でリバーロキサバン 2.5mg 又はプラセボを 1 日 2 回投与するいずれかの投与群に 1：1 の比で無作為に割付けた。血行再建術及びクロピドグレルの使用を無作為に規定することはせず、治験責任（分担）医師の判断に委ねた。

無作為割付け及び治験薬投与は、血行再建術が成功し、かつ止血が確認できた後、可能な限り速やかに開始し、治験薬及び試験用 ASA 投与開始まで術後 10 日を超えないこととした。

その後の治験実施医療機関への来院は、無作為割付け後 1、3、6 ヵ月後、以降 6 ヵ月ごと（国内では 3 ヵ月ごと）に設定した。試験実施期間を通じて、すべての来院時に各被験者における有効性評価項目のイベント及び出血事象の発現を評価した。

被験者に対する追跡調査は、試験終了時まで継続し、可能であれば定期的な来院、（来院が困難な場合には）少なくとも電話連絡を行って、治験薬及び試験用 ASA 投与の早期中止の場合であっても、追跡調査が継続されるように努めた。

2.7.3.1.2.1　有効性主要評価項目

有効性主要評価項目は、心筋梗塞（MI）、虚血性脳卒中、心血管死、急性肢虚血（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とし、独立中央判定委員会（ICAC）の判定結果に基づき評価した。

有効性評価項目の解析は、ICAC で判定したイベントに基づいて実施した。このため、有効性評価項目のイベントが発生した場合は、評価項目イベント施設マニュアルに従い、Outcome/CV Event reporting form を用いて報告を行い、ICAC による判定を受けた。冠動脈虚血イベント、脳血管イベント及び末梢虚血イベントの可能性がある場合も、すべて Outcome/CV Event reporting form を用いて報告を行うこととされた。

---

d：以降の箇所で、特段の断りがなく「血行再建術」と記載している場合は、「試験 17454 への組入れの根拠とした血行再建術」を意味する。

2.7.3.1.2.2 用法・用量の設定根拠

2.7.3.1.2.2.1 リバーロキサバンの用量

アテローム動脈硬化性疾患を有する患者における血栓性イベントの発現リスク低減を目的として、リバーロキサバンを抗血小板薬に上乗せ投与する場合の用法・用量は、ACS 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（試験 11898）及び国際共同第Ⅲ相試験（試験 13194）の結果に基づき、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与が選択された。本用法・用量は試験 17454 だけでなく、CAD 又は PAD を有する患者を対象とした試験 15786（COMPASS 試験）、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（COMMANDER 試験、2.7.6.5）、ACS を対象として $P2Y_{12}$ 阻害薬との併用を検討した試験 17896（GEMINI ACS1 試験、2.7.6.6）においても検討されている。

2.7.3.1.2.2.1.1 試験 11898（ATLAS ACS-TIMI 46 試験）

参照項目：2.7.6.2

試験 11898 は、発症後間もない ACS 患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、用量検討試験であり、ASA 単剤療法（以下、患者層 1）及び ASA＋チエノピリジン系抗血小板薬 2 剤併用療法（以下、患者層 2）にリバーロキサバンを 6 ヵ月間にわたり上乗せ投与した際の安全性及び有効性を検討した。リバーロキサバンの 1 日用量は 5、10、15 及び 20mg とし、1 日 1 回及び 1 日 2 回投与の用法が検討された。ASA の用量は、75～100mg/日とされた。

安全性主要評価項目である「臨床的に意味のある出血〔Thrombolysis in Myocardial Infarction（TIMI）出血分類による「大出血」、「小出血」又は「臨床的に注意が必要な出血」の複合エンドポイント〕」の発現割合において、1 日の投与回数との関連性は認められず、患者層にかかわらず 1 日用量の増加に伴い出血リスクが増加した。

有効性は、主要評価項目（全死亡、MI、脳卒中又は血行再建術を必要とする重度の再発性心筋虚血の複合エンドポイント)及び主要な副次評価項目（全死亡、MI 又は脳卒中の複合エンドポイント）を指標として、プラセボとの比較により評価された。リバーロキサバン群において、1 日用量 5 及び 10mg より心血管イベント発現リスク低減の傾向が窺われ、その傾向は患者層 1 で大きかった。全死亡、MI 又は脳卒中の複合エンドポイントに関する対プラセボ群のハザード比（HR）〔95%信頼区間（CI）〕は、リバーロキサバン 2.5mg 及び 5mg の各 1 日 2 回投与でそれぞれ 0.54（0.25～1.2）及び 0.63（0.37～1.05）〕、5mg 及び 10mg の 1 日 1 回投与でそれぞれ 0.92（0.48～1.76）及び 0.76（0.47～1.24）であり、有効性の成績からみて 1 日 2 回投与の方が 1 日 1 回投与より好ましいと考えられた。この効果は患者層 1 及び患者層 2 の両方で認められた（5.3.5.4.1 A51733/Table 17）。

このように、1 日用量 5 及び 10mg では 1 日 2 回投与の方が 1 日 1 回投与よりも有効性が高く、リバーロキサバン 2.5mg 及び 5mg の 1 日 2 回投与が、抗血小板療法に上乗せ投与する上で、ベネフィットとリスクのバランスが良好な用法・用量であることが示唆された。この成績より、第Ⅲ相試験（試験 13194）の検討用法・用量として、リバーロキサバン 2.5mg 及び 5mg の 1 日 2 回投与が選択された。

2.7.3.1.2.2.1.2 試験 13194（ATLAS ACS 2-TIMI 51 試験）

参照項目：2.7.6.3

試験 13194 は、発症後間もない ACS 患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、イベント主導型、並行群間比較試験である。試験の主目的は、心血管死、MI 又は脳卒中の複合エンドポイントを有効性主要評価項目として、ASA 単剤療法（患者層 1）及び ASA＋チエノピリジン系抗血小板薬の 2 剤併用療法（患者層 2）にリバーロキサバン（2.5 及び 5mg 1 日 2 回）を上乗せ投与した際の効果を、プラセボを対照として検証することであった。試験 13194 では、日本人被験者 400 例を含む 15,526 例を、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与群（以下、2.5mg 群）、リバーロキサバン 5mg 1 日 2 回投与群（以下、5mg 群）及びプラセボ群のいずれかに 1：1：1 で無作為に割付けた。患者層別の被験者数は、患者層 1 が 1,053 例、患者層 2 が 14,473 例であった。ASA の用量は、75～100mg/日とされた。

有効性主要評価項目の発現リスク低減に関して、患者層併合での用量群併合リバーロキサバン群〔患者層 1（2.5mg 群と 5mg 群）＋患者層 2（2.5mg 群と 5mg 群）〕の患者層併合プラセボ群（患者層 1＋患者層 2）に対する優越性が示された（HR：0.84、95%CI：0.74～0.96、p＝0.008）。また、リバーロキサバンの各用量群（患者層 1＋患者層 2）とプラセボ群（患者層 1＋患者層 2）の比較においても、有効性主要評価項目の発現リスク低減に関して、いずれの用量のリバーロキサバン群もプラセボ群より優れていた。2.5mg 群（患者層併合）では心血管死（HR：0.66、95%CI：0.51～0.86）及び全死亡（HR：0.68、95%CI：0.53～0.87）の発現が名目上統計学的に有意に抑制された。この効果は患者層 2 においても認められた〔心血管死の HR:0.62(95%CI:0.47～0.82)、全死亡の HR：0.64（95%CI：0.49～0.83）〕。患者層 1 では、有効性主要評価項目のイベント発現割合は、プラセボ群（10.2%）に比べて 2.5mg 群で 7.7%、5mg 群で 6.9%と数値上低かった（5.3.5.4.2 R-8673/Table 24、25）。

安全性主要評価項目である TIMI 出血分類の「大出血〔冠動脈バイパス術（CABG）関連出血を除く〕」の発現割合は総じて低かったが、患者層併合での用量群併合リバーロキサバン群の発現割合（1.4%）は、患者層併合プラセボ群（0.4%）よりも名目上統計学的に有意に高く（HR：3.96、95%CI：2.46～6.38、p＜0.001）、リバーロキサバンの各用量群についても、プラセボ群（0.4%）と比較して名目上統計学的に有意に高かった〔2.5mg 群：1.3%（HR：3.46、95%CI：2.08～5.77）、5mg 群：1.6%（HR：4.47、95%CI：2.71～7.36）〕（5.3.5.4.2 R-8673/Table 41）。

患者層 1 における安全性主要評価項目の発現割合は、用量群併合リバーロキサバン群で 0.9%（6/685 例）、2.5mg 群で 0.6%（2/343 例）、5mg 群で 1.2%（4/342 例）及びプラセボ群で 0.0%（0/352 例）と各群における事象の発現割合は低かったものの、発現割合に関して患者層併合と同様の傾向がみられた。患者層 2 においても、リバーロキサバン各群でプラセボ群よりも高い安全性主要評価項目の発現割合が認められた（5.3.5.4.2 R-8673/Table 41）。致死的な出血事象の大部分は患者層 2 で認められた。致死的な出血事象の発現割合は、患者層併合で 2.5mg 群 0.1%、5mg 群 0.3%及びプラセボ群 0.2%、患者層 1 で 0.3%、0.0%及び 0.3%、患者層 2 で 0.1%、0.3%及び 0.2%と、2.5mg 群でプラセボ群よりも高くなかった（5.3.5.4.2 R-8673/Table 43）。出血事象以外の有害事象の発現については、リバーロキサバン各群とプラセボ群の間に明らかな差はみられなかった。

2.7.3.1.2.2.1.3 国外第Ⅱ相試験（試験 11898）及び国際共同第Ⅲ相試験（試験 13194）の併合解析

試験 11898 及び 13194 の患者層 1（ASA 単剤による抗血小板療法に、リバーロキサバン又はプラセボを上乗せ投与した患者層）及び患者層 2（ASA 及びチエノピリジン系抗血小板薬の 2 剤を用いる抗血小板併用療法に、リバーロキサバン又はプラセボを上乗せ投与した患者層）のデータを併

合した事後解析において、心血管死、MI 又は脳卒中の複合エンドポイントの発現に関するリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR（95%CI）でみた有効性の大きさは、ASA 単剤にリバーロキサバンを上乗せ投与した場合（患者層 1）では、抗血小板薬 2 剤併用療法（ASA＋チエノピリジン系抗血小板薬）に加えてリバーロキサバンを更に上乗せ投与した場合（患者層 2）と比較して、ほぼ 2 倍であった〔リバーロキサバン 2.5mg 及び 5mg の用量群併合群の患者層 1 で 0.66（0.46～0.95）、患者層 2 で 0.86（0.75～0.98）、リバーロキサバン 2.5mg のみの患者層 1 で 0.7（0.45～1.09）、患者層 2 で 0.85（0.72～0.99）〕（5.3.5.3.2 ATLAS_IA/Table 1/1）。

以上のように、ACS 後のアテローム血栓性イベントの抑制に対して、リバーロキサバンを低用量 ASA（75～100mg/日）に上乗せ投与する治療法が有効となる可能性が示唆されたことから、下肢血行再建術施行後の PAD 患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制に対しても、リバーロキサバンの抗血小板療法との併用療法が有効であることが期待され、国際共同第Ⅲ相試験（試験 17454）におけるリバーロキサバンの検討用法・用量として選択することとした。

2.7.3.1.2.2.2　設定用法・用量の日本人被験者への適用について

ACS 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 13194）における日本人被験者では、抗血小板薬（ASA＋チエノピリジン系抗血小板薬併用）にリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与を上乗せ投与した場合では出血事象の発現は増えるものの〔「臨床的に意味のある出血」（TIMI 出血分類の「大出血」、「小出血」又は「臨床的に注意が必要な出血」の複合エンドポイント）の発現割合：リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与群で 22.0%（29/132 例）、プラセボ群で 15.7%（20/127 例）〕、頭蓋内出血や致死的出血の増加はみられなかった。なお、ASA 単剤療法にリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与を上乗せ投与した場合では、被験者数は少ないが（リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与群 3 例、プラセボ群 4 例）、出血事象の発現はみられなかった。

また、日本人非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 3 試験（試験 11390、12024 及び 11866）及び外国人 ACS 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（試験 11898）から得られた母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションにより、日本人及び外国人 ACS 患者における薬物動態（以下、PK）及び薬力学（以下、PD）の推定を、それぞれ 1,000 例の患者を想定して行った。その結果、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与した場合の日本人 ACS 患者における曝露量は、外国人 ACS 患者と比較して、定常状態時の $AUC_{s,ss}$ で 1.37 倍、$C_{max,ss}$ で 1.25 倍及び $C_{trough,ss}$ で 1.51 倍であった。また、PD パラメータであるプロトロンビン時間（$PT_{max,ss}$）は 1.03 倍であり、その絶対差は 0.39 秒であった。したがって、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与においては、外国人 ACS 患者と比べて日本人 ACS 患者でわずかに高い曝露量が想定されたものの、PD の差は臨床的に問題となる差ではないことが示唆された（2.7.2.3.1.1）。

以上より、日本人被験者が試験 17454 に参加する上で、国外と同様に、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回投与を検討用法・用量として設定することは可能と考えた。

2.7.3.1.2.3　対照薬の設定根拠

試験 17454 では、ASA 単剤療法を対照に、リバーロキサバンと ASA の併用療法の有効性を評価した。

アテローム動脈硬化性疾患患者における血栓症予防を目的とする抗血小板薬の使用は十分に確立した治療法であり[1)]、その中でも、ASA は最も標準的な治療薬である。一方で、何十年に及ぶ研究にもかかわらず、PAD に対して有効な治療法は確立されていない。PAD 患者を対象とした臨床試験 18 件について実施されたメタアナリシス[2)]では、ASA 服用群（ジピリダモールの併用例を含む）では、心血管イベント（非致死性 MI、非致死性脳卒中又は心血管死の複合エンドポイント）の発症リスクが非服用群の 0.88 倍となったが、統計学的有意差は示されなかった（95%CI：0.76～

1.04）。一方で、ASA 投与による重篤な出血事象は非服用群と差がなかった（オッズ比 0.99、95% CI：0.66～1.50）。このような背景から、日米欧の主要地域で、ASA は PAD における血栓塞栓形成の抑制には承認されるには至っていないものの、ASA が依然として PAD における心血管イベントの予防のための基本的な治療法であり、実際に国際共同登録研究 REACH registry[3,4] では、下肢 PAD として登録された被験者のうち、全体集団 8,273 例の 81.7%、日本人集団 627 例の 82.9%で少なくとも 1 剤の抗血小板薬が投与されており、ASA はそれぞれの 62.5%及び 38.1%、ASA 以外の抗血小板薬は 34.5%及び 62.0%で使用されていた。全体集団での ASA の使用割合は、CAD 40,258 例の 76.2%、脳血管障害（CVD）18,843 例の 62.1%、CAD、CVD 及び下肢 PAD 併合 67,888 例の 67.4%と比較して変わらず、日本人集団では CAD 2,334 例の 77.3%、CVD 2,035 例の 54.6%、CAD、CVD 及び下肢 PAD 併合 5,193 例の 54.7%と比較すると低かったものの、下肢 PAD 患者に対する抗血小板療法において ASA が重要な薬剤の 1 つとなっている。ASA は、国内外ガイドラインにおいて、PAD 患者における心血管イベントの抑制を目的とする使用が推奨されている[5,6,7,8]。

ASA の抗血小板作用は、血小板シクロオキシゲナーゼの不可逆的阻害が、75mg/日以上の継続投与により達成されることで得られる。多数の臨床試験の結果から、この用量範囲では、剤型の違いに関わらず、心血管イベントの抑制効果が示されている〔バイアスピリン錠 100mg、初回承認時（承認日：平成 12 年 9 月 22 日）申請資料概要「用法・用量及びその設定根拠」〕。また、メタアナリシス[1]では、明確な有効性を示す最も低い用量範囲は 75～150mg/日であると示されており、国内外のガイドラインの推奨内容と一致している[5,6,7,8,9,10,11,12]。リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回との併用についても、ACS 患者を対象とした試験 11898 及び 13194 において、アテローム血栓性イベントの抑制に有効であり、安全性プロファイルを確認済みである。

以上より、試験 17454 は国際共同試験であり、国によって ASA の使用可能な剤形及び承認用量は一様でないが、対照薬とする ASA の用法・用量として、国によらず推奨用量の範囲に入っている 100mg 1 日 1 回を設定することが最も適切であると考えた。

2.7.3.1.2.4　試験対象集団の設定根拠

試験 17454 は、割付け前 10 日以内に症候性 PAD により下肢の手術又は血管内血行再建術が成功した 50 歳以上の被験者を登録した。このような被験者を試験の対象とすることにより、以下のアンメットメディカルニーズに対するリバーロキサバンの有用性を検討する。

- 外科的及び血管内血行再建術施行後の有効な抗血栓療法の確立
- 介入処置に伴う血栓リスク、長期的な転帰に影響を与える血栓リスク、急性期入院中の周術期に試験へ組入れられた症候性 PAD 患者の生存に影響を与える血栓リスクへの対処

主要な除外基準としては、無症候性 PAD に対する血行再建術、あるいは試験への組入れの根拠とする血行再建術後 6 ヵ月超の抗血小板薬 2 剤併用療法(DAPT)の予定を設定した(表 2.7.3.1-2)。このほか、推算糸球体ろ過量（eGFR）15mL/min/1.73m^2 以下を除外基準として設定し、被験者の病歴から大出血の重大なリスクが懸念される場合は、抗血栓療法の長期投与の禁忌と判断し、被験者を除外することとした。

表 2.7.3.1-2　国際共同第Ⅲ相試験（試験 17454）における主要な選択・除外基準

主な選択基準	主な除外基準
1. 50 歳以上 2. 以下のすべてを有する中等度又は重度症候性下肢アテローム硬化性末梢動脈疾患： a. 臨床的所見：歩行機能制限、虚血性安静時疼痛又は虚血性潰瘍 b. 解剖学的所見（本試験への組入れの根拠とする血行再建術前 12 ヵ月以内又は同血行再建術時）：インデックス肢の外腸骨動脈より遠位の末梢動脈疾患が画像にて確認できる かつ c. いずれかの下肢における血行動態学的所見（本試験への組入れの根拠とする血行再建術前 12 ヵ月以内又は同血行再建術時）： • 血行再建術歴がないもので、足関節上腕血圧比（ABI）が 0.80 以下又は足趾上腕血圧比（TBI）が 0.60 以下 又は • 血行再建術歴があるもので、ABI が 0.85 以下又は TBI が 0.65 以下 3. 無作為割付け前 10 日以内に症候性 PAD に対して外腸骨動脈より遠位の末梢動脈の末梢血行再建術（血管内又は外科的）が施行され、技術的に成功したもの	● PAD に関する除外基準： 1. インデックス肢の無症候性 PAD、又は軽度跛行がみられるが機能制限がみられない状態のいずれかに対して血行再建術を受けるもの 2. 無症候性又は軽度症候性のバイパスグラフト再狭窄又は標的病変再狭窄の治療のため、インデックス肢の血行再建術を受けるもの 3. 本試験への組入れの根拠とする血行再建術前 10 日間以内にインデックス肢の血行再建術を受けたもの 4. 本試験への組入れの根拠とする血行再建術前 2 週間以内に ALI が認められたもの 5. いずれかの下肢の著しく重大な組織欠損（中足骨骨頭基部近位、すなわち踵又は中足部における重症の潰瘍/壊疽と定義）を有するもの ● 治験薬又は併用薬に関する除外基準： 6. 100mg を超える ASA の投与を必要とするもの 7. 本試験への組入れの根拠とする血行再建術に対し、術後 6 ヵ月間を超えてクロピドグレルと ASA の DAPT を行う予定のあるもの。クロピドグレルの投与期間は、各国の標準的治療及び国際的な診療ガイドライン（通常 30 日間、あるいは薬剤溶出性の製品又はデバイスを用いる場合は最長 60 日間）に従い、必要最小限に抑えることが強く推奨される。複雑な手技又はデバイスに対して、更に長期間の使用が必要と治験責任（分担）医師が判断した場合には、最長 6 ヵ月まで投与が可能 8. 本試験への組入れの根拠とする血行再建術後、クロピドグレル/ASA 以外の抗血小板薬を追加使用する予定のあるもの

ABI：足関節上腕血圧比、TBI：足趾上腕血圧比、PAD：末梢動脈疾患、ALI：急性肢虚血、ASA:アセチルサリチル酸

2.7.3.1.2.5　症例数の設定根拠

試験 17454 における被験者数については、有効性主要評価項目のイベント発現を 1,015 例の被験者で確認するためには、約 6,500 例（各投与群 3,250 例）を無作為割付けする必要があると推定された。このイベント数により、以下の条件において、有効性主要評価項目におけるリバーロキサバンのプラセボに対する優越性を 90%の検出力（有意水準：片側 2.5%）で検証できると考えた。

- リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR：0.8
- プラセボ群（ASA 併用下）のイベント発現：7.5%/年
- 治験薬投与の早期中止：1 年目約 5.5%、2 年目 8%、3 年目 12%、以降半年ごとに 8%
- 追跡不能又は非心血管死：約 1.5%/年

- 組入れ期間：18 ヵ月間（追跡調査は最後の被験者の無作為割付けから ECOD まで 2 年間）

国内の目標症例数は 450 例とした。この設定においては、まず、全体集団において ASA との併用投与時においてリバーロキサバンのプラセボに対する優越性が示され、かつ、国内症例及びその他の地域の症例の各集団における HR の点推定値が 1 未満となる確率と症例数の関係、試験 17454 への国内施設参加前の予備調査の結果、類薬の国内臨床試験[13)]で実際に組入れられた被験者と試験 17454 で対象とする患者集団の広さの違い、並びに試験 17454 が国際共同試験であり被験者組入れが競合的に行われることを考慮した。

2.7.3.1.2.6 設置した委員会

試験実施の適正さを確保し、試験データに対して独立性と一貫性のある良質な評価を行うため、International Steering Committee（ISC）、Executive Committee（EC）、ICAC、独立データモニタリング委員会（IDMC）を設置した。ICAC は、標準化された手順に従い、有効性及び安全性の評価項目に該当する可能性がある事象を盲検下でレビューし、手順書に示された定義に従ってイベントを分類した。各委員会の役割の詳細は 5.3.5.1.1 PH-40164/Section 4.2 を参照のこと。

2.7.3.1.3 有効性の評価項目

有効性評価項目及び解析手法の詳細は、治験実施計画書及び統計解析計画書（SAP）に記載した（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 16.1.1、16.1.9）。有効性評価項目の定義の詳細は、ICAC charter version 4.0 に示した（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 16.1.4.3）。

2.7.3.1.3.1 有効性主要評価項目

試験 17454 における有効性評価の主目的は、下肢血行再建術施行後の症候性 PAD 患者を対象に、重大な血栓性イベントの発現リスクの低減効果に関して、リバーロキサバンと ASA 併用投与の ASA 単剤投与に対する優越性を検討することであった。

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とし、無作為割付けからいずれかのイベント初回発現までの時間を変数とした。有効性主要評価項目の解析は、Intention-to-treat 解析対象集団（ITT）を対象に行った。

2.7.3.1.3.2 有効性副次評価項目

試験 17454 における有効性評価の副次目的は、以下のイベント発現リスクの低減効果に関して、リバーロキサバンと ASA を併用投与した際の ASA 単剤投与に対する優越性を検討することであり、副次変数は各エンドポイントの無作為割付けから初回発現までの時間として、事前に規定した階層的手順により検討した（2.7.3.1.4.1.2）。

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

- 全死亡
- 静脈血栓塞栓症（VTE）

2.7.3.1.3.3 その他の有効性評価項目

試験 17454 の有効性評価におけるその他の変数は以下の通りである。

- 無作為割付け時に計画されていなかった、又は初期治療計画の一部とみなされていなかった下肢血行再建術施行後のすべての肢血行再建術について、無作為割付けから初回実施までの時間
- 無作為割付けからあらゆる原因による切断術の初回施行までの時間
- 疾患特定及び非疾患特定の質問票〔EuroQoL 5 次元質問票（EQ-5D）及び歩行障害質問票（WIQ）〕を用いた患者報告アウトカム
- 下肢血行動態〔足関節上腕血圧比（ABI）/足趾上腕血圧比（TBI）〕の連続変化

2.7.3.1.4 解析手法

特段の断りがない限り、有効性解析は ITT を対象として、無作為割付けから ECOD までの評価期間のデータを用いて実施した（ITT 解析）。

試験への組入れの根拠とした血行再建術のタイプ別に行った有効性解析は、特段の断りがない限り、すべて IxRS による層に基づいた。有効性主要評価項目の感度分析には、無作為割付けから治験薬投与の最終投与（投与中止を含む）後 2 日まで（以下、On-treatment 期間）のデータ、並びに無作為割付けから最終来院日又は最終コンタクト日（以下、「最終コンタクト日」とまとめて称する）までの期間（以下、全試験期間）のデータを用いた。

優越性検証の対象とした有効性評価項目（主要評価項目とした複合エンドポイント及び 7 つの副次評価項目）の結果には、すべて片側 p 値を示した。他のすべての評価項目の結果には、両側 p 値を示した。

2.7.3.1.4.1 検定手順

2.7.3.1.4.1.1 有効性主要評価項目

有効性主要評価項目について、全時点でリバーロキサバンと ASA の併用投与群（リバーロキサバン群）と ASA 単剤投与群（プラセボ群）の間で差がないという帰無仮説に対して統計学的な検定を行うこととした。

血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無〔すなわち、IxRS に基づき、（i）外科的血行再建術、（ii）血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり、（iii）血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし〕で層別し、片側 Log-rank 検定を用いて、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する優越性を検討した（有意水準：片側 2.5%）。

累積リスクの Kaplan-Meier 推定値及び累積ハザード関数を算出し、投与群間におけるイベント発生時期の違い及び全時点での治療効果の一貫性を評価した。

血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無で層別（IxRS による層）し、投与群を唯一の共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いてリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR の

点推定値及び対応する両側 95%CI[e]を算出した。累積ハザードの対数プロットを投与群間で視覚的に比較し、また、投与群と時間（対数変換値）の交互作用項を Cox 比例ハザードモデルに追加することにより、比例ハザード性の妥当性を評価した（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 7.6.4.4）。

有効性主要評価項目に関するその他の探索的解析及び感度分析〔ただし、これに限定されるわけではないが、tipping point 解析、global rank 法、win ratio 法、及び制限付き平均生存時間（restricted mean survival time）法を含む〕の解析手法の詳細は、5.3.4.1.1 PH-40164/Section 9.2.1.2、9.2.1.3 を参照のこと。

2.7.3.1.4.1.2 有効性副次評価項目

有効性副次評価項目の変数については、ICAC による判定（以下、ICAC 判定）を受けたイベントに基づいて解析を行った。ICAC 判定がないイベント（すなわち、VTE）については、治験責任（分担）医師の報告を含めた。

有効性副次評価項目に関する統計学的仮説は有効性主要評価項目と同様に定義し、有効性主要評価項目と同様の方法で解析を行った。

有効性主要評価項目に関する帰無仮説が有意水準（片側）2.5%で棄却された場合、有効性の副次的評価項目について、2.7.3.1.3.2 に記載した項目順で、同一の有意水準で閉手順により検定を行った。いずれのステップにおいても個々の検定が統計学的に有意でなかった場合、有意性を主張することはできなくなるが、投与群間での更なる比較を継続することは可能とした（すなわち、名目上の p 値の算出）。この階層的検定手順により、全体的な第一種の過誤を制御する。

2.7.3.1.4.1.3 その他の有効性解析

探索的解析及び部分集団解析等、その他の有効性解析の詳細は、5.3.5.1.1 PH-40164/Section 7.6.4.3、7.6.4.4 及び 7.6.4.5 を参照のこと。

有効性に関するその他の変数の解析は、ITT を対象に無作為割付けから ECOD の期間中に発現し、ICAC が判定した事象〔ICAC 判定がない場合では治験責任（分担）医師が報告した事象を含む〕について、探索的な位置づけで有効性主要評価項目と同様の手法により実施した。

2.7.3.1.4.1.3.1 探索的な解析

有効性の主要評価項目及び副次評価項目の各構成要素、すなわち、重大な心血管イベント（MACE：MI、虚血性脳卒中又は心血管死）及び重大な肢イベント（MALE：ALI、又は血管系の原因による大切断）も含めて、探索的解析として有効性主要評価項目と同様に解析した（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 7.6.4.4）。

有効性主要評価項目の各構成要素の結果を説明するため、無作為割付けから ECOD までの期間及び On-treatment 期間でのイベントを解析した（5.3.5.1.1 PH-40164/16.1.9 SAP version 3.0 Section 6.2.8）。

試験への組入れの根拠とした血行再建術（血管内、外科的）の種類、血行再建術の施行から無作為割付けまでの期間（＜中央値、≧中央値）、下肢切断の施行歴の有無に係る部分集団につい

---

e：試験 17454 のハザード比（HR）の 95%信頼区間（95%CI）は、以降、特段の断りのない限り、「両側 95%CI」を意味する。

て、有効性主要評価項目の発現状況を調べた。頻度は記述的に、Forest プロットと共に表示した。治療効果の HR は、Cox 比例ハザードモデルを用いて部分集団ごとに推定した（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 7.6.4.4）。

2.7.3.1.4.1.3.2 部分集団解析

人口統計学的及びベースライン特性に基づき、有効性主要評価項目について治療効果を比較するために、部分集団解析を計画した。この中には、以下に示す試験への組入れの根拠とした血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別の解析が含まれる。その他の部分集団は 5.3.5.1.1 PH-40164/Section 7.6.4.5.1 を参照のこと。

- IxRS による層に基づく、血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別（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）
- IxRS による層に基づく、血行再建術のタイプ別（外科的血行再建術、血管内血行再建術）
- 実際の治療に基づく、血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別（外科的血行再建術、ハイブリッド型を含む血管内血行内再建術でクロピドグレルの使用あり、ハイブリッド型を含む血管内血行内再建術でクロピドグレルの使用なし、ハイブリッド型を含む血管内血行内再建術でクロピドグレルの使用が不明）
- 実際の治療に基づく、血行再建術のタイプ（外科的血行再建術、ハイブリッドを含む血管内血行再建術）
- 血行再建術に関連したクロピドグレルの使用（あり、なし、不明）
- 無作為割付け時のクロピドグレルの使用（あり、なし、不明）
- 無作為割付け時にクロピドグレル投与を受けていた被験者における無作為割付け以降のクロピドグレル使用の継続（なし、30 日以下、30 日超、不明）

2.7.3.1.4.1.3.2.1 実際の治療に基づいた部分集団

IxRS による層に加えて、実際の治療に基づいた血行再建術のタイプ及び無作為割付け時のクロピドグレル使用の有無に関する、以下の部分集団での解析を行った。

- 外科的血行再建術
- ハイブリッド型を含む血管内血行再建術で、クロピドグレルの使用なし
- ハイブリッド型を含む血管内血行再建術で、クロピドグレルの使用あり
- ハイブリッド型を含む血管内血行再建術で、クロピドグレルの使用不明

これらの部分集団[c]の ITT 解析において、投与群を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて、有効性の主要評価項目（各構成要素も含む）及び副次評価項目について比較した。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR の点推定値及び両側 95%CI[e]を算出した。

更に、その他の有効性評価項目についても、実際の治療に基づいた部分集団解析を実施した。実際の部分集団別に人口統計学的特性及びベースライン特性、並びに既往歴を要約した。

2.7.3.1.4.1.3.2.2 その他の部分集団解析

その他の部分集団の解析は、有効性主要評価項目（各構成要素も含む）の解析と同様に、ITTにおける無作為割付けからECODまでに発現したイベントに基づいて実施した（ITT解析）。結果はForestプロットと共に記述的に表示した。治療効果のHRは、血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別に、投与群を共変量としたCox比例ハザードモデルを用いて推定した。

更に、Cox比例ハザードモデルに部分集団変数及び対応する治療と部分集団の交互作用を共変量として加えることにより、部分集団における治療効果の大きさと方向の同質性を評価した。この検討には、質的交互作用を検定するためにGail[14]の尤度比検定が含まれる。

部分集団解析を多く実施することで、交互作用の観察に見合う生物学的又は薬理学的根拠がないにもかかわらず、名目上統計学的に有意な交互作用を観察する可能性があった。したがって、有効性主要評価項目の解析における第一種の過誤が5%未満のp値は、副次及び関連する評価項目での一貫性を更に検討するための「フラグ」と解釈した。

2.7.3.1.4.1.4 事後解析

幾つかの事後解析を、SAPの補遺（5.3.5.1.1 PH-40164/section 16.1.9）に従って実施した。

有効性主要評価項目についてリバーロキサバン群のプラセボ群に対する統計学的に有意なイベント発現率の低下が認められたものの、有効性主要評価項目の構成要素である心血管死に関する治療効果が、主要評価項目と一貫性を欠く結果となったため、事後解析を実施した（2.7.3.2.6.4.1）。試験17454は、有効性主要評価項目の各構成要素、層及び部分集団における統計学的差異を検証するための検出力を有する試験ではないが、臨床的及び生物学的に心血管死に影響を及ぼす可能性があると考えられる危険因子、及びリスクの高い集団を検索するために、事後解析を探索的に実施した。事後解析では、心血管死又は全死亡との関連性が考えられる特定の人口統計学的及びベースライン特性、並びに割付け後の変数について、群間差の有無を検討し、特定の部分集団で観察されるイベント発現の差を考察することとした。事後解析では、以下の人口統計学的及びベースライン特性並びに割付け後の変数について、血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別、死亡転帰、リバーロキサバン/プラセボ又は試験用ASAの投与中止、CAD及び糖尿病の各有無別、南米の被験者であるか否か別の割合を算出した（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 7.7.4）。

1. 人口統計学的特性及びベースライン特性（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 14.3.5.1）
2. 病歴（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 14.3.5.2）
3. 併用薬（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 14.3.5.3）
4. 治験薬の服薬・曝露状況（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 14.3.5.4）
5. 有効性主要評価項目及びその構成要素（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 14.3.6.1）
6. 有効性副次評価項目及びその構成要素（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 14.3.6.2）
7. 死亡の転帰（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 14.3.6.3）
8. 治験薬投与中止後又は出血事象発現後で、ECODまでの全死亡及び心血管死（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 14.3.6.4）
9. 死亡、及び治験薬の投与中止の部分集団解析（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 14.3.6.5）

10. 無作為割付け後に施行された血行再建術別の死亡に関する部分集団解析（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 14.3.6.6）

11. その他の有効性評価項目（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 14.3.6.7）

12. 部分集団別の有効性評価項目の累積イベント発現率（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 14.3.6.8）

13. 時間依存型 Cox 比例ハザードモデルによる、無作為割付け後の変数が全死亡及び心血管死に及ぼす影響の解析（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 14.3.6.9）

14. 全死亡及び心血管死の多変量解析（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 14.3.6.10）

15. Global rank 法及び win ratio 法による有効性主要評価項目の探索的解析（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 14.3.6.11）

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

リバーロキサバンの「下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」に関する有効性の評価対象とした臨床試験は、試験 17454 のみである。以下に、その概要を示す。

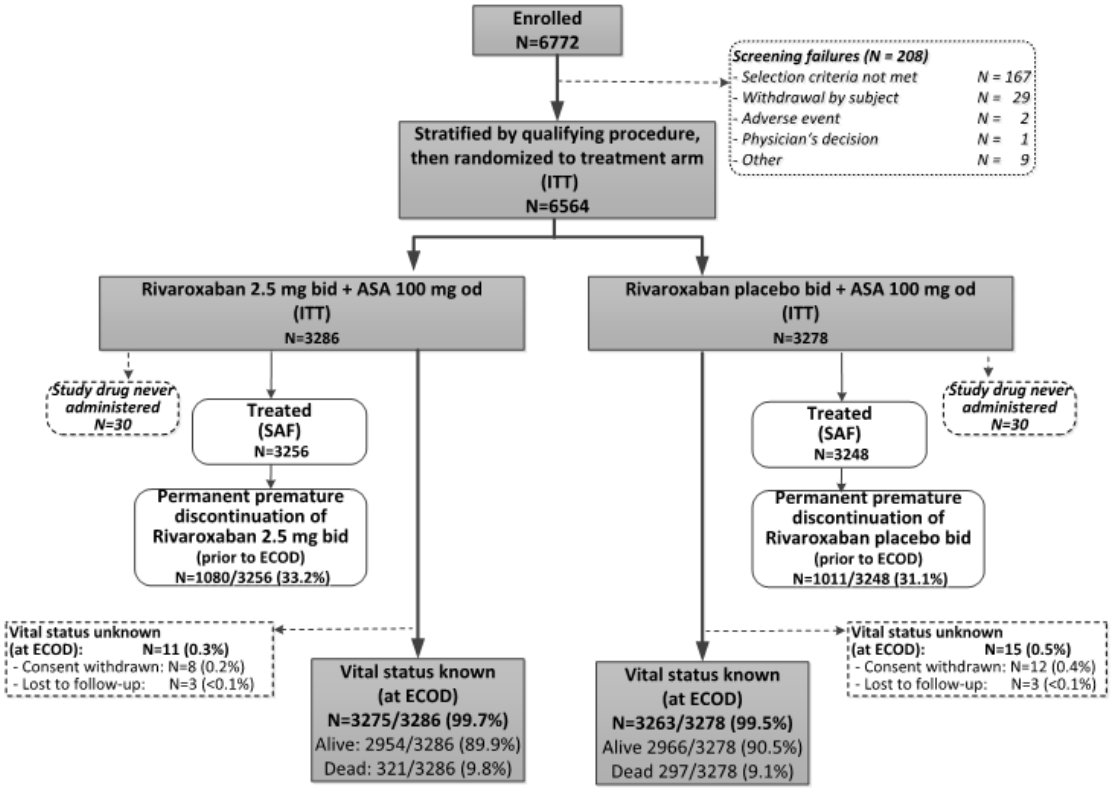
2.7.3.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.3.2.1.1　全体集団

被験者には、治験薬投与を早期に中止した場合でも、評価項目のイベント及び生存状態の報告を求めた。同意撤回のない被験者、及び同意撤回後であっても更なるデータ収集を拒絶しない被験者に対しては、臨床転帰に係るイベント情報の入手に努めた。両投与群の被験者のほぼ 99%が、ECOD 又はそれ以降に最終臨床イベント確認日（LCEAD）があった、あるいは ECOD 又はそれ以前に死亡していた（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.1/11）。

被験者の内訳を図 2.7.3.2-1 に示す。被験者のスクリーニングは 34 ヵ国で実施され、合計で 6,772 例の被験者が組入れられた（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.1/1）。

図 2.7.3.2-1　被験者の内訳（試験 17454、全体集団）



ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, ECOD = efficacy cut-off date, ITT = intention-to-treat, od = once daily, SAF = safety analysis set
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.1/10, 14.1.5/5

試験に組入れられたものの、208 例（3.1%）が無作為割付けされず、そのうち 167 例（2.5%）は組入れ基準に合致しなかったためであった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.1/8）。無作為割付けされた 6,564 例を ITT とし、その内訳は、リバーロキサバン群が 3,286 例、プラセボ群が 3,278 例であった。

このうち、6,504 例でリバーロキサバン又はプラセボの投与が開始され、リバーロキサバン群の 3,256 例がリバーロキサバンと ASA、プラセボ群の 3,248 例がプラセボと ASA の投与を受けた（SAF）。60 例では治験薬投与は行われなかった（各群 30 例）。リバーロキサバン群の 1,080 例（33.2%）及びプラセボ群の 1,011 例（31.1%）において、ECOD 前に治験薬投与が中止された。ECOD の時点で、26 例を除く全例で、生存情報が利用可能であった。生存情報が利用可能でなかった 26 例のうち、20 例は更なるデータ収集を受け入れず同意を撤回し、6 例が追跡不能とみなされた（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.1/10、14.1.5/5）。

2.7.3.2.1.2 日本人集団

国内では合計で 471 例の被験者が組入れられ、そのうち、459 例がリバーロキサバン群（230 例）又はプラセボ群（229 例）のいずれかに無作為割付けされた。このうち、リバーロキサバン又はプラセボの投与を、少なくとも 1 回受けた被験者は両群とも 229 例であった（SAF）。試験に組入れられたものの、無作為割付けされなかった 12 例の内訳は、組入れ基準に合致しなかったことによるものが 8 例（1.7%）、同意撤回が 2 例（0.4%）、その他が 2 例（0.4%）であった。リバーロキサバン群の 1 例では治験薬投与は行われなかった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.1/10）。

リバーロキサバン群の 71 例、プラセボ群の 66 例において治験薬投与が中止された。ECOD の時点で、5 例を除く全例で、生存情報が利用可能であった。生存情報が利用可能でなかった 5 例は更なるデータ収集を受け入れず同意を撤回した。追跡不能はなかった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.1/10）。

2.7.3.2.2 人口統計学的及びベースライン特性

2.7.3.2.2.1 全体集団

試験 17454 の全体集団（ITT）における人口統計学的特性を表 2.7.3.2-1、ベースライン特性を表 2.7.3.2-2 に示す。

全体集団（ITT）における人口統計学的特性は、リバーロキサバン群とプラセボ群で同様であった。全体集団の被験者 6,564 例において、男性は 74.0%（4,860 例）、白人は 80.8%（5,303 例）、アジア人は 14.7%（966 例）を占め、年齢〔平均値±SD（中央値）〕は 67.0±8.5 歳（67.0 歳）、75 歳以上の被験者は 20.3%（1,330 例）、体重 60kg 超の被験者は 82.5%（5,416 例）であった。半数以上は欧州の被験者であった（東ヨーロッパ 39.6%、西ヨーロッパ 27.8%）。

表 2.7.3.2-1 人口統計学的特性（試験 17454、全体集団、ITT）

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

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

全体集団におけるベースライン特性は両投与群で同様であった。eGFR は両投与群で同程度であり、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上の被験者は 76.1%（4,992 例）であった。喫煙者は 34.7%（2,279 例）を占め、高血圧及び高脂血症はそれぞれ 81.4%（5,342 例）及び 60.0%（3,939 例）の被験者で報告された。

表 2.7.3.2-2 ベースライン特性（試験 17454、全体集団、ITT）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3286 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3278 (100%)	Total N=6564 (100%)
Days from qualifying revascularization procedure to randomization, actual			
Mean (SD)	5.0 (2.8)	5.1 (2.8)	5.0 (2.8)
Median	5.0	5.0	5.0
Min – Max	1 – 11	1 – 23	1 - 23
Time from qualifying revascularization procedure to randomization, actual			
< Median (days)	1611 (49.0%)	1557 (47.5%)	3168 (48.3%)
≥ Median (days)	1675 (51.0%)	1721 (52.5%)	3396 (51.7%)
Days from qualifying revascularization procedure to start of study drug, actual			
N	3256	3248	6504
Mean (SD)	5.2 (2.9)	5.3 (3.4)	5.2 (3.2)
Median	5.0	5.0	5.0
Min – Max	1 – 39	1 - 62	1-62
eGFR (mL/min/1.73m^2)			
N	3160	3159	6319
Mean (SD)	78.595 (25.790)	78.191 (23.430)	78.393 (24.637)
Median	77.180	78.000	77.500
eGFR category			
Missing	126 (3.8%)	119 (3.6%)	245 (3.7%)
<60 mL/min/1.73m^2	661 (20.1%)	666 (20.3%)	1327 (20.2%)
≥60 mL/min/1.73m^2	2499 (76.0%)	2493 (76.1%)	4992 (76.1%)
eGFR category			
Missing	126 (3.8%)	119 (3.6%)	245 (3.7%)
<15 mL/min/1.73m^2	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
15 to <30 mL/min/1.73m^2	13 (0.4%)	28 (0.9%)	41 (0.6%)
30 to <60 mL/min/1.73m^2	646 (19.7%)	638 (19.5%)	1284 (19.6%)
≥60 mL/min/1.73m^2	2499 (76.0%)	2493 (76.1%)	4992 (76.1%)
eGFR category			
Missing	126 (3.8%)	119 (3.6%)	245 (3.7%)
<30 mL/min/1.73m^2	15 (0.5%)	28 (0.9%)	43 (0.7%)
30 to 50 mL/min/1.73m^2	343 (10.4%)	308 (9.4%)	651 (9.9%)
>50 to 80 mL/min/1.73m^2	1367 (41.6%)	1369 (41.8%)	2736 (41.7%)
>80 mL/min/1.73m^2	1435 (43.7%)	1454 (44.4%)	2889 (44.0%)
Type of qualifying procedure and clopidogrel use, per IxRS			
Surgical	1133 (34.5%)	1138 (34.7%)	2271 (34.6%)
Endovascular with clopidogrel	1539 (46.8%)	1541 (47.0%)	3080 (46.9%)
Endovascular without clopidogrel	614 (18.7%)	599 (18.3%)	1213 (18.5%)
Actual type of qualifying procedure and clopidogrel use at randomization, detailed [a]			
Endovascular incl. hybrid with clopidogrel	1505 (45.8%)	1499 (45.7%)	3004 (45.8%)
Endovascular incl. hybrid without clopidogrel	693 (21.1%)	673 (20.5%)	1366 (20.8%)
Endovascular incl. hybrid with unknown clopidogrel use	4 (0.1%)	5 (0.2%)	9 (0.1%)
Surgical with clopidogrel	153 (4.7%)	156 (4.8%)	309 (4.7%)
Surgical without clopidogrel	928 (28.2%)	940 (28.7%)	1868 (28.5%)
Surgical with unknown clopidogrel use	3 (<0.1%)	5 (0.2%)	8 (0.1%)
Fragile subjects (age >75 years or weight ≤50 kg or baseline eGFR <50 mL/min/1.73m^2)	835 (25.4%)	839 (25.6%)	1674 (25.5%)
Smoking status: Never	662 (20.1%)	689 (21.0%)	1351 (20.6%)
Former	1475 (44.9%)	1456 (44.4%)	2931 (44.7%)
Current	1147 (34.9%)	1132 (34.5%)	2279 (34.7%)
Missing	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Baseline low-density lipoprotein cholesterol (mmol/L)			
N	779	751	1530
Mean (SD)	101.759 (41.139)	101.595 (41.517)	101.679 (41.312)
Median	97.000	95.515	96.000
Min – Max	16.00 – 326.76	8.00 – 303.17	8.00 - 326.75
Prior history of limb revascularization	1181 (35.9%)	1155 (35.2%)	2336 (35.6%)
Carotid artery disease	282 (8.6%)	293 (8.9%)	575 (8.8%)
Hypertension	2684 (81.7%)	2658 (81.1%)	5342 (81.4%)
Hyperlipidemia	1971 (60.0%)	1968 (60.0%)	3939 (60.0%)
Anemia [c]	105 (3.2%)	113 (3.4%)	218 (3.3%)
Prior ischemic amputation [c]	174 (5.3%)	168 (5.1%)	342 (5.2%)
Statin use during study	2628 (80.0%)	2661 (81.2%)	5289 (80.6%)

		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3286 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3278 (100%)	Total N=6564 (100%)
ABI at Month 1	≤ 0.8	796 (24.2%)	752 (22.9%)	1548 (23.6%)
	> 0.8	2208 (67.2%)	2261 (69.0%)	4469 (68.1%)
	Missing	282 (8.6%)	265 (8.1%)	547 (8.3%)
TBI at Month 1 [b]	≤ 0.6	34 (1.0%)	37 (1.1%)	71 (1.1%)
	> 0.6	31 (0.9%)	26 (0.8%)	57 (0.9%)
	Missing	3221 (98.0%)	3215 (98.1%)	6436 (98.0%)
ABI prior to procedure [c]				
N		3167	3164	6331
Mean (SD)		0.5353 (0.1933)	0.5372 (0.1963)	0.5363 (0.1948)
Median		0.5600	0.5600	0.5600
Min – Max		0.000 – 1.430	0.000 – 1.280	0.000-1.430
TBI prior to procedure [c]				
N		72	67	139
Mean (SD)		0.3594 (0.1831)	0.3549 (0.1882)	0.3573 (0.1849)
Median		0.3650	0.3400	0.3500
Min – Max		0.000 – 0.650	0.000 – 0.780	0.000-0.780

a A hybrid procedure refers to procedures involving aspects of both endovascular and surgical revascularizations.
b TBI was not a required assessment.
ABI = ankle brachial index, ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, eGFR = estimated glomerular filtration rate, incl. = including, ITT = intention-to-treat, IxRS = interactive web/voice response system, Max=maximum, Min=minimum, od = once daily, SD=standard deviation, TBI = toe brachial index
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.2/1, post-hoc Table 14.3.5.1.1/1.

被験者は、試験への組入れの根拠とした血行再建術及びクロピドグレル使用の有無（外科的血行再建術、血管内血行再建術でクロピドグレル使用あり、血管内血行再建術でクロピドグレル使用なしのいずれか）に基づいて治験責任（分担）医師が決定した IxRS 各層内で、リバーロキサバン群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割付けられた。IxRS で選択された層が、実際に施行された血行再建術に関する電子症例報告書（eCRF）での入力内容と一致しないことがあったため、実際の治療に基づいた部分集団での解析も実施した。

血行再建術のタイプとクロピドグレル使用の有無別でみた被験者数において、IxRS による層と実際に施行された血行再建術との間にわずかな差が認められたが、被験者の大半で、実際の部分集団の分布は IxRS による層と一致しており、少なくとも 90%の被験者が正しく分類されていた（表 2.7.3.2-3）。有効性の評価を ITT の原則に基づいて行うため、IxRS の「層」に基づいて成績を記述する。IxRS による層別の被験者割合は、外科的血行再建術が 34.6%（2,271 例）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありが 46.9%（3,080 例）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしが 18.5%（1,213 例）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.2/1）。

血行再建術施行後に合併症を発現していた被験者の割合は 2%未満であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.2/5）。

血行再建術施行前の PAD 症状を、Rutherford 分類[15]の客観的評価方法を改変した基準[f]で集計した（表 2.7.3.2-4）。全体集団 6,564 例の 51.6%（3,385 例）で重度の跛行（カテゴリー3）、22.5%（1,480 例）で軽度から中等度の跛行（カテゴリー2）が報告された。血管内血行再建術でクロピドグレル使用あり、及びクロピドグレル使用なしの層では、外科的血行再建術の層よりも、PAD

f：試験 17454 における PAD の重症度の評価に用いた情報は、Rutherford 分類[15]の客観的評価方法を改変した基準によるものであり、治験責任（分担）医師が eCRF に入力することにより収集した。以下、PAD の重症度の記述は、改変した評価方法によるものである。

症状の重症度カテゴリー2 の割合が高かった〔24.7%（760/3,080 例）、28.4%（345/1,213 例）及び 16.5%（375/2,271 例）〕。一方、血管内血行再建術の層では、外科的血行再建術の層よりも、虚血性安静時疼痛（カテゴリー4）の割合が低かった〔9.3%（286/3,080 例）、9.6%（116/1,213 例）及び 17.2%（391/2,271 例）〕（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.2/9～10）。

表 2.7.3.2-3 血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無に関する IxRS による層別内容及び実際の治療内容の分布（試験 17454、全体集団、ITT）

	Actual				
Per IxRS assignment	Endovascular with unknown clopidogrel use	Endovascular with clopidogrel	Endovascular without clopidogrel	Surgical	**Total**
Endovascular with clopidogrel	8 (0.26%)	**2875 (93.34%)**	180 (5.84%)	17 (0.55%)	3080 (100%)
Endovascular without clopidogrel	1 (0.08%)	75 (6.18%)	**1098 (90.52%)**	39 (3.22%)	1213 (100%)
Surgical	0	54 (2.38%)	88 (3.87%)	**2129 (93.75%)**	2271 (100%)
Total	9 (0.14%)	3004 (45.76%)	1366 (20.81%)	2185 (33.29%)	6564 (100%)

Per IxRS assignment: recorded in IxRS system (based on investigator's input of type of procedure and clopidogrel use at the time of randomization).
Actual: Determined by the actual index revascularization procedure the subject received and any clopidogrel use at the time of randomization from the electronic case report forms.
ITT = intention-to-treat, IxRS = Interactive web/voice response system
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.5/12

表 2.7.3.2-4 試験への組入れの根拠とした血行再建術施行前の PAD の重症度（試験 17454、全体集団、ITT）

	Category	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3286 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3278 (100%)
0	Asymptomatic (exclusionary)	0	0
1	Mild claudication with no limitation in walking (exclusionary)	0	0
2	Mild to moderate claudication (able to walk ≥ 2 blocks or ≥ 200 m or ≥ 4 minutes without stopping)	746 (22.7%)	734 (22.4%)
3	Severe claudication (only able to walk < 2 blocks or < 200 m or < 4 minutes without stopping)	1697 (51.6%)	1688 (51.5%)
4	Ischemic rest pain	397 (12.1%)	396 (12.1%)
5	Ischemic ulceration not exceeding ulcers of the digits of the foot	347 (10.6%)	350 (10.7%)
6	Ischemic ulceration or gangrene exceeding minimal gangrene of the toes (Note: ischemic ulceration or Gangrene proximal to the metatarsal heads i.e. beyond the midfoot, was exclusionary)	9 (0.3%)	7 (0.2%)
	Missing	90 (2.7%)	103 (3.1%)

The PAD symptom status is shown according to the Rutherford scores 0 to 6 (Rutherford et al. 1997).
Subjects with multiple PAD symptoms prior to qualifying revascularization are counted only once, in the most severe category.
ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, ITT = intention-to-treat, od = once daily, PAD = peripheral artery disease
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.2/9

2.7.3.2.2.2 日本人集団

日本人集団（ITT）の人口統計学的特性は、両投与群で同様であった。日本人集団 459 例において、男性は 76.5%（351 例）、年齢（平均値±SD）は 73.1±7.8 歳（中央値 73.0 歳）であり、75 歳以上の被験者は 42.9%（197 例）、体重 60kg 超の被験者は 41.8%（192 例）を占めていた。ベ

ースライン特性は両投与群で同様であった。eGFR は両投与群で同程度であり、eGFR が 60mL/min/1.73m^{2}以上の被験者は 59.9%（275 例）であった。喫煙者は 26.6%（122 例）であり、高血圧及び高脂血症はそれぞれ82.1%(377例)及び59.9%(275例)で報告された(表2.7.3.7-1)。

IxRS 各層の被験者割合は、外科的血行再建術が 19.4%（89 例）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありが 47.9%(220 例)、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしが 32.7%（150 例）であった。日本人集団においても、実際の部分集団の分布は IxRS による層を反映しており、IxRS による層によらず 90%以上の被験者が正しく分類されていた（表 2.7.3.7-2）。

血行再建術施行後に合併症を発現した被験者の割合は 2.4%（11 例）であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.2/5）。

血行再建術の施行前における PAD 症状を、Rutherford 分類の客観的評価方法を改変した基準により集計した。日本人集団 459 例の 36.8%（169 例）で重度の跛行（カテゴリー3）、35.1%（161 例）で軽度から中等度の跛行（カテゴリー2）が報告された（表 2.7.3.7-3）。血管内血行再建術でクロピドグレル使用あり、及びクロピドグレル使用なしの層では、外科的血行再建術の被験者よりも、PAD 症状の重症度カテゴリー2 の割合が高かった〔31.4%（69/220 例）、44.7%（67/150 例）及び 28.1%（25/89 例）〕。一方、血管内血行再建術でクロピドグレル使用あり、及びクロピドグレル使用なしの層では、外科的血行再建術の層よりも、虚血性安静時疼痛（カテゴリー4）の割合が低かった〔2.7%（6/220 例）、5.3%（8/150 例）及び 7.9%（7/89 例）〕（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.2/10）。

2.7.3.2.2.3 人口統計学的及びベースライン特性の事後解析

人口統計学的及びベースライン特性を IxRS による層別に解析した。血管内血行再建術の層では、腎機能障害あり（eGFR 60mL/min/1.73m^{2}未満）、脆弱性あり（75 歳超、体重 50kg 以下、又はベースラインの eGFR 50mL/min/1.73m^{2}未満のいずれかを有する被験者）、高齢、血行再建術の施行歴ありといった高い心血管リスクと関わりがある臨床的特徴を有する被験者の割合が高かった。一方、外科的血行再建術の層では、長さ 15cm 超の病変を有する、喫煙者、ベースラインの ABI 0.8 以下といった PAD の重症度と関わりがある特徴を有する被験者の割合が高かった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.1.2/1～2）。

人口統計学的及びベースライン特性は、IxRS 各層において、両投与群でおおむね一致していた（5.3.5.1.1 PH-40164/14.3.5.1.2/1～4）。また、CAD の既往の有無、糖尿病の合併の有無、南米の被験者であるか否かの部分集団においても、これらの特性は両投与群でおおむね一致していた（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.1.6/1～9、14.3.5.1.7/1～9、14.3.5.1.8/1～9）。

2.7.3.2.3 投与状況

2.7.3.2.3.1 投与期間

2.7.3.2.3.1.1 全体集団

試験 17454 の全体集団（SAF）におけるリバーロキサバン/プラセボ、並びに試験用 ASA の投与期間について記述する。

リバーロキサバン/プラセボの平均投与期間(中央値)は、リバーロキサバン群で 730.7 日(782.0 日）、プラセボ群で 745.7 日（796.0 日）であった。被験者の半数以上が、24 ヵ月を超えて治験薬（リバーロキサバン又はプラセボ）を服用していた（リバーロキサバン群 59.5%、プラセボ群 61.0%）。休薬日を除外した場合のリバーロキサバン/プラセボの平均投与期間（中央値）は、リ

バーロキサバン群で 713.3 日（764.0 日）、プラセボ群で 728.2 日（779.0 日）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.5/1）。

リバーロキサバン/プラセボの平均投与期間（中央値）は、実際に行われた血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無で分けた 3 つの部分集団間で異なっていた（表 2.7.3.2-5）。血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの被験者における投与期間は最も短く、リバーロキサバン群 723.7 日（775.0 日）、プラセボ群 726.3 日（781.0 日）であった。投与期間は、外科的血行再建術の被験者では 740.6 日（784.5 日）及び 748.1 日（中央値 795.0 日）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの被験者では 730.6 日（790.0 日）及び 785.9 日（840.0 日）であった。血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの被験者では、リバーロキサバン群とプラセボ群で投与期間に違いが認められた。

いずれの血行再建術の場合でも、半数以上の被験者が 24 ヵ月を超えてリバーロキサバン又はプラセボを服用していた。休薬日を除外した治験薬の投与期間についても、各部分集団における両群の関係は、上記の全投与期間と同様であった。

試験用 ASA の平均投与期間（中央値）は、リバーロキサバン群で 757.0 日（806.0 日）、プラセボ群で 766.1 日（812.0 日）であった。被験者の半数以上が、試験用 ASA を 24 ヵ月以上服用していた（62.7%及び 63.5%）。休薬日を除外した場合の試験用 ASA の平均投与期間（中央値）はリバーロキサバン群で 742.6 日（791.0 日）、プラセボ群で 753.2 日（799.0 日）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.5/3）。試験用 ASA の平均投与期間は、実際に行われた血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無で分けた 3 つの部分集団で異なっており、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの被験者における投与期間は最も短かった。

全体として、リバーロキサバン/プラセボ及び試験用 ASA の投与期間は、外科的血行再建術の被験者、及び血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの被験者では、両群間で均衡していた。血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの被験者では、投与期間（中央値）は、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群で 50 日短く、この差は試験用 ASA の群間差よりも大きかった（表 2.7.3.2-5）。

表 2.7.3.2-5 実際に行われた血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別による治験薬及び試験用 ASA の投与期間（試験 17454、全体集団、SAF）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od			Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od		
	Surgical	Endovascular with clopidogrel	Endovascular without clopidogrel	Surgical	Endovascular with clopidogrel	Endovascular without clopidogrel
	N=1072 (100%)	N=1495 (100%)	N=685 (100%)	N=1099 (100%)	N=1481 (100%)	N=663 (100%)
Total rivaroxaban/rivaroxaban placebo treatment duration (months)						
≤ 3	86 (8.0%)	142 (9.5%)	72 (10.5%)	74 (6.7%)	142 (9.6%)	46 (6.9%)
> 3 - ≤ 6	55 (5.1%)	76 (5.1%)	35 (5.1%)	47 (4.3%)	61 (4.1%)	20 (3.0%)
> 6 - ≤ 9	37 (3.5%)	62 (4.1%)	22 (3.2%)	35 (3.2%)	55 (3.7%)	20 (3.0%)
> 9 - ≤ 12	26 (2.4%)	28 (1.9%)	16 (2.3%)	30 (2.7%)	37 (2.5%)	15 (2.3%)
> 12 - ≤ 18	41 (3.8%)	72 (4.8%)	31 (4.5%)	60 (5.5%)	81 (5.5%)	40 (6.0%)
> 18 - ≤ 24	183 (17.1%)	233 (15.6%)	100 (14.6%)	175 (15.9%)	238 (16.1%)	87 (13.1%)
> 24	644 (60.1%)	882 (59.0%)	409 (59.7%)	678 (61.7%)	867 (58.5%)	435 (65.6%)
Total rivaroxaban/rivaroxaban placebo treatment duration (days)						
n	1072	1495	685	1099	1481	663
Mean	740.6	723.7	730.6	748.1	726.3	785.9
SD	358.6	369.5	381.3	342.3	365.6	355.1
Min	1	1	1	1	1	2
Median	784.5	775.0	790.0	795.0	781.0	840.0
Max	1368	1450	1381	1408	1435	1499
Time on rivaroxaban/rivaroxaban placebo (excluding days off study drug, days)						
n	1072	1495	685	1099	1481	663
Mean	725.4	706.3	709.7	732.0	706.9	770.2
SD	357.7	368.4	378.3	339.3	361.4	355.6
Min	1	1	1	1	1	2
Median	775.0	759.0	762.0	774.0	760.0	826.0
Max	1368	1450	1373	1394	1435	1499
Total ASA treatment duration (months)						
≤ 3	79 (7.4%)	127 (8.5%)	63 (9.2%)	68 (6.2%)	131 (8.8%)	41 (6.2%)
> 3 - ≤ 6	40 (3.7%)	58 (3.9%)	31 (4.5%)	41 (3.7%)	54 (3.6%)	19 (2.9%)
> 6 - ≤ 9	30 (2.8%)	52 (3.5%)	21 (3.1%)	27 (2.5%)	45 (3.0%)	18 (2.7%)
> 9 - ≤ 12	20 (1.9%)	26 (1.7%)	14 (2.0%)	33 (3.0%)	31 (2.1%)	15 (2.3%)
> 12 - ≤ 18	40 (3.7%)	71 (4.7%)	30 (4.4%)	51 (4.6%)	71 (4.8%)	34 (5.1%)
> 18 - ≤ 24	184 (17.2%)	226 (15.1%)	98 (14.3%)	169 (15.4%)	244 (16.5%)	87 (13.1%)
> 24	677 (63.2%)	933 (62.4%)	428 (62.5%)	708 (64.4%)	904 (61.0%)	449 (67.7%)
Total ASA treatment duration (days)						
n	1070	1493	685	1097	1480	663
Mean	768.2	750.5	753.8	769.5	748.2	801.5
SD	346.5	357.2	371.6	335.4	357.2	347.4
Min	1	1	1	1	1	3
Median	813.0	798.0	813.0	813.0	795.5	852.0
Max	1368	1449	1381	1408	1434	1499
Time on ASA (excluding days off study ASA, days)						
n	1070	1493	685	1097	1480	663
Mean	756.0	736.1	735.8	756.1	734.5	790.8
SD	344.6	356.7	369.1	333.1	354.1	346.5
Min	1	1	1	1	1	3
Median	798.0	787.0	792.0	797.0	784.5	840.0
Max	1368	1449	1373	1395	1434	1499

Treatment duration = date of last study drug or study ASA - date of first study drug or study ASA + 1 day.
ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, Max = maximum, Min = minimum, od = once daily, SAF = safety analysis set, SD = standard deviation
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.5/2, 14.1.5/4

2.7.3.2.3.1.2 日本人集団

日本人集団（SAF）におけるリバーロキサバン/プラセボ、並びに試験用 ASA の投与期間に関する詳細は、2.7.4.1.2.5 を参照のこと。

リバーロキサバン/プラセボの平均投与期間（中央値）は、リバーロキサバン群 748.5 日（764.0 日）、プラセボ群 771.8 日（796.0 日）であった。被験者の半数以上が、24 ヵ月を超えて治験薬（リバーロキサバン又はプラセボ）を服用していた（リバーロキサバン群 57.6%、プラセボ群 60.3%）。休薬日を除外した場合のリバーロキサバン/プラセボの平均投与期間（中央値）は 736.0 日（752.0 日）及び 760.2 日（786.0 日）であった（17454_J_analysis/Table 14.1.5/1）。

実際に行われた血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無で分けた 3 つの部分集団間におけるリバーロキサバン/プラセボの平均投与期間（中央値）は、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの被験者において最も短く、リバーロキサバン群 743.9 日（759.5 日）、プラセボ群 756.6 日（783.0 日）であった。血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの被験者では、748.5 日（792.0 日）及び 776.1 日（782.0 日）、外科的血行再建術の被験者では 760.1 日（775.0 日）及び 805.7 日（835.0 日）であった。血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし及び外科的血行再建術の被験者では、リバーロキサバン群とプラセボ群で投与期間に違いが認められた。なお、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用が不明であった被験者がリバーロキサバン群に 1 例（投与期間 722 日）、プラセボ群に 1 例（投与期間 701 日）存在した（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.5/2）。

いずれの血行再建術の場合でも、半数以上の被験者が 24 ヵ月を超えてリバーロキサバン又はプラセボを服用していた。休薬日を除外した治験薬の投与期間についても、各部分集団における両群の関係は、上記の全投与期間と同様であった（表 2.7.3.7-4）。

試験用 ASA の平均投与期間（中央値）は、リバーロキサバン群 778.6 日（784.0 日）、プラセボ群 794.5 日（806.0 日）であった。被験者の半数以上が、試験用 ASA を 24 ヵ月以上服用していた（61.1%及び 63.3%）。試験用 ASA に関して、休薬日を除外した場合の試験用 ASA の平均投与期間（中央値）は 763.6 日（773.0 日）及び 786.4 日（801.0 日）であった（17454_J_analysis/Table 14.1.5/3）。

試験用 ASA の投与期間は、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの被験者において最も短く、リバーロキサバン群で 778.8 日（774.0 日）、プラセボ群 756.5 日（777.0 日）であった。外科的血行再建術の被験者では 780.0 日（779.0 日）、プラセボ群 876.1 日（891.0 日）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの被験者では、リバーロキサバン群 778.3 日（796.0 日）、806.0 日（806.0 日）であった（表 2.7.3.7-4）。

日本人集団においても、リバーロキサバン/プラセボ及び試験用 ASA 群の投与期間が、全体集団と同様に、リバーロキサバン群でプラセボ群よりも短かった。また、血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無による 3 集団のうち、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの被験者で最も短かったこと、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの被験者における投与期間がリバーロキサバン群でプラセボ群よりも短かったことは、全体集団と同様であった。日本人集団では、外科的血行再建術の被験者においても、リバーロキサバン/プラセボ及び試験用 ASA 群の投与期間は、リバーロキサバン群でプラセボ群よりも短かった。

2.7.3.2.3.1.3　投与期間の事後解析

クロピドグレルの使用に関係なく血行再建術のタイプがリバーロキサバン/プラセボ及び試験用 ASA の投与期間に影響を及ぼすかどうかを検討するため、事後解析を実施した。

実際に施行された血行再建術（試験への組入れ時）のタイプ別にみた場合（SAF）、リバーロキサバン/プラセボの平均投与期間（中央値）は、血管内血行再建術の被験者ではリバーロキサバン群 725.8 日（778.5 日）、プラセボ群 744.日（798.0 日）であり、外科的血行再建術の被験者で

はリバーロキサバン群 740.6 日（784.5 日）、プラセボ群 748.1 日（795.0 日）で同程度であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.4.1/2）。

試験用 ASA の平均投与期間(中央値)は、血管内血行再建術の被験者でリバーロキサバン群 751.4 日（802.0 日）、プラセボ群 764.4 日（812.0 日）であり、外科的血行再建術の被験者〔768.2 日（813.0 日）及び 769.5 日（813.0 日）〕よりもわずかに短かった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc 14.3.5.4.1/4）。

2.7.3.2.3.2　試験期間

試験期間は、ITT の原則に基づき、無作為割付けから最終コンタクト日〔最終来院日（LPLV）を含む〕、又は ECOD（2019 年 9 月 8 日）までとした。最初の被験者の無作為割付け来院日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、最後の被験者の最終コンタクト日は 2019 年 11 月 27 日、LCEAD[g]は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。

治験薬及び試験用 ASA の投与を中止した被験者については、定期的な来院時に追跡調査を実施することで、試験期間全体を通じて観察することとした。

2.7.3.2.3.2.1　全体集団

全体集団（ITT）における平均試験期間（中央値）は、両群合算で、無作為割付けから ECOD 又は LCEAD のいずれかの早い方までの期間で 883.5 日（896.0 日）、無作為割付けから ECOD までにおける生存中の最終コンタクト日[h]又は死亡のいずれかの期間で 898.2 日（902.5 日）、無作為割付けから生存中の最終コンタクト日又は死亡のいずれかの期間で 929.4 日（938.0 日）であった。76%を超える被験者が、ECOD までにおける生存中の最終コンタクト日又は死亡のいずれかの期間として、24 ヵ月を超えて試験 17454 での観察を受けていた（表 2.7.3.2-6）。

2.7.3.2.3.2.2　日本人集団

日本人集団（ITT）における平均試験期間（中央値）は、両群合算で、無作為割付けから ECOD 又は LCEAD のいずれかの早い方までの期間で 878.2 日（843.0 日）、無作為割付けから ECOD までにおける生存中の最終コンタクト日又は死亡のいずれかの期間で 882.2 日（851.0 日）、無作為割付けから生存中の最終コンタクト日又は死亡のいずれかの期間で 912.5 日（883.0 日）であった。71%を超える被験者が、ECOD までにおける生存中の最終コンタクト日又は死亡のいずれかの期間として、24 ヵ月を超えて試験 17454 での観察を受けていた（表 2.7.3.7-5）。

---

g：最終臨床イベント確認日：無作為割付け後の定期的な来院、規定外来院、又は臨床イベント情報を確認した日のうち、最も遅い日。

h：生存中の最後コンタクト日（date of last contact alive）：被験者又は第三者と最後に連絡があったことが記録されている日（生命状態に関するデータを含む）。

表 2.7.3.2-6 試験期間（試験 17454、全体集団、ITT）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3286 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3278 (100%)	Total N=6564 (100%)
Time from randomization to death or date of last contact alive (month)			
≤ 3 months	49 (1.5%)	29 (0.9%)	78 (1.2%)
> 3 months - ≤ 6 months	22 (0.7%)	28 (0.9%)	50 (0.8%)
> 6 months - ≤ 9 months	29 (0.9%)	28 (0.9%)	57 (0.9%)
> 9 months - ≤ 12 months	26 (0.8%)	37 (1.1%)	63 (1.0%)
> 12 months - ≤ 18 months	57 (1.7%)	57 (1.7%)	114 (1.7%)
> 18 months - ≤ 24 months	365 (11.1%)	350 (10.7%)	715 (10.9%)
> 24 months	2738 (83.3%)	2749 (83.9%)	5487 (83.6%)
Time from randomization to death or date of last contact alive (days)			
n	3286	3278	6564
Mean	927.5	931.4	929.4
SD	258.3	252.7	255.5
Min	1	1	1
Q1	765.0	766.0	765.0
Median	938.0	939.0	938.0
Q3	1119.0	1120.0	1119.5
Max	1483	1527	1527
Time from randomization to death or date of last contact alive until ECOD (month)			
≤ 3 months	49 (1.5%)	29 (0.9%)	78 (1.2%)
> 3 months - ≤ 6 months	22 (0.7%)	28 (0.9%)	50 (0.8%)
> 6 months - ≤ 9 months	29 (0.9%)	28 (0.9%)	57 (0.9%)
> 9 months - ≤ 12 months	26 (0.8%)	37 (1.1%)	63 (1.0%)
> 12 months - ≤ 18 months	57 (1.7%)	57 (1.7%)	114 (1.7%)
> 18 months - ≤ 24 months	594 (18.1%)	574 (17.5%)	1168 (17.8%)
> 24 months	2509 (76.4%)	2525 (77.0%)	5034 (76.7%)
Time from randomization to death or date of last contact alive until ECOD (days)			
n	3286	3278	6564
Mean	896.4	899.9	898.2
SD	253.9	248.5	251.2
Min	1	1	1
Q1	728.0	732.0	731.0
Median	902.0	903.0	902.5
Q3	1084.0	1085.0	1084.0
Max	1426	1483	1483
Time from randomization until earlier of LCEAD or ECOD (month)			
≤ 3 months	71 (2.2%)	60 (1.8%)	131 (2.0%)
> 3 months - ≤ 6 months	31 (0.9%)	33 (1.0%)	64 (1.0%)
> 6 months - ≤ 9 months	48 (1.5%)	49 (1.5%)	97 (1.5%)
> 9 months - ≤ 12 months	22 (0.7%)	19 (0.6%)	41 (0.6%)
> 12 months - ≤ 18 months	49 (1.5%)	57 (1.7%)	106 (1.6%)
> 18 months - ≤ 24 months	593 (18.0%)	577 (17.6%)	1170 (17.8%)
> 24 months	2472 (75.2%)	2483 (75.7%)	4955 (75.5%)
Time from randomization until earlier of LCEAD or ECOD (days)			
n	3286	3278	6564
Mean	882.1	885.0	883.5
SD	271.2	267.8	269.5
Min	1	1	1
Q1	721.0	725.0	724.0
Median	895.0	897.5	896.0
Q3	1081.0	1081.0	1081.0
Max	1426	1483	1483

The ITT analysis set includes all randomized subjects.
ECOD=efficacy cut-off date, LCEAD=last clinical event ascertainment date
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.1/12

2.7.3.2.3.3 有効性の主解析のカットオフ日（ECOD）までの治験薬及び試験用 ASA の投与中止及び一時中断

2.7.3.2.3.3.1 全体集団

試験 17454 の全体集団（SAF）におけるリバーロキサバン/プラセボ、並びに試験用 ASA の投与中止及び一時中断について記述する。

リバーロキサバン群の 33.2%（1,080/3,256 例）、プラセボ群の 31.1%（1,011/3,248 例）の被験者が ECOD までにリバーロキサバン/プラセボの投与を中止した。リバーロキサバン又はプラセボ投与中止の理由としては、リバーロキサバン群ではプラセボ群よりも、有効性評価項目のイベント発現が少なく、出血が多かった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.5/5）。

リバーロキサバン/プラセボの投与を中止した被験者の累積発現率は、無作為割付け後 1 年ではリバーロキサバン群で 19.15%、プラセボ群で 16.68%、2 年ではそれぞれ 28.08%及び 26.06%であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.5/9）。累積発現率の Kaplan-Meier 曲線は、無作為割付け後早期に最も急な勾配を示し、最初の 90 日間は両投与群でほぼ同じであった。無作為割付け後 6 ヵ月～3 年における投与中止の累積発現率は両群共に安定して推移した（図 2.7.4.1-1）。

リバーロキサバン群の 28.9%（942/3,256 例）、プラセボ群の 27.5%（893/3,248 例）が ECOD までに試験用 ASA の投与を中止した。これらの割合は、リバーロキサバン/プラセボの投与を中止した被験者の割合よりもわずかに低かった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.5/6）。試験用 ASA の投与を中止した被験者の累積発現率は、無作為割付け後 1 年ではリバーロキサバン群で 15.97%、プラセボ群で 14.77％、2 年ではそれぞれ 24.01％及び 22.81％であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.4.1/26）。

治験薬として交付されたもの（試験用 ASA）でないものも含めた、ECOD までの ASA 投与中止の詳細は、5.3.5.1.1 PH-40164/Section 8.1.1、5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.4.1/32、Post-hoc Figure 14.3.5.4.1/9 を参照のこと。

リバーロキサバン/プラセボ及び試験用 ASA の各投与を一時中断した被験者数は、両投与群で同程度であった。リバーロキサバン/プラセボの一時中断は、リバーロキサバン群で 30.9%（1,007/3,256 例）の被験者において 1,628 回、プラセボ群において 30.9%（1,004/3,248 例）の被験者において 1,620 回生じており、試験用 ASA の一時中断はリバーロキサバン群で 23.6%（770/3,256 例）の被験者において 1,115 回、プラセボ群において 23.9%（777/3,248 例）の被験者において 1,118 回生じていた（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.5/7～8）。

2.7.3.2.3.3.2 日本人集団

日本人集団（SAF）におけるリバーロキサバン/プラセボ、並びに試験用 ASA の投与中止及び一時中断に関する詳細は、2.7.4.1.2.5.3 を参照のこと。

リバーロキサバン群の 31.0%（71/229 例）、プラセボ群の 28.8%（66/229 例）が ECOD までにリバーロキサバン/プラセボの投与を中止した（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.5/5）。リバーロキサバン又はプラセボの投与を中止した被験者の累積発現率は、無作為割付け後 1 年ではリバーロキサバン群で 15.34%、プラセボ群で 12.30%、2 年ではそれぞれ 26.50%及び 22.21%であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.5/9）。Kaplan-Meier 曲線は、無作為割付け後早期において、リバーロキサバン群で最も急な勾配を示し、その後、リバーロキサバン群でプラセボ群よりもいくぶん高い累積発現率で推移した（図 2.7.4.1-2）。

リバーロキサバン群の 25.3%（58 例）、プラセボ群の 24.9%（57 例）が ECOD までに試験用 ASA の投与を中止した。これらの割合は、リバーロキサバン/プラセボの投与を中止した被験者の割合よりもわずかに低かった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.5/6）。

リバーロキサバン/プラセボ及び試験用 ASA の各投与を一時中断した被験者数は、両投与群でほぼ同程度であった。リバーロキサバン/プラセボの一時中断は、リバーロキサバン群で 35.4%（81 例）の被験者で 121 回、プラセボ群で 36.2%（83 例）の被験者で 124 回生じており、試験用 ASA の休薬はバーロキサバン群で 34.5%(79 例)の被験者において 109 回、プラセボ群において 31.9%（73 例)の被験者において 103 回生じていた(5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.5/7～8)。

2.7.3.2.3.3.3　治験薬及び試験用 ASA の投与中止及び一時中断に関する事後解析

試験 17454 の全体集団（SAF）の約 3 分の 1 が、ECOD までに治験薬投与を中止し（リバーロキサバン群 33.2%、プラセボ群 31.1%）、その後も、かなりの割合の被験者（50%超）で、ガイドラインが推奨する抗血栓療法が開始されなかった（5.3.5.1.1 PH-40161/Section 8.1.1.1.7）。更に、On-treatment 期間よりも、治験薬投与終了後の期間（以下、Off-treatment 期間）において、多くの心血管死が観察された（2.7.3.2.6.4.1）。このため、治験薬及び試験用 ASA 投与を中止した被験者の病歴及びベースライン特性に関する特徴を調べ、治験薬投与終了後に多く認められた心血管死も含めて、投与中止が有効性及び安全性に及ぼす潜在的な影響を検討するため、下述の事後解析を実施した。

2.7.3.2.3.3.3.1　治験薬及び試験用 ASA 投与の中止と人口統計学的及びベースライン特性

リバーロキサバン/プラセボの投与を中止した被験者 2,313 例と中止しなかった被験者 4,191 例（SAF）の人口統計学的及びベースライン特性を比較した（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.1.5/1）。リバーロキサバン/プラセボの投与を中止した被験者では、中止しなかった被験者よりも、傾向として、高齢（平均年齢 68.2 歳、66.3 歳）で、実際の血行再建術が血管内治療〔68.7%（1,590/2,313 例）、65.4%（2,743/4,191 例）〕、脆弱性あり[i]〔31.7%（734 例）、21.8%（914 例）〕、過去の喫煙歴あり〔46.6%（1,079 例）、43.6%（1,827 例）〕、下肢血行再建術の施行歴あり〔39.0%（903 例）、33.7%（1,413 例）〕、高血圧〔84.5%（1,954 例）、79.7%（3,341 例）〕、進行性の CLI〔19.8%（458 例）、17.0%（712 例）〕及び虚血性肢切断の施行歴あり〔7.3%（168 例）、4.0%（168 例）〕の被験者が多いことが窺われた。

リバーロキサバン/プラセボの投与を中止した被験者における、実際に施行された血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別で評価した人口統計学的及びベースライン特性については、投与群間で明らかな違いは認められなかった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.1.5/2～3）。

また、試験用 ASA の投与を中止した被験者 2,088 例で、中止しなかった被験者 4,409 例よりも多く認められた人口統計学的及びベースライン特性は、リバーロキサバン/プラセボの投与を中止した被験者で多く認められた特性と同様であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.1.5/4～6）。

南米において、心血管死の発現割合に両群間で不均衡がみられたため（2.7.3.2.6.4.1.3.5）、南米の被験者であるか否かで追加解析を実施した（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table

---

i：75 歳超、体重 50kg 以下、又はベースラインの eGFR 50mL/min/1.73m^{2}未満のいずれかを有する被験者

14.3.5.4.5/1～18、Figure 14.3.5.4.5/1～12）。南米の被験者のうち 37.1%（179/482 例）がリバーロキサバン/プラセボの投与を中止し、その内訳はリバーロキサバン群 41.2%(100/243 例)、プラセボ群 33.1%（79/239 例）であった。南米以外では、投与中止の被験者割合は、両投与群で同様であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.1.5/1）。南米における血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別での投与中止の被験者割合については、5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.4.5/2 を参照のこと。

2.7.3.2.3.3.3.2 治験薬及び試験用 ASA 投与の中止と病歴

リバーロキサバン/プラセボの投与を中止した被験者 2,313 例と中止しなかった被験者 4,191 例（SAF）について、病歴を評価した（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.2.4/1）。

リバーロキサバン/プラセボの投与を中止した被験者で、中止しなかった被験者よりも多く認められた病歴は、CAD の既往〔34.3%（794/2,313 例）、29.9%（1,253/4,191 例）〕、MI の既往〔13.3%（307 例）、9.5%（398 例）〕、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）〔15.8%（366 例）、11.5%（480 例）〕、CABG〔10.1%（233 例）、7.0%（292 例）〕、足関節より遠位の虚血性下肢切断〔6.1%（140 例）、3.3%（140 例）〕、経皮的末梢血管形成術〔31.9%（737 例）、27.5%（1,152 例）〕及び外科的末梢血管バイパス術〔11.3%（261 例）、9.5%（399 例）〕の各施行歴あり、糖尿病〔45.4%（1,050 例）、37.1%（1,553 例）〕、慢性腎臓病〔11.9%（275 例）、7.7%（323 例）〕であった。ECOD までのリバーロキサバン/プラセボの投与中止について、試験への組入れの根拠とした血行再建術とクロピドグレル使用に関する実際の治療別、及び血行再建術の実際のタイプ別に、ECOD までのリバーロキサバン/プラセボの投与を中止した被験者における病歴の割合を評価した。この評価において、投与群間に明らかな違いは認められなかった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.2.4/2～3）。

また、試験用 ASA の投与を中止した被験者 2,088 例で、中止しなかった被験者 4,409 例よりも多く認められた人口統計学的及びベースライン特性は、リバーロキサバン/プラセボの投与を中止した被験者で多く認められた特性と同じであった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.2.4/4～6）。

CAD 及び糖尿病を有する被験者では心血管死のリスクが高いことが知られているため、これらの部分集団で解析を追加した。リバーロキサバン/プラセボの投与を中止した被験者の割合は、CAD を有する被験者では 34.6%（708/2,047 例）、CAD なしでは 31.0%（1,383/4,457 例）であり（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.4.3/1）、糖尿病を有する被験者では、36.2%（942/2,603 例）、非糖尿病の被験者では 29.5%（1,149/3,900 例）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.4.4/1）。CAD 又は糖尿病を有する被験者におけるリバーロキサバン/プラセボの投与中止の割合は、外科的血行再建術を受けていた被験者では、リバーロキサバン群でプラセボ群よりも高く、血管内血行再建術を受けていた被験者では、クロピドグレル使用の有無によらず、両投与群で同程度であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.4.3/2、14.3.5.4.4/2）。

2.7.3.2.3.3.3.3 治験薬及び試験用 ASA 投与の中止と実際に施行された血行再建術

ECOD までにリバーロキサバン/プラセボの投与を中止した被験者（SAF）に関して、試験への組入れの根拠とした血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用に関する実際の治療に基づく評価を行った（表 2.7.3.2-7）。

全体として、リバーロキサバン/プラセボの投与を中止した被験者の割合は、リバーロキサバン群でプラセボ群よりも高かった。これは、外科的血行再建術あるいは血管内血行再建術でクロピドグレル使用がない被験者でも同様であった。血管内血行再建術でクロピドグレル使用ありの部

分集団において、リバーロキサバン/プラセボ投与を中止した被験者の割合は、両投与群で同程度であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Figure 14.3.5.4.1/20）。

試験用 ASA の投与を中止した被験者の割合は、血管内血行再建術でクロピドグレル使用なしの被験者において、リバーロキサバン群でプラセボ群よりも高かった。外科的血行再建術あるいは血管内血行再建術でクロピドグレルの使用がない被験者では、両投与群で同程度であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Figure 14.3.5.4.1/22）。

リバーロキサバン/プラセボ及び試験用 ASA の投与中止に関する部分集団別の結果の詳細は、5.3.5.1.1 PH-40164/Section 8.1.1.1.3 を参照のこと。

表 2.7.3.2-7 ECOD までにリバーロキサバン/プラセボ又は試験用 ASA の投与を中止した被験者の割合（試験 17454、血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用に関する実際の治療別、全体集団、SAF）

Disposition	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od
Premature permanent discontinuation of **rivaroxaban/rivaroxaban placebo**		
Overall	**1080/3256 (33.2%)**	**1011/3248 (31.1%)**
Surgical	324/1072 (30.2%)	296/1099 (26.9%)
Endovascular with clopidogrel	512/1495 (34.2%)	508/1481 (34.3%)
Endovascular without clopidogrel	244/ 685 (35.6%)	205/ 663 (30.9%)
Premature permanent discontinuation of study **ASA**		
Overall	**942/3256 (28.9%)**	**893/3248 (27.5%)**
Surgical	274/1072 (25.6%)	254/1099 (23.1%)
Endovascular with clopidogrel	448/1495 (30.0%)	446/1481 (30.1%)
Endovascular without clopidogrel	220/ 685 (32.1%)	191/ 663 (28.8%)

ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, od = once daily, SAF = safety analysis set.
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.5/5, 14.1.5/6, Post-hoc Table 14.3.5.4.1/20, 14.3.5.4.1/22.

2.7.3.2.3.3.3.4 治験薬及び試験用 ASA 投与の中止と無作為割付け時のクロピドグレル使用

リバーロキサバン/プラセボ及び試験用 ASA の投与中止に関して、無作為割付け時のクロピドグレル使用の有無別で評価した結果を表 2.7.3.7-6 に示す。

無作為割付け時にクロピドグレルの使用ありの場合では、リバーロキサバン/プラセボの投与を中止した被験者の割合は、リバーロキサバン群とプラセボ群で同程度であった〔34.1%（562/1,646 例）、33.4%（547/1,637 例）〕。一方、無作為割付け時にクロピドグレルの使用なしの場合では、リバーロキサバン/プラセボ投与中止の被験者割合はリバーロキサバン群の方がプラセボ群よりも高かった〔32.3%（517/1,603 例）、28.8%（461/1,601 例）〕。

リバーロキサバン/プラセボの投与を中止した被験者の割合は、両群合算で、血管内血行再建術の被験者では、無作為割付け時にクロピドグレルの使用ありで 34.3%（1,020/2,976 例）、使用なしで 33.3%（449/1,348 例）と、いずれにおいても外科的血行再建術でリバーロキサバン/プラセボの投与を中止した被験者の割合〔無作為割付け時にクロピドグレルの使用ありで 29.0%（89/307 例）、使用なしで 28.5%（529/1,856 例）〕に比べると高かった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.4.2/2）。

無作為割付け時にクロピドグレル使用ありの場合では、血管内血行再建術の被験者におけるリバーロキサバン/プラセボ投与中止の割合は両投与群で均衡していた〔34.2%（512/1,495 例）、34.3%（508/1,481 例）〕。一方で、外科的血行再建術の被験者では、リバーロキサバン/プラセ

ボの投与を中止した被験者の割合はリバーロキサバン群の方がプラセボ群よりも高かった〔33.1%（50/151 例）、25.0%（39/156 例）〕。

無作為割付け時にクロピドグレルの使用なしの場合では、リバーロキサバン/プラセボの投与中止の被験者割合は、外科的血行再建術の被験者においてリバーロキサバン群で 29.7%（273/918 例）、プラセボ群で 27.3%（256/938 例）であり、血管内血行再建術の被験者においてリバーロキサバン群で 35.6%（244/685 例）、プラセボ群で 30.9%（205/663 例）であった。すなわち、血行再建術のタイプによらず、リバーロキサバン群の方がプラセボ群よりも高かった。

試験用 ASA 投与の中止に関しても、リバーロキサバン群とプラセボ群の間における、無作為割付け時のクロピドグレルの使用の有無による被験者割合の関係は、投与群全体、及び各血行再建術（血管内、外科的）の比較において、リバーロキサバン/プラセボと同様であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.4.2/4～5）。

2.7.3.2.3.3.3.5 治験薬及び試験用 ASA の投与中止時期

リバーロキサバン群 1,080 例及びプラセボ群 1,011 例の被験者が、ECOD までにリバーロキサバン/プラセボの投与を中止したが（表 2.7.3.2-7）、これらのうち、それぞれ 72.0%（778 例）及び 73.7%（745 例）が、同日に試験用 ASA の投与も中止した。試験全体として 2.8%（58 例）が、リバーロキサバン/プラセボ投与中止前に試験用 ASA を中止し、24.1%（504 例）がリバーロキサバン/プラセボの投与中止後に試験用 ASA を中止した。リバーロキサバン群 17.4%（188 例）及びプラセボ群 16.3%（165 例）が、リバーロキサバン/プラセボ投与中止後の 60 日を過ぎてから、試験用 ASA 投与を中止した（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.4.1/5）。血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用に基づく 3 つの部分集団において、同様の傾向が認められた（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.4.1/6）。

2.7.3.2.3.3.3.6 治験薬及び試験用 ASA 投与の中断期間

投与期間の評価を通じて、リバーロキサバン群 3,256 例及びプラセボ群 3,248 例（SAF）の大半において、リバーロキサバン/プラセボの投与中断はなく〔69.8%（2,273 例）、70.0%（2,274 例）〕、試験用 ASA の投与中断も大半でなかった〔76.5%（2,490 例）、76.7%（2,492 例）〕。リバーロキサバン/プラセボ及び試験用 ASA の投与中断の合計期間（平均値±SD）は、両投与群で同程度であった（リバーロキサバン/プラセボ：17.4±64.3 日、17.5±62.8 日、試験用 ASA：14.4±63.6 日、13.0±52.4 日）。投与中断期間が 1～30 日であった被験者の割合は、リバーロキサバン/プラセボに関して 19.4%（631 例）及び 19.2%（623 例）、試験用 ASA に関して 15.3%（498 例）及び 14.8%（481 例）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.4.1/8、14.3.5.4.1/11）。

外科的血行再建術の被験者では、血管内血行再建術の被験者よりもリバーロキサバン/プラセボ及び ASA の投与を一時中断した割合はわずかに低かった。投与中断がなかった被験者の割合は、外科的血行再建術、及び血管内血行再建術のクロピドグレル使用あり/なしの部分集団によらず、両投与群で同程度であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.4.1/9、14.3.5.4.1/12）。

2.7.3.2.3.3.3.7 治験薬及び試験用 ASA 投与中止後に開始された抗血栓薬又はヘパリン

リバーロキサバン/プラセボの投与を中止したリバーロキサバン群 1,080 例及びプラセボ群 1,011 例における抗血栓薬又はヘパリンの投与を開始した被験者の割合を、投与中止後 7 日以内、30 日以内、及び ECOD までの各期間で集計した。ECOD までにリバーロキサバン/プラセボ投与を中止した被験者のうち、リバーロキサバン群 30.9%（334 例）、プラセボ群 34.8%（352 例）の被験者において、投与中止後 7 日以内に抗血栓薬又はヘパリンの投与が開始されていた。また、投

与中止後 30 日以内に、抗血栓薬又はヘパリンの投与を開始した被験者の割合は、リバーロキサバン群 35.7%（386 例）、プラセボ群 39.8%（402 例）であり、リバーロキサバン/プラセボ投与の中止日から ECOD までの期間中に抗血栓薬又はヘパリンを開始した被験者の割合は、リバーロキサバン群 46.2%（499 例）、プラセボ群 47.6%（481 例）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.3.1/1、14.3.5.3.1/4、14.3.5.3.1/7）。

全体として、リバーロキサバン群とプラセボ群の間、並びに血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無による部分集団の間で、リバーロキサバン/プラセボ又は試験用 ASA の投与中止後における抗血栓薬/ヘパリン又は血小板凝集阻害薬（ヘパリンを除く）使用の状況は似通っていた。わずかな割合の違いに、臨床的に意味があるとは考えられなかった（5.3.5.1.1 PH-40164/ Table 8-5、8-6、Post-hoc Table 14.3.5.3.1/1～2、4～5、7～8、10～11、13～14、16～17）。

2.7.3.2.3.3.3.8 血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別による治験薬及び試験用 ASA 投与の一時中断の理由

リバーロキサバン/プラセボ及び試験用 ASA 投与の一時的中断の理由について、実際に行われた血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別に集計した（5.3.5.1.1 PH-40161/Post-hoc Table 14.3.5.4.1/15～16、18～19）。各部分集団で多く認めた理由は、試験 17454 の全体集団（2.7.3.2.3.3.1）と同様に、非出血性の有害事象、外科的介入、侵襲的処置、有効性評価項目のイベント発現及び出血であった。

2.7.3.2.3.3.3.9 治験薬及び試験用 ASA の投与中止に関する事後解析の要約

以上の検討より、リバーロキサバン/プラセボの投与を中止した被験者では、中止しなかった被験者と比べて、高齢、実際に血管内血行再建術、脆弱性あり、MALE の高リスク者（下肢血行再建術の施行歴、高血圧、虚血性下肢切断の施行歴）、又は MACE の高リスク者（過去の喫煙歴、高血圧、CAD の既往、MI の既往、糖尿病、慢性腎臓病）が多いことが示唆された。

試験への組入れの根拠とした血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用に基づく集計では、血管内血行再建術を受けクロピドグレルを使用していた被験者では、リバーロキサバン/プラセボ投与中止の割合は、両投与群で同程度であった。血管内血行再建術でクロピドグレル使用なしの被験者及び外科的血行再建術の被験者では、リバーロキサバン群の方がプラセボ群よりも治験薬投与中止の割合は高かった。

リバーロキサバン/プラセボ投与の中止は、全体的にリバーロキサバン群でプラセボ群よりも多く、部分集団間で投与中止の被験者の割合に違いが窺われたものは、無作為割付け時のクロピドグレル使用、糖尿病、及び CAD の既往の各有無別であった。また、南米の被験者では、リバーロキサバン群の方がプラセボ群よりも投与中止の被験者割合が著しく高かった。

試験用 ASA の投与中止は、リバーロキサバン群でプラセボ群よりもわずかに多かった。無作為割付け時でのクロピドグレル使用なし、及び糖尿病ありの被験者で同様のパターンが認められた。

なお、日本人集団においては、リバーロキサバン/プラセボの投与を中止した被験者の割合はリバーロキサバン群で 31.0%、プラセボ群で 28.8%（全体集団では 33.2%及び 31.1%）であり、試験用 ASA の投与を中止した被験者の割合はリバーロキサバン群で 25.3%、プラセボ群で 24.9%（全体集団では 28.9%及び 27.5%）であった。

2.7.3.2.4 病歴及び手術歴

2.7.3.2.4.1 全体集団

eCRF には事前に規定した病歴のリスト（チェックボックス）を設け、試験 17454 の対象患者と関連する病歴について情報を収集した（表 2.7.3.2-8）。病歴及び手術歴は両投与群で同様であり、過去 12 ヵ月以内の跛行が報告された被験者は、全体集団（ITT）の被験者 6,564 例のうち、95.1%（6,245 例）を占めていた。試験への組入れの根拠とした血行再建術施行前における経皮的末梢血管形成術の施行が 29.1%（1,908 例）、CLI の既往が 30.0%（1,968 例）、CAD の既往が 31.5%（2,067 例）、糖尿病が 40.1%（2,629 例）の被験者で報告され、その他の所見が報告された被験者割合は 14%未満であった。

表 2.7.3.2-8 病歴（試験 17454、全体集団、ITT）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3286 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3278 (100%)	Total N=6564 (100%)
Coronary artery history			
Coronary artery disease	1052 (32.0%)	1015 (31.0%)	2067 (31.5%)
Known coronary stenosis in at least 1 coronary bed ≥ 50%	565 (17.2%)	538 (16.4%)	1103 (16.8%)
Angina pectoris	372 (11.3%)	348 (10.6%)	720 (11.0%)
Myocardial infarction	365 (11.1%)	349 (10.6%)	714 (10.9%)
Valvular heart disease history			
Valvular heart disease	200 (6.1%)	212 (6.5%)	412 (6.3%)
Atrial fibrillation/flutter disease history			
Atrial fibrillation (any prior history)	92 (2.8%)	88 (2.7%)	180 (2.7%)
Atrial flutter (any prior history)	15 (0.5%)	10 (0.3%)	25 (0.4%)
Percutaneous coronary intervention history			
Percutaneous coronary intervention	442 (13.5%)	410 (12.5%)	852 (13.0%)
Coronary artery bypass graft history			
Coronary artery bypass graft	288 (8.8%)	246 (7.5%)	534 (8.1%)
Internal mammary artery graft	172 (5.2%)	141 (4.3%)	313 (4.8%)
≥ 3 vessel bypass grafting	173 (5.3%)	152 (4.6%)	325 (5.0%)
Heart failure/pacemaker history			
Heart failure	267 (8.1%)	272 (8.3%)	539 (8.2%)
Pacemaker	41 (1.2%)	58 (1.8%)	99 (1.5%)
Defibrillator	16 (0.5%)	29 (0.9%)	45 (0.7%)
Cerebrovascular history			
Carotid artery stenosis of ≥50%	250 (7.6%)	251 (7.7%)	501 (7.6%)
Carotid endarterectomy	87 (2.6%)	77 (2.3%)	164 (2.5%)
Percutaneous carotid intervention	48 (1.5%)	48 (1.5%)	96 (1.5%)
Peripheral vascular history			
Claudication present within past 12 months	3119 (94.9%)	3126 (95.4%)	6245 (95.1%)
Critical limb ischemia (rest pain or ischemic ulcer)	999 (30.4%)	969 (29.6%)	1968 (30.0%)
Critical limb ischemia categories			
Missing	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
No critical limb ischemia	2286 (69.6%)	2308 (70.4%)	4594 (70.0%)
Critical limb ischemia history	396 (12.1%)	387 (11.8%)	783 (11.9%)
Critical limb ischemia ongoing	603 (18.4%)	582 (17.8%)	1185 (18.1%)
Ischemic lower extremity amputation below ankle	144 (4.4%)	142 (4.3%)	286 (4.4%)
Ischemic lower extremity amputation above ankle	36 (1.1%)	29 (0.9%)	65 (1.0%)
Any nonischemic amputation	25 (0.8%)	34 (1.0%)	59 (0.9%)
Peripheral percutaneous transluminal angioplasty (prior to qualifying revascularization procedure)	953 (29.0%)	955 (29.1%)	1908 (29.1%)
Peripheral surgical bypass (prior to qualifying revascularization procedure)	343 (10.4%)	319 (9.7%)	662 (10.1%)
Risk factors / comorbid conditions			
Diabetes mellitus	1313 (40.0%)	1316 (40.1%)	2629 (40.1%)
Family history of premature myocardial infarction	265 (8.1%)	239 (7.3%)	504 (7.7%)
Chronic kidney disease	317 (9.6%)	289 (8.8%)	606 (9.2%)
Gastrointestinal bleeding history			
Gastrointestinal bleeding	58 (1.8%)	49 (1.5%)	107 (1.6%)
Gastrointestinal ulceration	135 (4.1%)	137 (4.2%)	272 (4.1%)
Gastrointestinal erosion	44 (1.3%)	43 (1.3%)	87 (1.3%)
Liver disease	98 (3.0%)	87 (2.7%)	185 (2.8%)
Gastrointestinal bleeding and associated blood transfusion			
Bleeding requiring transfusion	29 (0.9%)	19 (0.6%)	48 (0.7%)
Gastrointestinal variceal bleed	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Prior emergent endoscopy procedures to control bleeding	17 (0.5%)	11 (0.3%)	28 (0.4%)
Pulmonary history			
Chronic obstructive pulmonary disease	362 (11.0%)	350 (10.7%)	712 (10.8%)
Sleep apnea	95 (2.9%)	95 (2.9%)	190 (2.9%)

ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, ITT = intention-to-treat, od = once daily
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.3/1.

2.7.3.2.4.2 日本人集団

日本人集団 459 例（ITT）のうち、98.7%（453 例）で過去 12 ヵ月以内に跛行が報告されていた。試験への組入れの根拠とした血行再建術施行前における経皮的末梢血管形成術の施行が

41.2%（189 例）、CLI の既往が 13.9%（64 例）、CAD の既往が 36.8%（169 例）、糖尿病が 46.8%（215 例）の被験者で報告され、その他の所見が報告された被験者割合は 14%未満であった（表 2.7.3.7-7）。

2.7.3.2.4.3　病歴及び手術歴に関する事後解析

全体集団（ITT）の病歴及び手術歴を IxRS による層別に集計した（表 2.7.3.7-8）。

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

事後的に、無作為割付け時のクロピドグレル使用の有無（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.2.2/1～6）、CAD の有無（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.2.5/1～6）、糖尿病の有無（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.2.6/1～6）、南米の被験者であるか否か（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.2.7/1～6）について、部分集団における病歴の特性を検討したが、両投与群でおおむね一致していた。

2.7.3.2.5　前治療薬及び併用薬

リバーロキサバンで蓄積されている広範な使用経験を考慮し、eCRF には事前に規定した薬剤リストを設け、関心のある併用薬、すなわち、抗血小板薬及び抗凝固薬、降圧薬又は心不全治療薬、糖尿病治療薬、脂質低下薬、試験への組入れの根拠とした血行再建術の施行時期と関連する併用薬について情報を収集した（薬剤リスト：5.3.5.1.1 PH-40161/Section 16.1.2）。

2.7.3.2.5.1　血行再建術とクロピドグレルの使用

2.7.3.2.5.1.1　全体集団

試験への組入れの根拠としたインデックス肢の血行再建術に関連するクロピドグレルの使用状況を IxRS による層別に示す（表 2.7.3.2-9）。クロピドグレル使用の有無はインデックス肢の血行再建術のタイプと関連しており、無作為割付け後もその影響を受けていたが、各層内での使用状況は両投与群で同様であった。血行再建術後もクロピドグレルの使用を継続した被験者のほとんどにおいて、使用期間は 60 日以下であった。血管内血行再建術でクロピドグレル使用ありで約 80%の被験者において、クロピドグレルの使用期間は 60 日以下であった。

2.7.3.2.5.1.2　日本人集団

日本人集団 459 例のうち 220 例（各群 110 例ずつ）が IxRS において血管内血行再建術でクロピドグレル使用ありとされた症例であった。このうち約 70%において、クロピドグレルの使用が 60 日以下であった（表 2.7.3.7-10）。

表 2.7.3.2-9 クロピドグレルの使用状況（試験 17454、IxRS による層別、全体集団、ITT）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3286 (100%)			Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3278 (100%)		
	Surgical	Endovascular with clopidogrel	Endovascular without clopidogrel	Surgical	Endovascular with clopidogrel	Endovascular without clopidogrel
	N=1133 (100%)	N=1539 (100%)	N=614 (100%)	N=1138 (100%)	N=1541 (100%)	N=599 (100%)
Clopidogrel use related to index revascularization, actual						
No	949 (83.8%)	79 (5.1%)	527 (85.8%)	947 (83.2%)	59 (3.8%)	514 (85.8%)
Yes	184 (16.2%)	1458 (94.7%)	87 (14.2%)	188 (16.5%)	1478 (95.9%)	85 (14.2%)
Unknown	0	2 (0.1%)	0	3 (0.3%)	4 (0.3%)	0
Maintenance dose:	146 (12.9%)	1439 (93.5%)	60 (9.8%)	149 (13.1%)	1463 (94.9%)	45 (7.5%)
75 mg	146 (12.9%)	1427 (92.7%)	59 (9.6%)	148 (13.0%)	1451 (94.2%)	44 (7.3%)
150 mg	0	5 (0.3%)	0	0	7 (0.5%)	0
300 mg	0	7 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	5 (0.3%)	1 (0.2%)
Clopidogrel use continued after randomization						
No	958 (84.6%)	91 (5.9%)	572 (93.2%)	957 (84.1%)	91 (5.9%)	565 (94.3%)
Yes	173 (15.3%)	1444 (93.8%)	41 (6.7%)	176 (15.5%)	1445 (93.8%)	34 (5.7%)
Unknown	2 (0.2%)	4 (0.3%)	1 (0.2%)	5 (0.4%)	5 (0.3%)	0
Duration of clopidogrel use after qualifying revascularization procedure (days)						
Not continued	7 (0.6%)	20 (1.3%)	3 (0.5%)	4 (0.4%)	40 (2.6%)	0
≤30	110 (9.7%)	599 (38.9%)	65 (10.6%)	111 (9.8%)	571 (37.1%)	65 (10.9%)
>30-60	49 (4.3%)	560 (36.4%)	11 (1.8%)	61 (5.4%)	587 (38.1%)	13 (2.2%)
>60-90	5 (0.4%)	128 (8.3%)	2 (0.3%)	4 (0.4%)	125 (8.1%)	4 (0.7%)
>90-180	7 (0.6%)	99 (6.4%)	3 (0.5%)	7 (0.6%)	93 (6.0%)	1 (0.2%)
>180	6 (0.5%)	52 (3.4%)	3 (0.5%)	1 (<0.1%)	62 (4.0%)	2 (0.3%)
Clopidogrel use after qualifying revascularization procedure without drug-coated device						
	26 (2.3%)	**1150 (74.7%)**	**72 (11.7%)**	**24 (2.1%)**	**1187 (77.0%)**	**70 (11.7%)**
Not continued	2 (0.2%)	10 (0.6%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	32 (2.1%)	0
≤30 days	11 (1.0%)	496 (32.2%)	56 (9.1%)	8 (0.7%)	481 (31.2%)	53 (8.8%)
>30-60 days	7 (0.6%)	433 (28.1%)	10 (1.6%)	12 (1.1%)	469 (30.4%)	11 (1.8%)
>60 days	6 (0.5%)	211 (13.7%)	5 (0.8%)	2 (0.2%)	205 (13.3%)	6 (1.0%)
Clopidogrel use after qualifying revascularization procedure with drug-coated device						
	6 (0.5%)	**545 (35.4%)**	**21 (3.4%)**	**8 (0.7%)**	**568 (36.9%)**	**19 (3.2%)**
Not continued	0	11 (0.7%)	2 (0.3%)	1 (<0.1%)	19 (1.2%)	0
≤30 days	3 (0.3%)	162 (10.5%)	11 (1.8%)	2 (0.2%)	158 (10.3%)	17 (2.8%)
>30-60 days	2 (0.2%)	234 (15.2%)	3 (0.5%)	2 (0.2%)	248 (16.1%)	1 (0.2%)
>60 days	1 (<0.1%)	138 (9.0%)	5 (0.8%)	3 (0.3%)	143 (9.3%)	1 (0.2%)

ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, Endovascular with clopidogrel = endovascular including hybrid with clopidogrel, Endovascular without clopidogrel = endovascular including hybrid without clopidogrel, ITT = intention-to-treat, od = once daily

Subjects with clopidogrel use continued after randomization includes all subjects with clopidogrel dosing episodes including the day of randomization until 2 days after randomization and clopidogrel episode did not end on day of randomization.

Clopidogrel use in relation to qualifying revascularization procedure, actual includes all subjects with clopidogrel dosing episodes including the day of revascularization until 2 days after and clopidogrel dosing episodes did not end on day of revascularization. Missing clopidogrel duration for subjects with prior stop, use more than 2 days after index revascularization or unknown start/end dates.

If subjects received multiple revascularization procedures, i.e. with drug coated device and without drug coated device, subjects are counted in both groups.

Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.4/2

2.7.3.2.5.2 抗血栓薬

2.7.3.2.5.2.1 全体集団

全体集団（ITT）において、無作為割付けから ECOD までの期間中に、リバーロキサバン群 68.0%（2,236/3,286 例）及びプラセボ群 69.1%（2,265/3,278 例）で、治験薬及び試験用 ASA 以外の何らかの抗血栓薬又はヘパリンが使用されていた。クロピドグレル（クロピドグレル及びクロピドグレル硫酸塩）は、インデックス肢に対する血行再建術との関わりがない場合も含めると、両群とも約 62%の被験者で使用されており、試験用 ASA 以外の ASA がリバーロキサバン群の 14.7%（482 例）及びプラセボ群の 13.4%（438 例）の被験者で使用されていた。その他では、ヘパリ

ンが最も多く、両群で約 7%の被験者で使用されていた。投与群間に明らかな違いは認められなかった（5.3.5.1.1 PH-40161/Table 14.1.4/6）。

SAF における抗血栓薬及びヘパリンの投与期間は、リバーロキサバン/プラセボ投与の開始前、投与期間中及び最終投与（投与中止含む）後に分けて、それぞれ 5.3.5.1.1 PH-40161/Table 14.1.4/7～9 に表示した。リバーロキサバン/プラセボ又は試験用 ASA の最終投与後における他の抗血栓薬又はヘパリンの投与を開始した被験者の割合は両群とも 30%未満であった。

2.7.3.2.5.2.2 日本人集団

日本人集団(ITT)において、無作為割付けから ECOD までの期間中に、リバーロキサバン群 79.1%（182/230 例）及びプラセボ群 75.5%（173/229 例）で、治験薬及び試験用 ASA 以外の何らかの抗血栓薬又はヘパリンが使用されていた。クロピドグレル（クロピドグレル及びクロピドグレル硫酸塩）は、インデックス肢に対する血行再建術との関わりがない場合も含めると、両群とも約 70%の被験者で使用されており、試験用 ASA 以外の ASA がリバーロキサバン群 19.6%（45 例）及びプラセボ群 11.8%（27 例）で使用されていた（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.4/6）。

2.7.3.2.5.3 糖尿病治療薬

2.7.3.2.5.3.1 全体集団

全体集団（ITT）において、糖尿病治療に使用された併用薬で、最も多かったのは経口血糖降下薬であり、使用割合は両群合算で約 29%の被験者で使用されていた。次いで、ビグアナイド系糖尿病薬が約 20%、インスリンが約 17%と多く使用されていた。投与群間に明らかな違いは認められなかった（5.3.5.1.1 PH-40161/Table 14.1.4/10）。

2.7.3.2.5.3.2 日本人集団

日本人集団（ITT）において、糖尿病治療に使用された併用薬で、最も多かったのは経口血糖降下薬であり、使用割合は両群合算で約 43%の被験者で使用されていた。次いで、ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害薬が約 34%、インスリンが約 18%、ビグアナイド系糖尿病薬は約 16%と多く使用されていた。投与群間に明らかな違いは認められなかった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.4/10）。

2.7.3.2.5.4 他の併用薬

2.7.3.2.5.4.1 全体集団

情報収集の対象として事前に規定した併用薬の使用割合については、全体集団(ITT)において、投与群間で明らかな違いは認められなかった。スタチンが最も多く使用されており、使用割合は両群合算で約 81%であった。降圧薬又は心不全治療薬の中では、β遮断薬が約 42%、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）が約 38%、カルシウム拮抗薬が約 36%、利尿薬が約 32%、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）が約 27%の被験者で使用されていた。

消化管治療のための薬剤を併用していた被験者の割合は、リバーロキサバン群で 32.5%（1,067/3,286 例）、プラセボ群で 32.4%（1,063/3,278 例）であった。PAD 治療のための薬剤を併用していた被験者の割合は、リバーロキサバン群で 28.9%（951 例）、プラセボ群で 29.8%（977 例）であった。狭心症治療薬、抗不整脈薬、α遮断薬及びミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の中では、α遮断薬がリバーロキサバン群 9.5%（311 例）及びプラセボ群 10.2%（333 例）と最も多く使用されていた（5.3.5.1.1 PH-40161/Table 14.1.4/12）。

試験への組入れの根拠とした血行再建術の施行に関連する併用薬の使用割合は、両投与群で同様であった（5.3.5.1.1 PH-40161/Table 14.1.4/14）。

2.7.3.2.5.4.2 日本人集団

日本人集団（ITT）において、情報収集の対象として事前に規定した併用薬の使用は、消化管治療のための薬剤が最も多く、使用割合はリバーロキサバン群 71.3%（164/230 例）、プラセボ群 65.1%（149/229 例）であった。次いで、カルシウム拮抗薬の使用が多く、使用割合は両群合算で約 67%であり、スタチンが約 63%、ARB が約 56%で使用されていた。β遮断薬、利尿薬及び PAD 治療のための薬剤の使用割合は、両投与群においていずれも 21～25%であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.4/12）。

試験への組入れの根拠とした血行再建術の施行に関連する併用薬の使用割合は、両投与群で同様であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.4/14）。

2.7.3.2.5.5 併用薬の事後解析

心血管死のリスクと関連する可能性のある部分集団において、併用薬の使用状況に関する異同を事後解析により評価した。無作為割付け時のクロピドグレル使用、CAD 及び糖尿病の既往の有無、南米の被験者であるか否かについて検討したが、投与群間に明らかな違いは認められなかった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.3.2/1～13、14.3.5.3.3/1～13、14.3.5.3.4/1～13、14.3.5.3.5/1～13）。

2.7.3.2.6 有効性の結果

特段の断りがない限り、有効性評価項目に関する解析及び結果の表示は、ITT における無作為割付けから ECOD までの期間のデータに基づいている（ITT 解析）。血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別の結果は、IxRS による層別に記述した。

2.7.3.2.6.1 有効性主要評価項目

2.7.3.2.6.1.1 有効性主要評価項目：心筋梗塞（MI）、虚血性脳卒中、心血管死、急性肢虚血（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

有効性主要評価項目とした MI、虚血性脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント及び各構成要素について、全体集団（ITT）における ECOD までの発現例数、発現割合、発現率（100 人年あたり）、及びリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR を表 2.7.3.2-10 に示す。更に、HR を Forest プロットで表示した（図 2.7.3.2-2）。

有効性主要評価項目である MI、虚血性脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断のいずれかの発現は、リバーロキサバン群で 15.5%（508/3,286 例）、プラセボ群で 17.8%（584/3,278 例）の被験者に認められた。有効性主要評価項目の発現率（100 人年あたり）はリバーロキサバン群で 6.81、プラセボ群で 8.01 であった。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.85〔95%CI：0.76～0.96、p 値＝0.0043（片側 Log-rank 検定）〕であり、ASA と併用した場合におけるリバーロキサバンのプラセボに対する優越性が示された。

表 2.7.3.2-10 有効性主要評価項目（試験 17454、全体集団、ITT、ECOD までの発現、ICAC 判定）

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

Number of subjects with event for individual components may not add up to the number of subjects with event for the primary efficacy outcome.
HR (95% CI) is based on the Cox proportional hazards model stratified by type of procedure and clopidogrel use, per IxRS assignment, with treatment as the only covariate. P-value is based on the log rank test stratified by type of procedure and clopidogrel use per IxRS assignment with treatment as a factor.
Superiority of rivaroxaban + ASA over placebo + ASA for the primary outcome is declared if the associated 1-sided null hypothesis is rejected in favor of rivaroxaban + ASA at the 2.5% significance level.
ALI = acute limb ischemia, ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, CI = confidence interval, CV death = cardiovascular death and death of unknown cause, ECOD = efficacy cut-off date, ICAC = Independent Clinical Adjudication Committee, ITT = intention-to-treat, MI = myocardial infarction; N = total number of subjects, n (%) = number and percentage of subjects with first event, n/100 p-yrs = ratio of number of subjects with incident events divided by the cumulative at-risk time, od = once daily.
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table14.2.1/1

図 2.7.3.2-2 有効性主要評価項目及びその構成要素の HR の Forest プロット（試験 17454、全体集団、ITT、ECOD までの発現、ICAC 判定）

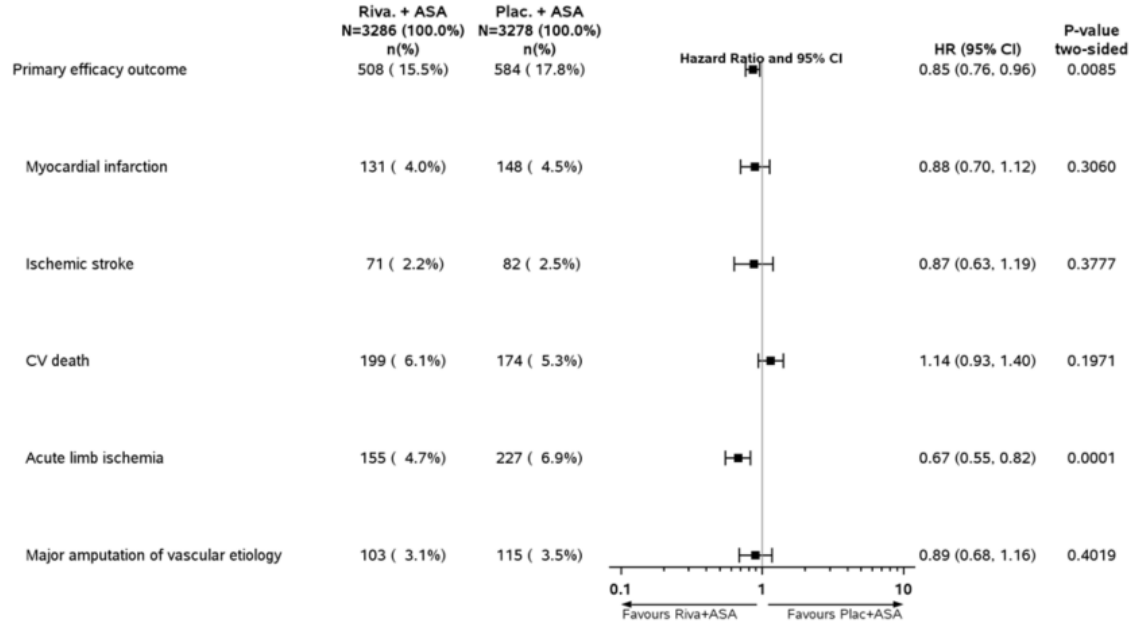


Figure displays outcome events meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC).
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date.
Efficacy cut-off date = 08SEP2019
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid, Riva. + ASA = Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od, Plac. + ASA = Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od
CI = confidence interval, n = number of subjects with events, N = number of subjects at risk, % = 100 * n/N.
HR (95% CI) is based on the Cox proportional hazards model stratified by type of procedure and clopidogrel use (per IxRS) with treatment as the only covariate.
P-value is based on the log rank test stratified by type of procedure and clopidogrel use per IxRS assignment with treatment as a factor.

Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.2.1/31

両投与群における有効性主要評価項目の累積イベント発現率の ECOD までの推移を、Kaplan-Meier 曲線で示す（図 2.7.3.2-3）。両投与群の Kaplan-Meier 曲線は、無作為割付け後 90 日以内に乖離がみられ、その差は長期にわたって維持された。リバーロキサバン群及びプラセボ群の累積イベント発現率〔% (95%CI)〕は、以下のとおりである（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.1/10）。

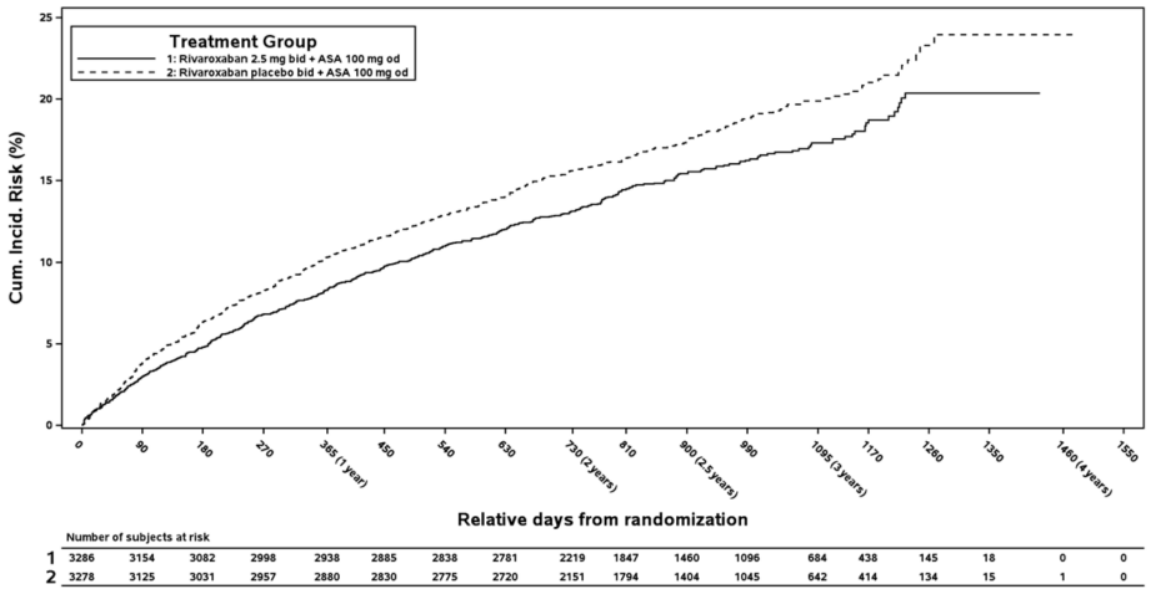
- 無作為割付け後 1 年：リバーロキサバン群 8.30%（7.40～9.31）及びプラセボ群 10.31%（9.31～11.41）
- 同 2 年：13.13%（12.01～14.36）及び 15.62%（14.40～16.92）
- 同 2.5 年：15.44%（14.19～16.80）及び 17.43%（16.11～18.83）
- 同 3 年：17.30%（15.87～18.86）及び 19.90%（18.37～21.53）

ECOD までの有効性主要評価項目の累積ハザード関数の Nelson-Aalen 推定量において、曲線の勾配はリバーロキサバン群よりもプラセボ群でいくぶん急峻であり、有効性主要評価項目の初発イベントを経験するリスクは、リバーロキサバンよりもプラセボで高いことが示唆された。両投与群の曲線はほぼ直線的であり、有効性主要評価項目の発現率がおおむね一定であることも示唆された（5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.2.1/4）。

Nelson-Aalen 推定量を、血行再建術のタイプとクロピドグレル使用の有無別でも評価した。IxRS による層及び実際の治療別のいずれについても、外科的血行再建術と、血管内血行再建術（ハイブリッドを含む）でクロピドグレルの使用ありで、同様の傾向が認められた（5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.2.1/5、14.2.1/6）。

比例ハザード性の仮定の妥当性は、累積ハザードの対数プロットを視覚的に群間で比較し、治療と時間の交互作用（時間対数変換あり）をモデルに考慮することにより確認した。治療と時間の交互作用の p 値は IxRS による層によらず 0.05 を上回っており、比例ハザード性の仮定に反することはなかった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.1/34）。Kaplan-Meier 推定値と時間の両対数変換プロットにおいて、両投与群の曲線は、投与期間の初期〔無作為割付け後 20 日前後(Log 3)〕で一度交差し、その後は試験全体を通じてほぼ平行であった（5.3.5.1.1、PH-40164/Figure 14.2.1/7）。血行再建術及びクロピドグレル使用に関する IxRS による層及び実際の治療別によるプロットは 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.2.1/8～9 を参照のこと。有効性主要評価項目の各構成要素についての評価結果は 2.7.3.2.6.4 に示した。

図 2.7.3.2-3　有効性主要評価項目の ECOD までの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、全体集団、ITT、ICAC 判定）



At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
Figure displays outcome events meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC).
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date.
Efficacy cut-off date = 08SEP2019
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as 100 * (1 minus the K-M estimates of the survival function).
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.

Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.2.1/1

2.7.3.2.6.1.2　有効性主要評価項目の感度分析

有効性主要評価項目に関して幾つかの感度分析を行い、頑健性を評価した。

2.7.3.2.6.1.2.1 有効性の主解析のカットオフ日（ECOD）までの有効性評価項目についての感度分析

IxRS による層と、実際にインデックス肢について施行された血行再建術の部分集団間で被験者の分布にわずかな不一致があったため、この違いが有効性の主解析に及ぼす影響を評価した。IxRS による層別なし、及び実際の血行再建術の部分集団のそれぞれについて Cox 比例ハザードモデルによる解析を行った。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は、IxRS による層別なしの解析で 0.85（95%CI：0.76～0.96）、実際の血行再建術の部分集団に基づく解析で 0.85（0.76～0.96）であり、リバーロキサバン群とプラセボ群の間で名目上の統計学的有意差が認められ、有効性の主解析と一致する結果であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.6/1～2）。

有効性主要評価項目に関する比例ハザード性の仮定からの逸脱に対して頑健な HR 推定量を用いて感度分析を実施した結果、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.83（95%CI：0.71～0.98）と推定され、統計学的に有意なイベント発現リスクの低減が支持された（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.6/3）。

2.7.3.2.6.1.2.2 On-treatment 期間（SAF）と全試験期間（ITT）の結果

有効性の主解析は、ITT における無作為割付けから ECOD までのデータについて実施した（ITT 解析）。感度分析として、SAF における On-treatment 期間（無作為割付けから治験薬の最終投与後 2 日まで）での解析（以下、On-treatment 解析）、及び ITT における全試験期間〔無作為割付けから最終コンタクト日（最終来院日を含む）まで〕での解析を実施した。

On-treatment 解析では、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する有効性評価項目のイベント発現リスクの低減が名目上統計学的に有意に認められた（HR：0.75、95%CI：0.65～0.86）。有効性主要評価項目の 5 つの構成要素に関して、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は MI で 0.75（0.56～1.00）、虚血性脳卒中で 0.80（0.55～1.17）、心血管死で 0.92（0.68～1.25）、ALI で 0.64（0.51～0.80）、血管系の原因による大切断で 0.80（0.56～1.15）であり、On-treatment 解析では ITT 解析よりも、HR の点推定値は小さかった（表 2.7.3.2-11）。

表 2.7.3.2-11 有効性主要評価項目の感度分析：ITT 解析と On-treatment 解析（SAF）の結果の比較（試験 17454、全体集団、ICAC 判定）

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

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

血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別（IxRS による層別）による On-treatment 解析では、各層における有効性主要評価項目の HR の点推定値は、外科的血行再建術 0.72（95% CI：0.58～0.88）、血管内血行再建術でクロピドグレル使用あり 0.75（0.59～0.94）、血管内血行再建術でクロピドグレル使用なし 0.85（0.60～1.21）といずれも 1 を下回っており、外科的血行再建術、及び血管内血行再建術でクロピドグレル使用ありの層では名目上統計学的に有意なイベント発現リスクの低減が認められた。また、血行再建術及びクロピドグレル使用の実際に基づく解析においても、各集団における HR の点推定値は 1 を下回っており、外科的血行再建術、及び血管内血行再建術でクロピドグレル使用ありの被験者では名目上統計学的に有意なイベント発現リスクの低減が認められた（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.6/5、14.2.6/6）。

ITT における全試験期間での解析においても、有効性の ITT 解析と同様の結果が、有効性主要評価項目及び各構成要素について示された（表 2.7.3.2-12）。Kaplan-Meier 推定の結果では、外科的血行再建術、及び血管内血行再建術でクロピドグレル使用ありの層において、試験期間を通じてリバーロキサバン群でイベント発現リスクの低減が認められた。血管内血行再建術でクロピドグレル使用なしの層では、リバーロキサバン群とプラセボ群の Kaplan-Meier 曲線は同様であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.6/33、Figure 14.2.6/26）。

表 2.7.3.2-12 有効性主要評価項目の感度分析:ITT 解析と全試験期間(最終コンタクト日まで)の解析結果の比較（試験 17454、全体集団、ITT、ICAC 判定）

Outcome	Primary analysis until the ECOD (ITT analysis set) [a] Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od		Overall study duration sensitivity analysis until last contact/visit (ITT analysis set) [b] Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od	
Components	HR (95% CI)	P-value (2-sided)	HR (95% CI)	P-value (2-sided)
Primary efficacy outcome	**0.85 (0.76, 0.96)**	**0.0085 [c]**	**0.86 (0.76, 0.96)**	**0.0101**
MI	0.88 (0.70, 1.12)	0.3060	0.87 (0.69, 1.10)	0.2544
Ischemic stroke	0.87 (0.63, 1.19)	0.3777	0.87 (0.64, 1.19)	0.3872
CV death	1.14 (0.93, 1.40)	0.1971	1.13 (0.93, 1.39)	0.2155
ALI	0.67 (0.55, 0.82)	0.0001	0.68 (0.56, 0.84)	0.0002
Major amputation of a vascular etiology	0.89 (0.68, 1.16)	0.4019	0.90 (0.69, 1.17)	0.4445

a The ITT data scope includes outcome events observed from randomization until the efficacy cut-off date.
b The overall study duration data scope includes outcome events observed from randomization until the last contact/visit.
c 1-sided p-value 0.0043
Table displays outcome events as adjudicated by the ICAC.
HR (95% CI) is based on the Cox proportional hazards model stratified by type of procedure and clopidogrel use, per IxRS assignment, with treatment as the only covariate. P-value is based on the log rank test stratified by type of procedure and clopidogrel use per IxRS assignment with treatment as a factor.
ALI = acute limb ischemia; ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, CI = confidence interval, CV death = cardiovascular death and death of unknown cause, ICAC = Independent Clinical Adjudication Committee, ITT = intention-to-treat, MI = myocardial infarction; od = once daily.
Source: 5.3.5.1.1 Table 14.2.1/1, 14.2.6/31

2.7.3.2.6.1.2.3 欠測値の影響

欠測値、すなわち ECOD までの期間のうち、観察されなかった期間が有効性主要評価項目の結果に及ぼす影響を、多重代入法及び tipping point 解析により評価した。観察されなかった期間はわずかであり、全被験者での観察期間の合計に占める、観察されなかった期間の割合は両群とも 0.012（リバーロキサバン群 89.3/7461.3 年、プラセボ群 89.1/7290.9 年）と群間で不均衡は認められなかった〔観察されなかった期間のあった被験者の割合:1.5%(49/3,286 例)、1.5%(48/3,278 例)〕。したがって、その影響は軽微と推察された。Tipping point 解析では、リバーロキサバン群でデータが欠測した被験者における HR の inflation factor が 700%を超える値となった場合に、有効性の主解析での結論が否定されるという結果となった。データが欠測した被験者でのこのような HR は想定し難く、試験 17454 の有効性の主解析の結果は頑健であると判断された（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 9.2.1.2、16.1.9 SAP version 3.0 Appendix C、Table 14.2.6/73、14.2.6/75）。

2.7.3.2.6.1.2.4 治験責任（分担）医師の報告に基づく解析

治験責任（分担）医師（以下、本セクションで「医師」）の報告に基づく解析も ITT で実施した。医師の報告と ICAC の判定は、ALI で 28.0%（521/1,859 件）の一致に留まった点を除けば、他の構成要素は虚血性脳卒中の 79.7%（145/182 件）以上の割合で一致しており、良好な一致を認めた。医師が有効性評価項目のイベント発現を疑った事象に基づく解析では、有効性主要評価項目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 0.92（95%CI：0.84～1.02、両側 p＝0.1004）であった。有効性の主解析との結果の違いは、ALI に関する HR の点推定値 0.87（95% CI：0.77～0.98）に因る。ALI の一致割合が低かった理由としては、医師が ALI と判断した事象だけでなく、ALI に該当する可能性があると考えられる事象も含めて広範に報告し、ICAC の判定を受けることを奨励したことによると考えられる（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 9.2.1.2、Table 14.2.6/68～69）。

2.7.3.2.6.1.3 有効性主要評価項目に関する探索的解析

有効性主要評価項目について、米国食品医薬品局（FDA）からの助言を踏まえ、盲検解除前にglobal rank 法、unmatched win ratio 法、及び time to the worst event 解析（構成要素の臨床的重要性に基づきイベント発現までの時間を考慮する）を追加した。ここでは、有効性主要評価項目の構成要素に対して、心血管死を最悪の事象とみなす 2 種類の優先順位付けを行った。

- 主たる優先順位（primary hierarchy）： 1）心血管死、2）虚血性脳卒中、3）ALI、4）大切断、5）MI
- 代替の優先順位（alternative hierarchy）： 1）心血管死、2）虚血性脳卒中、3）ALI、4）MI、5）大切断

Global rank 法による解析では、各被験者における最悪の事象、及び無作為割付けからの相対日数に基づいてランク付けされる。群間差の解析には、van Elteren test を IxRS による層に基づいて適用した。心血管死を最悪の事象とし、他の有効性評価項目の構成要素を上記いずれかの優先順位により、ITT に対して有効性評価項目の発現リスク低減効果を評価した場合においても、リバーロキサバンのプラセボに対する優越性を支持する結果が得られた（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 9.2.1.3.1）。

Unmatched win ratio 法による解析、time to the worst event 解析による最悪の有効性主要評価項目イベント発現までの時間についての群間比較、制限付き平均生存時間（restricted mean survival time）及び制限付き平均喪失時間（restricted mean time left）を比較した探索的解析においても、有効性の主解析と同様の結果が得られた（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 9.2.1.3.2、9.2.1.3.3、5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.6.11/2～4、14.3.6.11/6）。

2.7.3.2.6.1.4 日本人集団

日本人集団における有効性主要評価項目（MI、虚血性脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント）の発現例数を発現割合、発現率（100 人年あたり）、及びリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR と共に表 2.7.3.2-13 に示す。

リバーロキサバン群のプラセボに対する HR は 0.72（95%CI：0.42～1.24）であった。有効性主要評価項目である MI、虚血性脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断のいずれかの発現は、リバーロキサバン群で 10.0%（23/230 例）、プラセボ群で 13.5%（31/229 例）に認められた。有効性主要評価項目の発現率（100 人年あたり）はリバーロキサバン群 4.35、プラセボ群 6.00 であった。

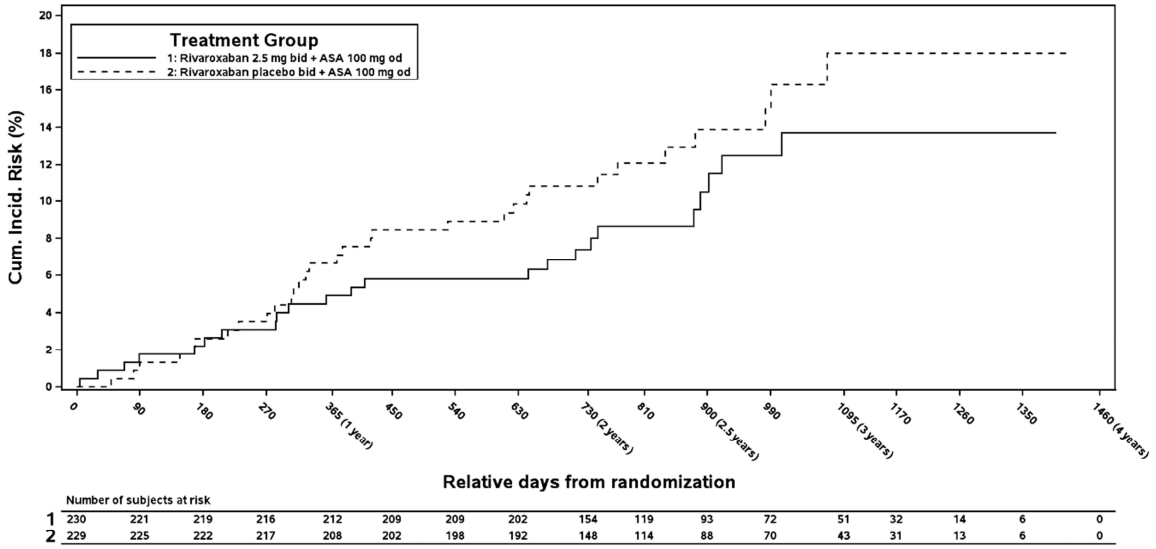
表 2.7.3.2-13 有効性主要評価項目（試験 17454、日本人集団、ITT、ECOD までの発現、ICAC 判定）

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

Table displays outcome events as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC).
The intention-to-treat (ITT) analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date (ECOD).
Number of subjects with event for individual components may not add up to the number of subjects with event for the primary efficacy outcome.
ALI = Acute limb ischemia, CV death = Cardiovascular death and unknown cause, MI = myocardial infarction, bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid, n = number of subjects with events, N = number of subjects at risk, % = 100 * n/N, n/100p-yrs = ratio of number of subjects with incident events / cumulative at-risk time, CI = confidence interval.
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.
HR (95% CI) is based on the Cox proportional hazards model stratified by type of procedure and clopidogrel use (per IxRS) with treatment as the only covariate.
P-value is based on the log rank test stratified by type of procedure and clopidogrel use per IxRS assignment with treatment as a factor.
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.2.1/1

Kaplan-Meier 曲線により、両投与群における有効性主要評価項目の累積イベント発現率に関して ECOD までの推移を示す（図 2.7.3.2-4）。両投与群の Kaplan-Meier 曲線は、無作為割付け後 270 日前後に分岐した後、乖離した。リバーロキサバン群及びプラセボ群の累積イベント発現率は、無作為割付け後 1 年で 4.90%（95%CI：2.74～8.67）及び 6.64%（4.06～10.78）、2 年で 7.40%（4.59～11.83）及び 10.81%（7.38～15.70）、2.5 年で 10.49%（6.76～16.08）及び 13.87%（9.66～19.71）、3 年で 13.72%（9.01～20.60）及び 18.00%（12.38～25.77）であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.2.1/10）。

図 2.7.3.2-4 有効性主要評価項目の ECOD までの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、日本人集団、ITT、ICAC 判定）



At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
Figure displays outcome events meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC).
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date.
Efficacy cut-off date = 08SEP2019
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as 100 * (1 minus the K-M estimates of the survival function).
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Figure 14.2.1/1

日本人集団においても、全体集団と同様に、有効性評価の結果に関わる頑健性を確認するための感度分析を実施し、日本人においても頑健性を支持する以下の結果を確認した。

- IxRS による層別なし、及び実際の部分集団のそれぞれについて Cox 比例ハザードモデルによる解析のいずれにおいても、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.73（95% CI：0.42～1.25）であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis /Table 14.2.6/1、14.2.6/2）。

- On-treatment 解析では、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.64（95%CI：0.33～1.24）であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.2.6/4）。

- 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 による層別での On-treatment 解析（SAF）では、有効性主要評価項目の HR の点推定値は、外科的血行再建術で 0.98（95% CI：0.20～4.86）、血管内血行再建術のクロピドグレル使用ありで 0.41（0.14～1.17）、血管内血行再建術のクロピドグレル使用なしで 0.88（0.30～2.63）といずれも 1 を下回っていた（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.2.6/5）。

2.7.3.2.6.2 有効性副次評価項目

有効性副次評価項目について、ECOD までの発現例数を発現割合、発現率（100 人年あたり）、及びリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR と共に表 2.7.3.2-14 に示す。

有効性主要評価項目において統計学的有意差が確認されたことから、第一種の過誤を制御するため、閉手順で 7 つの有効性副次評価項目について、表 2.7.3.2-14 に示す順序で検定を行った。MI、虚血性脳卒中、冠動脈性心疾患死、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイン

トから、MI、全脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイントまでの 5 つの有効性副次評価項目に関して、有効性主要評価項目と同様に、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する統計学的に有意なイベント発現リスクの低減が示された。6 つ目の評価項目である全死亡では統計学的有意差は示されず、階層的検定は全死亡までとなり、VTE の発現リスクについては探索的な評価とした。

表 2.7.3.2-14 有効性副次評価項目（試験 17454、全体集団、ITT、ECOD までの発現、ICAC 判定（注））

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

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

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

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

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

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

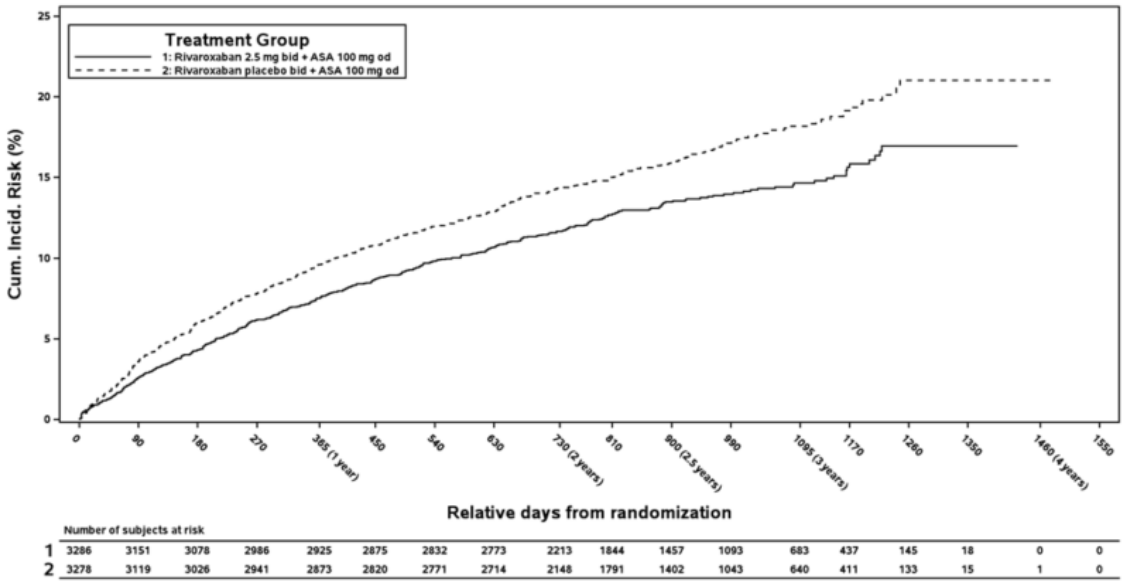
（注）“Unplanned index limb revascularization for recurrent limb ischemia（あらかじめ計画されていなかったインデックス肢に対する血行再建術）”及び“venous thromboembolic events（VTE）”は治験責任（分担）医師の判定に基づく。

Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.2/1

2.7.3.2.6.2.1　心筋梗塞（MI）、虚血性脳卒中、冠動脈性心疾患死、急性肢虚血（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

全体集団における、MI、虚血性脳卒中、冠動脈性心疾患死、ALI 又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイントの発現割合は、リバーロキサバン群で 13.2%（433/3,286 例）、プラセボ群で 16.1%（528/3,278 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 5.82 及び 7.26 であった。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.80〔95%CI：0.71～0.91、p＝0.0004（片側 Log-rank 検定）〕であり、両群間の差は統計学的に有意であった（Kaplan-Meier 曲線：図 2.7.3.2-5）。

図 2.7.3.2-5　MI、虚血性脳卒中、冠動脈性心疾患死、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイントの ECOD までの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、全体集団、ITT、ICAC 判定）

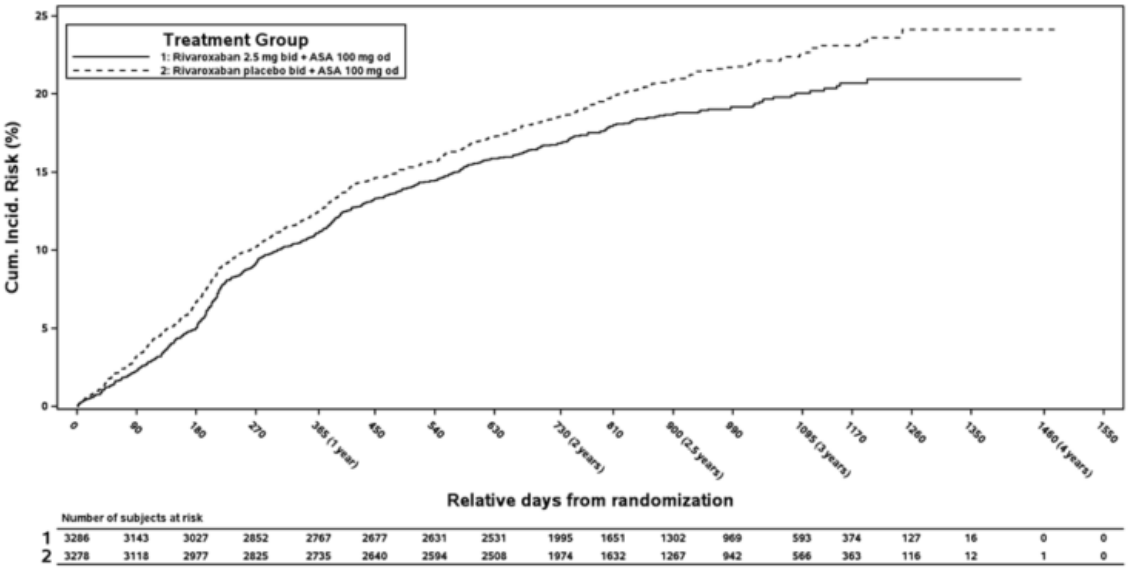


At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date.
Efficacy cut-off date = 08SEP2019
MI = Myocardial infarction, ALI = Acute limb ischemia, CHD = coronary heart disease
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as 100 * (1 minus the K-M estimates of the survival function).
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.2.2/1

2.7.3.2.6.2.2　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

全体集団において、再発性肢虚血のために、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が施行された被験者の割合は、リバーロキサバン群で 17.8%(584/3,286 例)、プラセボ群で 20.0%（655/3,278 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 8.37 及び 9.53 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 0.88〔95%CI：0.79～0.99、p＝0.0140（片側 Log-rank 検定）〕であり、両群間の差は統計学的に有意であった（Kaplan-Meier 曲線：図 2.7.3.2-6）。

図 2.7.3.2-6　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施行の ECOD までの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線〔試験 17454、全体集団、ITT、治験責任（分担）医師判定〕



Number of subjects at risk

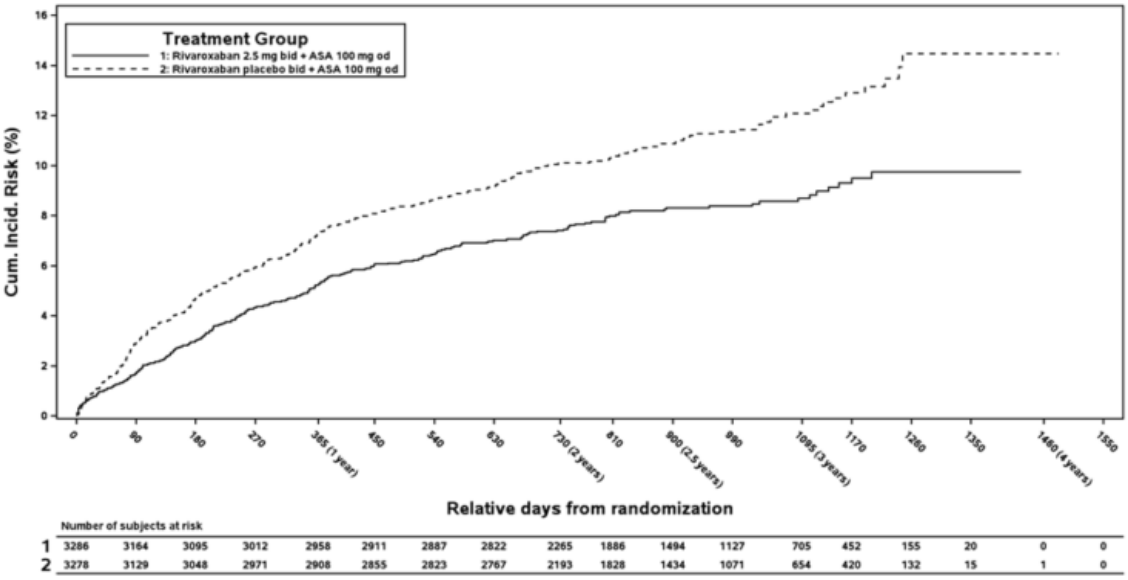
1	3286	3143	3027	2852	2767	2677	2631	2531	1995	1651	1302	969	593	374	127	16	0	0
2	3278	3118	2977	2825	2735	2640	2594	2508	1974	1632	1267	942	566	363	116	12	1	0

At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date.
Efficacy cut-off date = 08SEP2019
Index limb revascularization is defined as subsequent index leg revascularization that was not planned or considered as part of the initial treatment plan at the time of randomization and is investigator reported only.
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as 100 * (1 minus the K-M estimates of the survival function).
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.2.2/7

2.7.3.2.6.2.3　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

全体集団における、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り入院した被験者の割合は、リバーロキサバン群で 8.0%（262/3,286 例）、プラセボ群で 10.9%（356/3,278 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 3.47 及び 4.83 であった。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.72〔95%CI：0.62～0.85、p＜0.0001（片側 Log-rank 検定）〕であり、両群間の差は統計学的に有意であった（Kaplan-Meier 曲線：図 2.7.3.2-7）。

図 2.7.3.2-7　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の ECOD までの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、全体集団、ITT、ICAC 判定）

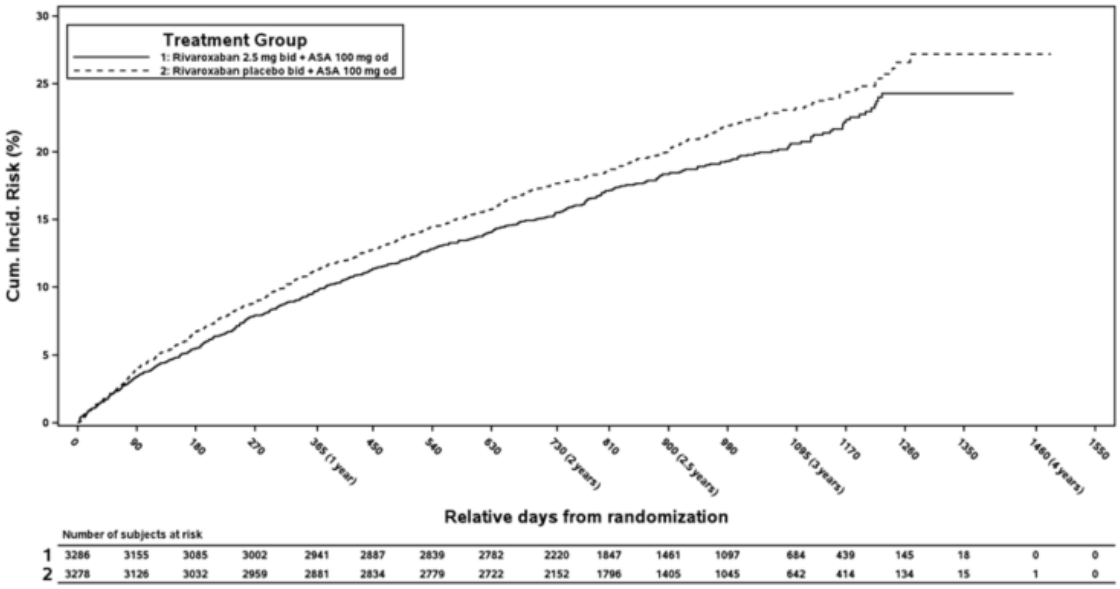


At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date.
Efficacy cut-off date = 08SEP2019
Events leading to hospitalization are adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC).
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as 100 * (1 minus the K-M estimates of the survival function).
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.2.2/10

2.7.3.2.6.2.4　心筋梗塞（MI）、虚血性脳卒中、全死亡、急性肢虚血（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

全体集団における、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の発現割合は、リバーロキサバン群で 18.7%（614/3,286 例）、プラセボ群で 20.7%（679/3,278 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 8.22 及び 9.31 であった。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.89〔95%CI：0.79～0.99、p＝0.0145（片側 Log-rank 検定）〕であり、両群間の差は統計学的に有意であった（Kaplan-Meier 曲線：図 2.7.3.2-8）。

図 2.7.3.2-8　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 ECOD までの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、全体集団、ITT、ICAC 判定）

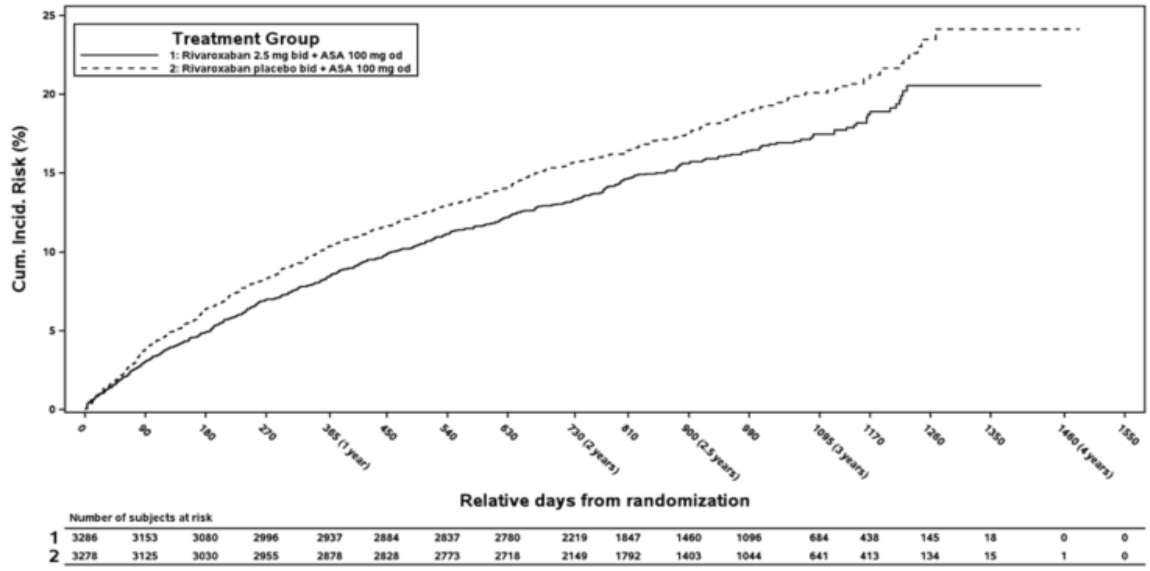


At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date.
Efficacy cut-off date = 08SEP2019
MI = Myocardial infarction, ALI = Acute limb ischemia, major amputation = Major amputation of vascular etiology.
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as 100 * (1 minus the K-M estimates of the survival function).
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.2.2/13

2.7.3.2.6.2.5　心筋梗塞（MI）、全脳卒中、心血管死、急性肢虚血（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

全体集団における、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の発現割合は、リバーロキサバン群で 15.6%（514/3,286 例）、プラセボ群で 17.9%（588/3,278 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 6.89 及び 8.07 であった。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.86〔95%CI：0.76～0.96、p＝0.0051（片側 Log-rank 検定）〕であり、両群間の差は統計学的に有意であった（Kaplan-Meier 曲線：図 2.7.3.2-9）。

図 2.7.3.2-9 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 ECOD までの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、全体集団、ITT、ICAC 判定）



At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date.
Efficacy cut-off date = 08SEP2019
CV death = Cardiovascular death and unknown death, MI = Myocardial infarction, ALI = Acute limb ischemia
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as 100 * (1 minus the K-M estimates of the survival function).
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.2.2/16

2.7.3.2.6.2.6 全死亡

全体集団における、全死亡の発現割合は、リバーロキサバン群で 9.8%（321/3,286 例）、プラセボ群で 9.1%（297/3,278 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 3.98 及び 3.68 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 1.08〔95%CI：0.92～1.27、p＝0.8322（片側 Log-rank 検定)〕であり、両群間の差は有意でなかった(Kaplan-Meier 曲線:図 2.7.3.2-20)。

2.7.3.2.6.2.7 静脈血栓塞栓症（VTE）

階層的検定手順で上位となる全死亡については、リバーロキサバン群とプラセボ群の差が有意でなかったため、階層的な検定手順に基づき、本評価項目は探索的な評価とした。全被験者における VTE の発現割合は、リバーロキサバン群で 0.8%(25/3,286 例)、プラセボ群で 1.3%(41/3,278 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 0.32 及び 0.52 であった。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.61（95%CI：0.37～1.00）であった（Kaplan-Meier 曲線：図 2.7.6.1-9）。

2.7.3.2.6.2.8 有効性副次評価項目の感度分析

有効性副次評価項目について、感度分析を行った。有効性副次評価項目は ITT 解析で評価したが、On-treatment 解析（SAF、無作為割付けから治験薬の最終投与後 2 日まで）では、あらかじめ計画されていなかったインデックス肢に対する血行再建術の施行（再発性肢虚血による）を除いて、すべての有効性副次評価項目に関して、ITT 解析よりも大きな発現リスクの低減が認められた（表 2.7.3.7-12）。

2.7.3.2.6.2.9 日本人集団

有効性副次評価項目とした各エンドポイントについて、日本人集団（ITT）における発現例数を発現割合、発現率（100 人年あたり）、及びリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR と共に表 2.7.3.2-15 に示す（Kaplan-Meier 推定：図 2.7.3.2-10～図 2.7.3.2-14）。7 つの有効性副次評価項目のいずれについても、日本人集団では HR の点推定値は 1 を下回っていた（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.2.2/1）。

表 2.7.3.2-15 有効性副次評価項目（試験 17454、日本人集団、ITT、ECOD までの発現、ICAC 判定(注)）

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

MI, stroke, mortality, ALI, major amputation of vascular etiology and events leading to hospitalization are adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC), index limb revascularization and venous thromboembolic events are reported by investigator only. Index limb revascularization is defined as subsequent index leg revascularization that was not planned or considered as part of the initial treatment plan at the time of randomization.

ALI = Acute limb ischemia, CHD = coronary heart disease, CV death = Cardiovascular death and unknown cause, MI = Myocardial infarction.

The intention-to-treat (ITT) analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date (ECOD).

bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid, n = number of subjects with events, N = number of subjects at risk, % = 100 * n/N, n/100p-yrs = ratio of number of subjects with incident events / cumulative at-risk time, CI = confidence interval.

Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.

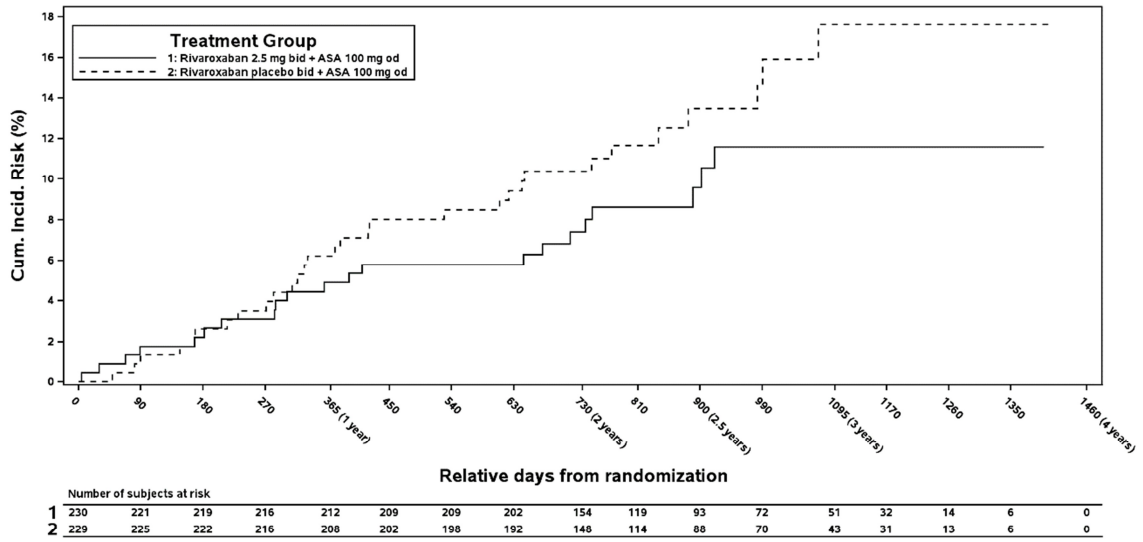
HR (95% CI) is based on the Cox proportional hazards model stratified by type of procedure and clopidogrel use (per IxRS) with treatment as the only covariate.

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

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

Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.2.2/1

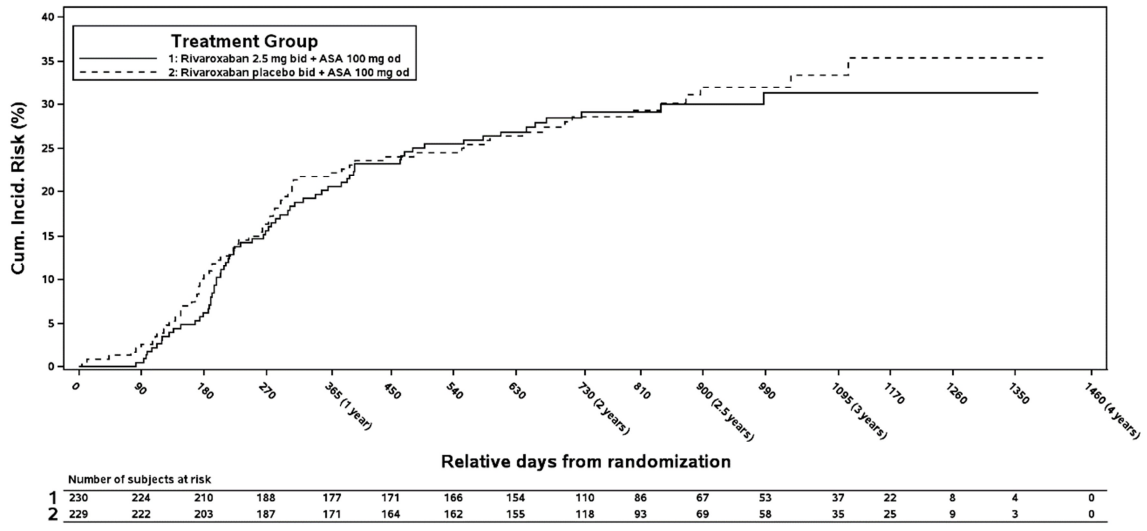
図 2.7.3.2-10 MI、虚血性脳卒中、冠動脈性心疾患死、ALI、又は血管系の原因による大切断の ECOD までの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、日本人集団、ITT）



At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date.
Efficacy cut-off date = 08SEP2019
MI = Myocardial infarction, ALI = Acute limb ischemia, CHD = coronary heart disease
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as 100 * (1 minus the K-M estimates of the survival function).
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.

Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Figure 14.2.2/1

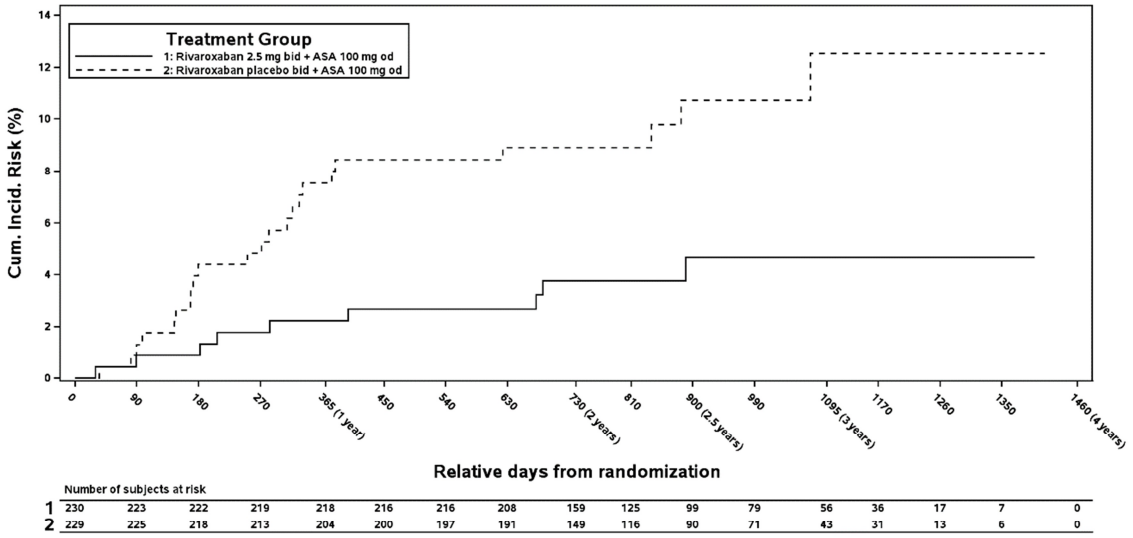
図 2.7.3.2-11 あらかじめ計画されていなかったインデックス肢に対する血行再建術施行の ECOD までの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線〔試験 17454、日本人集団、ITT、治験責任（分担）医師判定〕



At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date.
Efficacy cut-off date = 08SEP2019
Index limb revascularization is defined as subsequent index leg revascularization that was not planned or considered as part of the initial treatment plan at the time of randomization and is investigator reported only.
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as 100 * (1 minus the K-M estimates of the survival function).
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.

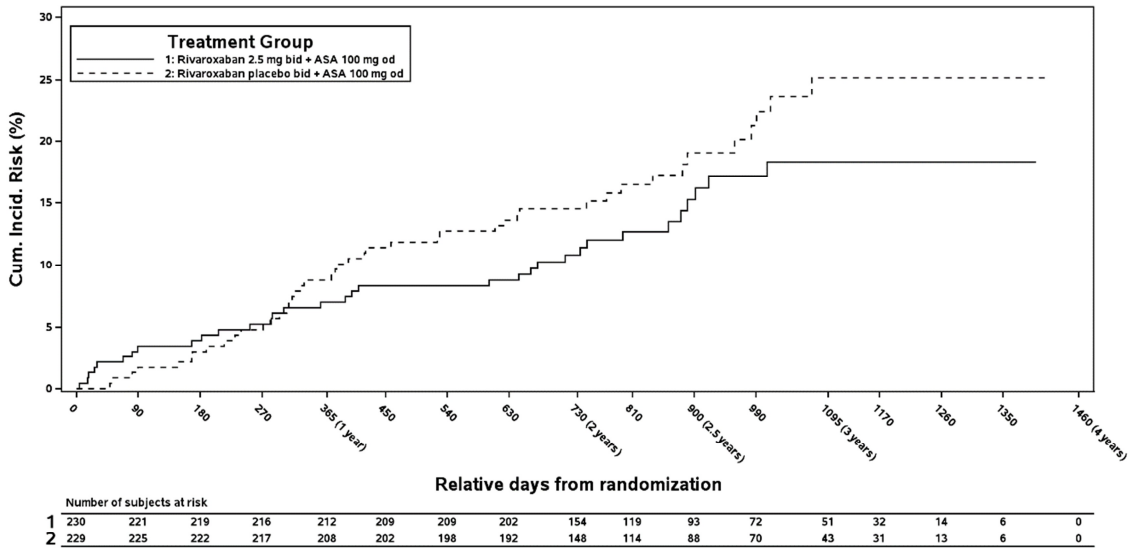
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Figure 14.2.2/7

図 2.7.3.2-12 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の ECOD までの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、日本人集団、ITT、ICAC 判定）



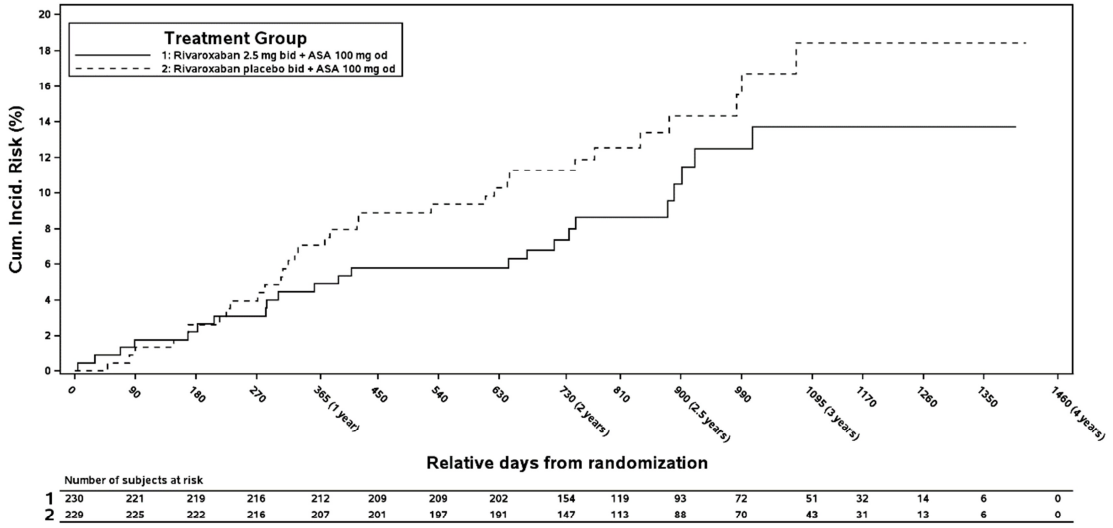
At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date.
Efficacy cut-off date = 08SEP2019
Events leading to hospitalization are adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC).
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as 100 * (1 minus the K-M estimates of the survival function).
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Figure 14.2.2/10

図 2.7.3.2-13 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 ECOD までの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、日本人集団、ITT）



At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date.
Efficacy cut-off date = 08SEP2019
MI = Myocardial infarction, ALI = Acute limb ischemia, major amputation = Major amputation of vascular etiology.
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as 100 * (1 minus the K-M estimates of the survival function).
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Figure 14.2.2/13

図 2.7.3.2-14 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 ECOD までの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、日本人集団、ITT）



At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date.
Efficacy cut-off date = 08SEP2019
CV death = Cardiovascular death and unknown death, MI = Myocardial infarction, ALI = Acute limb ischemia
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as 100 * (1 minus the K-M estimates of the survival function).
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.

Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Figure 14.2.2/16

2.7.3.2.6.3 部分集団解析

2.7.3.2.6.3.1 有効性主要評価項目

2.7.3.2.6.3.1.1 血行再建術及びクロピドグレルの使用

有効性主要評価項目について、血行再建術のタイプとクロピドグレル使用の有無別（IxRS による層別）に、全体集団における ECOD までの複合エンドポイント及び各構成要素の発現例数を発現割合、発現率（100 人年あたり）、及びリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR と共に表 2.7.3.2-16 に示す。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は、外科的血行再建術の層で 0.79、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの層で 0.86 であり、これらの層ではプラセボ群と比較してリバーロキサバン群での好ましい治療効果が示唆された。血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの層における HR は 0.98 であった。

表 2.7.3.2-16 有効性主要評価項目の血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別（IxRS による層別）での成績（試験 17454、全体集団、ITT、ECOD までの発現、ICAC 判定）

Outcome Components	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od		Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od		Riva 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Riva placebo bid + ASA 100 mg od		
	n (%)	n/100 p-yrs (95% CI)	n (%)	n/100 p-yrs (95% CI)	HR (95% CI)	P-value (1-sided)	P-value (2-sided)
Surgical							
	N=1133		**N=1138**				
Primary efficacy outcome	**203 (17.9%)**	**8.10 (7.02, 9.29)**	**249 (21.9%)**	**10.33 (9.09, 11.70)**	**0.79 (0.66, 0.95)**	**0.0067**	**0.0133**
MI	37 (3.3%)	1.37 (0.96, 1.89)	42 (3.7%)	1.58 (1.14, 2.13)	0.87 (0.56, 1.35)	--	0.5335
Ischemic stroke	17 (1.5%)	0.63 (0.37, 1.00)	28 (2.5%)	1.05 (0.70, 1.51)	0.60 (0.33, 1.10)	--	0.0958
CV death	62 (5.5%)	2.24 (1.72, 2.87)	83 (7.3%)	3.03 (2.42, 3.76)	0.74 (0.53, 1.03)	--	0.0710
ALI	85 (7.5%)	3.27 (2.61, 4.04)	114 (10.0%)	4.56 (3.76, 5.47)	0.73 (0.55, 0.97)	--	0.0271
Major amputation of a vascular etiology	66 (5.8%)	2.50 (1.93, 3.18)	68 (6.0%)	2.61 (2.02, 3.30)	0.96 (0.69, 1.35)	--	0.8337
Endovascular with clopidogrel							
	N=1539		**N=1541**				
Primary efficacy outcome	**207 (13.5%)**	**5.86 (5.09, 6.72)**	**236 (15.3%)**	**6.79 (5.95, 7.72)**	**0.86 (0.72, 1.04)**	**0.0628**	**0.1257**
MI	66 (4.3%)	1.81 (1.40, 2.31)	75 (4.9%)	2.05 (1.61, 2.57)	0.88 (0.64, 1.23)	--	0.4673
Ischemic stroke	35 (2.3%)	0.95 (0.66, 1.33)	41 (2.7%)	1.11 (0.80, 1.50)	0.86 (0.55, 1.35)	--	0.5134
CV death	86 (5.6%)	2.27 (1.82, 2.81)	58 (3.8%)	1.52 (1.15, 1.96)	1.50 (1.07, 2.09)	--	0.0167
ALI	52 (3.4%)	1.43 (1.07, 1.88)	83 (5.4%)	2.30 (1.83, 2.86)	0.62 (0.44, 0.88)	--	0.0069
Major amputation of a vascular etiology	27 (1.8%)	0.73 (0.48, 1.07)	28 (1.8%)	0.75 (0.50, 1.09)	0.97 (0.57, 1.65)	--	0.9143
Endovascular without clopidogrel							
	N=614		**N=599**				
Primary efficacy outcome	**98 (16.0%)**	**6.89 (5.59, 8.39)**	**99 (16.5%)**	**7.03 (5.72, 8.56)**	**0.98 (0.74, 1.29)**	**0.4418**	**0.8836**
MI	28 (4.6%)	1.91 (1.27, 2.76)	31 (5.2%)	2.11 (1.44, 3.00)	0.91 (0.54, 1.51)	--	0.7023
Ischemic stroke	19 (3.1%)	1.28 (0.77, 2.00)	13 (2.2%)	0.88 (0.47, 1.50)	1.46 (0.72, 2.95)	--	0.2921
CV death	51 (8.3%)	3.37 (2.51, 4.43)	33 (5.5%)	2.18 (1.50, 3.06)	1.54 (1.00, 2.39)	--	0.0503
ALI	18 (2.9%)	1.22 (0.73, 1.94)	30 (5.0%)	2.07 (1.40, 2.96)	0.59 (0.33, 1.06)	--	0.0735
Major amputation of a vascular etiology	10 (1.6%)	0.67 (0.32, 1.24)	19 (3.2%)	1.29 (0.78, 2.02)	0.52 (0.24, 1.12)	--	0.0893

Number of subjects with event for individual components may not add up to the number of subjects with event for the primary efficacy outcome.

HR (95% CI) is based on the Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate. P-value is based on the log rank test with treatment as the only covariate.

ALI = acute limb ischemia, ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, CI = confidence interval, CV death = cardiovascular death and death of unknown cause, HR = hazard ratio, ICAC = Independent Clinical Adjudication Committee, ITT = intention-to-treat, ECOD = Efficacy cut-off date, MI = myocardial infarction, N = total number of subjects, n (%) = number and percentage of subjects with first event, n/100 p-yrs = ratio of number of subjects with incident events divided by the cumulative at-risk time, od = once daily, riva = rivaroxaban.

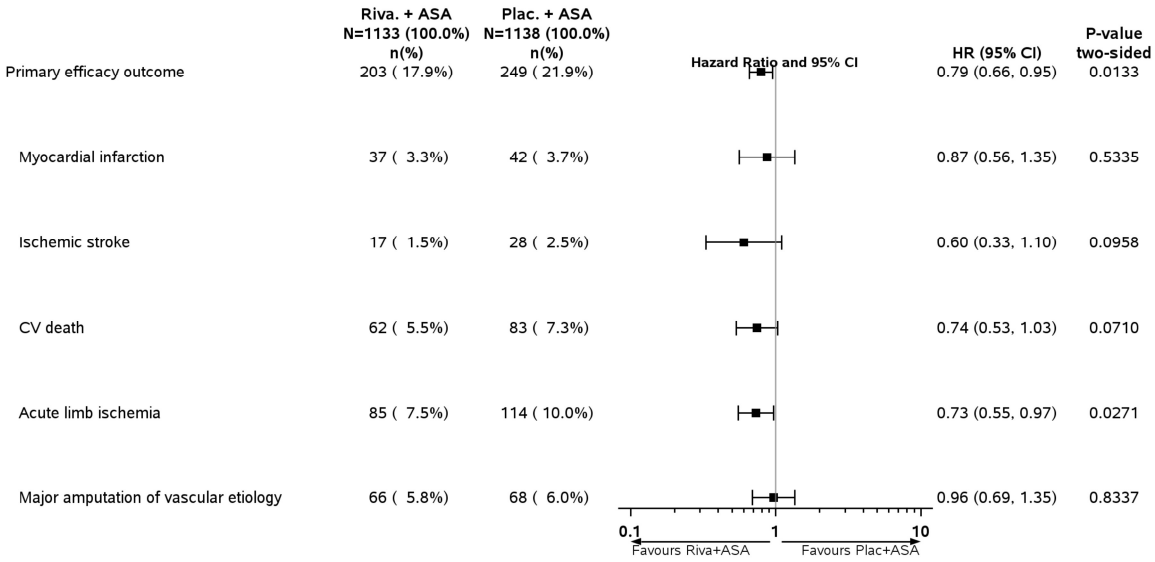
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.1/2

リバーロキサバンの治療効果に関する均一性評価のために実施した交互作用の検定では、IxRS の 3 層間で治療効果の不均一性は示唆されなかった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.5.1/1、

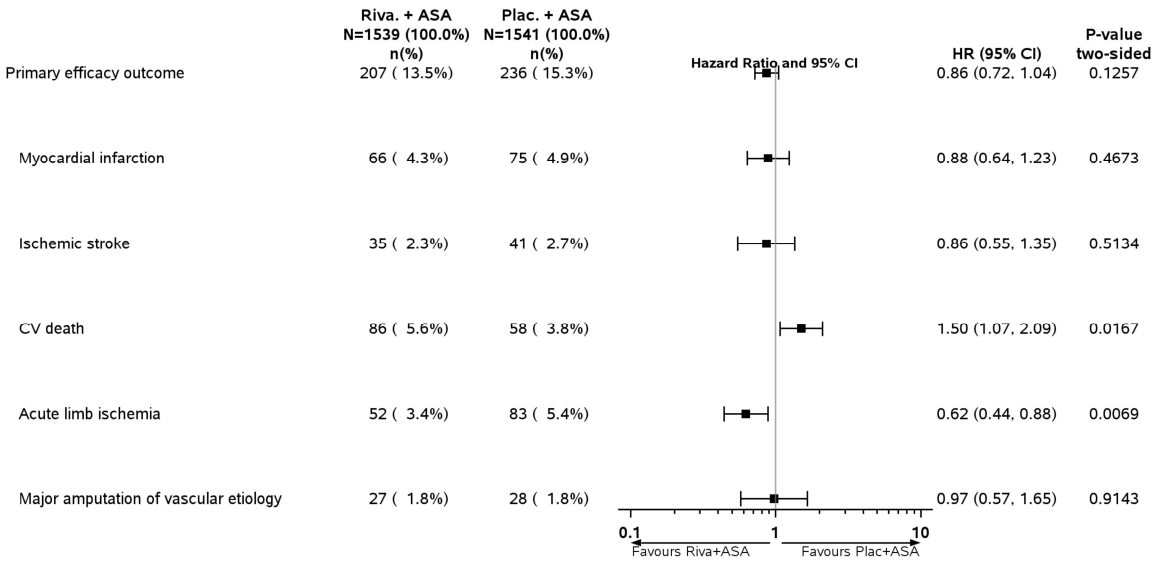
Figure 14.2.5.1/1）。有効性主要評価項目及び各構成要素のリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR を IxRS による層別に Forest プロットで表示した（図 2.7.3.2-15）。

図 2.7.3.2-15　有効性主要評価項目及び各構成要素の Forest プロット（試験 17454、全体集団、ITT、IxRS による層別、ECOD までの発現、ICAC 判定）

外科的血行再建術



血管内血行再建術でクロピドグレル使用あり



血管内血行再建術でクロピドグレル使用なし

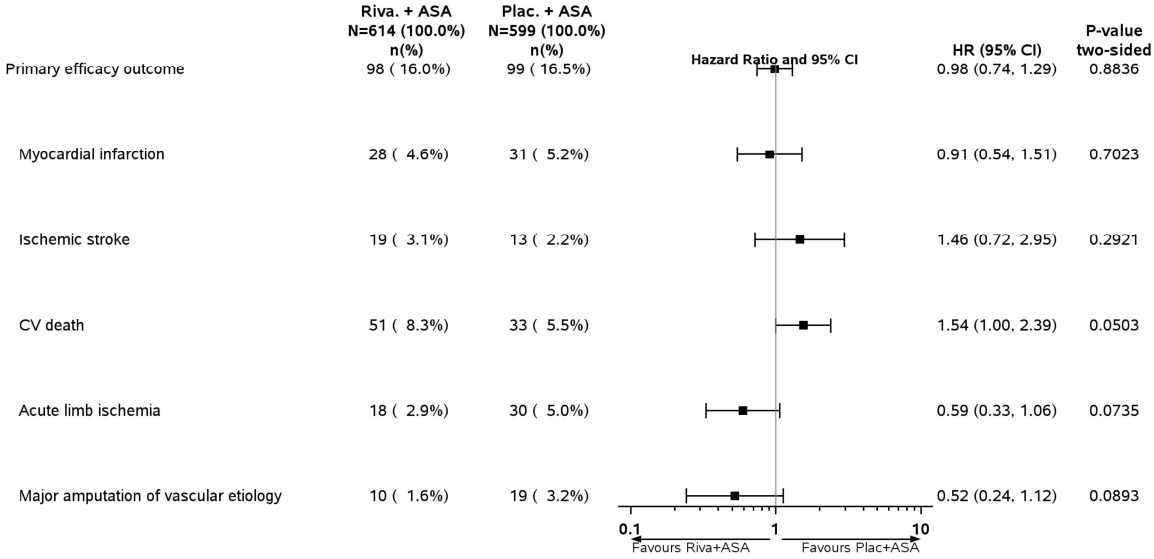


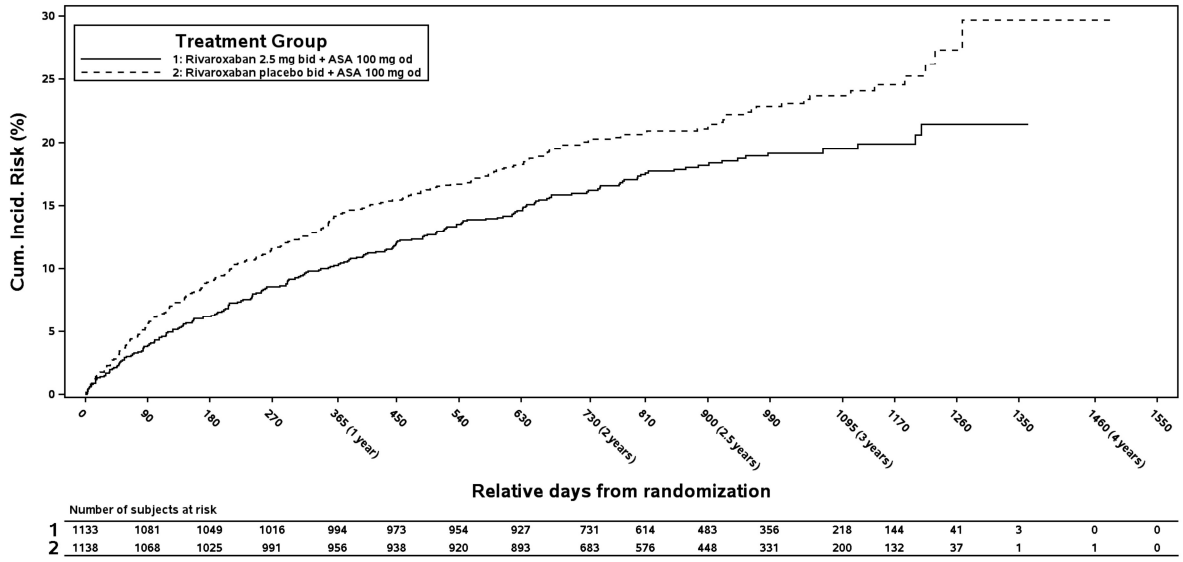
Figure displays outcome events meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC).
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date.
Efficacy cut-off date = 08SEP2019
bid = twice daily. od = once daily. ASA = acetylsalicylic acid. Riva. + ASA = Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od. Plac. + ASA = Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od
CI = confidence interval, n = number of subjects with events, N = number of subjects at risk, % = 100 * n/N.
HR (95% CI) is based on the Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate.
P-value is based on the log rank test with treatment as the only covariate.
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.2.1/32

有効性主要評価項目の各構成要素についても、リバーロキサバンの治療効果に関する均一性を評価するために交互作用の検定を行った（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.5.1/2～8、Figure 14.2.5.1/2～8）。心血管死を除き、IxRS の 3 層間で治療効果の不均一性は示唆されなかった。心血管死について量的交互作用（p＝0.0038）が示唆されたものの、Gail-Simon 検定では治療効果と層の間で質的交互作用を示唆されなかった（Gail-Simon 検定の p＝0.0856）。

Kaplan-Meier 曲線により、IxRS による層ごとに、両投与群における有効性主要評価項目の累積イベント発現率に関して ECOD までの推移を示す（図 2.7.3.2-16）。外科的血行再建術の層で、リバーロキサバン群とプラセボ群の Kaplan-Meier 曲線の乖離が最も顕著であった。累積イベント発現率の一覧は 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.1/11 を参照のこと。

図 2.7.3.2-16　有効性主要評価項目のECODまでの累積イベント発現率に関するKaplan-Meier曲線（試験17454、全体集団、ITT、IxRSによる層別、ICAC判定）

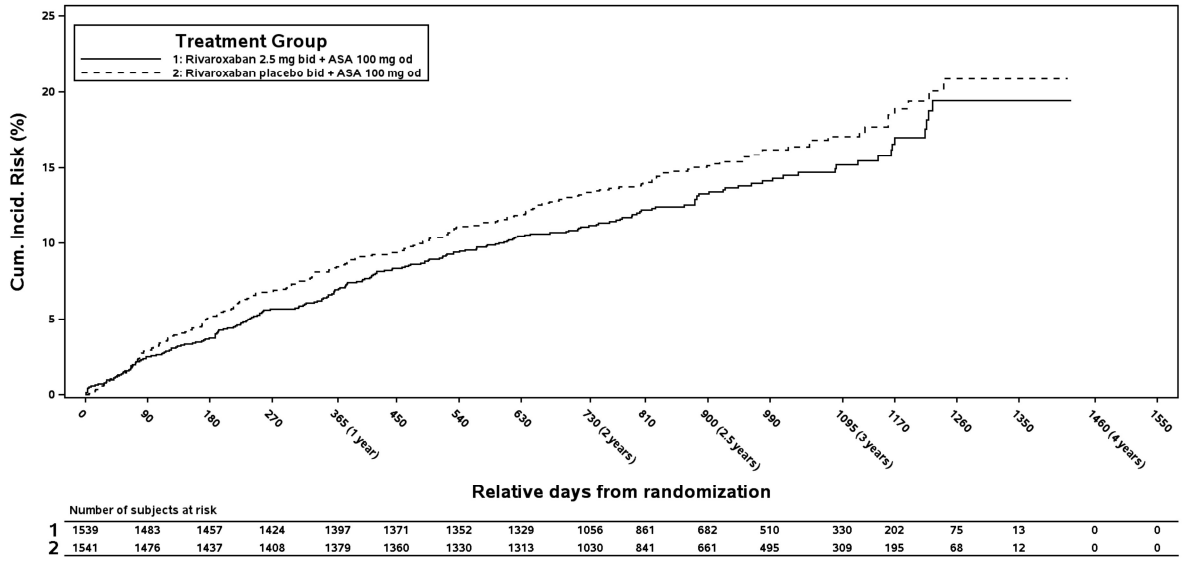
外科的血行再建術



Number of subjects at risk

1	1133	1081	1049	1016	994	973	954	927	731	614	483	356	218	144	41	3	0	0
2	1138	1068	1025	991	956	938	920	893	683	576	448	331	200	132	37	1	1	0

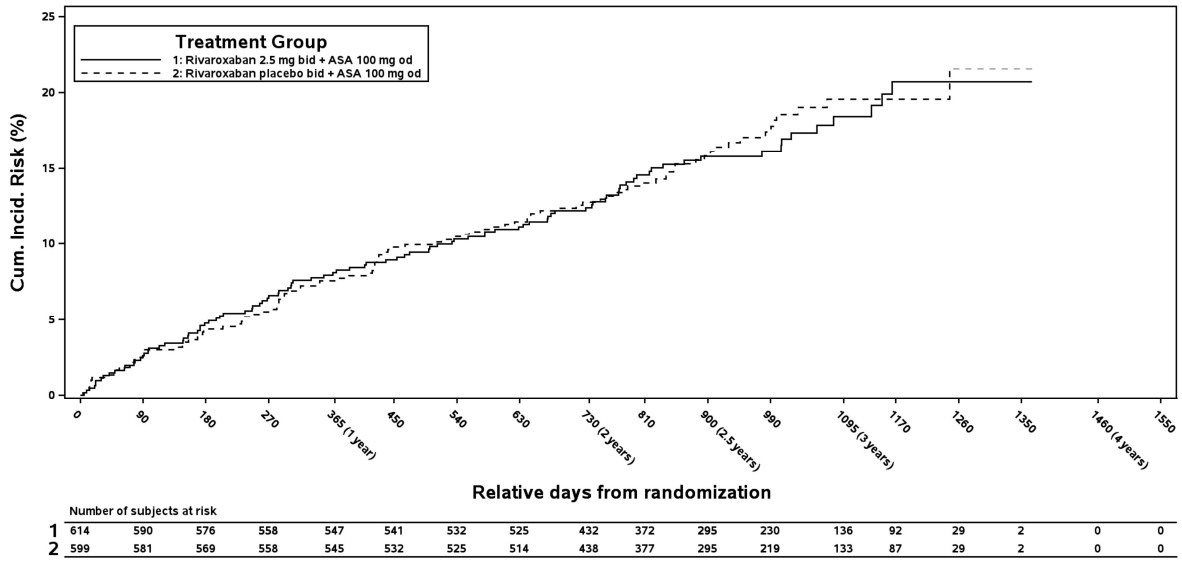
血管内血行再建術でクロピドグレル使用あり



Number of subjects at risk

1	1539	1483	1457	1424	1397	1371	1352	1329	1056	861	682	510	330	202	75	13	0	0
2	1541	1476	1437	1408	1379	1360	1330	1313	1030	841	661	495	309	195	68	12	0	0

血管内血行再建術でクロピドグレル使用なし



Number of subjects at risk

1	614	590	576	558	547	541	532	525	432	372	295	230	136	92	29	2	0	0
2	599	581	569	558	545	532	525	514	438	377	295	219	133	87	29	2	0	0

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 ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date.
Efficacy cut-off date = 08SEP2019
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as 100 * (1 minus the K-M estimates of the survival function).
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.2.1/2

2.7.3.2.6.3.1.2　　他の部分集団

有効性主要評価項目に関する部分集団解析の結果を図 2.7.3.2-17 に示す（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.5.1/1）。

ほとんどの部分集団において、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR の点推定値は 1 を下回っており、治療効果は一貫していた（交互作用検定の p＞0.05）。唯一、下肢血行再建術の施行歴の有無別で、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は施行歴ありで 0.73（95%CI：0.60～1.10）、施行歴なしで 0.94（95%CI：0.81～0.94）と、量的交互作用（p＝0.0360）が示唆されたものの、Gail-Simon 検定では質的交互作用は示唆されなかった（Gail-Simon 検定の p＝0.5000）。