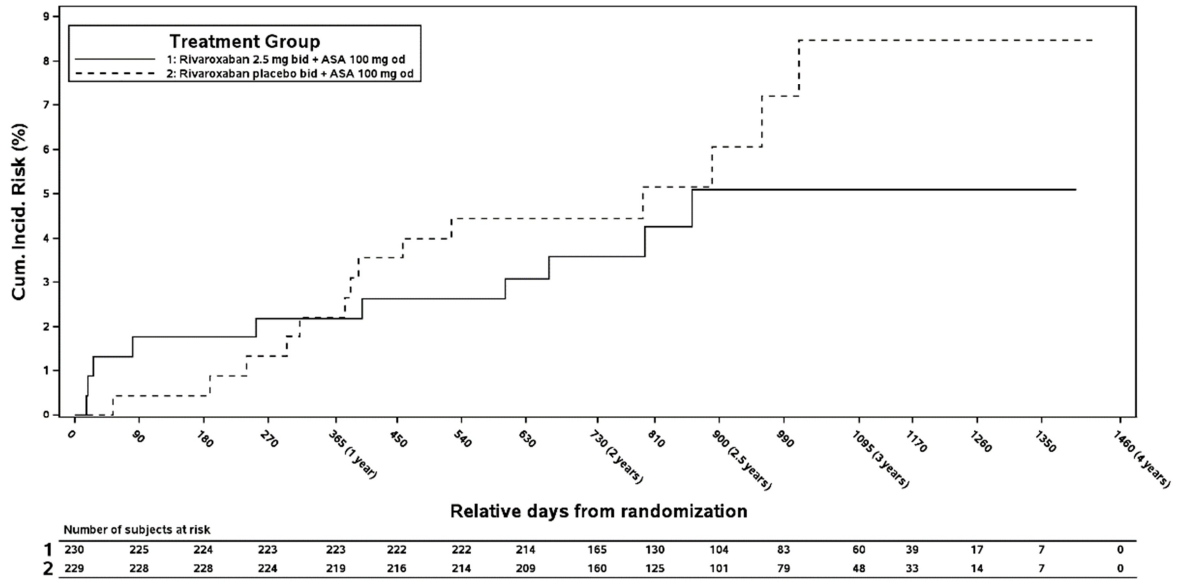
図 2.7.3.2-24　非心血管死の ECOD までの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、日本人集団、ITT、ICAC 判定）



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: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Figure 14.2.2/28

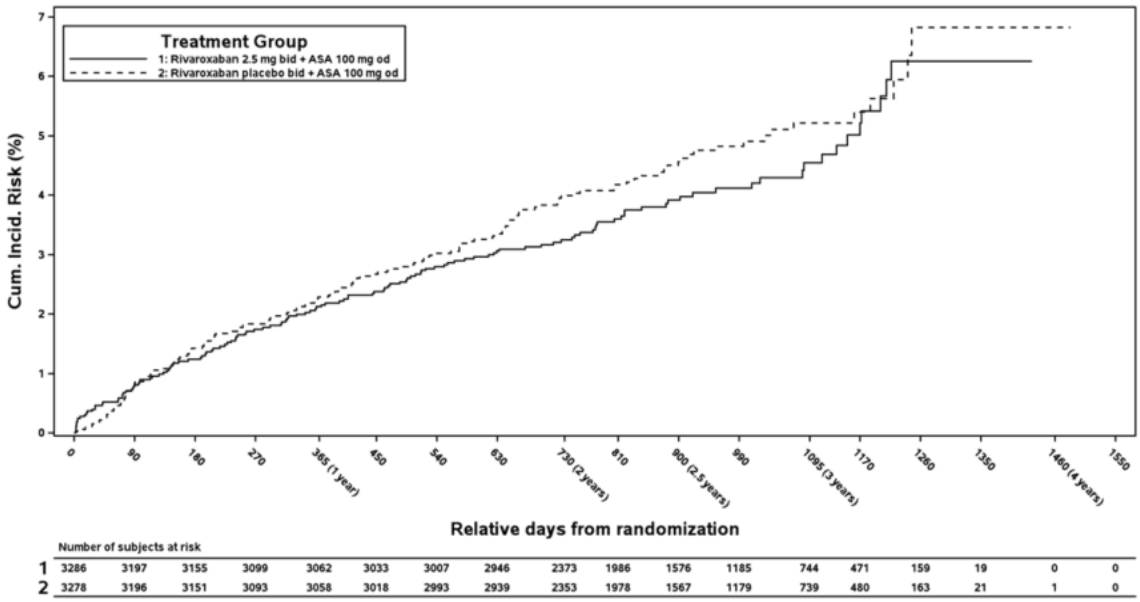
2.7.3.2.6.4.2　心筋梗塞（MI）

2.7.3.2.6.4.2.1　全体集団

MI は、全体集団において ECOD までに、リバーロキサバン群で 4.0%（131/3,286 例）、プラセボ群で 4.5%（148/3,278 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 1.68、プラセボ群で 1.90、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：0.70～1.12）であった（表 2.7.3.2-10）。

両投与群における MI 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 2.7.3.2-25）。無作為割付け後約 90 日以降で、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（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.1/16）。

図 2.7.3.2-25 MI 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）



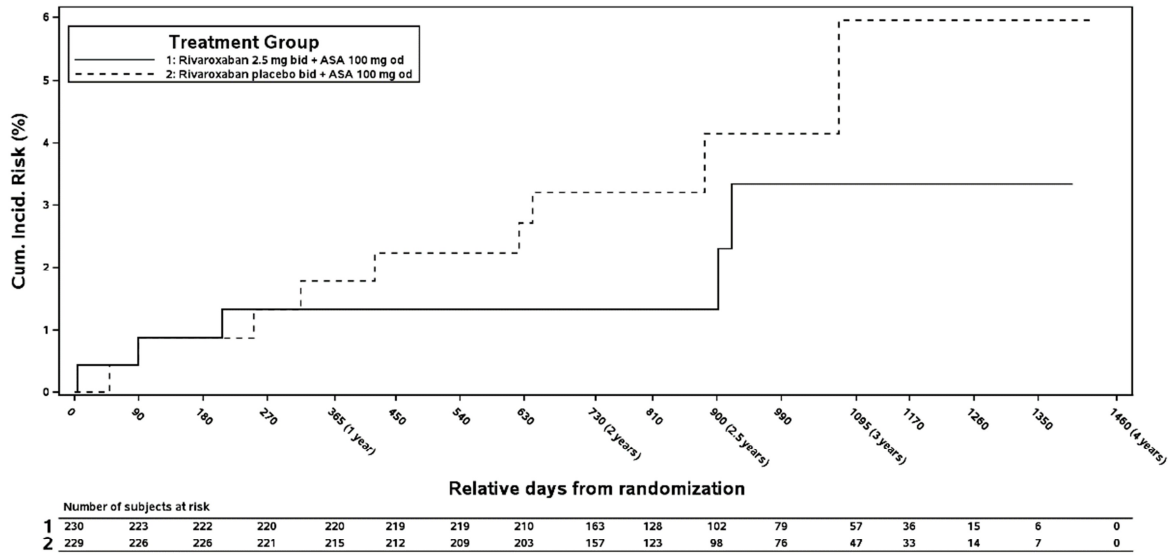
At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
Figure displays outcome events meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC).
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization 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 14.2.1/13

2.7.3.2.6.4.2.2 日本人集団

MI は、日本人集団において ECOD までに、リバーロキサバン群で 2.2%（5/230 例）、プラセボ群で 3.9%（9/229 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 0.91、プラセボ群で 1.67、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.54（95%CI：0.18～1.62）であった（表 2.7.3.2-13）。

両投与群における MI 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 2.7.3.2-26）。無作為割付け後約 1 年以降で、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 14.2.1/16）。

図 2.7.3.2-26 MI 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 14.2.1/19

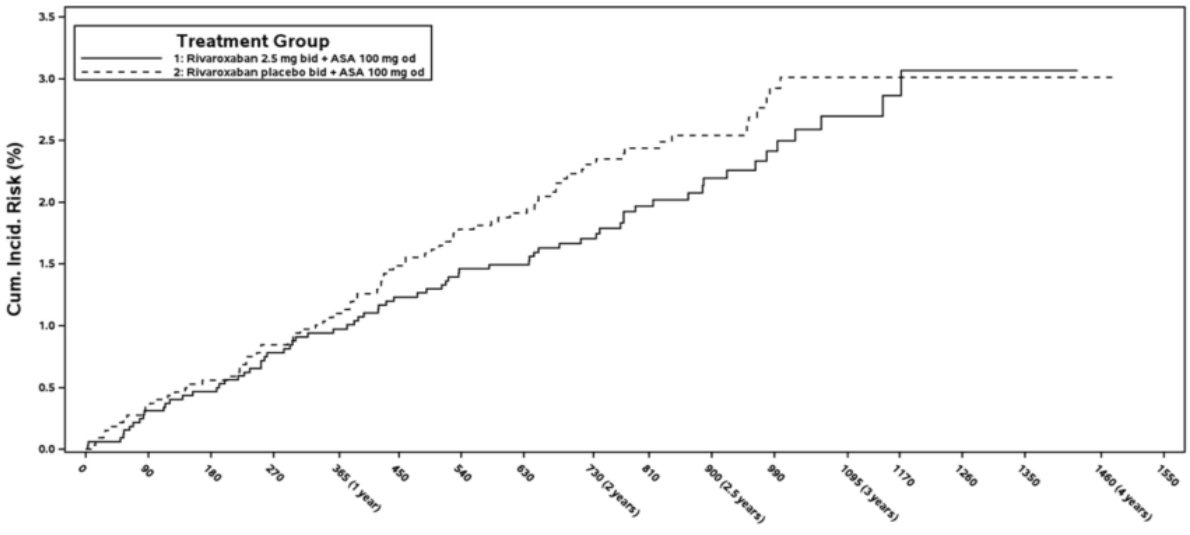
2.7.3.2.6.4.3 虚血性脳卒中

2.7.3.2.6.4.3.1 全体集団

虚血性脳卒中は、全体集団において ECOD までに、リバーロキサバン群で 2.2%（71/3,286 例）、プラセボ群で 2.5%（82/3,278 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 0.90、プラセボ群で 1.04、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.87（95% CI：0.63～1.19）であった（表 2.7.3.2-10）。

両投与群における虚血性脳卒中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 2.7.3.2-27）。両投与群の Kaplan-Meier 曲線は、無作為割付け後約 1 年までは乖離することなくほぼ同様であり、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（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.1/19）。

図 2.7.3.2-27 虚血性脳卒中の 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.

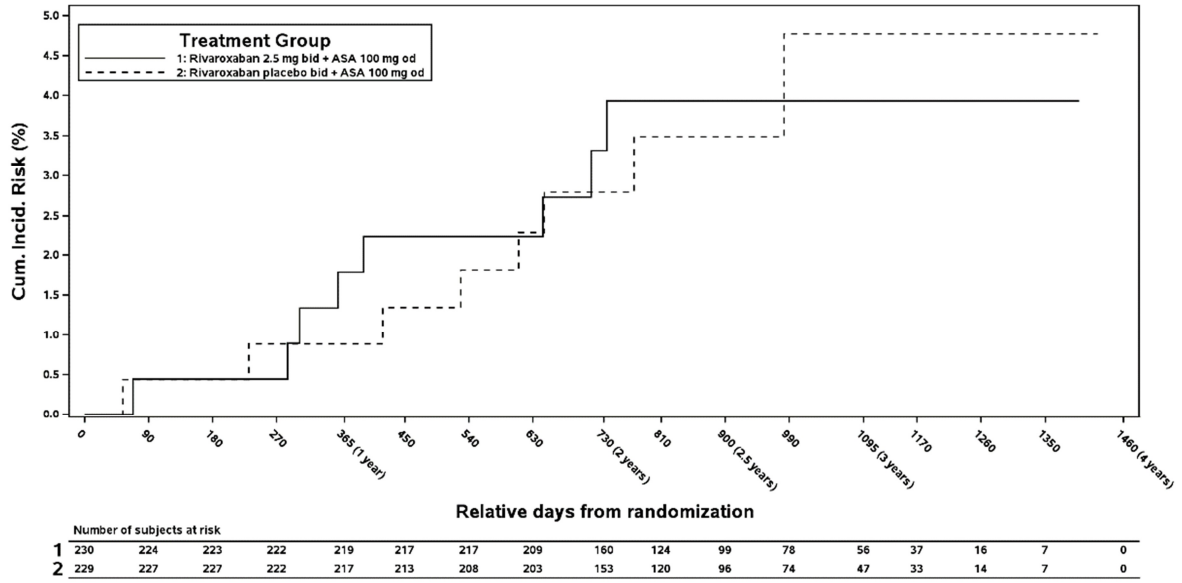
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.2.1/16

2.7.3.2.6.4.3.2 日本人集団

虚血性脳卒中は、日本人集団において ECOD までに、リバーロキサバン群で 3.5%（8/230 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 1.46、プラセボ群で 1.49、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.98（95% CI：0.37～2.60）であった（表 2.7.3.2-13）。

両投与群における虚血性脳卒中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 2.7.3.2-28）。累積イベント発現率は、リバーロキサバン群でプラセボ群よりも、無作為割付け後 1～2.5 年は高く、その後逆転した（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.2.1/19）。

図 2.7.3.2-28　虚血性脳卒中の 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 14.2.1/22

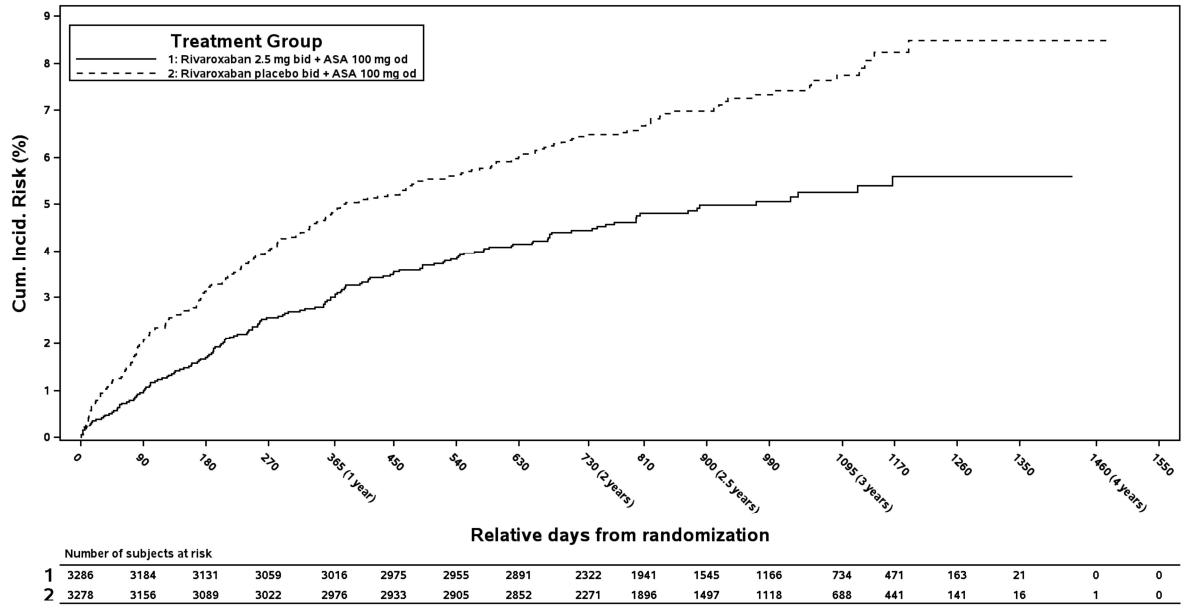
2.7.3.2.6.4.4　急性肢虚血（ALI）

2.7.3.2.6.4.4.1　全体集団

ALI は、全体集団において ECOD までに、リバーロキサバン群で 4.7%（155/3,286 例）、プラセボ群で 6.9%（227/3,278 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 2.01、プラセボ群で 3.01、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.67（95% CI：0.55～0.82）であった（表 2.7.3.2-10）。

両投与群における ALI 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 2.7.3.2-29）。両投与群の Kaplan-Meier 曲線は無作為割付け後早期より乖離し、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（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.1/28）。

図 2.7.3.2-29 ALI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)



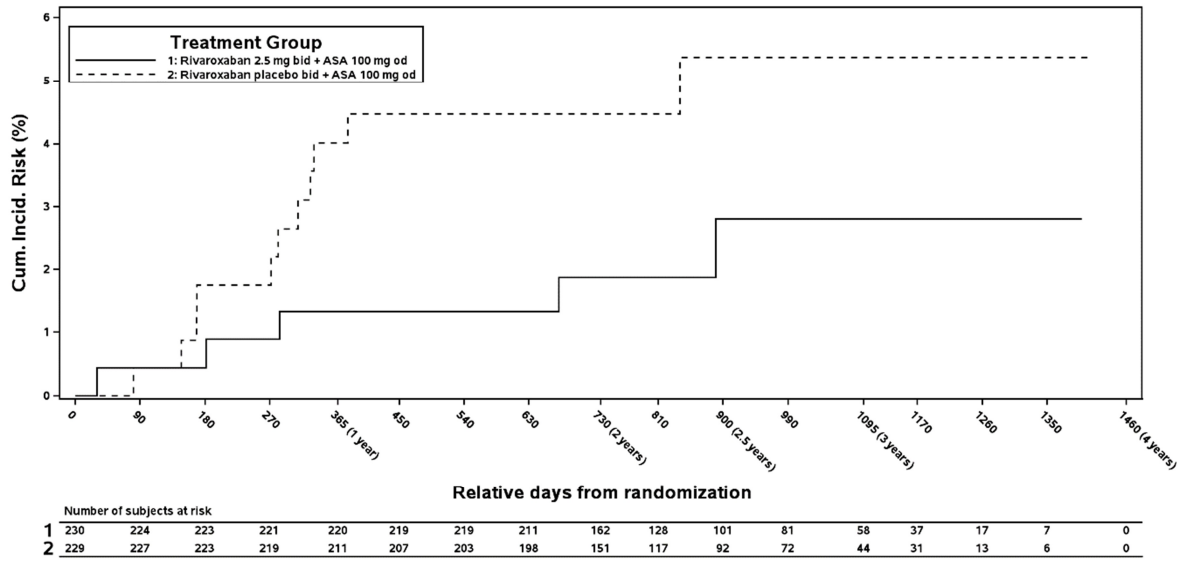
At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
Figure displays outcome events meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC).
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization 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 14.2.1/25

2.7.3.2.6.4.4.2 日本人集団

ALIは、日本人集団においてECODまでに、リバーロキサバン群で2.2%（5/230例）、プラセボ群で4.8%（11/229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0.90、プラセボ群で2.09、リバーロキサバン群のプラセボ群に対するHRは0.44（95%CI：0.15～1.27）であった（表 2.7.3.2-13）。

両投与群におけるALI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2.7.3.2-30)。両投与群のKaplan-Meier曲線は無作為割付け後180日より乖離し、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（5.3.5.1.217454_J_analysis/Table 14.2.1/28）。

図 2.7.3.2-30　ALI 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 14.2.1/31

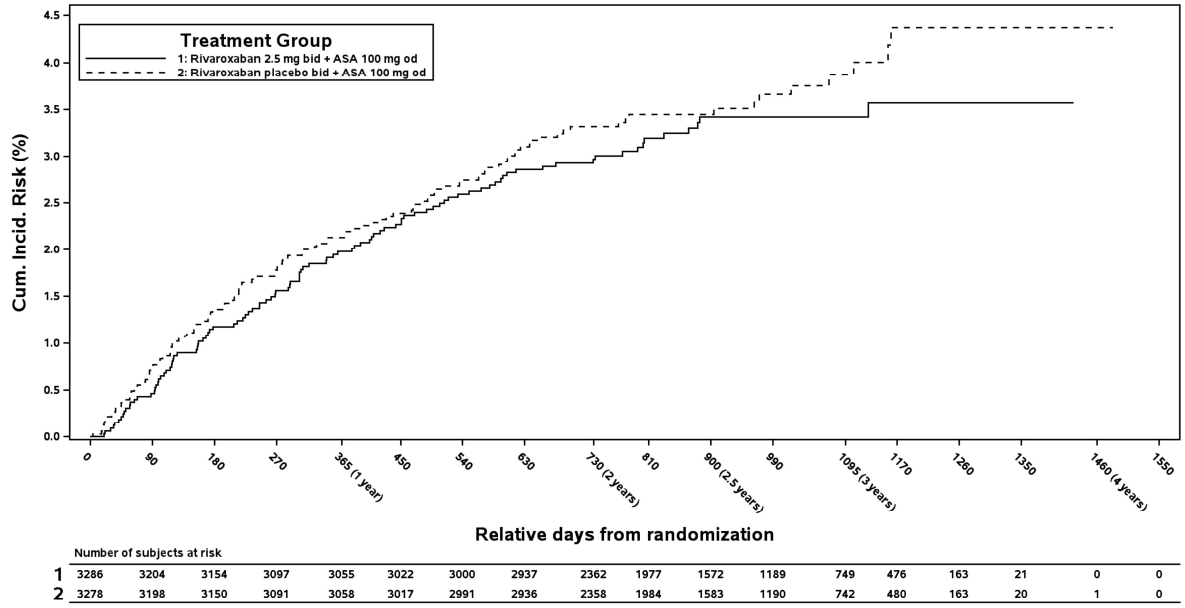
2.7.3.2.6.4.5　　血管系の原因による大切断

2.7.3.2.6.4.5.1　　全体集団

血管系の原因による大切断は、全体集団において ECOD までに、リバーロキサバン群で 3.1%（103/3,286 例）、プラセボ群で 3.5%（115/3,278 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 1.32、プラセボ群で 1.48、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：0.68～1.16）であった（表 2.7.3.2-10）。

両投与群における血管系の原因による大切断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 2.7.3.2-31）。両投与群の Kaplan-Meier 曲線は無作為割付け後早期より乖離し、その後、リバーロキサバン群の累積イベント発現率は、プラセボ群よりもいくぶん低く推移した（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.1/31）。

図 2.7.3.2-31　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）



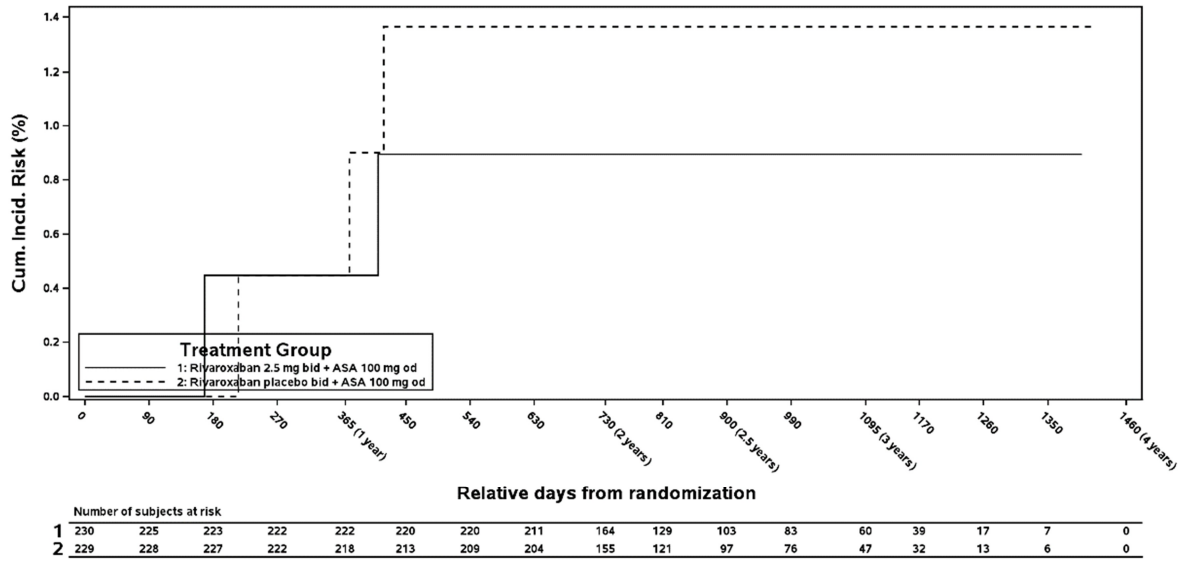
At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
Figure displays outcome events meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC).
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization 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 14.2.1/28

2.7.3.2.6.4.5.2　　日本人集団

血管系の原因による大切断は、日本人集団において ECOD までにリバーロキサバン群で 0.9%（2/230 例）、プラセボ群で 1.3%（3/229 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 0.36、プラセボ群で 0.56、HR は 0.66（95%CI：0.11～3.97）であった（表 2.7.3.2-13）。

両投与群における血管系の原因による大切断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 2.7.3.2-32）。無作為割付け後 450 日以降、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 14.2.1/31）。

図 2.7.3.2-32 血管系の原因による大切断の ECOD までの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、日本人集団、ITT、ICAC 判定）



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 14.2.1/34

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

MACE（心血管死、MI、虚血性脳卒中）及び MALE（ALI、又は血管の原因による大切断）の両複合エンドポイントについて、ECOD までの発現例数を発現割合、発現率（100 人年あたり）及び HR と共に表 2.7.3.2-20 に示す。併せて、感度分析及び部分集団解析も実施した（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 9.2.4.1.3、9.2.4.1.4）。

2.7.3.2.6.4.6.1 重大な心血管イベント（MACE）

MACE は、全体集団において ECOD までに、リバーロキサバン群で 10.3%（338/3,286 例）、プラセボ群で 10.6%（346/3,278 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4.35、プラセボ群で4.47、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.97（95% CI：0.84～1.13）であった（表 2.7.3.2-20）。

両投与群における MACE 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 2.7.3.2-33）。両投与群の Kaplan-Meier 曲線は乖離することなく、累積イベント発現率はほぼ同様に推移した（Kaplan-Meier 推定値：5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.1/13）。

2.7.3.2.6.4.6.2 重大な血栓性下肢イベント（MALE）

MALE は、全体集団において ECOD までに、リバーロキサバン群で 6.6%（217/3,286 例）、プラセボ群で 8.8%（289/3,278 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 2.85、プラセボ群 3.87、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.74（95%CI：0.62～0.88）であった（表 2.7.3.2-20）。

両投与群における MALE 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 2.7.3.2-34）。両投与群の Kaplan-Meier 曲線は無作為割付け後早期より乖離し、リバーロキサバン群の累積イベント発現率は、プラセボ群よりも低く推移した（Kaplan-Meier 推定値：5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.1/25）。

表 2.7.3.2-20 MACE 及び MALE（試験 17454、全体集団、ITT、ECOD までの発現、ICAC 判定）

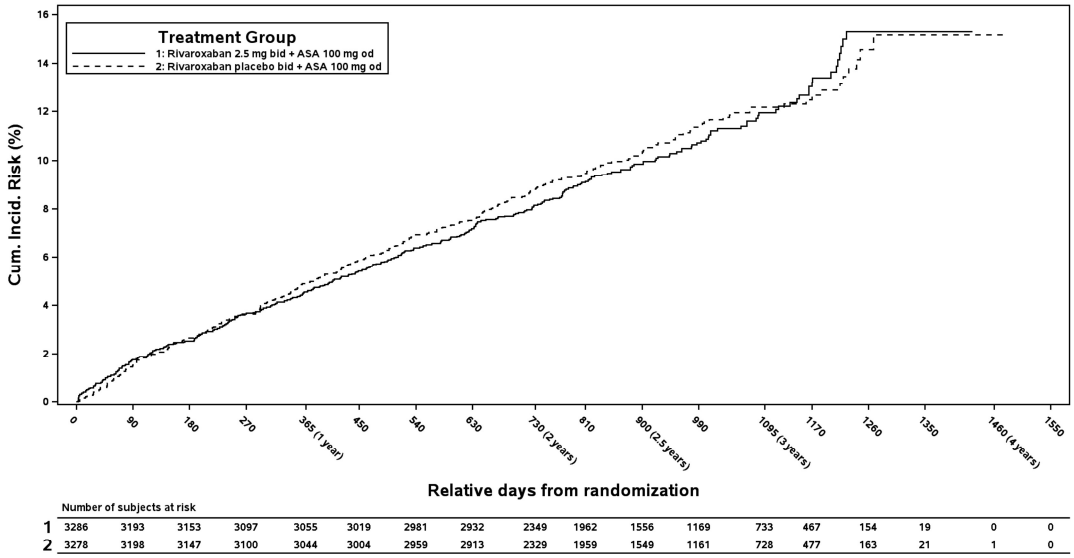
Outcome Components	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3286 (100%) n (%)	n/100 p-yrs (95% CI)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3278 (100%) n (%)	n/100 p-yrs (95% CI)	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od HR (95% CI)	P-value (2-sided)
MACE	**338 (10.3%)**	**4.35 (3.90, 4.84)**	**346 (10.6%)**	**4.47 (4.01, 4.96)**	**0.97 (0.84, 1.13)**	**0.7355**
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
MALE	**217 (6.6%)**	**2.85 (2.48, 3.26)**	**289 (8.8%)**	**3.87 (3.43, 4.34)**	**0.74 (0.62, 0.88)**	**0.0007**
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

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, MACE = major adverse cardiac event(s), MALE = major adverse limb event(s), MI = myocardial infarction; N = total number of subjects, n (%) = number and percentage of subjects with first event, n/100 p-yrs = ratio of number of subjects with incident events divided by the cumulative at-risk time, od = once daily.

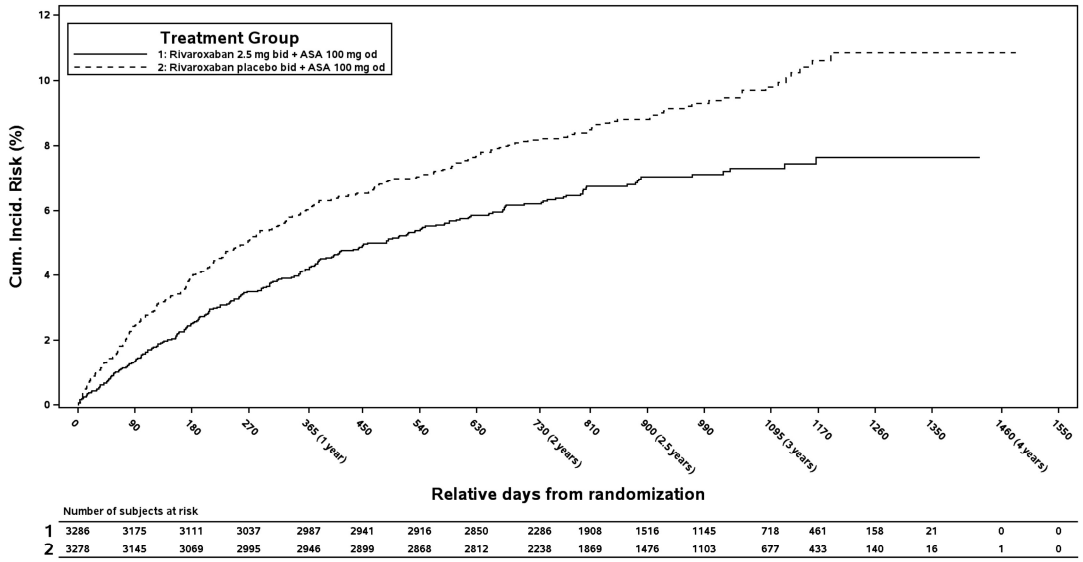
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.1/1, 14.2.1/4

図 2.7.3.2-33　MACE 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
CV death = Cardiovascular death and unknown death, MACE = Major adverse cardiac event incl. myocardial infarction, ischemic stroke and CV death.
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 14.2.1/10

図 2.7.3.2-34　MALE 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
MALE = Major adverse limb event including acute limb ischemia and 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 14.2.1/22

2.7.3.2.6.4.6.3 感度分析

MACE 及び MALE の両複合エンドポイントについて、On-treatment 解析（SAF）及び ITT を対象とした全試験期間（最終コンタクト日まで）の解析による感度分析を実施した（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.6/4、14.2.6/31）。

MACE について、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 0.82（95%CI：0.68～0.99）であり、リバーロキサバン群による MACE 発現リスクの低減を示す結果となったが、ITT を対象とした全試験期間の解析での HR は 0.97（0.84～1.13）であり、ITT 解析における HR 0.97（0.84～1.13）と同様の結果であった。

MALE については、On-treatment 解析での HR は 0.68（0.56～0.84）、ITT を対象とした全治験期間の解析での HR は 0.75(0.63～0.89)であり、いずれも ITT 解析における HR 0.74(0.62～0.88)と同様の結果であった。

2.7.3.2.6.4.6.4 部分集団解析

MACE 及び MALE の両複合エンドポイントについて、部分集団解析を実施した。

MACE について、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR の点推定値は多くの部分集団で 1 を下回っていたが、95%CI の上限はほとんどの部分集団で 1 を上回っていた（図 2.7.3.7-18）。MALE についても、HR の点推定値の多くは 1 を下回り、95%CI も 1 を含まない結果であった（図 2.7.3.7-19）。日本人集団の結果は図 2.7.3.7-20 及び図 2.7.3.7-21 に示した。

なお、これら結果の解釈においては、試験 17454 には有効性評価項目の各構成要素、層及び部分集団における群間差を検出するための検出力がないことを留意すべきである。

2.7.3.2.6.4.6.5 日本人集団

2.7.3.2.6.4.6.5.1 重大な心血管イベント（MACE）

MACE は、日本人集団において ECOD までに、リバーロキサバン群で 7.4%（17/230 例）、プラセボ群で 7.9%（18/229 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 3.16、プラセボ群 3.36、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.93(95%CI:0.48～1.80）であった（表 2.7.3.2-21）。

両投与群における MACE 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 2.7.3.2-35）。両投与群の Kaplan-Meier 曲線は乖離することなく、ほぼ同様に推移した。Kaplan-Meier 推定値は 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.2.1/13 を参照のこと。

2.7.3.2.6.4.6.5.2 重大な肢イベント（MALE）

MALE は、日本人集団において ECOD までに、リバーロキサバン群で 3.0%（7/230 例）、プラセボ群で 5.7%（13/229 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 1.27、プラセボ群で 2.48、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.52（95%CI：0.21～1.31）であった（表 2.7.3.2-21）。

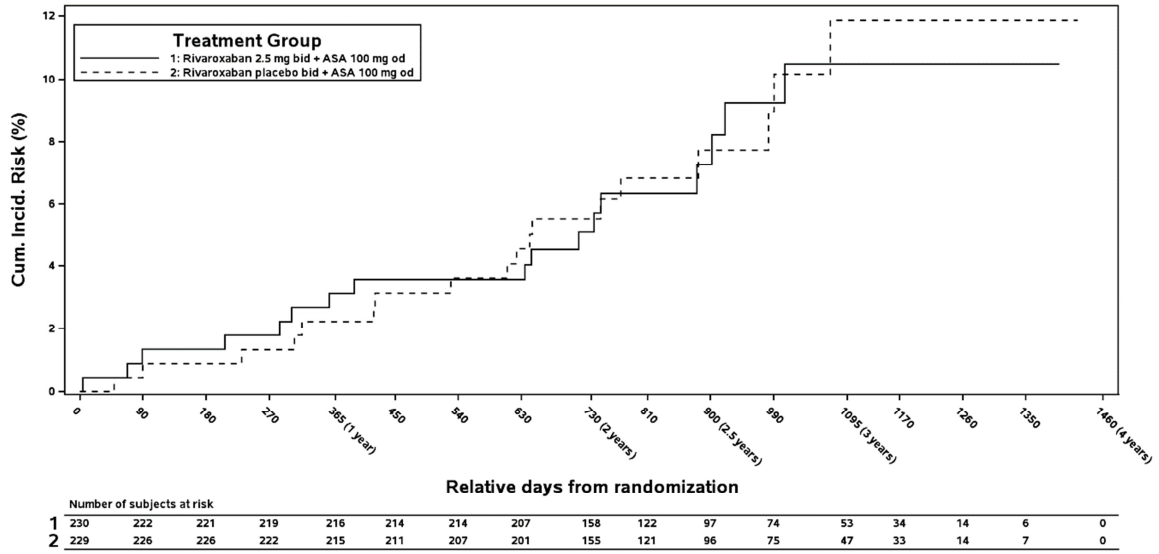
両投与群における MALE の累積イベント発現率の ECOD までの推移を Kaplan-Meier 曲線で示す（図 2.7.3.2-36）。両投与群の Kaplan-Meier 曲線は無作為割付け後 180 日より乖離し、その後、リバーロキサバン群の累積イベント発現率は、プラセボ群よりも低く推移した。Kaplan-Meier 推定値は 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.2.1/25 を参照のこと。

表 2.7.3.2-21 MACE 及び MALE（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=230 (100%) n (%)	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=230 (100%) n/100 p-yrs (95% CI)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=229 (100%) n (%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=229 (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)
MACE	**17 (7.4%)**	**3.16 (1.84, 5.05)**	**18 (7.9%)**	**3.36 (1.99, 5.31)**	**0.93 (0.48,1.80)**
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)
MALE	**7 (3.0%)**	**1.27 (0.51, 2.62)**	**13 (5.7%)**	**2.48 (1.32, 4.25)**	**0.52 (0.21, 1.31)**
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 a 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)

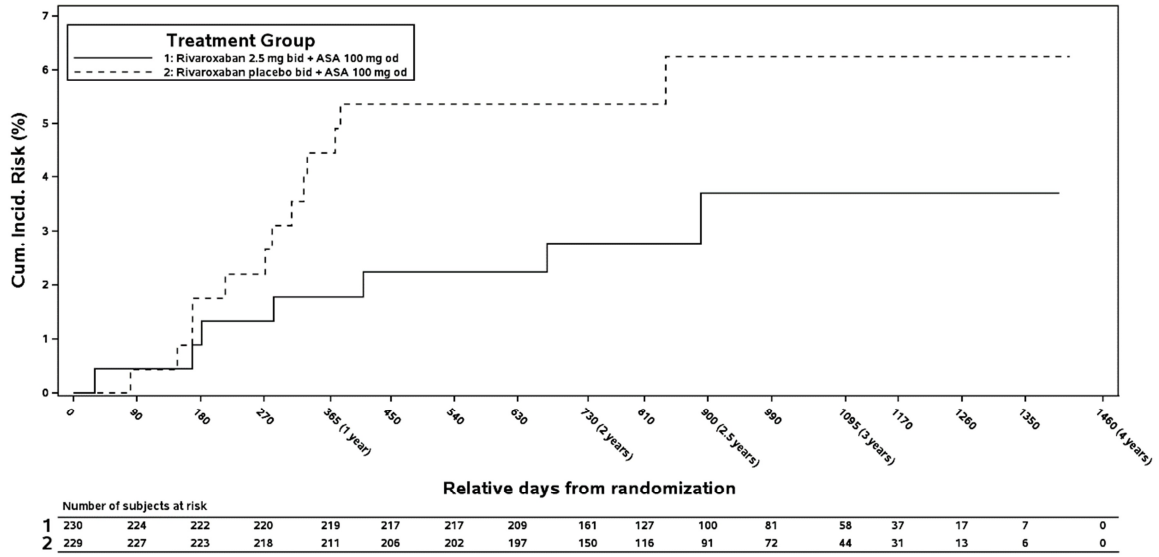
Table displays outcome events as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC).
The intention-to-treat (ITT) analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date (ECOD).
ALI = acute limb ischemia, CV death = Cardiovascular death and unknown death, MACE = Major adverse cardiac event incl. myocardial infarction, ischemic stroke and CV death. MALE = Major adverse limb event including acute limb ischemia and major amputation of vascular etiology, 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, 14.2.1/4

図 2.7.3.2-35 MACE 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 death, MACE = Major adverse cardiac event incl. myocardial infarction, ischemic stroke and CV death.
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 14.2.1/16

図 2.7.3.2-36 MALE 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
MALE = Major adverse limb event including acute limb ischemia and 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 14.2.1/28

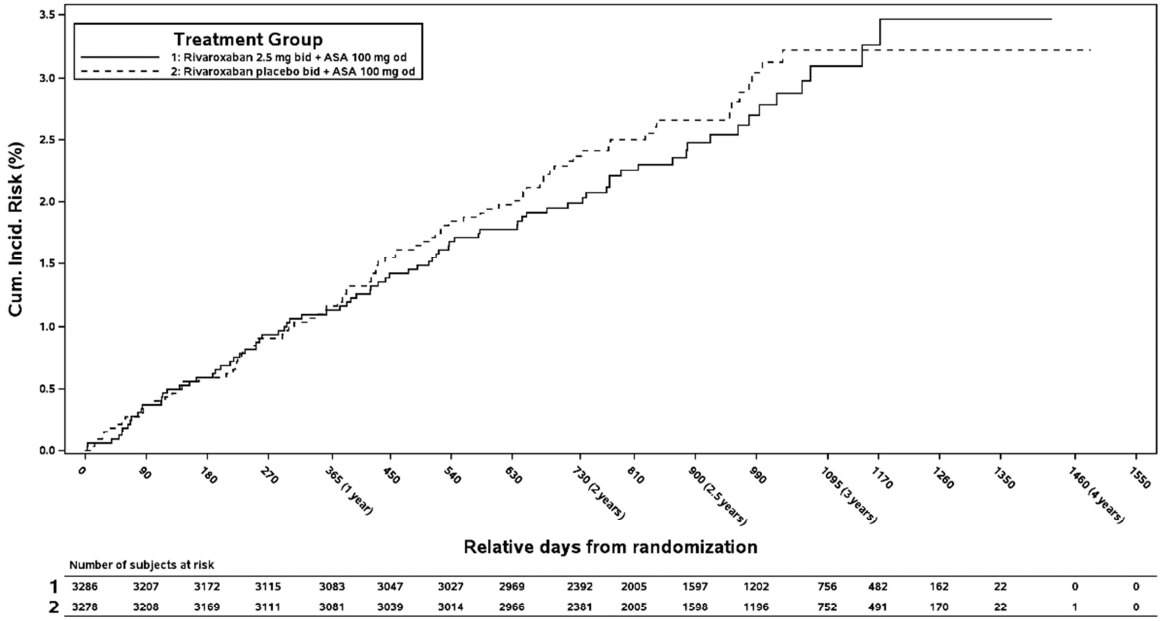
2.7.3.2.6.4.7　　全脳卒中

2.7.3.2.6.4.7.1　　全体集団

全脳卒中（虚血性、出血性を問わない）は、全体集団においてECODまでに、リバーロキサバン群で2.5%（81/3,286例）、プラセボ群で2.6%（86/3,278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1.03、プラセボ群で1.10、リバーロキサバン群のプラセボ群に対するHRは0.94（95%CI：0.70～1.28）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.2/1）。

両投与群における全脳卒中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 2.7.3.2-37）。両投与群のKaplan-Meier曲線は、無作為割付け後約1年までは乖離することなくほぼ同様であり、その後3年まで、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（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.2/22）。

図 2.7.3.2-37　全脳卒中の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）



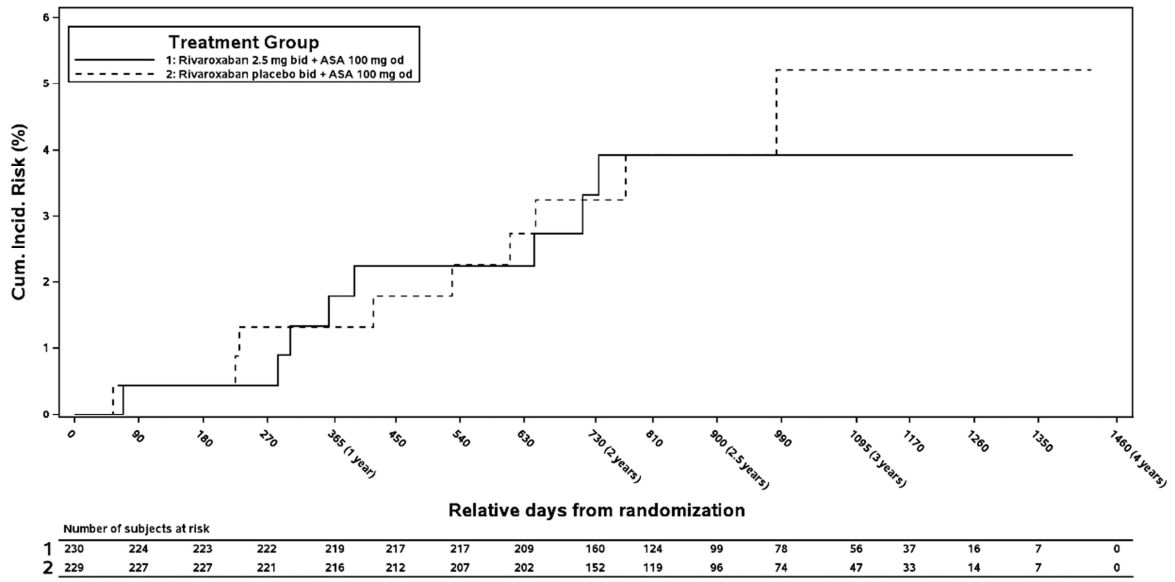
At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date.
Efficacy cut-off date = 08SEP2019
All-cause stroke is adjudicated by Independent 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 14.2.2/19

2.7.3.2.6.4.7.2　　日本人集団

全脳卒中は、日本人集団においてECODまでに、リバーロキサバン群で3.5%（8/230例）、プラセボ群で3.9%(9/229例)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1.46、プラセボ群で1.68、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する、HRは0.87(95%CI:0.33～2.24)であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.2.2/1）。

両投与群における虚血性脳卒中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 2.7.3.2-38）。累積イベント発現率、リバーロキサバン群でプラセボ群よりも、無作為割付け後 1～2.5 年は高く、その後、逆転した(5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.2.2/22)。

図 2.7.3.2-38　全脳卒中の 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
All-cause stroke 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 14.2.2/19

2.7.3.2.6.5　　有効性の結果のまとめ

国際共同第Ⅲ相試験の試験 17454 は、下肢血行再建術施行後間もない PAD 患者 6,564 例をリバーロキサバン群及びプラセボ群のいずれかに割付け（リバーロキサバン群：3,286 例、プラセボ群：3,278 例）、有効性主要評価項目（MI、虚血性脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント）の発現リスク低減効果に関して、リバーロキサバンと ASA を併用投与した際の ASA 単剤投与（リバーロキサバンのプラセボとの併用投与）に対する優越性を検証することを目的として実施された。

- 有効性主要評価項目の発現は、リバーロキサバン群で 15.5%(508 例)、プラセボ群で 17.8%（584 例）の被験者に認められた。

- 有効性主要評価項目の発現リスク低減効果に関して、ASA と併用した場合のリバーロキサバンのプラセボに対する優越性が検証された〔HR：0.85、95%CI：0.76～0.96、p＝0.0043（片側 Log-rank 検定）〕。Kaplan－Meier 推定において、ASA と併用した場合のリバーロキサバンのプラセボより優れた治療効果は、投与期間を通じて一貫して得られることが示され、リバーロキサバン投与開始後 3 年までで、絶対リスクは 2.6%低下すると推定された（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.1/10）。

- ALI は、有効性主要評価項目の構成要素の中でプラセボ群における発現例数が最も多く、リバーロキサバンのプラセボに対するイベント発現リスク低減効果が最も顕著に認められ

た（HR：0.67、95%CI：0.55～0.82）。リバーロキサバンによる治療効果は、有効性主要評価項目の他の構成要素についても、心血管死を除き、おおむね一貫して認められた。HRは、MI で 0.88（95%CI：0.70～1.12）、虚血性脳卒中で 0.87（0.63～1.19）、心血管死で 1.14（0.93～1.40）、血管系の原因による大切断で 0.89（0.68～1.16）であった。

- 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（IxRSによる層別）も含め、人口統計学的特性及びベースライン特性で事前に規定した部分集団において、有効性主要評価項目のイベント発現に対するリバーロキサバンの治療効果は、全体集団とおおむね一貫していた（HR の点推定値＜1）。

- 血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別(IxRS による層別)の解析において、外科的血行再建術の層では、リバーロキサバン投与による好ましい治療効果が、有効性主要評価項目の各構成要素（MI、虚血性脳卒中、心血管死、ALI、及び血管系の原因による大切断）について認められた。血管内血行再建術の層においても、リバーロキサバン投与による治療効果は、クロピドグレル使用ありの層における心血管死(HR:1.50、95%CI:1.07～2.09）、クロピドグレル使用なしの層における虚血性脳卒中（HR：1.46、95%CI：0.72～2.95）及び心血管死（HR：1.54、95%CI：1.00～2.39）を除いて、同様に認められた。層間での治療効果の均一性に関する探索的な解析では、心血管死以外の構成要素については、不均一性は示唆されなかった(5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.5.1/3～5、14.2.5.1/7～8)。

- 感度分析のために実施した On-treatment 解析（SAF）において、ASA と併用した場合のリバーロキサバンのプラセボに対する有効性主要評価項目のイベント発現リスク低減効果が認められ（HR：0.75、95%CI：0.65～0.86）、5 つの各構成要素についても一貫して同様の結果であった（HR の点推定値＜1）。有効性主要評価項目に関するリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は、外科的血行再建術の層で 0.72（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の層で 0.75（95%CI：0.59～0.94）、血管内血行再建術でクロピドグレル使用なしの層で 0.85（95%CI：0.60～1.21）であった。

- 有効性主要評価項目について、global rank 法、unmatched win ratio 法、及び time to the worst event 解析、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を含む、感度分析及び事後解析を実施したが、有効性の主解析と同様の結果であった。また、tipping point 解析では、欠測値が有効性主要評価項目の結果に及ぼす影響は最小限であることが示された。

- 階層的検定手順で、事前に規定した 7 つの有効性副次評価項目のうち、上位 5 項目までで、ASA と併用した場合における治療効果に関して、リバーロキサバン群とプラセボ群の間で有意差が認められた。この 5 項目には、あらかじめ計画されていなかったインデックス肢に対する血行再建術の施行も含まれる。検定順位が 6 番目の全死亡に対する治療効果は統計学的に有意でなかった（HR：1.08、95%CI：0.92～1.27）。最後の副次的評価項目である VTE では HR 0.81（95%CI：0.37～1.00）であったが、1 つ上位の全死亡で統計学的有意性が示されておらず、VTE の発現リスク低下の統計学的有意性は主張できない。

- 有効性副次評価項目の On-treatment 解析では、ほとんどの評価項目に関して、ASA と併用した場合において、リバーロキサバンがプラセボと比較して有効であることが示唆された。

- On-treatment 解析では、ITT 解析と比較して有効性主要評価項目、その構成要素及び全死亡について、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR の点推定値はいくぶん小さくなった。このことに加え、心血管死及び全死亡について、外科的血行再建術と血管内血行再

建術の層間で、治療効果に不均一性が認められたことについて検討するために、様々な事後解析を実施した。

- 治験薬及び試験用 ASA 投与の投与中止又は一時中断、及びガイドラインで推奨されている抗血栓療法の再開を含めた状況について、投与群間の差は軽微であった。これらの軽微な差により、治療効果の差が生じたとは考えられない。

- 全死亡の 405/637 件が治験薬の最終投与後 3 日以降に発生したことが示された。On-treatment 期間における死亡の発現割合がリバーロキサバン群で 3.1%（102/3,256 例）、プラセボ群で 3.8%（124/3,248 例）であったことと比較して、治験薬の最終投与後 3 日以降（Off-treatment 期間）における死亡の発現割合はリバーロキサバン群で 6.9%(225/3,256 例)、プラセボ群で 5.5%(180/3,248 例)と高かった。Off-treatment 期間における死亡例の多くは、治験薬の最終投与後 30 日超の期間に認められた。

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

- Off-treatment 期間の全死亡のうち、発現割合の群間差が最も数値上大きかったのは、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冠動脈性心疾患死であった。

- 無作為割付け時のクロピドグレル使用は、全死亡及び心血管死に対する治療効果に影響しておらず、また、外科的血行再建術と血管内血行再建術の層間における全死亡と心血管死に対する治療効果の違いが影響した可能性も低いと考えられた。

- 無作為割付け後に発現した中間的事象の影響に関する事後解析の結果からは、これらの中間的事象が全死亡又は心血管死に対する治療効果に影響を及ぼした、あるいは、外科的血行再建術と血管内血行再建術の層間における全死亡と心血管死に対する治療効果に関する数値上の差の原因となったとは考えられなかった。

- 全死亡又は心血管死の独立した予測因子として同定されたベースライン特性の調整後に多変量解析を実施したが、外科的血行再建術と血管内血行再建術の層間における全死亡と心血管死に対する治療効果の不均一性に対する要因を明らかにすることはできなかった。被験者のベースライン特性調整後において、心血管死の発現リスクについての地域間での不均一性が、南米及び東ヨーロッパで窺われた。血行再建術のタイプ（外科的又は血管内）は、心血管死のリスクと直接関連していなかった。

• 日本人集団では、ASA と併用した場合のリバーロキサバンプラセボと比較した有効性について、以下の結果が得られた（日本人集団と全体集団の比較は 2.7.3.4.2 を参照のこと）。

- 有効性主要評価項目（MI、虚血性脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント）に関して、日本人集団におけるリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR の点推定値は 0.72 であり、全体集団（0.85）と一貫する結果であった。有効性主要評価項目の各構成要素についても、日本人集団におけるリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR の点推定値は、MI で 0.54、虚血性脳卒中で 0.98、心血管死で 0.46、ALI で 0.44、血管系の原因による大切断で 0.66 であり、1 を下回っていた。

- 有効性副次評価項目についても、全体集団において、閉手順検定でリバーロキサバン群のプラセボ群に対する統計学的に有意なイベント発現リスクの低減を主張できた 5

つ目までの評価項目に関して、日本人集団でもリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR の点推定値は 1 を下回った。全死亡に関する HR は 0.61 であった。

- MACE 及び MALE に関するリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR の点推定値は、日本人集団においても 1 を下回り、MACE（0.93）よりも MALE（0.52）で小さかったことも含め、全体集団と一貫する結果であった（MACE：0.97、MALE：0.74）。

全体として、日本人集団も含め、下肢血行再建術施行後間もない症候性 PAD 患者における血栓性血管イベント（MI、虚血性脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系原因による大切断）に関して、ASA と併用した場合における、リバーロキサバンのプラセボと比較して好ましい発現リスク低減効果が認められた〔HR：0.85、95%CI：0.76～0.96、p＝0.0043（片側 Log-rank 検定）〕。これには、MALE（ALI 又は血管系原因による大切断）に対する治療効果が大きく寄与していた。全死亡（主に心血管死）の約 3 分の 2 は、治験薬の最終投与後 3 日以降の期間（Off-treatment 期間）に発生し、その大半が治験薬投与の中止/最終投与後 30 日超の時期に認められたことから、リバーロキサバンと ASA の併用投与との関連性は乏しいと考えられた。

ASA と併用した場合において、リバーロキサバン群の方がプラセボ群よりも Off-treatment 期間における死亡が多く認められたものの、有効性主要評価項目とした複合エンドポイント及び ALI に対する好ましい発現リスク低減効果が認められた。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本承認申請における臨床的有効性の評価資料は、国際共同第Ⅲ相試験の試験 17454 のみである。試験 17454 の結果は、2.7.3.2 に詳述した。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 用法・用量の設定根拠

第Ⅲ相試験（試験 17454）は、下肢血行再建術施行後の症候性 PAD 患者を対象とし、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回と ASA 100mg 1 日 1 回の併用投与の有効性と安全性を、ASA 単剤投与と比較した。試験 17454 におけるリバーロキサバンの検討用法・用量の設定は、先行して ACS 患者を対象として実施された第Ⅱ相試験（試験 11898）及び第Ⅲ相試験（試験 13194）において、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 2.5mg 1 日 2 回を低用量 ASA 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を根拠としている。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、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）。

試験 17454 においては、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複合エンドポイントにより評価した重大な血栓性血管イベントの発現リスク低減効果に関して、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回と ASA 100mg 1 日 1 回の併用投与は、ASA 100mg 1 回の単剤投与（プラセボとの併用）と比較して、優れていることが示された。リバーロキサバンによるイベント発現リスクの低減効果は、階層的検定手順で事前に規定した 7 つの有効性副次評価項目のうち、上位 5 項目までで一貫して、統計学的に有意な効果として確認されたことからも裏付けられる。

有効性主要評価項目の構成要素の解析及び部分集団解析において、血管内血行再建術の層の被験者で、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回と ASA 100mg 1 日 1 回の併用投与では、ASA 100mg 1

日 1 回単剤投与よりも心血管死が多く認められた。このため、事前に規定した解析に加えて事後解析を行い、広範に検討したが、心血管死に関する結果を臨床的に説明できる知見は得られなかった。死亡例の多くは、治験薬最終投与後 3 日以降の期間（Off-treatment 期間）に認められ、その大半は治験薬最終投与後 30 日超の期間に発生していた。心血管死以外の有効性主要評価項目の構成要素については、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR の点推定値は 1 を下回っていた。ALI は予後の悪化に繋がる危険因子であるが、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回と ASA 100mg 1 日 1 回の併用投与により、ASA 100mg 1 日 1 回単剤投与と比較して、IxRS による層によらず ALI の発現リスクは著しく低下した。

リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回と ASA 100mg 1 日 1 回の併用投与は、ASA 100mg 1 日 1 回単剤投与と比較して、上述のように、有効性主要評価項目とした血栓性血管イベントの発現リスク低減においては優れた効果を示したが、TIMI 分類の「大出血」の発現を数値的に増加させた。しかしながら、頭蓋内出血及び致死的出血のリスク増加は示唆されなかった（2.7.4.4.1）。

このように、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回及び ASA 100mg 1 日 1 回という作用機序の異なる抗血栓療法を併用することで、致死的出血や頭蓋内出血の発現リスク増加を伴うことなく、MI、虚血性脳卒中、ALI、及び血管系の原因による大切断のリスク低減という臨床的に意義のある治療効果が期待できる。下肢血行再建術施行後間もない患者における心血管死に対しては、この併用療法の有益性は示されなかったものの、その大半が治験薬投与終了後 30 日超の期間に認められたものであった。On-treatment 期間では、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する心血管死の HR の点推定値は 1 を下回り、ITT 解析の結果よりも小さかった。

以上より、下肢血行再建術施行後間もない患者において、ASA 100mg 1 日 1 回に上乗せ投与する場合の用法・用量として、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回を設定することは妥当と判断した。

2.7.3.4.2 日本人集団における用法・用量の妥当性

試験 17454 には、全体集団の被験者（ITT）6,564 例のうち、日本人被験者 459 例が含まれ、下肢血行再建術施行後間もない患者における重大な血栓性血管イベント（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）の発現リスク低減について、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回と ASA 100mg 1 日 1 回の併用療法が、ASA 単剤療法と比較された。全体集団と日本人集団の結果の比較を表 2.7.3.4-1 に示す。

有効性主要評価項目（MI、虚血性脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント）に関して、全体集団においてリバーロキサバン群のプラセボ群に対する優越性が示されたが、日本人集団においても HR（以下、括弧内は全体集団）は 0.72（0.85）と 1 を下回った。日本人集団では、有効性主要評価項目の各構成要素についても、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR の点推定値は MI で 0.54（0.88）、虚血性脳卒中で 0.98（0.87）、心血管死で 0.46（1.14）、ALI で 0.44（0.67）、血管系の原因による大切断で 0.66（0.89）であり、1 を下回った（2.7.3.2.6.1.1、2.7.3.2.6.3.1.5）。

有効性副次評価項目についても、全体集団において、閉手順検定でリバーロキサバン群のプラセボ群に対する統計学的に有意なイベント発現リスクの低減を主張できた 5 つ目までの評価項目に関して、日本人集団でもリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR の点推定値は 1 を下回った。日本人集団におけるリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は、MI、虚血性脳卒中、冠動脈性心疾患死、ALI 又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイントで 0.69（0.80）、再発性肢虚血のために施行された、あらかじめ計画されていなかったインデックス肢に対する血行再建術で 0.95（0.88）、冠動脈又は末梢血管（いずれかの下肢）の血栓性イベントによる入院で 0.38（0.72）、MI、虚血性脳卒中、全死亡、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイントで 0.73（0.89）、MI、全脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合

エンドポイントで 0.70（0.86）であった。全体集団で、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する統計学的に有意な発現リスク低減効果を観察できなかった全死亡についても HR は 0.61(1.08)であり、日本人集団では数値上、特段の懸念は示唆されなかった(2.7.3.2.6.2、2.7.3.2.6.2.9)。

探索的評価項目として MACE 及び MALE の両複合エンドポイントについても評価したが、日本人集団いずれにおいても、全体集団と同様に、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR の点推定値は MACE 及び MALE とも 1 を下回った。MALE の方が MACE よりも HR の点推定値が小さかったことも含め、両集団で一貫する結果であった（2.7.3.2.6.4.6）。

有効性主要評価項目に関する部分集団解析の結果については、血行再建術のタイプとクロピドグレル使用の有無別（IxRS による層別）の評価において、日本人集団におけるリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR(以下、括弧内は全体集団)は、外科的血行再建術の層で 0.77(0.79)、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの層で 0.66（0.86）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの層では 0.77（0.98）であり、日本人集団においても良好な結果が、IxRS による層によらず認められた。このほか、日本人集団では、血行再建術の種類別、PAD の重症度（Rutherford 分類の客観的評価方法を改変したカテゴリー）別も含めて、部分集団解析のほとんどにおいて治療効果は日本人の全体集団と一貫しており、有効性の観点から、日本人集団で特段懸念される部分集団は見当たらなかった（2.7.3.2.6.3）。

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

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

表 2.7.3.4-1 全体集団と日本人集団での有効性成績の比較（ITT、ECOD までの発現）

投与群	全体集団 Riva + ASA N=3,286 % (100 人年)	全体集団 PL + ASA N=3,278 % (100 人年)	全体集団 Riva + ASA vs PL + ASA HR (95%CI)	日本人集団 Riva + ASA N=230 % (100 人年)	日本人集団 PL + ASA N=229 % (100 人年)	日本人集団 Riva + ASA vs PL + ASA HR (95%CI)
有効性主要評価項目	**15.5 (6.81)**	**17.8 (8.01)**	**0.85 (0.76, 0.96)**	**10.0 (4.35)**	**13.5 (6.00)**	**0.72 (0.42, 1.24)**
MACE	**10.3 (4.35)**	**10.6 (4.47)**	**0.97 (0.84, 1.13)**	**7.4 (3.16)**	**7.9 (3.36)**	**0.93 (0.48, 1.80)**
MI	4.0 (1.68)	4.5 (1.90)	0.88 (0.70, 1.12)	2.2 (0.91)	3.9 (1.67)	0.54 (0.18, 1.62)
虚血性脳卒中	2.2 (0.90)	2.5 (1.04)	0.87 (0.63, 1.19)	3.5 (1.46)	3.5 (1.49)	0.98 (0.37, 2.60)
心血管死	6.1 (2.47)	5.3 (2.15)	1.14 (0.93, 1.40)	1.7 (0.71)	3.5 (1.46)	0.46 (0.14, 1.52)
MALE	**6.6 (2.85)**	**8.8 (3.87)**	**0.74 (0.62, 0.88)**	**3.0 (1.27)**	**5.7 (2.48)**	**0.52 (0.21, 1.31)**
ALI	4.7 (2.01)	6.9 (3.01)	0.67 (0.55, 0.82)	2.2 (0.90)	4.8 (2.09)	0.44 (0.15, 1.27)
血管系の原因による大切断	3.1 (1.32)	3.5 (1.48)	0.89 (0.68, 1.16)	0.9 (0.36)	1.3 (0.56)	0.66 (0.11, 3.97)
有効性副次評価項目						
複合エンドポイント-1	13.2 (5.82)	16.1 (7.26)	0.80 (0.71, 0.91)	9.1 (3.98)	13.1 (5.81)	0.69 (0.39, 1.20)
あらかじめ計画されていなかったインデックス肢に対する血行再建術	17.8 (8.37)	20.0 (9.53)	0.88 (0.79, 0.99)	28.7 (14.99)	30.1 (15.66)	0.95 (0.68, 1.34)
冠動脈又は末梢血管（いずれかの下肢）の血栓性イベントによる入院	8.0 (3.47)	10.9 (4.83)	0.72 (0.62, 0.85)	3.9 (1.65)	10.0 (4.47)	0.38 (0.17, 0.81)
複合エンドポイント-2	18.7 (8.22)	20.7 (9.31)	0.89 (0.79, 0.99)	14.3 (6.25)	19.2 (8.52)	0.73 (0.47, 1.15)
複合エンドポイント-3	15.6 (6.89)	17.9 (8.07)	0.86 (0.76, 0.96)	10.0 (4.35)	14.0 (6.22)	0.70 (0.41, 1.20)
全死亡	9.8 (3.98)	9.1 (3.68)	1.08 (0.92, 1.27)	6.1 (2.50)	9.6 (4.02)	0.61 (0.31, 1.18)
非心血管死	3.7 (1.51)	3.8 (1.52)	0.99 (0.77, 1.27)	4.3 (1.78)	6.1(2.56)	0.69 (0.31, 1.56)
VTE	0.8 (0.32)	1.3 (0.52)	0.61 (0.37, 1.00)	0.4 (0.18)	0.4 (0.18)	0.98 (0.06, 15.66)

ITT：Intention-to-treat 解析対象集団、HR：ハザード比、CI：信頼区間
Riva：リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回、PL：リバーロキサバンのプラセボ、ASA:アセチルサリチル酸 100mg 1 日 1 回、MI：心筋梗塞、ALI：急性肢虚血、VTE：静脈血栓塞栓症、MACE：重大な心血管イベント、MALE: 重大な肢イベント
有効性副次評価項目
複合エンドポイント-1：MI、虚血性脳卒中、冠動脈性心疾患死、ALI 又は血管系の原因による大切断のいずれか
複合エンドポイント-2：MI、虚血性脳卒中、全死亡、ALI、又は血管系の原因による大切断のいずれか
複合エンドポイント-3：MI、全脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断のいずれか
MACE 及び MALE の両複合エンドポイントは探索的な評価項目

Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.1/1, 14.2.1/4, 14.2.2/1,
5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.2.1/1, 14.2.1/4, 14.2.2/1

2.7.3.4.3 推奨用法・用量

試験 17454 において、アテローム動脈硬化性疾患の 1 つである PAD を有する下肢血行再建術施行後の患者に対して、抗血小板療法の標準的治療薬である ASA 100mg 1 日 1 回投与へのリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与の上乗せ投与が検討され、重大な血栓性血管イベントの発現リスク低減効果が確認された。また、安全性主要評価項目（TIMI 分類の「大出血」）の発現も含めた評価（2.5.6.4）において、ベネフィットの大きさは出血リスクの増加を上回ると判断された。したがって、リバーロキサバンの用法・用量として、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与が推奨される。

リバーロキサバンと併用する低用量 ASA の 1 日用量については、以下の理由に加え、国内の低用量 ASA 製剤が ASA 腸溶錠 100mg 及び制酸緩衝 ASA 錠 81mg であることを踏まえ、国内では 81～100mg/日とすることが妥当と考えられる。

- 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、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（2.7.3.1.2.3）。

- また、メタアナリシス[1)]では、脳卒中急性期及び急性 MI 発症後に速やかな抗血小板作用の発現を要する場合を除き、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（2.7.3.1.2.3）。

- ACS 患者を対象とした試験 11898 及び 13194 において用量範囲 75～100mg/日、CAD 又は PAD 患者を対象とした試験 15786 において 100mg/日の ASA に対する、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回の上乗せ投与がアテローム血栓性イベントの抑制に有効であることが示されており、安全性プロファイルを確認済みである。

- 国外では、試験 11898 及び 13194 の臨床データに基づき承認された「心臓バイオマーカーの上昇を伴う ACS 後の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」、並びに試験 15786 のデータに基づき承認された「CAD 又は症候性 PAD の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」の適応症に関して、リバーロキサバンと併用する際の ASA の 1 日用量は、75～100mg/日とされており、この用量の ASA とリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回との併用についての使用経験も蓄積されている。

下肢血行再建術施行後の PAD 患者に対するリバーロキサバンの投与期間については、プラセボ群の有効性主要評価項目（図 2.7.3.2-3）や MALE イベント（図 2.7.3.2-34）の Kaplan-Meier 曲線において、累積イベント発現率の時間経過に伴う単調増加が認められたことから、血栓性血管イベントの発現リスクは持続するものと考えられ、安全性に係る問題等が生じない限り、期間を限定することなく投与は継続されるべきと判断された。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

On-treatment 解析では、有効性主要評価項目のリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR が 0.75（95%CI：0.65～0.86）と、有効性の主解析（ITT 解析）における 0.85（95%CI：0.76～0.96）よりも低下したことに加え、有効性主要評価項目の 5 つの構成要素でも ITT 解析よりもより好ましい結果が得られた（2.7.3.2.6.1.2.2）。治験薬の最終投与後 3 日から 30 日までの期間において、リバーロキサバン群にプラセボ群と比較した場合の有効性主要評価項目のイベント発現リスクの増加は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.6/76）。

心血管死及び全死亡について、治験薬の最終投与後 3 日以降（Off-treatment 期間）における発現状況を精査するために、治験薬の最終投与後 3 日から最終コンタクト日まで、最終投与後 3 日から 30 日まで、及び最終投与後 30 日超で最終コンタクト日までの各期間に対する解析を事後的に実施した（表 2.7.3.2-18）。

事後解析において、試験 17454 で認められた心血管死及び全死亡は、以下のように、治験薬の最終投与後 3 日以降（Off-treatment 期間）に発現した事象が多かった。

- On-treatment 期間（治験薬の最終投与後 2 日まで）：リバーロキサバン群及びプラセボ群で心血管死が 2.4%（79/3,256 例）及び 2.7%（87/3,248 例）、全死亡が 3.1%（102 例）及び 3.8%（124 例）

- 治験薬の最終投与後 3 日から最終コンタクト日まで：リバーロキサバン群及びプラセボ群で心血管死が 3.7%（122 例）及び 2.8%（91 例）、全死亡が 6.9%（225 例）及び 5.5%（180 例）

- 治験薬の最終投与後 3 日から 30 日まで:リバーロキサバン群及びプラセボ群で心血管死が 1.2%（38 例）及び 0.8%（26 例）、全死亡が 2.1%（68 例）及び 1.5%（50 例）

- 治験薬の最終投与後 30 日超で最終コンタクト日まで:リバーロキサバン群及びプラセボ群で心血管死が 2.6%（84 例）及び 2.0%（65 例）、全死亡が 4.8%（157 例）及び 4.0%（130 例）

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においてプラセボ群よりも死亡リスクがわずかに高かったものの（2.1%及び 1.5%）、死亡の多くは、治験薬の最終投与後 30 日超で最終コンタクト日までの期間（4.8%及び 4.0%）に認められた。3 つの Off-treatment 期間において、全死亡の主たる要因は心血管死であった。

治験薬の最終投与後の初期 30 日間における心血管死及び全死亡のリスクは、両投与群でほぼ同様であり（表 2.7.3.2-18）、累積イベント発現率の Kaplan-Meier 曲線もほぼ同様であった。心血管死及び全死亡のリスクは、治験薬の最終投与後 30 日超において増加した（2.7.3.2.6.4.1.3.2）。この結果は、エビデンスに基づいて設定されたガイドライン[19,20]において、血栓リスクが持続する限り抗血栓療法を継続し、治療開始前の血栓リスクの高い状況に戻ることは避けるべきという推奨内容と合致するものと考えられる。

2.7.3.6 結論

下肢血行再建術施行後の PAD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 17454）において、抗血小板療法の標準治療である ASA にリバーロキサバンを上乗せ投与した場合の重大な血栓性血管イベント（MI、虚血性脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント）の発現リスク低減効果を検討するため、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回と ASA 100mg 1 日 1 回の併用投与（リバーロキサバン群）を、ASA 単剤投与（プラセボ群）と比較した。

その結果、有効性主要評価項目（MI、虚血性脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント）の発現リスク低減効果に関して、ASA と併用した場合のリバーロキサバンのプラセボに対する優越性が検証された（HR：0.85）。このイベント発現リスク低減効果は、有効性主要評価項目の構成要素についても、心血管死を除き、おおむね一貫して認められ、その中でも、ALI はプラセボ群における発現例数が最も多く、リバーロキサバンのプラセボに対するイベント発現リスク低減効果が最も顕著に認められた（HR：0.67）。

リバーロキサバンのプラセボに対する有効性主要評価項目のイベント発現リスク低減効果は、感度分析のために実施した On-treatment 解析、ITT を対象とした全試験期間のデータに対する解析においても一貫して確認され、On-treatment 解析における各 HR の点推定値は ITT 解析よりもいくぶん小さい値となった。欠測値の影響が軽微であることを示す解析結果もあり、有効性の主解析で観察された結果は頑健であると判断された。

階層的検定手順による有効性副次評価項目の解析では、7 つの評価項目のうち、上位 5 項目までで、リバーロキサバン群とプラセボ群の間で有意な差が認められた。この 5 項目には、冠動脈又は末梢血管（いずれかの下肢）の血栓性イベントによる入院（HR：0.72）、及び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（HR：0.88）も含まれる。検定順位が 6 番目の全死亡に対する治療効果は統計学的に有意でなかった（HR：1.08）。

部分集団解析においては、血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別（IxRS による層別）も含め、人口統計学的特性及びベースライン特性で事前に規定した部分集団において、有効性主要評価項目について、全体集団とおおむね一貫した治療効果（HR の点推定値＜1）が認められた。

血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別（IxRS による層別）の解析において、外科的血行再建術の層では、有効性主要評価項目のすべての構成要素でリバーロキサバンの治療効果が認められたが、血管内血行再建術でクロピドグレル使用ありの層における心血管死(HR:1.50)、血管内血行再建術でクロピドグレル使用なしの層における虚血性脳卒中（HR：1.46）及び心血管死（HR：1.54）では、リバーロキサバンのプラセボと比較した発現リスク低減効果は示されなかった。

心血管死及び全死亡については、様々な事後解析を実施した。On-treatment 解析では、ITT 解析と比較して、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR はいくぶん小さく、いずれも 1 を下回った。これらの死亡転帰は、治験薬の最終投与後 3 日以降（Off-treatment 期間）、特に治験薬の最終投与後 30 日超の期間に多く認められた。Off-treatment 期間には冠動脈性心疾患死が多く、血栓リスクが持続する限り、リバーロキサバンを含む抗血栓療法を継続することが重要と考えられた。

以上より、下肢血行再建術施行後の PAD 患者において、抗血小板療法の標準治療である ASA にリバーロキサバンを上乗せする治療法について、ASA 単剤療法と比較して統計学的に有意な重大な血栓性血管イベントの発現リスク低減効果が認められ、治療効果は肢イベントで顕著であった。

参考文献一覧

1) Antithrombotic Trialists' Collaboration, Br Med J 2002:324:71-86 (5.4.40)

2) Berger JS et al., JAMA 2009:301:1909-1919 (5.4.88)

3) Bhatt DL et al., JAMA 2006:295:180-189 (5.4.9)

4) Yamazaki T et al., Circ J 2007:71:995-1003 (5.4.10)

5) 宮田 哲郎ら、末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン (2015 年改訂版) (5.4.1)

6) Gerhard-Herman MD et al., J Am Coll Cardiol 2017:69:1465-1508 (5.4.27)

7) Aboyans V et al., Eur Heart J 2018:39:763-816 (5.4.25)

8) Alonso-Coello P et al., Chest 2012:141:e669S-e690S (5.4.26)

9) 木村一雄、中村正人ら、2020 年 JCS ガイドライン フォーカスアップデート版　冠動脈疾患患者における抗血栓療法 (5.4.89)

10) Smith SC Jr et al., J Am Coll Cardiol 2011:58:2432-2446 (5.4.90)

11) Vandvik PO et al., Chest 2012:141:e637S-e668S (5.4.91)

12) Lansberg MG et al., Chest 2012:141:e601S-e636S (5.4.92)

13) Shigematsu H et al., Ann Vasc Dis 2012:5:364-375 (5.4.93)

14) Gail M and Simon R, Biometrics 1985:41:361-372 (5.4.94)

15) Rutherford RB et al., J Vasc Surg 1997:26:517-538 (5.4.2)

16) Abtan J et al., Clin Cardiol 2017:40:710-718 (5.4.41)

17) Bhatt DL et al., JAMA 2010:304:1350-1357 (5.4.42)

18) Bhatt DL et al., Circulation 2020:141:1841-1854 (5.4.43)

19) Ayabe K et al., J Am Heart Assoc 2016:5:1-4 (5.4.74)

20) Ford I, Ther Adv Drug Saf 2015:6:141-150 (5.4.75)