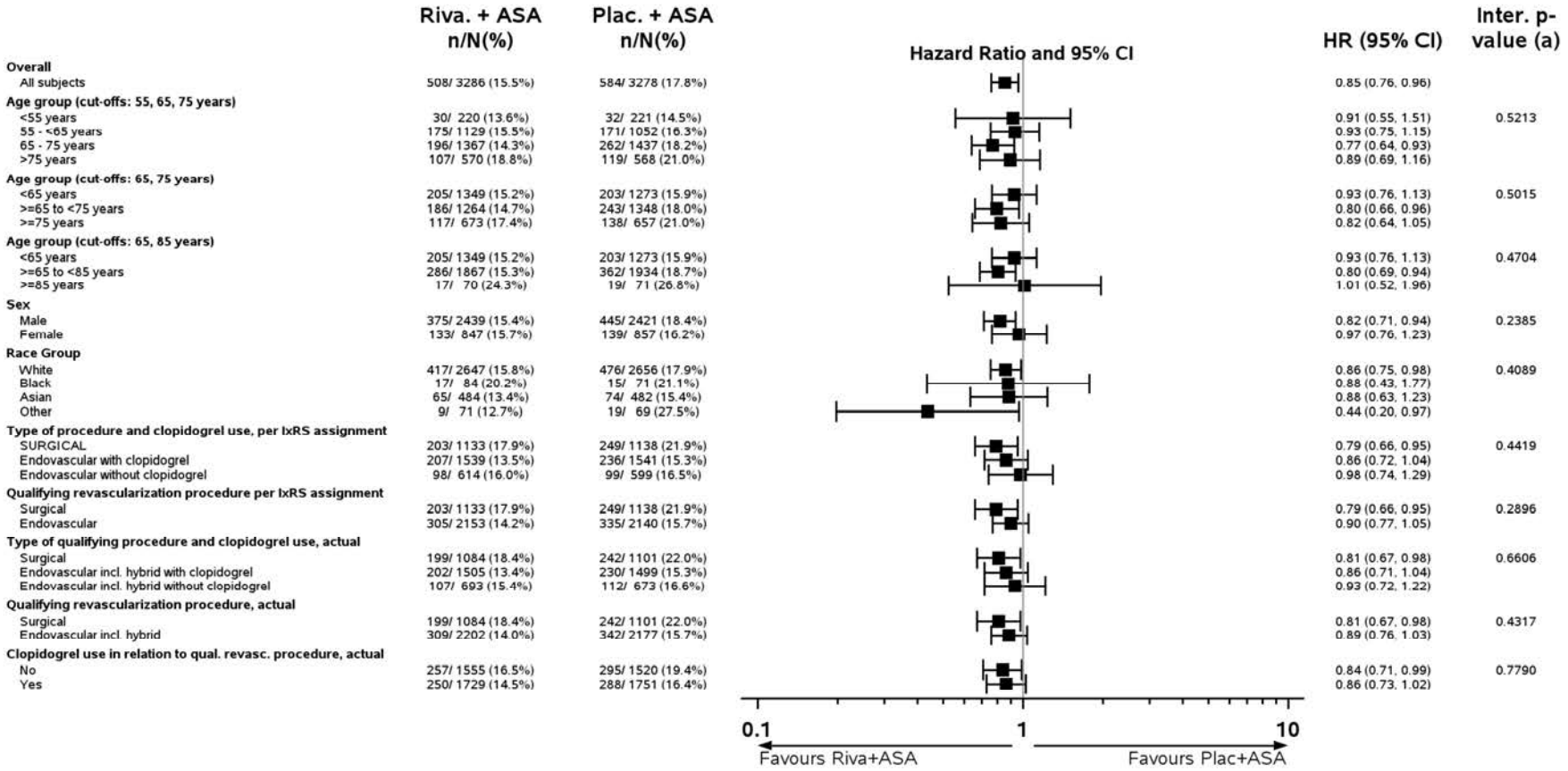
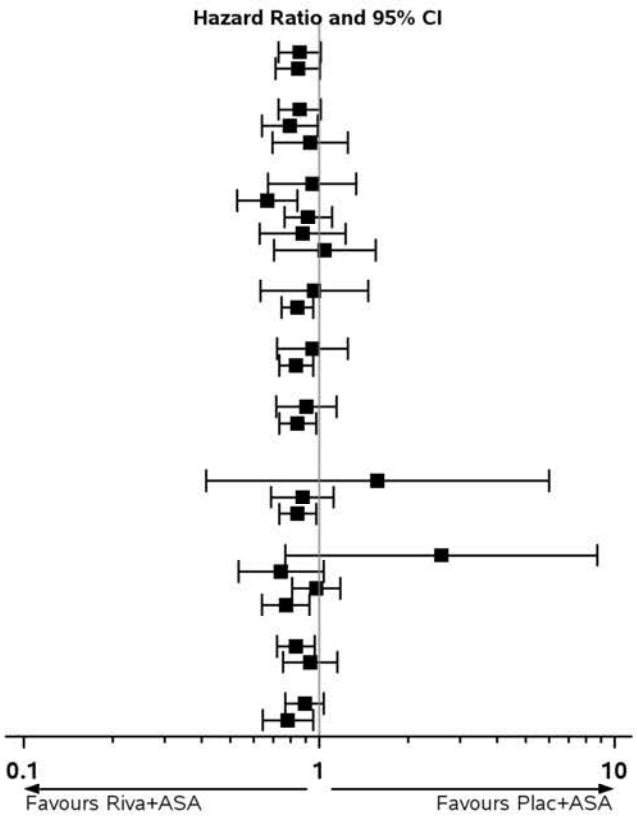
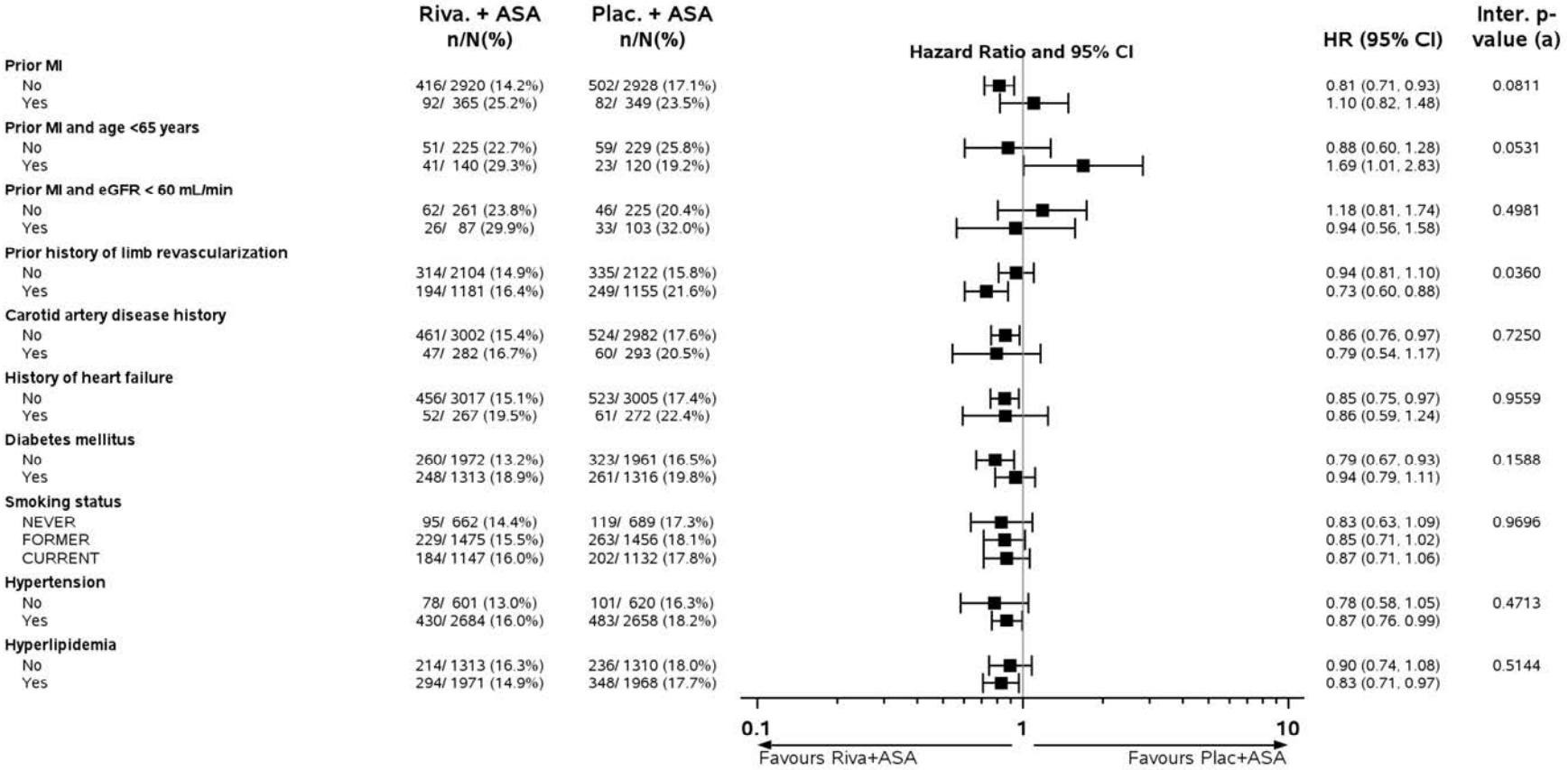
図 2.7.3.2-17 有効性主要評価項目の Forest プロット（試験 17454、全体集団、ITT、ECOD までの発現、ICAC 判定）



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




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

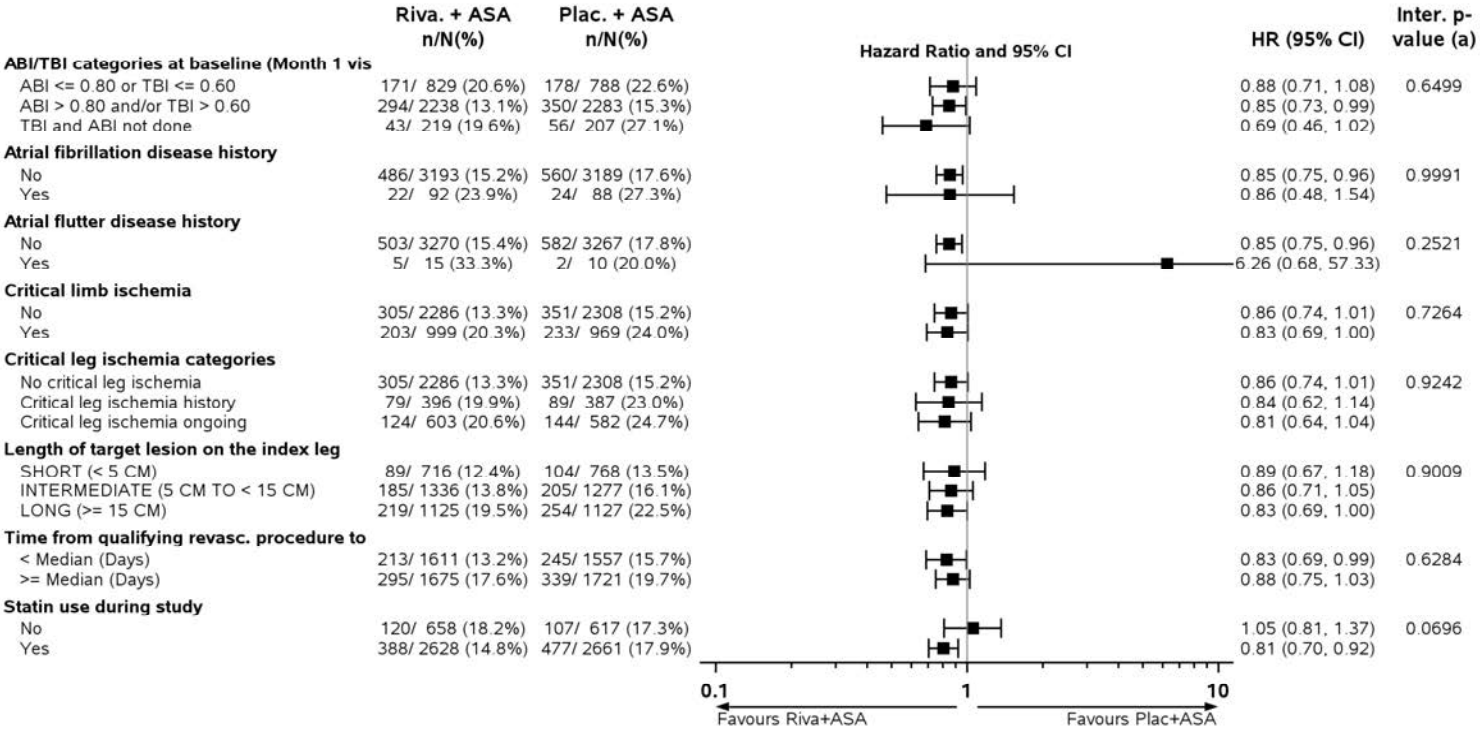


Figure displays outcome events meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC). Subgroup variables from Atrial fibrillation disease history and below are added post-hoc.
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome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

Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.2.5.1/1

2.7.3.2.6.3.1.3　追加解析

前項で示した一連の部分集団解析に加え、独立行政法人医薬品医療機器総合機構との対面助言〔[redacted]相談（[redacted]、受付番号：[redacted]、実施日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の内容（2.5.1.4）を踏まえ、国内申請用のSAP作成時に、試験17454の全体集団の追加解析に含める形で、PADの重症度（ベースライン時におけるRutherford分類の客観的評価方法を改変したカテゴリー）別、血行再建術の種類及び施行部位別の部分集団解析[j]を実施した。併せて、腎機能の異なる指標〔クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）〕及び体重のカットオフによる部分集団解析も追加した。これらの追加解析の結果をForestプロットとして図 2.7.3.2-18に示す。

PADの重症度、血行再建術の種類及び施行部位別の部分集団において、有効性主要評価項目に関する治療効果は一貫していた（交互作用検定のp＞0.05）。CL_{CR}の30-50-80mL/minのカットオフを用いた部分集団解析において、量的交互作用（p＝0.0134）が示唆されたものの、CL_{CR}の15-30-50-80mL/minのカットオフの部分集団解析では量的交互作用は示唆されなかった（交互作用検定のp＞0.05）。CL_{CR} 30mL/min未満の被験者数及び有効性評価項目のイベント発現例数が限られていたことによるとも考えられる〔リバーロキサバン群：35.5%（11/31例）、プラセボ群：15.2%（7/46例）〕（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Figure 14.2.5.1/1）。

2.7.3.2.6.3.1.4　事後解析

人口統計学的及びベースライン特性のうち、心血管死又は全死亡との関連性があるかもしれない特定の変数が治療効果に影響を及ぼす可能性について検討するための事後解析を実施した。クロピドグレルの使用期間は、有効性及び安全性の評価項目の結果に影響を及ぼす要因として検討した。心血管イベントの発現リスクが高い集団（CAD又は糖尿病の合併）、心血管死のリスクの地域間差（南米ではHR 2.91、ただし地域と治療効果の交互作用のp＞0.05）についても検討した。また、ITT解析とOn-treatment解析の結果の違いについても、治験薬投与中止後の死亡例数が多かったことから、検討を行った。

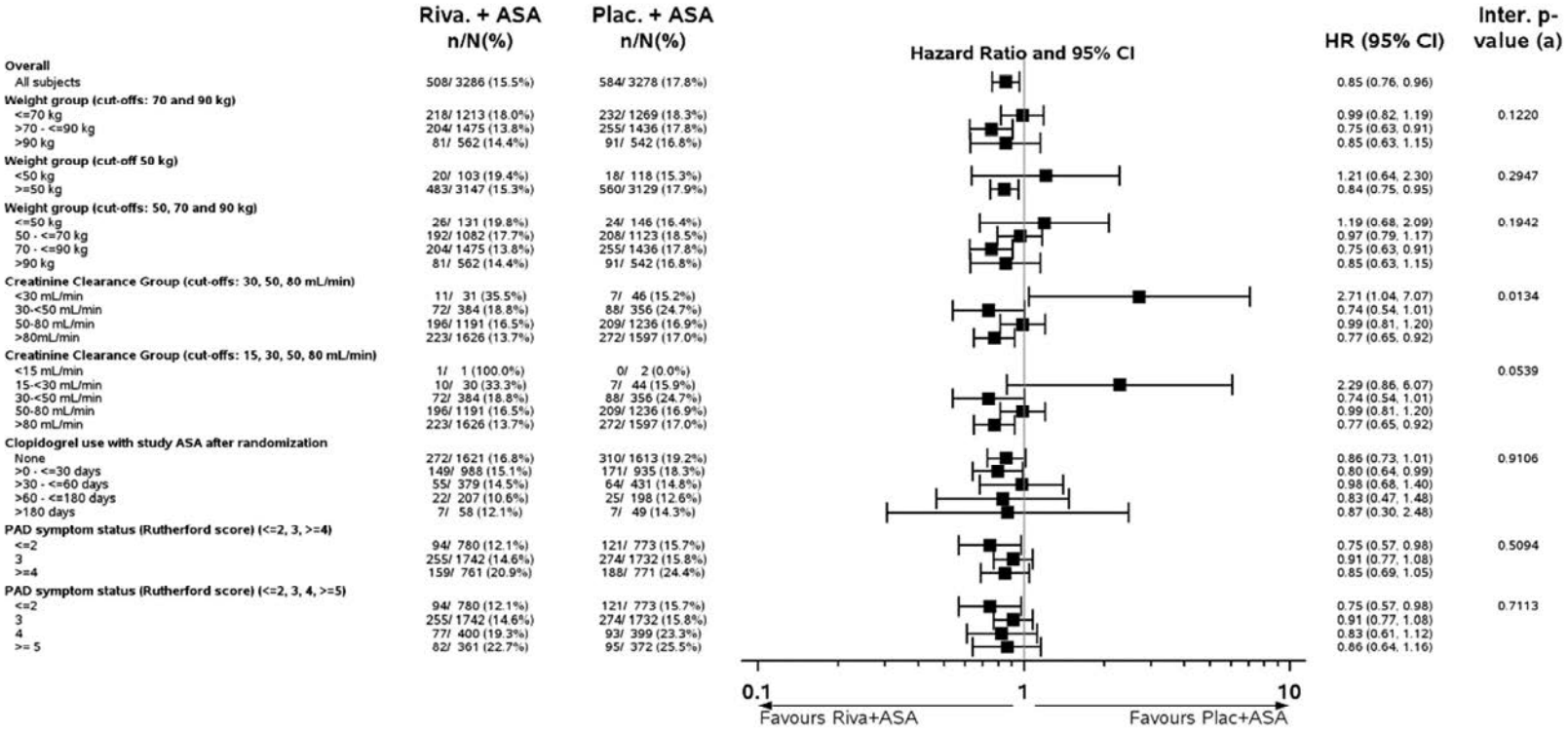
- 無作為割付け時のクロピドグレル使用（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.6.1.1/1～/6、Figure 14.3.6.1.1/1～3）
- 無作為割付け後のクロピドグレル使用（なし、30日以下、30日超）（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.6.1.2/1～2、Figure 14.3.6.1.2/1）
- CAD合併の有無別（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.6.1.3/1～10、Figure 14.3.6.1.3/1～5）
- 糖尿病合併の有無別（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.6.1.4/1～8、Figure 14.3.6.1.4/1～4）
- 南米の被験者であるか否か（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.6.1.5/1～2、Figure 14.3.6.1.5/1）

全体として、これらの事後解析の結果からは、心血管死に対する治療効果の差異について、臨床的に意味のある解釈を導くことはできなかった（心血管死に関する成績の詳細は2.7.3.2.6.4.1を参照のこと）。

---

j：国内申請用の統計解析計画書を作成（データ固定前に作成、データ固定後に改訂）し、SAP第[redacted]版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）で定義した解析である。

図 2.7.3.2-18 有効性主要評価項目の Forest プロット（試験 17454、全体集団、ITT、ECOD までの発現、ICAC 判定、追加解析）



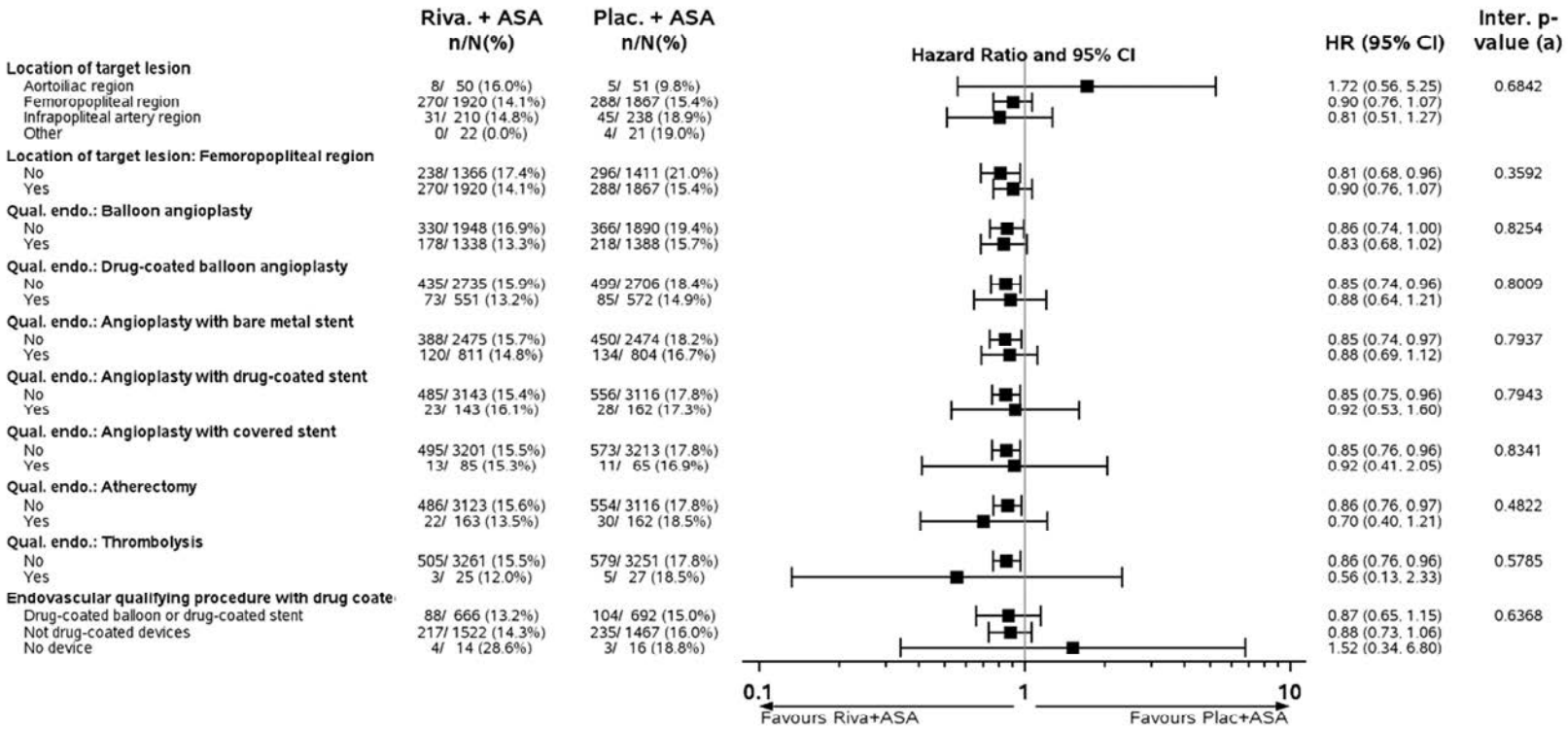


Figure displays outcome events meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC). Subgroup variables from Atrial fibrillation disease history and below are added post-hoc.
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome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

Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Figure 14.2.5.1/1

2.7.3.2.6.3.1.5 日本人集団

有効性主要評価項目について、試験への組入れの根拠とした血行再建術のタイプとクロピドグレル使用の有無別（IxRS による層別）に、日本人集団における ECOD まで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 2.7.3.2-17 に示す。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は、外科的血行再建術の層で 0.77、血管内血行再建術でクロピドグレル使用ありの層で 0.66、血管内血行再建術でクロピドグレル使用なしの層で 0.77 であり、IxRS による層によらず、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。

有効性主要評価項目の構成要素については、外科的血行再建術の層における MI、及び血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの層における虚血性脳卒中で、HR の点推定値は 1 を超えたが、これらイベントの発現例数をみると、リバーロキサバン群でプラセボ群よりも 1 例多くなっていた。血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの層では、血管系の原因による大切断の HR が 1.02 であったが、発現割合はリバーロキサバン群及びプラセボ群とも 1.3%（1/75 例）であった。

日本人集団において、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）以外について実施した部分集団解析の結果は、Forest プロットとして図 2.7.3.7-1 に示す。

日本人集団においても、ほとんどの部分集団において治療効果は日本人全体の結果と一貫していた（交互作用検定の $p>0.05$）。eGFR の部分集団解析で $p<0.05$ が観察されたが、CL_{CR} に関する部分集団解析では、量的交互作用は示唆されなかった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.2.5.1/4）。

表 2.7.3.2-17 有効性主要評価項目の血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別（IxRS による層別）での成績（試験 17454、日本人集団、ITT、ECOD までの発現、ICAC 判定）

Outcome Components	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od n (%)	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od n/100 p-yrs (95% CI)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od n (%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od n/100 p-yrs (95% CI)	Riva 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Riva placebo bid + ASA 100 mg od HR (95% CI)
Surgical		**N=45**		**N=44**	
Primary efficacy outcome	4 (8.9%)	**3.61 (0.98; 9.25)**	**5 (11.4%)**	**4.81 (1.56; 11.22)**	0.77 (0.21, 2.87)
MI	2 (4.4%)	1.76 (0.21; 6.36)	1 (2.3%)	0.91 (0.02, 5.07)	1.99 (0.18, 21.91)
Ischemic stroke	0	0 (0.00; 3.20)	1 (2.3%)	0.91 (0.02, 5.07)	--
CV death	1 (2.2%)	0.87 (0.02; 4.83)	0	0 (0.00; 3.26)	--
ALI	1 (2.2%)	0.89 (0.02; 4.95)	3 (6.8%)	2.80 (0.58; 8.17)	0.32 (0.03, 3.06)
Major amputation of a vascular etiology	0	0 (0.00; 3.20)	1 (2.3%)	0.89 (0.02; 4.95)	--
Endovascular with clopidogrel		**N=110**		**N=110**	
Primary efficacy outcome	9 (8.2%)	3.57 (1.63; 6.78)	13 (11.8%)	5.38 (2.87; 9.21)	0.66 (0.28, 1.55)
MI	1 (0.9%)	0.38 (0.01; 2.13)	2 (1.8%)	0.79 (0.10; 2.86)	0.48 (0.04, 5.32)
Ischemic stroke	4 (3.6%)	1.56 (0.43; 3.99)	3 (2.7%)	1.19 (0.25; 3.48)	1.30 (0.29, 5.81)
CV death	2 (1.8%)	0.76 (0.09; 2.75)	3 (2.7%)	1.18 (0.24; 3.44)	0.63 (0.11, 3.78)
ALI	2 (1.8%)	0.77 (0.09; 2.78)	6 (5.5%)	2.46 (0.90; 5.36)	0.33 (0.07, 1.62)
Major amputation of a vascular etiology	1 (0.9%)	0.38 (0.01; 2.13)	1 (0.9%)	0.40 (0.01; 2.22)	0.98 (0.06, 15.61)
Endovascular without clopidogrel		**N=75**		**N=75**	
Primary efficacy outcome	10 (13.3%)	6.04 (2.89; 11.10)	13 (17.3%)	7.61 (4.05; 13.02)	0.77 (0.34, 1.75)
MI	2 (2.7%)	1.14 (0.14; 4.12)	6 (8.0%)	3.40 (1.25; 7.40)	0.32 (0.07, 1.61)
Ischemic stroke	4 (5.3%)	2.27 (0.62; 5.81)	4 (5.3%)	2.28 (0.62; 5.84)	0.98 (0.24, 3.91)
CV death	1 (1.3%)	0.55 (0.01; 3.06)	5 (6.7%)	2.78 (0.90; 6.49)	0.17 (0.02, 1.49)
ALI	2 (2.7%)	1.11 (0.13; 4.00)	2 (2.7%)	1.15 (0.14; 4.15)	0.95 (0.13, 6.77)
Major amputation of a vascular etiology	1 (1.3%)	0.56 (0.01; 3.09)	1 (1.3%)	0.57 (0.01; 3.18)	1.02 (0.06, 16.32)

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, riva = rivaroxaban, 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 with treatment as the only covariate.
P-value is based on the log rank test with treatment as the only covariate.
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.2.1/2

2.7.3.2.6.3.2 有効性副次評価項目

2.7.3.2.6.3.2.1 血行再建術及びクロピドグレルの使用

有効性副次評価項目及び各構成要素について、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。IxRS の 3 層間で治療効果の不均一性は示唆されなかった（交互作用の p＞0.05）。外科的血行再建術の層では、7 つの有効性副次評価項目すべてにおいて HR の点推定値は 1 を下回り、そのうち、以下の評価項目では、名目上統計学的に有意な治療効果が確認された（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.5.2/1～14.2.5.2/11）。

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

血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの層においても、全死亡を除く、すべての有効性副次評価項目で HR の点推定値は 1 を下回った。血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの層では、MI、虚血性脳卒中、全死亡、ALI 又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント、及び全死亡の 2 つの評価項目を除き、HR の点推定値は 1 を下回った。血管内血行再建術のいずれの層においても、冠動脈又は末梢血管（いずれかの下肢）の血栓性イベントによる入院について認められた治療効果は名目上統計学的に有意であった。

有効性副次評価項目について、血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別（IxRS による層別）に評価した累積イベント発現率の Kaplan-Meier 曲線及びその一覧は、5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.2.2/2、14.2.2/8、14.2.2/11、14.2.2/14、14.2.2/17、14.2.2/23 及び 14.2.2/32、Table 14.2.2/5、14.2.2/11、14.2.2/14、14.2.2/17、14.2.2/20、14.2.2/26 及び 14.2.2/35 に示した。冠動脈性心疾患死、全脳卒中、心血管死及び非心血管死の結果は、5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.2.2/5、14.2.2/20、14.2.2/26 及び 14.2.2/29、Table 14.2.2/8、14.2.2/23、14.2.2/29 及び 14.2.2/32 を参照のこと。

2.7.3.2.6.3.2.2 他の部分集団

他の部分集団における ECOD までの有効性副次評価項目の発現に関する結果を以下に示す。

① MI、虚血性脳卒中、冠動脈性心疾患死、ALI 又は血管系の原因による大切断

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について、事前に規定した、及び事後的に追加した部分集団の大部分において、HR の点推定値はおおむね一貫しており、ASA と併用した場合におけるプラセボ群と比較してリバーロキサバン群で好ましい結果が示された。例外は、以下 2 つの部分集団間で認められた（図 2.7.3.7-2、5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.5.2/1）。

- MI の既往：既往なしで HR 0.75（95%CI：0.65～0.86）、既往ありで HR 1.17（0.85～1.61）、交互作用の p 値：0.0147
- MI の既往ありで 65 歳未満：非該当で HR 0.90（0.60～1.34）、該当で HR 1.90（1.09～3.31）、交互作用の p 値：0.0350

これらの部分集団間では、量的交互作用がｐ値から示唆されたものの、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値：0.1651 及び 0.2989）。

なお、この複合エンドポイントの構成要素である冠動脈性心血管死に関する部分集団解析の結果は、5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.2.5.2/2、Table 14.2.5.2/2 を参照のこと。

②　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

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）について、事前に規定した、及び事後的に追加した部分集団の大部分において、HR の点推定値はおおむね一貫していた。例外は、以下 2 つの部分集団間で認められた（図 2.7.3.7-3、5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.5.2/3）。

- 地域：北米で HR 0.96（95%CI：0.73～1.27）、西ヨーロッパで HR 0.76（0.62～0.93）、東ヨーロッパで HR 0.78（0.63～0.97）、アジア/太平洋地域で HR 1.13（0.87～1.47）、南米で HR 1.20（0.78～1.87）、交互作用のｐ値：0.0482

- 頸動脈疾患の既往：既往なしで HR 0.85（0.76～0.96）、既往ありで HR 1.28（0.90～1.84）、交互作用のｐ値：0.0399

これらの部分集団間では、量的交互作用がｐ値から示唆されたものの、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値：0.4500 及び 0.0860）。

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

冠動脈又は末梢血管（いずれかの下肢）の血栓性イベントによる入院について、事前に規定した、及び事後的に追加した部分集団の大部分において、HR の点推定値はおおむね一貫していた。例外は、以下 2 つの部分集団間で認められた（図 2.7.3.7-4、5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.5.2/4）。

- 地域：北米で HR 1.10（95%CI：0.70～1.73）、西ヨーロッパで HR 0.50（0.37～0.68）、東ヨーロッパで HR 0.78（0.61～1.00）、アジア/太平洋地域で HR 0.72（0.44～1.16）、南米で HR 1.05（0.55～2.02）、交互作用のｐ値：0.0325

- MI の既往：既往なしで HR 0.63（0.53～0.75）、既往ありで HR 1.55（1.01～2.37）、交互作用のｐ値：0.0002

これらの部分集団間では、量的交互作用がｐ値から示唆されたものの、Gail-Simon 検定において、地域間で質的交互作用は示唆されなかったが、MI の既往については質的交互作用が示唆された（Gail-Simon 検定のｐ値：0.8067 及び 0.0213）。MI の既往を有した被験者が比較的少ないこと（リバーロキサバン群：既往なし 2,920 例、既往あり 365 例、プラセボ群：既往なし 2,928 例、既往なし 349 例）、交互作用検定を多くの部分集団で複数の評価項目について実施したことを考慮すると、偶然の所見であることも考えられる。

④　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、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について、事前に規定した、及び事後的に追加した部分集団の大部分において、HR の点推定値はおおむ

ね一貫していた。例外は、以下 3 つの部分集団間で認められた（図 2.7.3.7-5、5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.5.2/5）。

- 地域：北米で HR 0.94（95%CI：0.68～1.29）、西ヨーロッパで HR 0.67（0.54～0.83）、東ヨーロッパで HR 0.97（0.81～1.16）、アジア/太平洋地域で HR 0.91（0.68～1.23）、南米で HR 1.16（0.83～1.64）、交互作用の p 値：0.0382

- MI の既往ありで 65 歳未満：該当しない場合で HR 0.85（0.60～1.21）、該当する場合で HR 1.65（1.01～2.70）、交互作用の p 値：0.0356

- 試験中のスタチン使用の有無（事後解析）：使用なしで HR 1.09（0.86～1.38）、使用ありで HR 0.83（0.74～0.94）、交互作用の p 値：0.0465

これらの部分集団間では、量的交互作用が p 値から示唆されたものの、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 値：0.6241、0.1844 及び 0.2388）。

⑤ MI、全脳卒中、心血管死、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の複合エンドポイントについて、事前に規定した、及び事後的に追加した部分集団の大部分において、HR の点推定値はおおむね一貫していた。例外は、以下 3 つの部分集団間で認められた（図 2.7.3.7-6、5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.5.2/6）。

- eGFR：30mL/min/1.73m^2 未満で HR 2.59（95%CI：0.77～8.76）、30～50mL/min/1.73m^2 で HR 0.74（0.53～1.03）、50mL/min/1.73m^2 超～80mL/min/1.73m^2 で HR 0.99（0.82～1.19）、80mL/min/1.73m^2 超で HR 0.77（0.64～0.93）、
交互作用の p 値：0.0494

- MI の既往ありで 65 歳未満：該当しない場合で HR 0.86（0.59～1.25）、該当する場合で HR 1.69（1.01～2.83）、交互作用の p 値：0.0465

- 下肢血行再建術の施行歴：施行歴なしで HR 0.94（0.81～1.10）、施行歴ありで HR 0.74（0.61～0.89）、交互作用の p 値：0.0437

これらの部分集団間では、量的交互作用が p 値から示唆されたものの、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 値：0.2257、0.2133 及び 0.5000）。

なお、この複合エンドポイントの構成要素である全脳卒中に関する部分集団解析の結果は、5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.2.5.2/7、Table 14.2.5.2/7 を参照のこと。

⑥ 全死亡

全死亡に関する部分集団解析の結果は、事前に規定したものに加え、事後的に追加したものも含め、おおむね治療効果は一貫していた。例外は、以下 4 つの部分集団間で認められた（図 2.7.3.7-15、2.7.3.2.6.4.1.3.5）。

- 血行再建術(IxRS による層に基づく):外科的血行再建術で HR 0.86(95%CI:0.67～1.11)、血管内血行再建術で HR 1.25（1.02～1.53）、交互作用の p 値：0.0225

- 血行再建術（実際の治療に基づく）：外科的血行再建術で HR 0.86（0.67～1.12）、血管内血行再建術で HR 1.24（1.02～1.52）、交互作用の p 値：0.0291

- 地域：北米でHR 1.02（0.62～1.67）、西ヨーロッパでHR 0.78（0.56～1.10）、東ヨーロッパでHR 1.12（0.87～1.44）、アジア/太平洋地域でHR 1.00（0.66～1.50）、南米でHR 2.00（1.26～3.16）、交互作用のp値：0.0314

- 血行再建術の施行から無作為割付けまでの期間（日数）：中央値未満で HR 1.31（1.04～1.67）、中央値以上でHR 0.93（0.75～1.15）、交互作用のp値：0.0323

⑦ VTE

VTEについて、事前に規定した、及び事後的に追加した部分集団の大部分において、HRの点推定値はおおむね一貫していた。例外は、以下の部分集団間で認められた（5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.2.5.2/11、Table 14.2.5.2/11）。

- 頸動脈疾患の既往：既往なしでHR 0.46（95%CI：0.26～0.80）、既往ありでHR 3.39（0.70～16.34）、交互作用のp値：0.0157

これらの部分集団間では、量的交互作用がp値から示唆されたものの、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値：0.0643）。

2.7.3.2.6.3.2.3 事後解析

全死亡について、特定の人口統計学的及びベースライン特性が治療効果に影響を及ぼす可能性を検討するため、事後解析を実施した。クロピドグレルの使用期間、心血管イベントの危険因子（CAD 又は糖尿病の合併）、及び地域差に関して南米の被験者であるか否かについて検討した。全体として、これらの事後解析から、全死亡に対する治療効果の差異について、臨床的に意味のある解釈を導き出すことはできなかった（2.7.3.2.6.4.1.3.5、5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.6.2.1/1～3、14.3.6.2.2/1～3、14.3.6.2.3/1～3、14.3.6.2.4/1～5）。

2.7.3.2.6.3.2.4 日本人集団

日本人集団（ITT）について、7つの有効性副次評価項目のECODまでの発現に対する、各部分集団における治療効果の均一性を評価するために、交互作用の検定を行った。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の有無別も含め、部分集団の大部分において、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、日本人全体の結果とおおむね一貫していた（図2.7.3.7-7～図2.7.3.7-11、図2.7.3.7-17、5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Figure 14.2.5.2/94、Table 14.2.5.2/4、14.2.5.2/22、14.2.5.2/31、14.2.5.2/40、14.2.5.2/49、14.2.5.2/67、14.2.5.2/94）。

2.7.3.2.6.4 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、並びに、MACE（心血管死、MI、又は虚血性脳卒中）及びMALE（ALI、又は血管系の原因による大切断）の両複合エンドポイントについて、探索的な解析を実施した。

また、外科的血行再建術と血管内血行再建術の間で全死亡及び心血管死に関する治療効果に違いがあったことについて、これら死亡転帰に関する事後解析を実施した。

2.7.3.2.6.4.1 死亡

試験17454では、心血管死及び全死亡をそれぞれ有効性の主要評価項目の構成要素及び副次評価項目の1つとして評価した。なお、心血管死は原因不明の死亡を含む（心血管死の定義の詳細

は 5.3.5.1.1 PH-40164/Section 7.4.3.5 を参照のこと）。心血管死、非心血管死及び全死亡で ICAC 判定を受けたものを、以下の解析対象集団及び期間で評価した（表 2.7.3.2-18）。

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

事後解析として実施した、試験への組入れの根拠とした血行再建術別〔外科的又は血管内（クロピドグレル併用の有無を問わない）〕の解析結果を表 2.7.3.2-19 に、無作為割付け時のクロピドグレル使用の有無別の解析結果は表 2.7.3.7-13 にそれぞれ示す。

ITT における ECOD までの死亡例について、治験責任（分担）医師の報告例数の詳細は 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.7/12 を、全死亡の詳細（心血管死、非心血管死の内訳）を異なる解析対象集団及び期間別に評価した結果は表 2.7.3.7-14 を、安全性評価における死亡転帰に係る解析結果は 2.7.4.2.1.2 をそれぞれ参照のこと。

k ：事後解析

表 2.7.3.2-18 全死亡、心血管死及び非心血管死（試験 17454、全体集団、ICAC 判定）

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

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

表 2.7.3.2-19 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全死亡、心血管死及び非心血管死に関するリバーロキサバン群とプラセボ群の比較（試験 17454、全体集団、ICAC 判定）

	Surgical		Endovascular with clopidogrel		Endovascular w/o clopidogrel		Endovascular combined*	
	n/N [a]	HR (95% CI)	n/N [a]	HR (95% CI)	n/N [a]	HR (95% CI)	n/N [a]	HR (95% CI)
Outcomes until efficacy cut-off date (per IxRS) (ITT analysis set)								
All-cause mortality	111/1133 vs 128/1138	0.86 (0.67, 1.11)	134/1539 vs 111/1541	1.22 (0.95, 1.57)	76/614 vs 58/599	1.31 (0.93, 1.84)	210/2153 vs 169/2140	1.25 (1.02, 1.53)
CV death	62/1133 vs 83/1138	0.74 (0.53, 1.03)	86/1539 vs 58/1541	1.50 (1.07, 2.09)	51/614 vs 33/599	1.54 (1.00, 2.39)	137/2153 vs 91/2140	1.52 (1.16, 1.98)
Non-CV death	49/1133 vs 45/1138	1.08 (0.72, 1.61)	48/1539 vs 53/1541	0.92 (0.62, 1.35)	25/614 vs 25/599	1.00 (0.57, 1.74)	73/2153 vs 78/2140	0.94 (0.69, 1.30)
Outcomes on-treatment (per IxRS) (SAF)								
All-cause mortality	40/1121 vs 65/1136	0.63 (0.42, 0.93)	41/1530 vs 40/1521	1.02 (0.66, 1.58)	21/605 vs 19/591	1.18 (0.63, 2.19)	62/2135 vs 59/2112	1.07 (0.75, 1.52)
CV death	32/1121 vs 53/1136	0.62 (0.40, 0.95)	32/1530 vs 22/1521	1.44 (0.84, 2.49)	15/605 vs 12/591	1.33 (0.62, 2.84)	47/2135 vs 34/2112	1.40 (0.90, 2.18)
Non-CV death	8/1121 vs 12/1136	0.68 (0.28, 1.67)	9/1530 vs 18/1521	0.50 (0.22, 1.11)	6/605 vs 7/591	0.91 (0.31, 2.71)	15/2135 vs 25/2112	0.61 (0.32, 1.15)
Outcomes until efficacy cut-off date (actual) (ITT analysis set)								
All-cause mortality	108/1084 vs 125/1101	0.86 (0.67, 1.12)	133/1505 vs 107/1499	1.25 (0.97, 1.61)	80/693 vs 65/673	1.22 (0.88, 1.69)	213/ 2202 vs 172/2177	1.24 (1.02, 1.52)
CV death	62/1084 vs 80/1101	0.78 (0.56, 1.08)	83/1505 vs 55/1499	1.52 (1.08, 2.14)	54/693 vs 39/673	1.37 (0.91, 2.07)	137/2202 vs 94/2177	1.46 (1.13, 1.90)
Non-CV death	46/1084 vs 45/1101	1.02 (0.68, 1.54)	50/1505 vs 52/1499	0.97 (0.66, 1.43)	26/693 vs 26/673	0.99 (0.57, 1.71)	76/2202 vs 78/2177	0.98 (0.71, 1.34)
Outcomes on-treatment (actual) (SAF)								
All-cause mortality	40/1072 vs 63/1099	0.66 (0.44, 0.98)	39/1495 vs 41/1481	0.94 (0.61, 1.46)	23/685 vs 20/663	1.20 (0.66, 2.19)	62/2184 vs 61/2149	1.03 (0.72, 1.46)
CV death	32/1072 vs 52/1099	0.64 (0.41, 0.99)	29/1495 vs 21/1481	1.37 (0.78, 2.40)	18/685 vs 14/663	1.34 (0.67, 2.70)	47/2184 vs 35/2149	1.36 (0.88, 2.10)
Non-CV death	8/1072 vs 11/1099	0.75 (0.30, 1.87)	10/1495 vs 20/1481	0.50 (0.23, 1.06)	5/685 vs 6/663	0.87 (0.27, 2.85)	15/2184 vs 26/2149	0.58 (0.31, 1.10)

a Incidence (n/N): rivaroxaban (upper) vs placebo (lower)
Endovascular including hybrid procedures.
CV death includes death of unknown cause.
* Endovascular actual combined includes subjects with unknown clopidogrel use
ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, CI = confidence interval, CV death = cardiovascular death and death of unknown cause, HR = hazard ratio, ICAC = Independent Clinical Adjudication Committee, ITT = intention-to-treat, N = total number of subjects, n (%) = number and percentage of subjects with first event, od = once daily, SAF = safety analysis set.
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.2/2, 14.2.2/3, 14.2.5.1/5, 14.2.5.1/13, 14.2.5.2/8, 14.2.5.2/10, 14.2.6/5, 14.2.6/6, 5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.6.3.1/3, 14.3.6.3.1/4, 14.3.6.3.1/5, 14.3.6.3.1/12, 14.3.6.3.1/13, 14.3.6.3.1/14, 14.3.6.3.1/15

2.7.3.2.6.4.1.1 心血管死

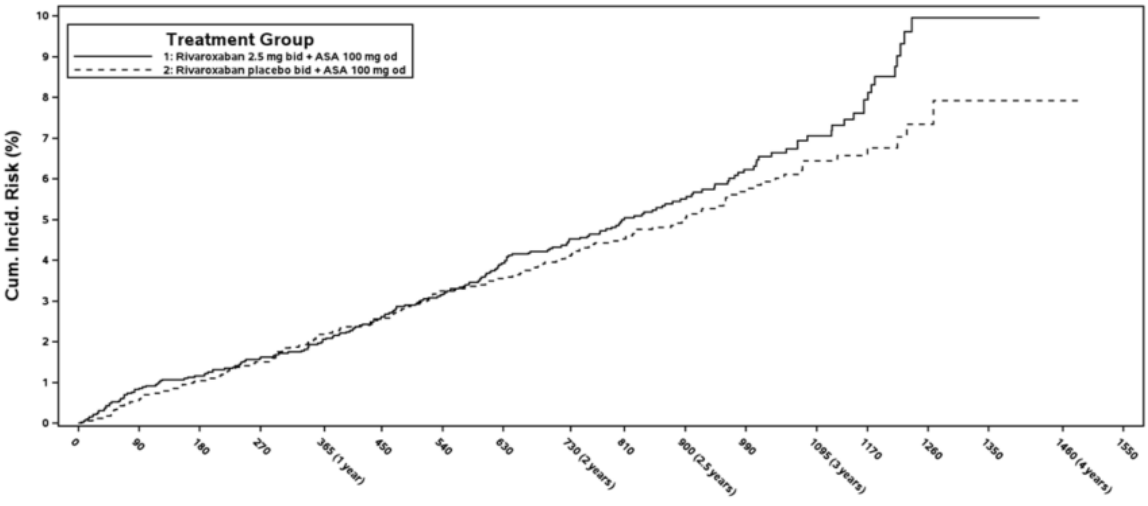
心血管死は、全体集団において ECOD までに、リバーロキサバン群で 6.1%（199/3,286 例）、プラセボ群で 5.3%（174/3,278 例）の被験者に認められ、発現率（100 人年あたり）はリバーロキサバン群で2.47、プラセボ群で2.15、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 1.14(95% CI：0.93～1.40）であった（表 2.7.3.2-10）。

On-treatment 期間（SAF）における心血管死の発現割合は、リバーロキサバン群で 2.4%（79/3,256 例）、プラセボ群で 2.7%（87/3,248 例）であり、発現率（100 人年あたり）はリバーロキサバン群で 1.21、プラセボ群で 1.31、HR は 0.92（95%CI：0.68～1.25）であった（表 2.7.3.2-18、5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.6/4）。

治験薬最終投与後 3 日目以降の Off-treatment 期間の結果は 2.7.3.2.6.4.1.3.2 に示した（表 2.7.3.2-18）。

両投与群における心血管死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 2.7.3.2-19）。両投与群の Kaplan-Meier 曲線は、無作為割付け後約 630 日まで両群で同様であった。その後、リバーロキサバン群で、累積イベント発現率の増加が認められたが、治験薬投与を早期に中止した被験者によると考えられた（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.1/22）。

図 2.7.3.2-19　心血管死の ECOD までの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、全体集団、ITT、ICAC 判定）



Number of subjects at risk																		
1	3286	3237	3215	3186	3158	3131	3103	3052	2460	2068	1653	1257	789	511	173	22	0	0
2	3278	3248	3221	3193	3155	3133	3099	3067	2469	2079	1658	1255	786	513	179	23	1	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
CV death = Cardiovascular death and unknown cause
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as 100 * (1 minus the K-M estimates of the survival function).
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.2.1/19

2.7.3.2.6.4.1.2　　全死亡

全死亡は、全体集団において ECOD までに、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）の被験者に認められ、発現率（100 人年あたり）はリバーロキサバン群で 3.98、プラセボ群で 3.68、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）であった（表 2.7.3.2-18、5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.2/1）。

On-treatment 期間(SAF)における全死亡の発現割合は、リバーロキサバン群で 3.1%(102/3,256 例）、プラセボ群で 3.8%（124/3,248 例）であり、発現率（100 人年あたり）はリバーロキサバン群で 1.56、プラセボ群で 1.86、HR は 0.84（95%CI：0.64～1.09）であった（表 2.7.3.2-18、5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.6/56）。

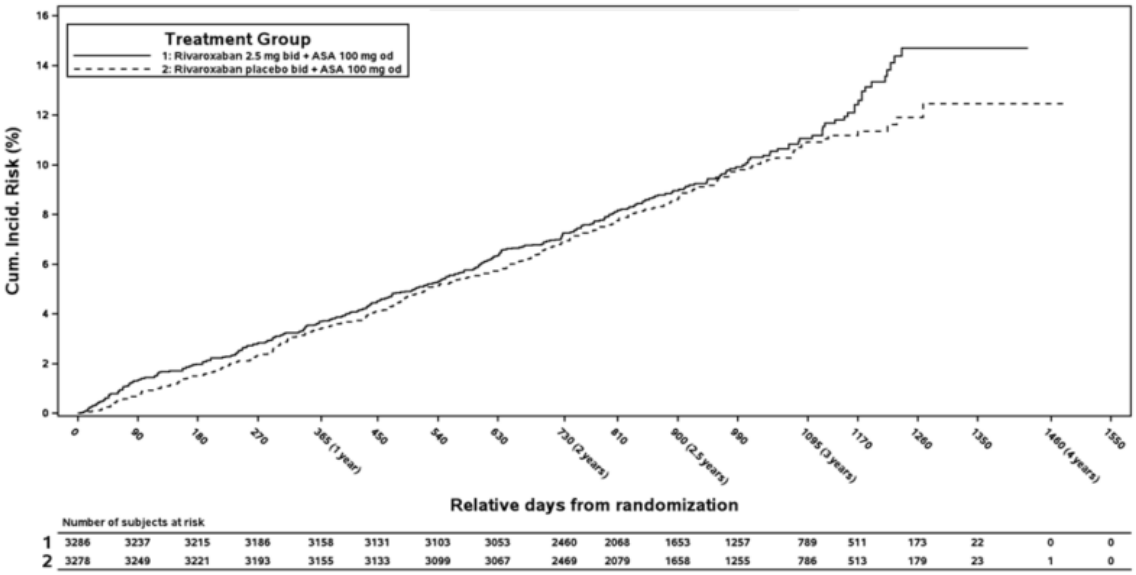
ITT を対象とした全試験期間での解析では、全死亡の発現割合は、リバーロキサバン群で 10.0%（330/3,286 例）、プラセボ群で 9.4%（307/3,278 例）であった。発現率（100 人年あたり）は

リバーロキサバン群で 3.95、プラセボ群で 3.67、HR は 1.08（95%CI：0.92～1.26）であった（表 2.7.3.2-18、5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.6.3.1/6）。

治験薬最終投与後 3 日以降（Off-treatment 期間）の結果は 2.7.3.2.6.4.1.3.2 に示した（表 2.7.3.2-18）。

両投与群における全死亡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 2.7.3.2-20）。両投与群の Kaplan-Meier 曲線は、無作為割付け後約 3 年までは乖離することなく、ほぼ同様に推移した（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.2/25）。

図 2.7.3.2-20 全死亡の 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
All-cause mortality is 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 14.2.2/22

2.7.3.2.6.4.1.3　心血管死及び全死亡に関する事後解析

2.7.3.2.6.4.1.3.1　血行再建術及びクロピドグレルの使用

心血管死について、全体集団における ECOD までの発現を、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の使用の有無別（IxRS による層別）に評価した（表 2.7.3.2-19）。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、外科的血行再建術の層で 0.74（95% CI：0.53～1.03）と、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの層で 1.50（1.07～2.09）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの層で 1.54（1.00～2.39）であったことに比べると小さく、1 を下回っていた。IxRS の 3 層間で治療効果の不均一性が示唆された（交互作用検定の p＝0.0038）（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.5.2/9）。

全死亡についても、全体集団におけるリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR の点推定値は、外科的血行再建術の層で 0.86（95%CI：0.67～1.11）と、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの層で 1.22（0.95～1.57）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの層で

1.31（0.93～1.84）であったことに比べて小さく、1 を下回っていた。IxRS の 3 層間で治療効果の不均一性は示唆されなかった（交互作用検定の p＞0.05）（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.5.2/8）。

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

2.7.3.2.6.4.1.3.2　感度分析（Off-treatment 期間の死亡転帰）

心血管死と全死亡について、異なる解析対象集団及び評価期間での感度分析を実施した（表 2.7.3.2-18）。特に心血管死については、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR が ITT 解析で 1.14（95%CI：0.93～1.40）、On-treatment 解析で 0.92（0.68～1.25）と異なる結果となった。このため、治験薬の最終投与後 3 日から最終コンタクト日まで、治験薬の最終投与後 3 日から 30 日まで、治験薬の最終投与後 30 日超で最終コンタクト日までの各 Off-treatment 期間のデータを解析した。リバーロキサバン群におけるプラセボ群よりも高い死亡率には、治験薬の最終投与後 30 日超における全死亡（主に心血管死）がリバーロキサバン群で多かったことが寄与していた（表 2.7.3.2-18）。

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

全体集団（ITT）のデータに基づき、心血管死の内訳を集計した。心血管死（原因不明の死亡を含む）は、無作為割付けから ECOD までに、リバーロキサバン群で 6.1%（199/3,286 例）、プラセボ群で 5.3%（174/3,278 例）の被験者に認められた（表 2.7.3.2-18）。これらの多くは、心突然死〔リバーロキサバン群 1.7%（55 例）、プラセボ群 1.5%（50 例）〕、原因不明の死亡〔1.9%（62 例）、1.6%（54 例）〕及び非冠動脈性心疾患死〔1.6%（52 例）、1.3%（42 例）〕であった（表 2.7.3.7-14）。

心血管死について、血行再建術のタイプ別、ITT 解析と On-treatment 解析での結果の違いを検討するため、心血管死（心突然死及び原因不明の死亡を除く）のうち、血栓性イベントを評価した。ICAC で死亡と分類された場合においても、血栓性又は非血栓性のいずれかとして集計した。

On-treatment 期間（SAF）における血栓性心血管死（原因不明の死亡を除く）の発現割合は、リバーロキサバン群で 1.4%（47/3,256 例）、プラセボ群で 1.8%（58/3,248 例）であり、リバーロキサバン群でプラセボ群よりも低かった（HR：0.83、95%CI：0.56～1.21）。これは外科的血行再建術の層においても同様であった〔1.5%（17/1,121 例）、3.0%（34/1,136 例）、HR：0.51（0.29～0.92）〕。一方、血管内血行再建術でクロピドグレル使用なしの層では、血栓性心血管死の発現割合は両群で均衡していたが〔1.3%（8/605 例）、1.4%（8/591 例）、HR：1.07、0.40～2.85〕、血管内血行再建術でクロピドグレル使用ありの層では不均衡な結果であった〔1.4%（22/1,530 例）、1.1%（16/1,521 例）、HR：1.36（95%CI：0.72～2.60）〕。非血栓性心血管死は総じて少なく、発現割合は両投与群で同程度であった〔0.2%（5/3,256 例）、＜0.1%（3/3,248 例）、HR：1.68、95%CI：0.40～7.04〕（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.6.3.1/11～12）。

2.7.3.2.6.4.1.3.4 全死亡の内訳（ICAC 判定に基づく心血管死と非心血管死の分類）

全体集団（ITT）において、リバーロキサバン群でプラセボ群よりも多かった全死亡の内訳は、原因不明の死亡を除いた心血管死〔4.2%（137/3,286 例）、3.7%（120/3,278 例）、このうち冠動脈性心疾患死は 2.6%（85 例）、2.4%（78 例）〕、原因不明の死亡〔1.9%（62 例）、1.6%（54 例）〕及び非冠動脈性心疾患死〔1.6%（52 例）、1.3%（42 例）〕であった。一方、On-treatment 期間（SAF）における心血管死及び非冠動脈性心疾患死の発現割合は、リバーロキサバン群の方がプラセボ群よりも低く、原因不明の死亡の発現割合は両群で均衡していた（表 2.7.3.7-14）。

3 つの異なる Off-treatment 期間中の全死亡についての評価では、リバーロキサバン群でプラセボ群よりも全死亡の発現割合が高く、心血管死（原因不明の死亡を含む）と非心血管死の発現割合は同程度であった。

治験薬の最終投与後 3 日から最終コンタクトまでの Off-treatment 期間における全死亡は、リバーロキサバン群よりもプラセボ群の方が少なく、全死亡に占める心血管死及び非心血管死の発現割合は同程度であった（表 2.7.3.7-14）。治験薬の最終投与後 3 日から最終コンタクト日までの期間にリバーロキサバン群の 6.9%（225/3,256 例）、プラセボ群の 5.5%（180/3,248 例）の被験者に死亡が認められた（SAF）。合計 405 例の死亡例のうち、外科的血行再建術の層が 135 例〔リバーロキサバン群 6.2%（70/1,121 例）、プラセボ群 5.7%（65/1,136 例）〕、血管内血行再建術でクロピドグレル使用ありの層が 176 例〔6.5%（99/1,530 例）、5.1%（77/1,521 例）〕、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの層が 94 例〔9.3%（56/605 例）、6.4%（38/591 例）〕であり、血管内血行再建術でクロピドグレルなしの層における死亡の発現割合が高く、群間差も大きかった。この群間差には、数値上、冠動脈性心疾患死が寄与していた〔2.3%（14 例）、0.8%（5 例）〕（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.6.3.1/19～20）。

血管内血行再建術でクロピドグレルなしの層における高い死亡の発現割合は、他の Off-treatment 期間でも認められ、治験薬の最終投与後 3 日から 30 日までの期間で、リバーロキサバン群 3.5%（21 例）、プラセボ群 1.4%（8 例）、治験薬の最終投与後 30 日超で最終コンタクト日までの期間で、リバーロキサバン群 5.8%（35 例）、プラセボ群 5.1%（30 例）の被験者に死亡が認められた（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.6.3.1/23、14.3.6.3.1/26）。

一方、血管内血行再建術のクロピドグレルの使用ありの層においては、全死亡〔リバーロキサバン群 6.5%（99/1,530 例）、プラセボ群 5.1%（77/1,521 例）〕及び心血管死〔2.6%（40 例）、1.8%（28 例）〕の各発現割合の不均衡には、非冠動脈性心疾患死〔1.6%（24 例）、0.7%（10 例）〕が寄与していた（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.6.3.1/20）。

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

2.7.3.2.6.4.1.3.5 部分集団解析

<u>心血管死又は全死亡の被験者における人口統計学的及びベースライン特性、病歴、併用薬</u>

心血管死及び全死亡について、On-treatment 期間、及び治験薬の最終投与後 3 日から ECOD までの Off-treatment 期間中に心血管死又は全死亡の転帰に至った被験者の間で、人口統計学的及びベースライン特性を比較する事後解析を実施した。血管内血行再建術の被験者で心血管イベント、外科的血行再建術の被験者は PAD の重症度に関連する特性を有していた（2.7.3.2.2.3、5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.1.4/3、14.3.5.1.4/6）。なお、これらの部分集団はベースライン後の転帰に基づいているため、解釈には限りがある。

施行された血行再建術の術式による、心血管死及び全死亡に対する治療効果への影響も検討したが、血行再建術の術式での比較では、治療効果の明らかな違いは認められなかった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Figure 14.3.6.5.2/1～2）。

無作為割付け時のクロピドグレル使用

試験 17454 において、実際にはクロピドグレルが、外科的血行再建術の層で 16.4%、血管内血行再建術でクロピドグレル使用ありの層で 95.3%、血管内血行再建術でクロピドグレル使用なしの層の 14.2%の被験者において使用されており、クロピドグレルの計画された使用（治験実施計画書の規定に従い、インデックス肢の血行再建術施行後のみ投与）に基づく IxRS による層と実際のクロピドグレル使用の状況が一致していなかった。これを踏まえ、クロピドグレル使用の有無別での部分集団解析を追加実施した。なお、クロピドグレルの使用は無作為化されなかったため、クロピドグレルの潜在的な治療効果についての解釈には限りがある。

心血管死及び全死亡のいずれについても、ITT 解析では無作為割付け時のクロピドグレル使用の、ASA と併用した場合のリバーロキサバンの治療効果に対する特段の影響は示されなかった。実際のクロピドグレル使用状況を反映した On-treatment 解析においても同様の結果であったが、ITT 解析よりもリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR が小さかった。したがって、無作為割付け時のクロピドグレルの使用が、ASA と併用した場合のリバーロキサバンの治療効果に影響を及ぼし、外科的血行再建術と血管内血行再建術の間でのハザードの違いの要因となったとは考え難い（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 9.2.4.1.1.1.4、9.2.4.1.1.2.4）。

その他の部分集団解析

心血管死及び全死亡について、部分集団解析を実施した（ITT 解析）。事前に規定したものに加え、事後的に追加したものも含め、総じて治療効果は一貫していた（図 2.7.3.7-14、図 2.7.3.7-15）。

地域間で治療効果の不均一性が示唆されたことから、南米で組入れられた被験者であるか否かでの部分集団解析を事後的に実施した。交互作用の検定において、南米での治療効果の不均一性が示唆された（p＝0.0055）が、Gail-Simon 検定では質的交互作用は示唆されなかった（Gail-Simon 検定において p＝0.5000）（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.6.5/2）。

また、無作為割付け時のクロピドグレル使用、CAD の既往、糖尿病の各有無別でも事後解析を実施したが、リバーロキサバン群でプラセボ群よりも心血管死及び全死亡が多かったことに対する解釈は得られなかった（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 9.2.4.1.1.1.4、9.2.4.1.1.1.5、9.2.4.1.1.2.4）。

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

死亡率に対する治療効果への無作為割付け後に発現した事象による影響について検討するため、非致死的な“中間的”事象（non-fatal “intermediate event”）の死亡への影響についての事後解析を実施した。“中間的”事象には、治験薬及び試験用 ASA 投与の中止、出血事象、非致死的な有効性評価項目イベント、及びあらかじめ計画されていなかった血行再建術の施行といった無作為割付け後の事象を含めた。

被験者の状態を無作為割付け後の事象の初発までの（又は、発現がない）状態から、当該事象発現後の状態に変化させることにより、無作為割付け後の事象を、時間依存性共変量（time-varying covariate）として Cox 比例ハザードモデルに含めて解析を行った。これらの解析は、中間的事象発現後におけるハザードの変化を説明しながら、全死亡又は心血管死に対するリバーロキサバンとプラセボの相対的治療効果を調べると共に、中間的事象が、ECOD までの期間

における全死亡又は心血管死のリスクを増加させたかについて検討するうえで有用である。更に、時間依存型共変量とした無作為割付け後の事象と治療との交互作用を調べ、中間的事象による治療の修正が全死亡又は心血管死に及ぼす影響を検討した。この影響は、中間的事象の有無により集団間でのベースライン特性に違いがある場合に交絡される。

上記解析の結果を要約すると、治験薬及び試験用 ASA 投与の中断、非致死的な有効性評価項目イベントの発現、あらかじめ計画されていなかった血行再建術の施行といった中間的事象で、全体集団、あるいは、外科的又は血管内血行再建術の層別における心血管死又は全死亡に対する治療効果に影響すると考えられるものはなかった。出血事象の発現前後の状態も、外科的血行再建術と血管内血行再建術の層間で認められた心血管死及び全死亡 HR の違いを説明できるものでなかった（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 9.2.4.1.1.1.6、9.2.4.1.1.2.6）。

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

死亡転帰に対する治療効果へのベースライン特性による潜在的な影響について包括的に理解するために、変数増減法（Stepwise variable selection）による多変量解析を実施し、どのようなベースライン特性が ITT 解析で認められた死亡リスクと関連する独立危険因子であるのかについて検討した。また、同定された予測因子の水準により、HR が異なるのかについても検討した。死亡に対する危険因子選択の過程では、臨床的判断に基づき、潜在的危険因子を決定した〔5.3.5.1.1 PH-40164/Section 16.1.9（SAP） Table 3-2〕。心血管死と全死亡のそれぞれについて、潜在的危険因子と対応する治療群との交互作用項を、別々の Cox 回帰モデルに基づく変数増減法により同時に評価した。この手法の過程では、治療がモデルに留まることとなり、$p<0.05$ の変数/交互作用項のみが選択された。

試験 17454 においても、一般的に心血管死及び全死亡との関連性が知られている CAD 及び糖尿病といったベースライン特性[16,17,18]が、リスクの増加と関連することが示された。多変量モデルにおいて、心血管死について地域による不均一性が認められ、南米と東ヨーロッパでのリスクが高かった。試験への組入れの根拠とした血行再建術（外科的又は血管内）のタイプは、変数増減法により同定した危険因子の調整後では、心血管死及び全死亡のリスクと、統計学的に有意な関連は示唆されなかった。更に、特定された危険因子による治療効果への影響を示唆する交互作用項は、多変量モデルで抽出されなかった。

多変量解析の結果は、変数選択の変更に敏感であるため、関心のある特定の被験者特性（例えば、試験への組入れの根拠とした血行再建術のタイプ）による効果の修飾について、関心のある変数と対応する交互作用項の両方がモデルに留まることになる追加モデルで評価した。多変量モデリングによる評価では、血行再建術のタイプと治療効果の間に交互作用が示唆されたが、外科的血行再建術及び血管内血行再建術（クロピドグレル使用の有無を問わない）の間における心血管死と全死亡の不均一な治療効果を説明できる追加危険因子の特定には繋がらなかった。

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

しかしながら、CAD と糖尿病の心血管死への影響の評価において、CLI の既往なし、既往あり、又は進行中の間で治療効果との交互作用が示唆された。糖尿病患者における CLI の部分集団解析（調整なし）において、質的交互作用は示唆されなかったものの、量的交互作用が認められた。更に、変数増減法による多変量モデル、及び血行再建術のタイプ、糖尿病及び CLI がモデルに留まるモデルでの交互作用項を用いた探索的な解析を実施した。この解析では、糖尿病（$p=0.38$）及び CLI（$p=0.08$）と治療効果の間に、統計学的に有意な交互作用は認められなかったが、血行再建術のタイプと治療効果の間には、名目上統計学的に有意な交互作用が示唆された（$p=0.0016$）。

このことから、血行再建術のタイプは、心血管死に対する治療効果に影響を及ぼす因子であることが示唆された。

多変量解析の結果に関する詳細は 5.3.5.1.1 PH-40164/Section 9.2.4.1.1.2.10 を参照のこと。

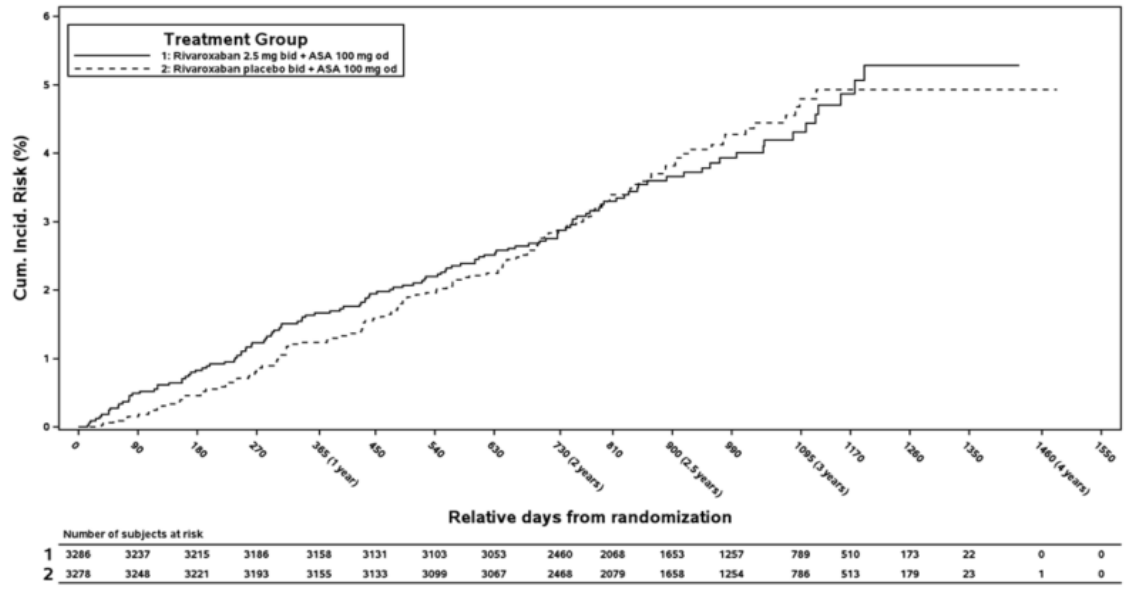
2.7.3.2.6.4.1.4　　非心血管死

非心血管死は、全体集団（ITT）において ECOD までに、リバーロキサバン群で 3.7%（122/3,286 例）、プラセボ群で 3.8%（123/3,278 例）の被験者に認められ、発現率（100 人年あたり）はリバーロキサバン群で 1.51、プラセボ群で 1.52、HR は 0.99（95%CI：0.77～1.27）であった（表 2.7.3.2-18、5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.2/1）。

両投与群における非心血管死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 2.7.3.2-21）。累積イベント発現率は無作為割付け後 1 年ではプラセボ群の方が低値であったが、約 2.5 年以降では逆転した（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.2/31）。

On-treatment 期間（SAF）における非心血管死の発現割合は、リバーロキサバン群で 0.7%（23/3,256 例）、プラセボ群で 1.1%（37/3,248 例）であり、発現率（100 人年あたり）はリバーロキサバン群で 0.35、プラセボ群で 0.56、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.63（95%CI：0.38～1.07）であった（表 2.7.3.2-18、5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.6/56）。

図 2.7.3.2-21　非心血管死の ECOD までの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、全体集団、ITT、ICAC 判定）



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
Non-CV death is 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 14.2.2/28

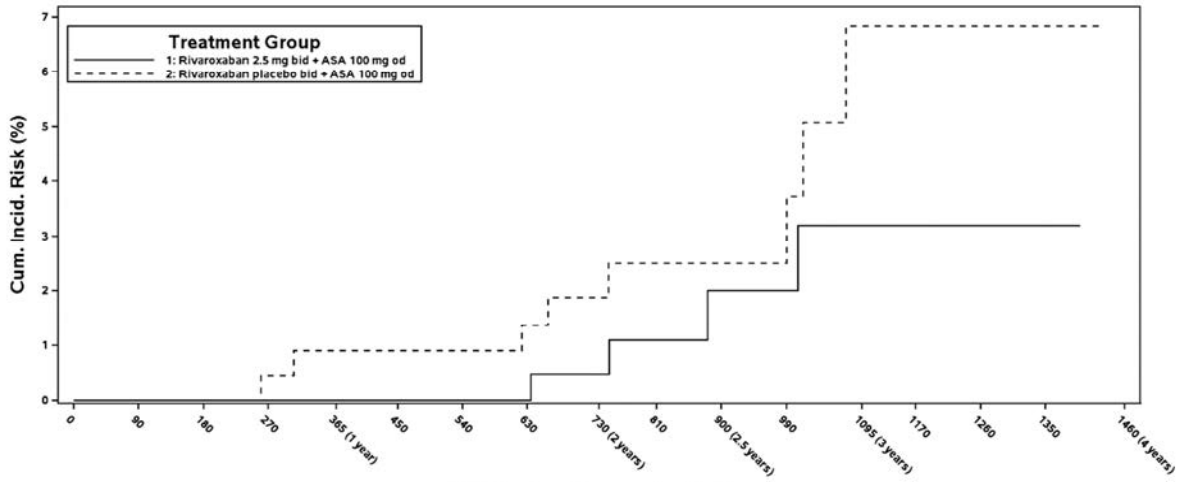
2.7.3.2.6.4.1.5　　日本人集団

2.7.3.2.6.4.1.5.1　　心血管死

心血管死は、日本人集団においてECODまでに、リバーロキサバン群で1.7%（4/230例）、プラセボ群で3.5%（8/229例）の被験者に認められ、発現率（100人年あたり）はリバーロキサバン群で0.71、プラセボ群で1.46、リバーロキサバン群のプラセボ群に対するHRは0.46（95%CI：0.14～1.52）であった（表 2.7.3.2-13）。

両投与群における心血管死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 2.7.3.2-22）。両投与群のKaplan-Meier曲線は、無作為割付け後約180日までは乖離することなく、ほぼ同様であった。その後、リバーロキサバン群の累積イベント発現率は、プラセボ群よりも低く推移した（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.2.1/22）。

図 2.7.3.2-22　心血管死のECODまでの累積イベント発現率に関するKaplan-Meier曲線（試験17454、日本人集団、ITT、ICAC判定）



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
CV death = Cardiovascular death and unknown cause
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as 100 * (1 minus the K-M estimates of the survival function).
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Figure 14.2.1/25

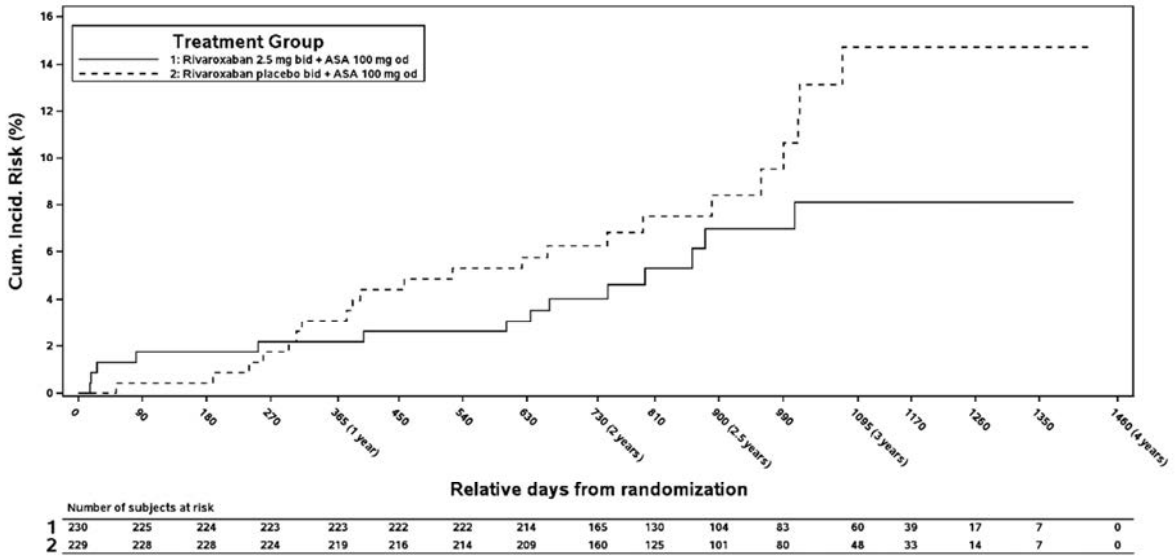
2.7.3.2.6.4.1.5.2　　全死亡

全死亡は、日本人集団においてECODまでに、リバーロキサバン群で6.1%（14/230例）、プラセボ群で9.6%（22/229例）の被験者に認められ、発現率（100人年あたり）はリバーロキサバン群で2.50、プラセボ群で4.02、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：0.31～1.18）であった（表 2.7.3.2-15）。

両投与群における全死亡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 2.7.3.2-23）。累積イベント発現率は無作為割付け後270日まではリバーロキサバン群よりもプラセボ群の方が低値であったが、1年以降では逆転し、その後、リバーロキサバン群の累積

イベント発現率は、プラセボ群よりも低く推移した（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.2.2/25）。

図 2.7.3.2-23 全死亡の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)



Number of subjects at risk

1	230	225	224	223	223	222	222	214	165	130	104	83	60	39	17	7	0
2	229	228	228	224	219	216	214	209	160	125	101	80	48	33	14	7	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
All-cause mortality is 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 14.2.2/22

2.7.3.2.6.4.1.5.3 非心血管死

非心血管死は、日本人集団においてECODまでに、リバーロキサバン群で4.3%（10/230例）、プラセボ群で6.1%（14/229例）の被験者に認められ、発現率（100人年あたり）はリバーロキサバン群で1.78、プラセボ群で2.56、リバーロキサバン群のプラセボ群に対するHRは0.69（95% CI：0.31～1.56）であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.2.2/1）。

両投与群における非心血管死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 2.7.3.2-24）。累積イベント発現率は無作為割付け後270日まではリバーロキサバン群よりもプラセボ群の方が低値であったが、1年以降では逆転し、その後、リバーロキサバン群の累積イベント発現率は、プラセボ群よりも低く推移した（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.2.2/31）。