2.7.4 臨床的安全性の目次

略語一覧 2

用語の定義一覧 2

2.7.4.1　医薬品への曝露 3
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 3
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 12
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 23

2.7.4.2　有害事象 37
2.7.4.2.1　有害事象の解析 37
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 60
2.7.4.2.3　有害事象の結果のまとめ 60

2.7.4.3　臨床検査値の評価 61

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 61
2.7.4.4.1　出血事象 61
2.7.4.4.2　出血事象の部分集団解析 79
2.7.4.4.3　出血事象のその他の解析 107
2.7.4.4.4　バイタルサイン及びその他の観察項目 128
2.7.4.4.5　出血事象、バイタルサイン及びその他の観察項目の結果のまとめ 128

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 130
2.7.4.5.1　内因性要因 130
2.7.4.5.2　外因性要因 132
2.7.4.5.3　薬物相互作用 133
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 133
2.7.4.5.5　過量投与 133
2.7.4.5.6　薬物乱用 133
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 133
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 133

2.7.4.6　市販後データ 134
2.7.4.6.1　市販後の使用患者数 134
2.7.4.6.2　市販後の特別な集団への使用 135
2.7.4.6.3　その他の承認後の使用 135

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
ALI	Acute limb ischemia	急性肢虚血
ASA	Acetylsalicylic acid	アセチルサリチル酸（アスピリン）
BARC	Bleeding academic research consortium	―
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
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
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
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis	国際血栓止血学会
ITT	Intention-to-treat	―
IxRS	Interactive web/voice response system	自動音声/Web 応答システム
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PAD	Peripheral artery disease	末梢動脈疾患
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告書
PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告書
PT	Preferred term	基本語
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SOC	System organ class	器官別大分類
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction	―

用語の定義一覧

2.7.3 用語の定義一覧参照

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概要

本申請における安全性の評価は、下肢血行再建術施行後の症候性末梢動脈疾患（PAD）患者を対象に、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回をアセチルサリチル酸（ASA）100mg 1 日 1 回に上乗せ投与した第Ⅲ相試験（試験 17454）の結果を中心に行った。

また、本申請の予定する適応症とは異なる患者を対象とし、試験 17454 と同様のリバーロキサバンの用法・用量の安全性データを含む第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験〔冠動脈疾患（CAD）又は PAD 患者を対象とした試験 15786、急性冠症候群（ACS）患者を対象とした試験 11898、試験 13194 及び試験 17896、並びに CAD を合併する心不全患者を対象とした試験 16302〕については、本申請における安全性評価の参考資料とした。

本申請の安全性評価に用いた臨床試験を表 2.7.4.1-1 に示す。

本臨床的安全性の項では、試験 17454 の試験計画及び安全性の結果について示した。参考資料とした 5 試験の試験計画及び安全性の結果は、2.7.6.2～2.7.6.6 を参照のこと。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験

相	試験番号 報告書番号 参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法・用量/ 投与期間
国際共同 第Ⅲ相	試験 17454 VOYAGER/ PH-40164 5.3.5.1.1 2.7.6.1	評価	有効性 安全性	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	全被験者： リバーロキサバン群：3,256 例 プラセボ群：3,248 例 日本人： 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 2.5mg 又はプラセボ 1 日 2 回、経口投与 （ASA 100mg 1 日 1 回と併用） 投与期間： 最長 42 ヵ月（計画時）
国外 第Ⅱ相	試験 11898 ATLAS ACS-TIMI 46/ A51733 5.3.5.4.1 2.7.6.2	参考	安全性 有効性	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、用量検討	ACS	全被験者： リバーロキサバン 5mg/日群：307 例 10mg/日群：1,046 例 15mg/日群：353 例 20mg/日群：603 例 プラセボ群：1,153 例	リバーロキサバン 5、10、15、20mg 又はプラセボ 1 日 1 回、又は 2.5、5、7.5、10mg 又はプラセボ 1 日 2 回、経口投与 （ASA 単独又は ASA＋チエノピリジン系抗血小板薬と併用） 投与期間：6 ヵ月

相	試験番号 報告書番号 参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法・用量/ 投与期間
国際共同 第Ⅲ相	試験 13194 ATLAS ACS 2-TIMI 51/ R-8673 5.3.5.4.2 2.7.6.3	参考	有効性 安全性	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	ACS	全被験者： リバーロキサバン 2.5mg 群：5,115 例 5mg 群：5,110 例 プラセボ群：5,125 例 日本人： リバーロキサバン 2.5mg 群：135 例 5mg 群：131 例 プラセボ群：131 例	リバーロキサバン 2.5、5mg 又はプラセボ 1 日 2 回、経口投与 （ASA 単独又は ASA＋チエノピリジン系抗血小板薬と併用） 投与期間： 最長 3 年（計画時）
国際共同 第Ⅲ相	試験 15786 COMPASS/ PH-39342 5.3.5.4.4 2.7.6.4	参考	有効性 安全性	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、イベント主導型、3×2 partial factorial design	CAD 又は PAD	全被験者： リバーロキサバン 2.5mg＋ASA 群：9,134 例 5mg 群：9,110 例 ASA 群：9,107 例 日本人： リバーロキサバン 2.5mg＋ASA 群：517 例 5mg 群：517 例 ASA 群：519 例	リバーロキサバン 2.5mg＋ASA 群： リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回、経口投与 リバーロキサバン 5mg 群： リバーロキサバン 5mg 1 日 2 回＋ASA プラセボ 1 日 1 回、経口投与 ASA 群： リバーロキサバンプラセボ 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回、経口投与 （pantoprazole 割付けありの被験者は pantoprazole 40mg 又はプラセボ 1 日 1 回、割付けなしの被験者は他の PPI を併用） 投与期間： 最長 4 年（計画時）
国際共同 第Ⅲ相	試験 16302 COMMANDER/ R-12742 5.3.5.4.8 2.7.6.5	参考	有効性 安全性	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	CAD を合併する心不全	全被験者： リバーロキサバン群：2,499 例 プラセボ群：2,509 例 日本人： リバーロキサバン群：133 例 プラセボ群：132 例	リバーロキサバン 2.5mg 又はプラセボ 1 日 2 回、経口投与 （心不全及び CAD に対する標準治療と併用） 投与期間： 29 ヵ月（計画時）

相	試験番号 報告書番号 参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法・用量/ 投与期間
国際共同 第Ⅱ相	試験 17896 GEMINI ACS 1/ R-11962 5.3.5.4.10 2.7.6.6	参考	安全性 有効性	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較	ACS	全被験者： リバーロキサバン群： 1,510 例 ASA 群：1,506 例 日本人： リバーロキサバン群： 25 例 ASA 群：32 例	リバーロキサバン群： リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA プラセボ 1 日 1 回、経口投与 ASA 群： リバーロキサバンプラセボ 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回、経口投与 （クロピドグレル又はチカグレロルと併用） 投与期間：180～360 日

PAD：末梢動脈疾患、CAD：冠動脈疾患、ACS：急性冠症候群、ASA：アセチルサリチル酸、PPI：プロトンポンプ阻害剤

2.7.4.1.1.2 試験のデザインの概要

試験 17454 は、下肢血行再建術施行後の症候性 PAD 患者を対象にリバーロキサバンの有効性及び安全性を検討する、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照第Ⅲ相試験であり、日本を含む 34 ヵ国で実施された。

本試験はイベント主導型試験であり、有効性主要評価項目が評価可能と想定されるイベントを有する被験者数を確保できるまで試験を継続した。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のイベントを有する被験者数として少なくとも 1,015 例を確保するために、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。

スクリーニング来院は、本試験組入れの根拠とする血行再建術前の 30 日以内又は術後の 10 日以内、無作為割付けのための来院は、本試験組入れの根拠とする血行再建術後 10 日以内に行った。被験者の適格性評価について必要なすべての情報が同時点で入手可能な場合には、スクリーニングと無作為割付けを 1 回の来院にまとめてもよいこととし、治験薬を安全に投与開始できる場合は、無作為割付け後 24 時間以内に治験薬初回投与を行うこととした。

適格性基準を満たした被験者を、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）、又はプラセボ 1 日 2 回と ASA 100mg 1 日 1 回の併用投与（プラセボ群）のいずれかの群に、自動音声/Web 応答システム（IxRS）により 1：1 の比で無作為割付けした。無作為割付けでは、血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無〔（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〕で層別化した。

その後の施設への来院は、無作為割付け後 1、3、及び 6 ヵ月時、更に、6 ヵ月以降は治験薬投与終了時来院まで 6 ヵ月ごとに行うこととした。なお、日本人被験者におけるリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回を ASA 100mg 1 日 1 回に上乗せ投与した成績は限られているため、日本人被験者の安全確保を考慮して、日本では 6 ヵ月以降の来院を 3 ヵ月ごとに行うこととした（2.5.1.4.2）。試験期間を通じて、各来院時に、有効性評価項目のイベント、出血事象及び有害事象の発現について評価した。最後に、治験薬投与終了後の追跡調査を治験薬投与終了時来院の 1 ヵ月後に電話で行った。

試験期間に有効性評価項目のイベント又は出血事象を発現した被験者に対しては、医学的妥当性が認められれば、治験薬の投与を継続した。治験薬の投与を中止した被験者については、治験実施計画書に記載のスケジュールに従って追跡調査を行い、有効性評価項目のイベント、出血事象及び生存状況を含むすべての事象を、試験終了まで来院又は電話により確認した。

本試験のスケジュールの詳細については 5.3.5.1.1 PH-40164/Section 7.4.1 を参照のこと。

2.7.4.1.1.3 設置した委員会

試験 17454 では、一貫性のある独立したデータレビューに基づく適正な試験の実施を保証するため、以下の委員会を設置した。

- Executive Committee：治験実施計画書の作成、解析計画の立案及び治験結果の公表に関わり、試験の実施を監督した。
- International Steering Committee：科学的情報を提供し、各国及び各施設を監督した。
- 独立データモニタリング委員会（IDMC）：被験者の安全性を確保するために、安全性データを継続的に評価した。
- 独立中央判定委員会（ICAC）：有効性評価項目のイベント及び出血事象の判定を行った。

これらの委員会の構成員、責務及び判定プロセスの詳細については、5.3.5.1.1 PH-40164/Section 16.1.4.3 を参照のこと。

2.7.4.1.1.4 安全性評価項目

試験 17454 の安全性の評価項目は、出血事象、有害事象及びバイタルサインとした。

出血事象は ICAC の判定結果を安全性の主解析に用いた。出血事象の定義の詳細については 5.3.5.1.1 PH-40164/Section 16.1.4.3_ICAC Charter version 4.0 を参照のこと。

2.7.4.1.1.4.1 安全性主要評価項目

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

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

---

a: 輸血の影響の補正（濃縮赤血球 1 単位又は全血 1 単位は、ヘモグロビン 1g/dL 又はヘマトクリット値 3%の変化量に相当）
△ ヘモグロビン＝（輸血前ヘモグロビン）－（輸血後ヘモグロビン）＋（輸血単位数）
△ ヘマトクリット＝（輸血前ヘマトクリット）－（輸血後ヘマトクリット）＋（輸血単位数×3）

- CABG と関連のある出血
  - 致死的出血（直接の死因となった出血）
  - 周術期頭蓋内出血
  - 出血コントロールのための胸骨切開における切開部の縫合後の再手術
  - 48 時間以内に実施した 5 単位以上の全血又は赤血球の輸血[b]
  - 24 時間以内の胸腔チューブの排出量が 2L 超

2.7.4.1.1.4.2　安全性副次評価項目

以下の 2 つの分類に基づく出血事象を安全性副次評価項目とした。

- 国際血栓止血学会（ISTH）分類の「重大な出血」
- Bleeding Academic Research Consortium（BARC）分類の Type 3b 以上の出血事象

ISTH 分類の「重大な出血」の定義は、以下の基準を少なくとも 1 つ以上満たす出血事象とした。

- 致死的出血
- 非致死的で重要な臓器出血（重要な部位又は臓器の症候性出血）
- 非致死的で重要でない臓器出血（2g/dL 以上のヘモグロビン値の低下又は 6%以上のヘマトクリット値の低下、あるいは 2 単位以上の輸血に至る出血）

上記の定義を満たさない「重大ではないが臨床的に問題となる出血」として、以下の基準を少なくとも 1 つ以上満たす出血事象についても評価した。

- 入院が必要な出血
- 医師判断による内科的又は外科的治療を要する出血
- 抗血栓療法の変更（中断、中止を含む）を要する出血

BARC 分類の出血事象の定義については表 2.7.4.1-2 に示す。

b: cell saver 製品はカウントしない。

表 2.7.4.1-2 BARC 分類の定義

分類	定義
Type 0	出血なし
Type 1	医学的に問題とならない出血： 患者が予定外の検査、入院、治療のため医療機関の受診を必要としない出血
Type 2	明白で、医学的に対応すべき出血： Type 3、4、5 の基準には該当しないが、下記の基準の 1 つ以上を満たすもの (1) 医療専門家による非外科的介入を要するもの (2) 入院又はケアレベルの引き上げを要するもの (3) 評価を要するもの
Type 3a	・ヘモグロビン 3g/dL 以上 5g/dL 未満（又はヘマトクリット値 9%以上 15%未満）の低下を伴う、医学的に明らかな出血 * ・輸血が必要な出血
Type 3b	・ヘモグロビン 5g/dL 以上（又はヘマトクリット値 15%以上）の低下を伴う、医学的に明らかな出血 * ・心タンポナーデ ・外科的介入を要する出血（歯科/鼻/皮膚/痔を除く） ・血管作動薬の静注を要する出血
Type 3c	・頭蓋内出血 ・剖検、画像検査、又は腰椎穿刺によりサブカテゴリーが確認された出血 ・視力の低下を伴う眼内出血
Type 4	CABG 関連の出血
Type 5a	致死的である可能性が高い出血
Type 5b	明らかに致死的な出血：明白な出血あるいは剖検もしくは画像により確認されたもの

* 輸血の影響の補正（濃縮赤血球 1 単位又は全血 1 単位＝ヘモグロビン 1g/dL）。

2.7.4.1.1.4.3 有害事象

リバーロキサバンの安全性プロファイルは、既に実施された大規模かつ広範囲な臨床試験により十分に構築されていることから、試験 17454 では対象を絞った有害事象の収集を行った。すなわち、重篤な有害事象はすべて収集したが、非重篤な有害事象については、以下の事象のみを有害事象として記録した。

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

なお、有効性主要評価項目及び有効性副次評価項目として評価した臨床イベント〔有効性主要評価項目の構成要素とした心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死、急性肢虚血（ALI）、血管系の原因による大切断を含む〕並びに出血事象については、症例報告書の各評価項目の記載欄に記録し、重篤又は非重篤にかかわらず有害事象として評価しなかった。

ただし、日本人被験者については、治験中の安全性情報の収集及び報告にかかわる国内の規制要件に従い（2.5.1.4.2）、以下の事象についても有害事象として評価した。

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

なお、妊娠については、国内外共に、非重篤と判断されても 24 時間以内に治験依頼者に報告することとした。

2.7.4.1.1.4.4 臨床検査、バイタルサイン、心電図及びその他の安全性の評価項目

試験 17454 では、適格性確認に必要な臨床検査〔クレアチニン及び推算糸球体ろ過量（eGFR）〕をスクリーニング時に実施し、更なる臨床検査は試験の検査項目として実施しなかった。

拡張期血圧、収縮期血圧及び脈拍数については、無作為割付け時、3、6、12 ヵ月後、その後試験終了まで 6 ヵ月ごと、並びに治験薬投与終了時に測定した結果を集計した。

2.7.4.1.1.5 解析方法

2.7.4.1.1.5.1 解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）は、無作為割付けされ、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた被験者と定義した。安全性の評価項目は、実際に投与された薬剤（リバーロキサバン又はプラセボ）に従って解析した。

2.7.4.1.1.5.2 評価期間

安全性の評価項目は、SAF を対象として、以下の評価期間について解析を行った。

- 無作為割付けから治験薬の投与終了後 2 日までの期間（On-treatment 期間）
- 無作為割付けから有効性主要評価項目のイベントが評価可能と想定された 2019 年 9 月 8 日（ECOD）までの期間
- 無作為割付けから最終来院日又は電話連絡による最終コンタクト日（以下、最終コンタクト日とまとめて称する）までの期間（全試験期間）

安全性の主解析は、On-treatment 期間のデータを対象とした。

2.7.4.1.1.5.3 安全性主要評価項目及び副次評価項目

安全性の主要評価項目及び副次評価項目とした出血事象については、有効性の主要評価項目と同様の解析を行った。無作為割付け時の層別因子（血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無）により層別し、投与群を共変量とした Cox 比例ハザードモデルにより、プラセボ群に対するリバーロキサバン群のハザード比（HR）の点推定値及び対応する両側 95%信頼区間（CI）を算出した。無作為割付け時の層別因子により層別した Log-rank 検定を用いて、投与群を固定効果としてリバーロキサバン群とプラセボ群を比較した。累積リスクの Kaplan-Meier 推定量及び累積ハザード関数の推定量を算出し、各投与群のイベント発現時期を評価した（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 16.1.9 Statistical Analysis Plan version 3.0）。

2.7.4.1.1.5.4 有害事象

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

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 22.1 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いてコード化した。治験責任（分担）医師により報告された用語と、MedDRA による読替え後の SOC 及び PT の一覧については、5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.1/20 を参照のこと。

試験 17454 では、有害事象の収集方法及び来院頻度（6 ヵ月以後の来院が国外では 6 ヵ月ごと、日本では 3 ヵ月ごと）が日本と国外で異なっており（2.7.4.1.1.2、2.7.4.1.1.4.3）、日本人集団と外国人集団の有害事象の結果に差異が生じることが予想された。このため、有害事象の集計の多くは、外国人集団及び日本人集団を分けて実施した[c]。

2.7.4.1.1.5.5 部分集団解析

治験薬の曝露状況、人口統計学的特性及びベースラインの特性、並びに出血事象の結果について、無作為割付け時の層別因子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別（外科的血行再建術、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし）による部分集団解析を実施した。外科的血行再建術と血管内血行再建術の両方を施行したハイブリッド血行再建術については血管内血行再建術に含めた。なお、クロピドグレルの使用については、本試験組入れの根拠とする血行再建術の補助的治療として、無作為割付け時にクロピドグレルを使用していた場合に「クロピドグレルの使用あり」とした。治験責任（分担）医師が決定した IxRS の層が、実際に施行された手技及び実際のクロピドグレル使用と一致しなかった場合もあったことから、IxRS の層別による部分集団解析と共に、実際に施行された血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別による部分集団解析を実施した。

また、安全性主要評価項目とした TIMI 分類の「大出血」について、人口統計学的特性及びベースラインの特性による影響を評価するために、Cox 比例ハザードモデルを用いた部分集団解析を実施した。

---

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

2.7.4.1.1.5.6 事後解析

安全性の評価項目について、以下の事後解析を実施した。

- 治験薬投与終了後 3～30 日に発現した重篤な有害事象
- ISTH 分類の「重大な出血」の人口統計学的及びベースライン特性による部分集団解析
- 地域別、CAD の既往の有無別、糖尿病の有無別の出血事象
- 治験薬の投与中止に関連する人口統計学的及びベースライン特性
- 無作為割付け時のクロピドグレルの使用の有無別の出血事象
- 治験薬投与終了後 3 日目から最終コンタクト日までに発現した出血事象
- 治験責任（分担）医師により報告された TIMI 分類の「大出血」
- TIMI 分類の「大出血」の体重（50kg、70kg、90kg をカットオフとした部分集団）、クレアチニンクリアランス、クロピドグレルの併用期間、PAD の重症度（Rutherford 分類）、病変の部位及び血行再建術の手技別による部分集団解析

解析手法の更なる詳細については、5.3.5.1.1 PH-40164/Section 16.1.9 を参照のこと。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

本項では、試験 17454 における曝露状況について記述する。全体集団の曝露状況については 2.7.4.1.2.1～2.7.4.1.2.4 に、日本人集団の曝露状況については 2.7.4.1.2.5 に示す。

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳

34 ヵ国で 6,772 例が組入れられ、スクリーニングが行われた。そのうち無作為割付けされなかった被験者は 3.1%（208 例）であり、その理由のほとんどは選択基準に合致しなかったことであった〔2.5%（167 例）〕。無作為割付けされた全被験者〔Intention-to-treat（ITT）〕は 6,564 例（リバーロキサバン群 3,286 例、プラセボ群 3,278 例）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.1/1、14.1.1/8）。

無作為割付けされた被験者のうち、60 例（各投与群 30 例）を除く 6,504 例（リバーロキサバン群 3,256 例、プラセボ群 3,248 例）が治験薬の投与を受けた（SAF）。ECOD 前に治験薬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 33.2%（1,080 例）、プラセボ群で 31.1%（1,011 例）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.1/10、14.1.5/5）。

SAF を対象とした IxRS による無作為割付け時の層別因子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別の被験者の割合は、外科的血行再建術が 34.7%（2,257/6,504 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%（3,051 例）、及び血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしが 18.4%（1,196 例）であった。また、実際に施行された血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の被験者の割合は、外科的血行再建術が 33.4%（2,171 例）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありが 45.8%（2,976 例）、及び血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしが 20.7%（1,348 例）であった（表 2.7.4.1-10）。

2.7.4.1.2.2 治験薬投与期間

全体集団における治験薬の投与期間を表 2.7.4.1-3 に示す。

治験薬の平均投与期間は、リバーロキサバン群で 730.7 日（中央値 782.0 日）、プラセボ群で 745.7 日（中央値 796.0 日）であり、被験者の 59.5%及び 61.0%が 24 ヵ月を超えて治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を中断した期間を除外した場合の平均投与期間は、713.3 日（中央値 764.0 日）及び 728.2 日（中央値 779.0 日）であった。

実際の血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の部分集団における治験薬の平均投与期間は、外科的血行再建術の部分集団でリバーロキサバン群 740.6 日（中央値 784.5 日）及びプラセボ群 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ありの部分集団で 723.7 日（中央値 775.0 日）及び 726.3 日（中央値 781.0 日）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの部分集団で 730.6 日（中央値 790.0 日）及び 785.9 日（中央値 840.0 日）であり、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの部分集団においてリバーロキサバン群と比較してプラセボ群で投与期間が長い傾向がみられた。いずれの部分集団においても、被験者の半数以上が 24 ヵ月を超えて治験薬の投与を受けた。治験薬を中断した期間を除外した場合の平均投与期間は、治験薬を中断した期間を除外しなかった結果とおおむね一貫していた。血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの部分集団における中断した期間を除外した平均投与期間は、リバーロキサバン群で 709.7 日（中央値 762.0 日）、プラセボ群で 770.2 日（中央値 826.0 日）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.5/2）。

リバーロキサバン又はプラセボと併用投与した試験用 ASA の平均投与期間は、リバーロキサバン群で 757.0 日（中央値 806.0 日）、プラセボ群で 766.1 日（中央値 812.0 日）であり、被験者の 62.7%及び 63.5%が 24 ヵ月を超えて試験用 ASA の投与を受けた。試験用 ASA を中断した期間

を除外した場合の平均投与期間は、742.6 日（中央値 791.0 日）及び 753.2 日（中央値 799.0 日）であった。

実際の血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の部分集団における試験用 ASA の平均投与期間は、外科的血行再建術の部分集団でリバーロキサバン群 768.2 日（中央値 813.0 日）及びプラセボ群 769.5 日（中央値 813.0 日）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの部分集団で 750.5 日（中央値 798.0 日）及び 748.2 日（中央値 795.5 日）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの部分集団で 753.8 日（中央値 813.0 日）及び 801.5 日（中央値 852.0 日）であり、治験薬の投与期間と同様に、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの部分集団においてリバーロキサバン群と比較してプラセボ群で試験用 ASA の投与期間が長い傾向がみられた。いずれの部分集団においても、被験者の 60%以上が 24 ヵ月を超えて試験用 ASA の投与を受けた。試験用 ASA を中断した期間を除外した場合の平均投与期間は、試験用 ASA を中断した期間を除外しなかった結果とおおむね一貫していた。血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの部分集団における中断した期間を除外した試験用 ASA の平均投与期間は、リバーロキサバン群で 735.8 日（中央値 792.0 日）、プラセボ群で 790.8 日（中央値 840.0 日）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.5/4）。

血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの部分集団において、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群における治験薬投与期間の中央値が約 50 日短かったが、全体的に、治験薬及び試験用 ASA の投与期間は、全体集団及び血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の部分集団のいずれも、リバーロキサバン群及びプラセボ群でおおむね同様であった。

表 2.7.4.1-3 治験薬の投与期間（試験 17454、全体集団、SAF）

		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3256 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3248 (100%)
Total rivaroxaban/rivaroxaban placebo treatment duration (months)			
	≤ 3	300 (9.2%)	263 (8.1%)
	> 3 - ≤ 6	166 (5.1%)	128 (3.9%)
	> 6 - ≤ 9	121 (3.7%)	110 (3.4%)
	> 9 - ≤ 12	70 (2.1%)	83 (2.6%)
	> 12 - ≤ 18	144 (4.4%)	181 (5.6%)
	> 18 - ≤ 24	518 (15.9%)	501 (15.4%)
	> 24	1937 (59.5%)	1982 (61.0%)
Total rivaroxaban/rivaroxaban placebo treatment duration (days)			
	n	3256	3248
	Mean	730.7	745.7
	SD	368.2	356.4
	Min	1	1
	Median	782.0	796.0
	Max	1450	1499
Time on rivaroxaban/rivaroxaban placebo (excluding days off study drug, days)			
	n	3256	3248
	Mean	713.3	728.2
	SD	366.8	353.7
	Min	1	1
	Median	764.0	779.0
	Max	1450	1499

		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3256 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3248 (100%)
Total study ASA treatment duration (months)			
	≤ 3	269 (8.3%)	241 (7.4%)
	> 3 - ≤ 6	129 (4.0%)	114 (3.5%)
	> 6 - ≤ 9	103 (3.2%)	90 (2.8%)
	> 9 - ≤ 12	60 (1.8%)	80 (2.5%)
	> 12 - ≤ 18	141 (4.3%)	156 (4.8%)
	> 18 - ≤ 24	510 (15.7%)	501 (15.4%)
	> 24	2040 (62.7%)	2063 (63.5%)
Total study ASA treatment duration (days)			
	n	3252	3245
	Mean	757.0	766.1
	SD	356.6	348.6
	Min	1	1
	Median	806.0	812.0
	Max	1449	1499
Time on study ASA (excluding days off study ASA, days)			
	n	3252	3245
	Mean	742.6	753.2
	SD	355.2	346.3
	Min	1	1
	Median	791.0	799.0
	Max	1449	1499

ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, Max = maximum, Min = minimum, od = once daily, SAF = safety analysis set, SD = standard deviation
Treatment duration = date of last study drug or study ASA - date of first study drug or study ASA + 1day
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.5/1, 14.1.5/3

2.7.4.1.2.3 治験薬投与の中断又は中止

試験 17454 では、治験薬の投与を中止した被験者についても、通常の評価スケジュールで観察を続けることが推奨された。治験薬を一時中断した場合、治験責任（分担）医師は、中断の理由を 1 つのみ症例報告書に記録し、治験薬の投与を再開しないことが確実でない限り、症例報告書上で治験薬の投与中止を選択しないこととした。治験薬を一時中断し、ECOD 時点で再開されなかった場合は治験薬の永続的な投与中止となったが、該当する症例報告書を更新する必要はなかった。

ECOD までに治験薬の投与を一時中断した被験者の割合は、リバーロキサバン群で 30.9%（1,007/3,256 例）、プラセボ群で 30.9%（1,004/3,248 例）であり、中断した件数は 1,628 件及び 1,620 件であった。割合の高かった治験薬の一時中断理由は、侵襲的処置（リバーロキサバン群 8.1%、プラセボ群 7.1%）、外科的介入（8.0%、7.6%）、非出血性の有害事象（7.7%、8.3%）、有効性評価項目のイベント発現（6.6%、8.5%）及び出血（3.9%、2.2%）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.5/7）。

ECOD までに治験薬の投与を中止した被験者数及び中止理由を表 2.7.4.1-4 に示す。本評価では、治験薬の投与を一時中断し、ECOD までに再開されなかった被験者については、ECOD までの最後の中断理由を中止理由として集計した。最終投与日が ECOD の 2 日前以降であった場合は中止とみなさなかった。

治験薬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 33.2%（1,080/3,256 例）、プラセボ群で 31.1%（1,011/3,248 例）であった。割合の高かった治験薬の投与中止理由は、同

意撤回（リバーロキサバン群 7.4%、プラセボ群 7.2%）、非出血性の有害事象（6.7%、6.6%）、有効性評価項目のイベント発現（5.1%、5.6%）及び出血（4.1%、1.6%）であった。

治験薬投与の一時中断理由及び中止理由の割合は、いずれも有効性評価項目のイベント発現がリバーロキサバン群と比較してプラセボ群で高く、出血がプラセボ群と比較してリバーロキサバン群で高かった。

表 2.7.4.1-4 ECOD までに治験薬投与を中止した被験者数及び中止理由（試験 17454、全体集団、SAF）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3256 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3248 (100%)	Total N=6504 (100%)
Premature permanent discontinuation of rivaroxaban/rivaroxaban placebo			
No	2176 (66.8%)	2237 (68.9%)	4413 (67.9%)
Rivaroxaban/rivaroxaban placebo stop on or after ECOD – 2 days while alive	2076 (63.8%)	2115 (65.1%)	4191 (64.4%)
Rivaroxaban/rivaroxaban placebo stop within 2 days before the date of death [a]	100 (3.1%)	122 (3.8%)	222 (3.4%)
Yes	1080 (33.2%)	1011 (31.1%)	2091 (32.1%)
Missing	8 (0.2%)	3 (<0.1%)	11 (0.2%)
Subject error	46 (1.4%)	28 (0.9%)	74 (1.1%)
Administrative reasons	74 (2.3%)	67 (2.1%)	141 (2.2%)
Bleeding	133 (4.1%)	53 (1.6%)	186 (2.9%)
Patient's wish	240 (7.4%)	233 (7.2%)	473 (7.3%)
Non bleeding adverse event	218 (6.7%)	213 (6.6%)	431 (6.6%)
Invasive procedure	34 (1.0%)	38 (1.2%)	72 (1.1%)
Efficacy outcome event	166 (5.1%)	183 (5.6%)	349 (5.4%)
DAPT or systemic anticoagulation	69 (2.1%)	86 (2.6%)	155 (2.4%)
Surgical intervention	49 (1.5%)	46 (1.4%)	95 (1.5%)
Hospitalization	1 (<0.1%)	4 (0.1%)	5 (<0.1%)
Physician decision	23 (0.7%)	21 (0.6%)	44 (0.7%)
Other	19 (0.6%)	36 (1.1%)	55 (0.8%)

ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, DAPT = dual anti-platelet therapy, ECOD = efficacy cut-off date, od = once daily, SAF = safety analysis set.

[a] 222 subjects died from randomization until the ECOD. Four additional subjects died after the ECOD, therefore the on-treatment data scope has a total of 226 deaths (102 rivaroxaban + ASA subjects; 124 placebo + ASA subjects; 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.1/26).

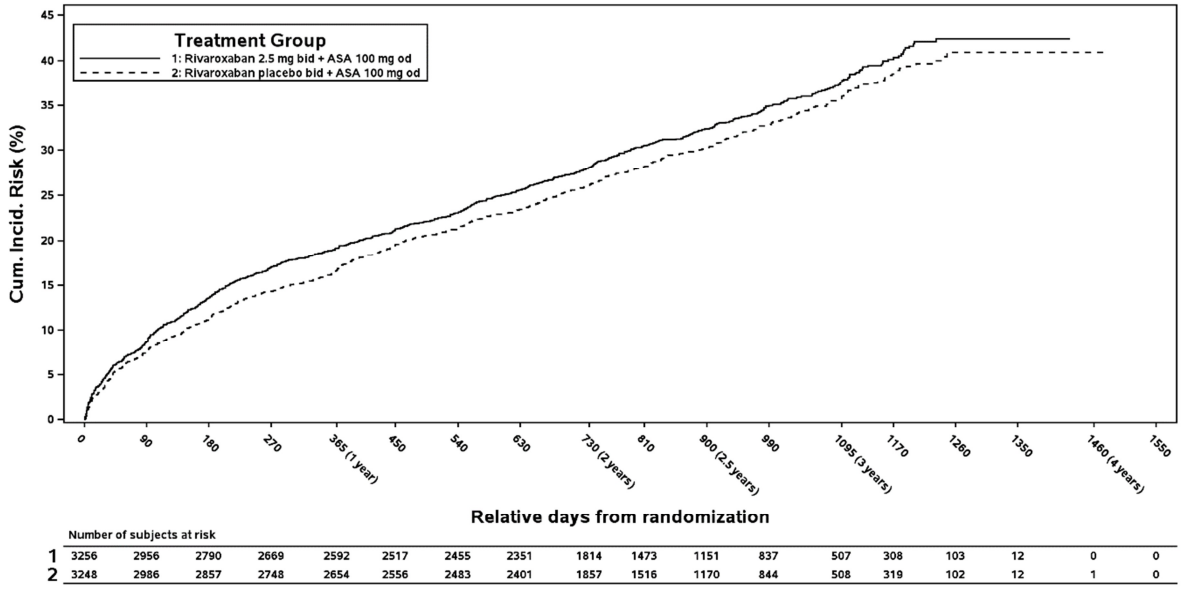
Reason for premature permanent discontinuation defined as reason for a subject's last interruption of rivaroxaban/rivaroxaban placebo prior to the ECOD as reported on the rivaroxaban/rivaroxaban placebo exposure case report form. A subject was not considered to have prematurely discontinued if the last dose date occurred 2 days prior to the ECOD or later.

Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.5/5

ECOD までの期間における治験薬の投与中止に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.1-1 に示す。

治験薬投与中止の累積発現率は、無作為割付けから 1 年後でリバーロキサバン群 19.15%及びプラセボ群 16.68%、2 年後で 28.08%及び 26.06%であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.5/9）。リバーロキサバン群における治験薬投与中止の累積発現率は、プラセボ群と比較してわずかに高く、両投与群共に無作為割付けから 30 日以内の増加が大きかった。

図 2.7.4.1-1 治験薬の投与中止に関する Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、全体集団、SAF）



Number of subjects at risk

1	3256	2956	2790	2669	2592	2517	2455	2351	1814	1473	1151	837	507	308	103	12	0	0
2	3248	2986	2857	2748	2654	2556	2483	2401	1857	1516	1170	844	508	319	102	12	1	0

At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
Efficacy cut-off date = 08SEP2019, * Relative days from randomization, bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid, CI = confidence interval
Subjects that stopped Rivaroxaban/rivaroxaban placebo within 2 days before the date of death are completers up to the efficacy cut-off date.
n = cumulative number of subjects with first event up to the day, inclusive, N = number of subjects at risk at that day.
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).
K-M 95% CIs are calculated using the complementary log-log transformation for estimating the standard error. Differences in K-M 95% CIs are based on the SEs on the untransformed scale.

Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.1.5/1

試験用 ASA を一時中断した被験者の割合は、リバーロキサバン群で 23.6%（770/3,256 例）、プラセボ群で 23.9%（777/3,248 例）であり、中断した件数は 1,115 件及び 1,118 件であった。割合の高かった試験用 ASA の一時中断理由は、外科的介入（リバーロキサバン群 6.2%、プラセボ群 5.6%）、非出血性の有害事象（5.8%、6.1%）、侵襲的処置（4.5%、4.4%）、有効性評価項目のイベント発現（4.1%、5.8%）及び出血（2.7%、1.8%）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.5/8）。

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 28.9%（942/3,256 例）及びプラセボ群で 27.5%（893/3,248 例）であった。割合の高かった試験用 ASA の投与中止理由は、同意撤回（リバーロキサバン群 7.5%、プラセボ群 7.4%）、非出血性の有害事象（両投与群共に 5.4%）、有効性評価項目のイベント発現（4.0%、4.8%）及び出血（2.9%、1.3%）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.5/6）。

試験用 ASA を一時中断又は中止した被験者の割合は各投与群でおおむね同程度であった。試験用 ASA の一時中断理由及び中止理由の割合は、治験薬の投与中断及び中止と同様に、いずれも有効性評価項目のイベント発現がリバーロキサバン群と比較してプラセボ群で高く、出血がプラセボ群と比較してリバーロキサバン群で高かった。

試験用 ASA の投与中止の累積発現率（事後解析）に関する Kaplan-Meier 曲線については 5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Figure 14.3.5.4.1/3 を参照のこと。

2.7.4.1.2.4 生存確認の評価

生存状況に関する情報は、定期又は予定外の来院時及び追跡調査時に被験者又は第三者に生存確認を行うことにより収集した。

ITT における ECOD までの生存確認の評価について表 2.7.4.1-5 に示す。

無作為割付けから ECOD までに、死亡又は最後に生存確認を行った日までの期間の平均値は、リバーロキサバン群で 896.4 日（中央値 902.0 日）、プラセボ群で 899.9 日（中央値 903.0 日）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.1/12）。

ECOD までに、リバーロキサバン群で 99.7%（3,275/3,286 例）、プラセボ群で 99.5%（3,263/3,278 例）の生存確認及び臨床評価が行われた〔ECOD までに死亡した 9.8%（321 例）及び 9.1%（297 例）を含む〕。生存状況が不明であった被験者は 26 例（同意撤回が 20 例、追跡不能が 6 例）であった。

表 2.7.4.1-5 ECOD までの生存確認評価（試験 17454、全体集団、ITT）

Categories	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3286 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3278 (100%)
Vital status known as of ECOD	**3275 (99.7%)**	**3263 (99.5%)**
Alive	**2954 (89.9%)**	**2966 (90.5%)**
Visit or contact with subject	2856 (86.9%)	2864 (87.4%)
Contact with third person or other non-public source	71 (2.2%)	83 (2.5%)
Public sources only	27 (0.8%)	19 (0.6%)
Dead	**321 (9.8%)**	**297 (9.1%)**
From health care provider, medical records, contact with family/relatives or other non-public source	302 (9.2%)	274 (8.4%)
Public sources only	19 (0.6%)	23 (0.7%)
Vital status unknown as of ECOD	**11 (0.3%)**	**15 (0.5%)**
Consent withdrawn with objection to further data collection	8 (0.2%)	12 (0.4%)
Lost to follow up	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)

ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, ECOD = efficacy cut-off date, ITT = intention-to-treat, od = once daily.
Public sources only applies to subjects who expressed objection to further data collection after withdrawal of informed consent.
Lost to follow-up refers to subjects with vital status unknown as of ECOD who did not withdrew consent with objection to further data collection.
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.1/10

2.7.4.1.2.5 日本人集団の曝露状況

全体集団及び日本人集団における曝露状況の比較については 2.5.4.4.4.2.5 及び 2.5.5.2.1 に示す。

2.7.4.1.2.5.1 被験者の内訳

471 例の日本人被験者が組入れられた。そのうち無作為割付けされなかった被験者は 2.5%（12 例）であり、その理由のほとんどは選択基準に合致しなかったことであった〔1.7%（8 例）〕。無作為割付けされた被験者（ITT）は 459 例（リバーロキサバン群 230 例、プラセボ群 229 例）であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.1/1、14.1.1/8）。

無作為割付けされた被験者のうち、リバーロキサバン群の 1 例を除く 458 例（両投与群共に 229 例）が治験薬の投与を受けた（SAF）。ECOD 前に治験薬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%（71 例）、プラセボ群で 28.8%（66 例）であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.1/10、14.1.5/5）。

SAF を対象とした IxRS による無作為割付け時の層別因子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別の被験者の割合は、外科的血行再建術が 19.4%（89/458 例）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありが 47.8%（219 例）、及び血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしが 32.8%（150 例）であった。また、実際の血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の被験者の割合は、外科的血行再建術が 18.8%（86 例）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありが 47.4%（217 例）、及び血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしが 33.4%（153 例）であった（表 2.7.4.1-14）。

2.7.4.1.2.5.2 治験薬投与期間

日本人集団における治験薬の投与期間を表 2.7.4.1-6 に示す。

治験薬の平均投与期間は、リバーロキサバン群で 748.5 日（中央値 764.0 日）、プラセボ群で 771.8 日（中央値 796.0 日）であり、被験者の 57.6%及び 60.3%が 24 ヵ月を超えて治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を中断した期間を除外した場合の平均投与期間は、736.0 日（中央値 752.0 日）及び 760.2 日（中央値 786.0 日）であった。

実際の血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の部分集団における治験薬の平均投与期間は、外科的血行再建術の部分集団でリバーロキサバン群 760.1 日（中央値 775.0 日）及びプラセボ群 805.7 日（中央値 835.0 日）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの部分集団で 743.9 日（中央値 759.5 日）及び 756.6 日（中央値 783.0 日）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの部分集団で 748.5 日（中央値 792.0 日）及び 776.1 日（中央値 782.0 日）であり、外科的血行再建術の部分集団においてリバーロキサバン群と比較してプラセボ群で投与期間が長い傾向がみられた。いずれの部分集団においても、被験者の半数以上が 24 ヵ月を超えて治験薬の投与を受けた。治験薬を中断した期間を除外した場合の血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の部分集団による平均投与期間は、治験薬を中断した期間を除外しなかった結果とおおむね一貫していた（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.5/2）。

試験用 ASA の平均投与期間は、リバーロキサバン群で 778.6 日（中央値 784.0 日）、プラセボ群で 794.5 日（中央値 806.0 日）であり、被験者の 61.1%及び 63.3%が 24 ヵ月を超えて試験用 ASA の投与を受けた。試験用 ASA を中断した期間を除外した場合の平均投与期間は、リバーロキサバン群で 763.6 日（中央値 773.0 日）、プラセボ群で 786.4 日（中央値 801.0 日）であった。

実際の血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の部分集団における試験用 ASA の平均投与期間は、外科的血行再建術の部分集団でリバーロキサバン群 780.0 日（中央値 779.0 日）及びプラセボ群 876.1 日（中央値 891.0 日）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの部分集団で 778.8 日（中央値 774.0 日）及び 756.5 日（中央値 777.0 日）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの部分集団で 778.3 日（中央値 796.0 日）及び 806.0 日（中央値 806.0 日）であり、治験薬の投与期間と同様に、外科的血行再建術の部分集団においてリバーロキサバン群と比較してプラセボ群で投与期間が長い傾向がみられた。いずれの部分集団においても、被験者の半数以上が 24 ヵ月を超えて試験用 ASA の投与を受けた。試験用 ASA を中断した期間を除外した場合の平均投与期間は、試験用 ASA を中断した期間を除外しなかった結果とおおむね一貫していた（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.5/4）。

外科的血行再建術の部分集団において、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群における治験薬投与期間の中央値が約 60 日短かったが、全体的に、治験薬及び試験用 ASA の投与期間は、

日本人集団全体及び血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の部分集団のいずれも、リバーロキサバン群及びプラセボ群でおおむね同様であった。

表 2.7.4.1-6 治験薬の投与期間（試験 17454、日本人集団、SAF）

		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)
Total rivaroxaban/rivaroxaban placebo treatment duration (months)			
	≤ 3	18 (7.9%)	6 (2.6%)
	> 3 - ≤ 6	7 (3.1%)	10 (4.4%)
	> 6 - ≤ 9	6 (2.6%)	10 (4.4%)
	> 9 - ≤ 12	5 (2.2%)	3 (1.3%)
	> 12 - ≤ 18	14 (6.1%)	16 (7.0%)
	> 18 - ≤ 24	47 (20.5%)	46 (20.1%)
	> 24	132 (57.6%)	138 (60.3%)
Total rivaroxaban/rivaroxaban placebo treatment duration (days)			
	n	229	229
	Mean	748.5	771.8
	SD	351.8	320.2
	Min	3	6
	Median	764.0	796.0
	Max	1424	1435
Time on rivaroxaban/rivaroxaban placebo (excluding days off study drug, days)			
	n	229	229
	Mean	736.0	760.2
	SD	347.7	317.6
	Min	3	6
	Median	752.0	786.0
	Max	1424	1435
Total study ASA treatment duration (months)			
	≤ 3	15 (6.6%)	7 (3.1%)
	> 3 - ≤ 6	7 (3.1%)	7 (3.1%)
	> 6 - ≤ 9	3 (1.3%)	8 (3.5%)
	> 9 - ≤ 12	4 (1.7%)	5 (2.2%)
	> 12 - ≤ 18	11 (4.8%)	12 (5.2%)
	> 18 - ≤ 24	49 (21.4%)	45 (19.7%)
	> 24	140 (61.1%)	145 (63.3%)
Total study ASA treatment duration (days)			
	n	229	229
	Mean	778.6	794.5
	SD	337.9	317.7
	Min	3	5
	Median	784.0	806.0
	Max	1423	1434
Time on study ASA (excluding days off study ASA, days)			
	n	229	229
	Mean	763.6	786.4
	SD	333.4	316.0
	Min	3	5
	Median	773.0	801.0
	Max	1423	1434

ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, Max = maximum, Min = minimum, od = once daily, SAF = safety analysis set, SD = standard deviation
Treatment duration = date of last study drug or study ASA - date of first study drug or study ASA + 1day
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.5/1, 14.1.5/3

2.7.4.1.2.5.3 治験薬投与の中断又は中止

日本人集団において、ECOD までに治験薬の投与を一時中断した被験者の割合は、リバーロキサバン群で 35.4%（81/229 例）、プラセボ群で 36.2%（83/229 例）であり、中断した件数は 121 件及び 124 件であった。割合の高かった治験薬の一時中断理由は、侵襲的処置（リバーロキサバン群 15.3%、プラセボ群 10.9%）、非出血性の有害事象（10.0%、11.4%）、外科的介入（7.9%、6.1%）、出血（6.1%、5.7%）及び有効性評価項目のイベント発現（2.6%、3.1%）であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.5/7）。

日本人集団における ECOD までに治験薬の投与を中止した被験者数及び中止理由を表 2.7.4.1-7 に示す。

治験薬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%（71/229 例）、プラセボ群で 28.8%（66/229 例）であった。割合の高かった治験薬の投与中止理由は、非出血性の有害事象（リバーロキサバン群 12.7%、プラセボ群 10.5%）、出血（4.4%、2.6%）、有効性評価項目のイベント発現（3.9%、1.3%）、同意撤回（3.1%、3.9%）及び抗血小板剤の 2 剤併用又は抗凝固薬の使用（3.1%、3.1%）であった。

日本人集団における治験薬投与の一時中断理由の割合は、有効性評価項目のイベント発現がリバーロキサバン群と比較してプラセボ群で高く、出血がプラセボ群と比較してリバーロキサバン群で高かった。一方、治験薬投与中止理由の割合は、有効性評価項目のイベント発現及び出血がいずれもプラセボ群と比較してリバーロキサバン群で高かった。

表 2.7.4.1-7 ECOD までに治験薬投与を中止した被験者数及び中止理由（試験 17454、日本人集団、SAF）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)	Total N=458 (100%)
Premature permanent discontinuation of rivaroxaban/rivaroxaban placebo			
No	158 (69.0%)	163 (71.2%)	321 (70.1%)
Rivaroxaban/rivaroxaban placebo stop on or after ECOD – 2 days while alive	155 (67.7%)	158 (69.0%)	313 (68.3%)
Rivaroxaban/rivaroxaban placebo stop within 2 days before the date of death	3 (1.3%)	5 (2.2%)	8 (1.7%)
Yes	71 (31.0%)	66 (28.8%)	137 (29.9%)
Missing	0	0	0
Subject error	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
Administrative reasons	1 (0.4%)	4 (1.7%)	5 (1.1%)
Bleeding	10 (4.4%)	6 (2.6%)	16 (3.5%)
Patient's wish	7 (3.1%)	9 (3.9%)	16 (3.5%)
Non bleeding adverse event	29 (12.7%)	24 (10.5%)	53 (11.6%)
Invasive procedure	1 (0.4%)	3 (1.3%)	4 (0.9%)
Efficacy outcome event	9 (3.9%)	3 (1.3%)	12 (2.6%)
DAPT or systemic anticoagulation	7 (3.1%)	7 (3.1%)	14 (3.1%)
Surgical intervention	3 (1.3%)	1 (0.4%)	4 (0.9%)
Hospitalization	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Physician decision	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
Other	3 (1.3%)	5 (2.2%)	8 (1.7%)

ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, DAPT = dual anti-platelet therapy, ECOD = efficacy cut-off date, od = once daily, SAF = safety analysis set.

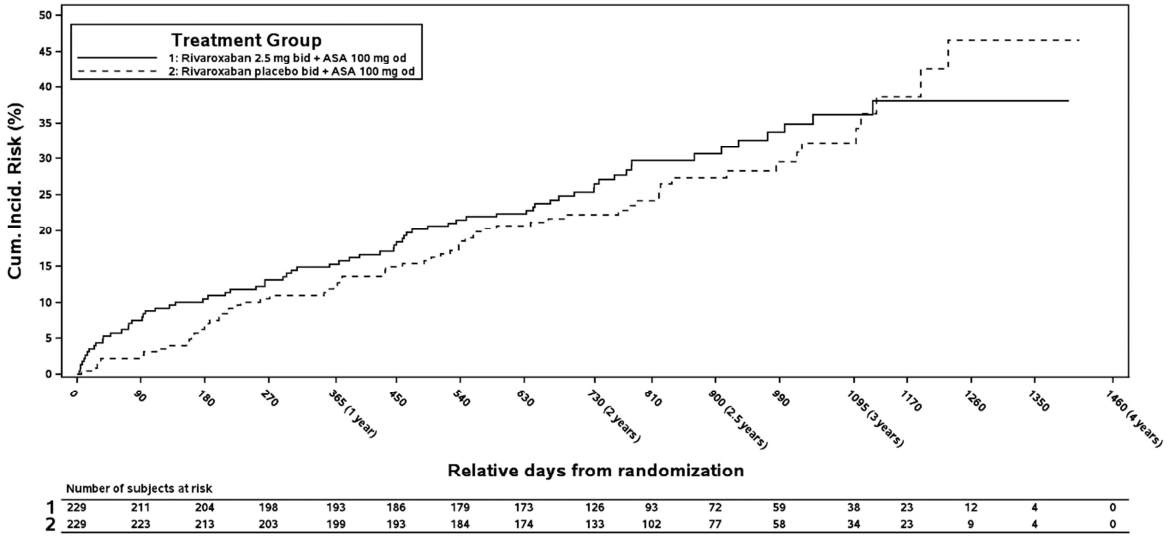
Reason for premature permanent discontinuation defined as reason for a subject's last interruption of rivaroxaban/rivaroxaban placebo prior to the ECOD as reported on the rivaroxaban/rivaroxaban placebo exposure case report form. A subject was not considered to have prematurely discontinued if the last dose date occurred 2 days prior to the ECOD or later.

Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.5/5

日本人集団における ECOD までの期間の治験薬の投与中止に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.1-2 に示す。

治験薬投与中止の累積発現率は、無作為割付けから 1 年後でリバーロキサバン群 15.34%及びプラセボ群 12.30 %、2 年後で 26.50 %及び 22.21 %であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.5/9）。

図 2.7.4.1-2　ECOD までの期間における治験薬の投与中止に関する Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、日本人集団、SAF）



At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
Efficacy cut-off date = 08SEP2019, * Relative days from randomization, bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid, CI = confidence interval
Subjects that stopped Rivaroxaban/rivaroxaban placebo within 2 days before the date of death are completers up to the efficacy cut-off date.
n = cumulative number of subjects with first event up to the day, inclusive, N = number of subjects at risk at that day.
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).
K-M 95% CIs are calculated using the complementary log-log transformation for estimating the standard error. Differences in K-M 95% CIs are based on the SEs on the untransformed scale.

Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Figure 14.1.5/1

試験用 ASA を一時中断した被験者の割合は、リバーロキサバン群で 34.5%（79/229 例）、プラセボ群で 31.9%（73/229 例）であり、中断した件数は 109 件及び 103 件であった。割合の高かった試験用 ASA の一時中断理由は、侵襲的処置（リバーロキサバン群 11.4%、プラセボ群 9.6%）、非出血性の有害事象（10.0%、10.5%）、外科的介入（7.4%、6.6%）、出血（5.2%、4.8%）及び有効性評価項目のイベント発現（3.5%、1.7%）であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.5/8）。

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%（58/229 例）、プラセボ群で 24.9%（57/229 例）であった。割合の高かった試験用 ASA の投与中止理由は、非出血性の有害事象（リバーロキサバン群 11.4%、プラセボ群 7.4%）、出血（3.9%、2.6%）、同意撤回（3.5%、4.8%）、有効性評価項目のイベント発現（2.2%、1.3%）であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.5/6）。

試験用 ASA の一時中断理由及び中止理由は、有効性評価項目のイベント発現及び出血がいずれもプラセボ群と比較してリバーロキサバン群で高かった。

2.7.4.1.2.5.4 生存確認の評価

日本人集団（ITT）における、ECODまでの生存確認の評価について表 2.7.4.1-8に示す。

無作為割付けから ECOD までにおける、死亡又は最後に生存確認を行った日までの期間の平均値は、リバーロキサバン群で 890.6 日（中央値 863.0 日）、プラセボ群で 873.8 日（中央値 843.0 日）であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.1/12）。

ECOD までに、リバーロキサバン群で 99.1%（228/229 例）、プラセボ群で 98.7%（226/229 例）の生存確認及び臨床評価が行われた〔ECOD までに死亡した 6.1%（14 例）及び 9.6%（22 例）を含む〕。生存状況が不明であった被験者は5例であり、理由はすべて同意撤回であった。

表 2.7.4.1-8 ECODまでの生存確認評価（試験17454、日本人集団、ITT）

Categories	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=230 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)
Vital status known as of ECOD	228 (99.1%)	226 (98.7%)
Alive	214 (93.0%)	204 (89.1%)
Visit or contact with subject	213 (92.6%)	198 (86.5%)
Contact with third person or other non-public source	1 (0.4%)	5 (2.2%)
Public sources only	0	1 (0.4%)
Dead	14 (6.1%)	22 (9.6%)
From health care provider, medical records, contact with family/relatives or other non-public source	13 (5.7%)	18 (7.9%)
Public sources only	1 (0.4%)	4 (1.7%)
Vital status unknown as of ECOD	2 (0.9%)	3 (1.3%)
Consent withdrawn with objection to further data collection	2 (0.9%)	3 (1.3%)
Lost to follow up	0	0

ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, ECOD = efficacy cut-off date, ITT = intention-to-treat, od = once daily.
Public sources only applies to subjects who expressed objection to further data collection after withdrawal of informed consent.
Lost to follow-up refers to subjects with vital status unknown as of ECOD who did not withdrew consent with objection to further data collection.
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.1/10

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

本項では、試験 17454 における人口統計学的及びベースライン特性について記述する。全体集団の人口統計学的及びベースライン特性については 2.7.4.1.3.1～2.7.4.1.3.3 に、日本人集団の人口統計学的及びベースライン特性については 2.7.4.1.3.4 に示す。

2.7.4.1.3.1 人口統計学的及びベースライン特性

全体集団（SAF）における人口統計学的特性を表 2.7.4.1-9 に、ベースライン特性を表 2.7.4.1-10 に示す。

人口統計学的特性及びベースライン特性に、投与群間で不均衡はみられなかった。SAF の 6,504 例のうち、被験者の 74.1%は男性であり、白人が 80.8%、アジア人が 14.8%であった。平均年齢は 67.0 歳であり、75 歳以上の被験者は 20.2%であった。体重が 60kg 超の被験者は 82.6%であった。地域は、被験者の過半数が欧州であった（東ヨーロッパ 39.9%、西ヨーロッパ 27.5%）。ベースライン時の eGFR の平均値は 78.463mL/min/1.73m^2 であり、被験者の 76.2%が 60mL/min/1.73m^2 以上であった。被験者の 34.7%が喫煙者であり、高血圧が 81.4%、高脂血症が 60.0%であった。

表 2.7.4.1-9 人口統計学的特性（試験 17454、全体集団、SAF）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3256 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3248 (100%)	Total N=6504 (100%)
Sex			
Male	2417 (74.2%)	2400 (73.9%)	4817 (74.1%)
Female	839 (25.8%)	848 (26.1%)	1687 (25.9%)
Race			
White	2626 (80.7%)	2630 (81.0%)	5256 (80.8%)
Black or African American	82 (2.5%)	71 (2.2%)	153 (2.4%)
Asian	480 (14.7%)	480 (14.8%)	960 (14.8%)
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	66 (2.0%)	60 (1.8%)	126 (1.9%)
Multiple	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Geographic region, n (%)			
North America	339 (10.4%)	343 (10.6%)	682 (10.5%)
Western Europe	898 (27.6%)	891 (27.4%)	1789 (27.5%)
Eastern Europe	1299 (39.9%)	1297 (39.9%)	2596 (39.9%)
Asia Pacific	477 (14.6%)	478 (14.7%)	955 (14.7%)
South America	243 (7.5%)	239 (7.4%)	482 (7.4%)
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	1343 (41.2%)	1266 (39.0%)	2609 (40.1%)
65 to <75 years	1252 (38.5%)	1332 (41.0%)	2584 (39.7%)
≥ 75 years	661 (20.3%)	650 (20.0%)	1311 (20.2%)
Weight (kg)			
Missing	33 (1.0%)	29 (0.9%)	62 (1.0%)
≤60	529 (16.2%)	538 (16.6%)	1067 (16.4%)
>60	2694 (82.7%)	2681 (82.5%)	5375 (82.6%)

ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, SAF = safety analysis set, od = once daily, SD = standard deviation
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.2/4

表 2.7.4.1-10 ベースライン特性（試験 17454、全体集団、SAF）

		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3256 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3248 (100%)	Total N=6504 (100%)
Days from qualifying revascularization procedure to randomization, actual				
n		3256	3248	6504
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)		1590 (48.8%)	1536 (47.3%)	3126 (48.1%)
≥ Median (days)		1666 (51.2%)	1712 (52.7%)	3378 (51.9%)
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		3132	3131	6263
missing		124 (3.8%)	117 (3.6%)	241 (3.7%)
Mean (SD)		78.696 (25.755)	78.230 (23.436)	78.463 (24.622)
Median		77.460	77.930	77.700
eGFR category				
<60 ml/min/1.73m^2		649 (19.9%)	657 (20.2%)	1306 (20.1%)
≥60 ml/min/1.73m^2		2483 (76.3%)	2474 (76.2%)	4957 (76.2%)
eGFR category				
<15 ml/min/1.73m^2		1 (<0.1%)	0	1 (<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		635 (19.5%)	629 (19.4%)	1264 (19.4%)
≥60 ml/min/1.73m^2		2483 (76.3%)	2474 (76.2%)	4957 (76.2%)
eGFR category				
<30 ml/min/1.73m^2		14 (0.4%)	28 (0.9%)	42 (0.6%)
30 to 50 ml/min/1.73m^2		337 (10.4%)	303 (9.3%)	640 (9.8%)
>50 to 80 ml/min/1.73m^2		1355 (41.6%)	1360 (41.9%)	2715 (41.7%)
>80 ml/min/1.73m^2		1426 (43.8%)	1440 (44.3%)	2866 (44.1%)
Type of procedure and clopidogrel use per IxRS				
Surgical		1121 (34.4%)	1136 (35.0%)	2257 (34.7%)
Endovascular with clopidogrel		1530 (47.0%)	1521 (46.8%)	3051 (46.9%)
Endovascular without clopidogrel		605 (18.6%)	591 (18.2%)	1196 (18.4%)
Actual type of qualifying procedure and clopidogrel use at randomization, detailed[a]				
Surgical		1072 (32.9%)	1099 (33.8%)	2171 (33.4%)
Endovascular incl. hybrid with clopidogrel		1495 (45.9%)	1481 (45.6%)	2976 (45.8%)
Endovascular incl. hybrid without clopidogrel		685 (21.0%)	663 (20.4%)	1348 (20.7%)
Endovascular incl. hybrid with unknown clopidogrel use		4 (0.1%)	5 (0.2%)	9 (0.1%)
Fragile subjects (age >75 years or weight ≤50 kg or baseline eGFR <50 mL/min/1.73m^2)		822 (25.2%)	826 (25.4%)	1648 (25.3%)
Smoking status:	Missing	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	Never	653 (20.1%)	686 (21.1%)	1339 (20.6%)
	Former	1466 (45.0%)	1440 (44.3%)	2906 (44.7%)
	Current	1136 (34.9%)	1122 (34.5%)	2258 (34.7%)

		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3256 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3248 (100%)	Total N=6504 (100%)
Baseline low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)				
n		771	740	1511
Mean (SD)		102.010 (41.164)	101.752 (41.597)	101.883 (41.363)
Median		98.000	95.515	96.288
Min - Max		16.00 - 326.76	8.00 - 303.17	8.00 - 326.76
Prior coronary artery disease		1041 (32.0%)	1006 (31.0%)	2047 (31.5%)
Atrial flutter disease history		15 (0.5%)	10 (0.3%)	25 (0.4%)
Atrial fibrillation disease history		91 (2.8%)	87 (2.7%)	178 (2.7%)
Prior MI		360 (11.1%)	345 (10.6%)	705 (10.8%)
Carotid artery disease		277 (8.5%)	287 (8.8%)	564 (8.7%)
Critical limb ischemia		987 (30.3%)	962 (29.6%)	1949 (30.0%)
Intermittent claudication present within past 12 months		3094 (95.0%)	3096 (95.3%)	6190 (95.2%)
History of heart failure		267 (8.2%)	272 (8.4%)	539 (8.3%)
Diabetes mellitus		1298 (39.9%)	1305 (40.2%)	2603 (40.0%)
Hypertension		2657 (81.6%)	2638 (81.2%)	5295 (81.4%)
Hyperlipidemia		1950 (59.9%)	1953 (60.1%)	3903 (60.0%)
Prior history of limb revascularization		1172 (36.0%)	1144 (35.2%)	2316 (35.6%)
Statin use during study		2601 (79.9%)	2636 (81.2%)	5237 (80.5%)
Baseline ABI (at 1 month)	missing	256 (7.9%)	236 (7.3%)	492 (7.6%)
	≤ 0.8	794 (24.4%)	751 (23.1%)	1545 (23.8%)
	> 0.8	2206 (67.8%)	2261 (69.6%)	4467 (68.7%)
Baseline TBI (at 1 month) [b]	missing	3191 (98.0%)	3185 (98.1%)	6376 (98.0%)
	≤ 0.6	34 (1.0%)	37 (1.1%)	71 (1.1%)
	> 0.6	31 (1.0%)	26 (0.8%)	57 (0.9%)
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 [b, 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

ABI = ankle-brachial index, ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, eGFR = estimated glomerular filtration rate, IxRS = interactive web/voice response system, MI = myocardial infarction, od = once daily, SAF = safety analysis set, SD = standard deviation, TBI = toe brachial index

a A hybrid procedure refers to procedures involving aspects of both endovascular and surgical revascularizations.

b TBI was not a required assessment.

c data from ITT analysis set (Post-hoc Table 14.3.5.1.1/1)

Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.2/4, Post-hoc Table 14.3.5.1.1/1

ITT の 62.3%（4,091/6,564 例）が血管内血行再建術を受けていた（ハイブリッド血行再建術を除く）。ハイブリッド血行再建術を含めた 4,380 例のうち、割合の高かった血管内血行再建術は、バルーン血管形成術が 62.2%、ベアメタルステントによる血管形成術が 36.9%、薬剤溶出性バルーン血管形成術が 25.6%であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.2/5、14.1.2/6）。

治験薬の無作為割付けは IxRS により行われ、3 つの層（外科的血行再建術、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし）のうちいずれか一つが層別因子として選択された。実際の血行再建術とは異なる層に無作為割付けされた被験

者も認められたが、いずれの層においても、IxRS による割付けと実際の血行再建術は 90%以上が一致していた（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.5/12）。

血行再建術後に合併症を発症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）。

本試験は、中等度から重度の症候性下肢アテローム硬化性 PAD 患者を対象とした。ITT における血行再建術施行前の Rutherford 分類（客観的評価方法を改変した基準）による PAD の重症度において、重度の跛行は 51.6%、軽度から中程度の跛行は 22.5%に報告された（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.2/9）。

血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の部分集団における PAD の重症度については、IxRS 及び実際の血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別のいずれの部分集団においても、全体的に各部分集団でおおむね同様であったが、血管内血行再建術の部分集団では、クロピドグレルの使用あり又はなしの部分集団共に、外科的血行再建術の部分集団と比較して PAD の重症度が低い被験者（カテゴリー2）の割合が高く、虚血性安静時疼痛を有する被験者（カテゴリー4）の割合が低かった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.2/10、14.1.2/11）。

人口統計学的特性及びベースライン特性における事後解析について、血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の結果は 5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.1.2/1～14.3.5.1.2/4 及び Figure 14.3.5.1.2/1、無作為割付け時のクロピドグレルの使用の有無別の結果は Post-hoc Table 14.3.5.1.3/1～14.3.5.1.3/9、CAD の既往の有無別の結果は Post-hoc Table 14.3.5.1.6/1～14.3.5.1.6/9、糖尿病の有無別の結果は Post-hoc Table 14.3.5.1.7/1～14.3.5.1.7/9、南米及び南米以外の地域の結果は Post-hoc Table 14.3.5.1.8/1～14.3.5.1.8/9 を参照のこと。

治験薬の投与を中止した被験者における人口統計学的特性及びベースライン特性の事後解析については 2.7.4.5.1.4 で後述する。

2.7.4.1.3.2　病歴及び手術歴

病歴及び手術歴については 2.7.3.2.4 に詳述した。

全体集団（ITT）における被験者の病歴に、全体的に投与群間で不均衡はみられなかった。ITT において、過去 12 ヵ月以内に跛行が報告された被験者は 95.1%であった。本試験組入れの根拠とする血行再建術より前の末梢経皮的血管形成術歴は 29.1%、重症肢虚血は 30.0%、CAD は 31.5%、糖尿病は 40.1%に報告された（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.3/1）。

ペースメーカーの使用（リバーロキサバン群 1.2%、プラセボ群 1.8%）及び除細動器の使用（0.5%、0.9%）の割合は、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群でわずかに低かった。

CAD（リバーロキサバン群 32.0%、プラセボ群 31.0%）、狭心症（11.3%、10.6%）、経皮的冠動脈インターベンション（13.5%、12.5%）及び CABG（8.8%、7.5%）の既往歴、並びに早発性心筋梗塞の家族歴（8.1%、7.3%）についても、投与群間でわずかな差がみられた。

IxRS 及び実際の血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の病歴及び手術歴については 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.3/2 及び 14.1.3/3 を参照のこと。

病歴及び手術歴の事後解析について、無作為割付け時のクロピドグレルの使用の有無別の結果は 5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.2.2/1～14.3.5.2.2/6、CAD の既往の有無別の結果は Post-hoc Table 14.3.5.2.5/1～14.3.5.2.5/6、糖尿病の有無別の結果は Post-hoc Table

14.3.5.2.6/1～14.3.5.2.6/6、南米及び南米以外の地域の結果は Post-hoc Table 14.3.5.2.7/1～14.3.5.2.7/6 を参照のこと。

2.7.4.1.3.3 前治療薬及び併用薬

2.7.4.1.3.3.1 前治療薬

全体集団（SAF）において、治験薬の投与開始前に抗血小板薬及び抗凝固薬を投与されていた被験者の割合は 94.7%であった。割合の高かった前治療薬は、抗血小板薬（ASA、クロピドグレルを含む）が 85.3%、抗血栓薬が 34.0%、未分画ヘパリンが 23.7%、低分子量ヘパリン及びヘパリン類似物質が 11.5%であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.4/7）。

2.7.4.1.3.3.2 血行再建術に関連するクロピドグレルの使用状況

全体集団（ITT）における実際の試験組入れの根拠とした血行再建術に関連するクロピドグレルの使用状況を表 2.7.4.1-11 に示す。

クロピドグレルの使用状況は、無作為割付け時における実際の外科的血行再建術、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの各部分集団において、リバーロキサバン群及びプラセボ群で同様であった。血行再建術後のクロピドグレルの使用期間はほとんどの被験者が 60 日以下であった。

ITT 及び SAF のクロピドグレルの使用状況の詳細は 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.4/1～14.1.4/5 を参照のこと。

表 2.7.4.1-11 クロピドグレルの使用状況（試験 17454、実際の血行再建術のタイプと無作為割付け時のクロピドグレルの使用の有無別、全体集団、ITT）

	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=1084 (100%)	N=1505 (100%)	N=693 (100%)	N=1101 (100%)	N=1499 (100%)	N=673 (100%)
Clopidogrel use related to index revascularization						
yes	164 (15.1%)	1460 (97.0%)	102 (14.7%)	168 (15.3%)	1465 (97.7%)	117 (17.4%)
no	919 (84.8%)	45 (3.0%)	591 (85.3%)	930 (84.5%)	34 (2.3%)	556 (82.6%)
unknown	1 (<0.1%)	0	0	3 (0.3%)	0	0
Maintenance dose:						
75 mg	127 (11.7%)	1431 (95.1%)	74 (10.7%)	129 (11.7%)	1438 (95.9%)	75 (11.1%)
150 mg	0	5 (0.3%)	0	0	7 (0.5%)	0
300 mg	0	7 (0.5%)	1 (0.1%)	1 (<0.1%)	5 (0.3%)	1 (0.1%)
Clopidogrel use continued after randomization*						
yes	153 (14.1%)	1505 (100.0%)	0	156 (14.2%)	1499 (100.0%)	0
Duration of clopidogrel use after qualifying revascularization procedure (days)**						
Not continued	5 (0.5%)	23 (1.5%)	0	2 (0.2%)	41 (2.7%)	0
≤30	104 (9.6%)	567 (37.7%)	102 (14.7%)	108 (9.8%)	522 (34.8%)	117 (17.4%)
>30-60	44 (4.1%)	576 (38.3%)	0	50 (4.5%)	611 (40.8%)	0
>60-90	2 (0.2%)	133 (8.8%)	0	4 (0.4%)	129 (8.6%)	0
>90-180	5 (0.5%)	104 (6.9%)	0	3 (0.3%)	98 (6.5%)	0
>180	4 (0.4%)	57 (3.8%)	0	1 (<0.1%)	64 (4.3%)	0
Clopidogrel use after qualifying revascularization procedure without drug-coated device						
Not continued	0	13 (0.9%)	0	0	33 (2.2%)	0
≤30 days	0	475 (31.6%)	87 (12.6%)	0	444 (29.6%)	98 (14.6%)
>30-60 days	0	450 (29.9%)	0	0	492 (32.8%)	0
>60 days	0	222 (14.8%)	0	0	213 (14.2%)	0

	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=1084 (100%)	N=1505 (100%)	N=693 (100%)	N=1101 (100%)	N=1499 (100%)	N=673 (100%)
Clopidogrel use after qualifying revascularization procedure with drug-coated device						
Not continued	0	11 (0.7%)	0	0	20 (1.3%)	0
≤30 days	0	157 (10.4%)	19 (2.7%)	0	148 (9.9%)	29 (4.3%)
>30-60 days	0	239 (15.9%)	0	0	251 (16.7%)	0
>60 days	0	144 (9.6%)	0	0	147 (9.8%)	0

ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, Endovascular with clopidogrel = endovascular including hybrid with clopidogrel, Endovascular without clopidogrel = endovascular including hybrid without clopidogrel, 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 index revascularization 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 14.1.4/3

2.7.4.1.3.3.3 併用薬

全体集団（ITT）における無作為割付けから ECOD までにいずれかの群で 1%以上に報告された抗血栓薬（試験用 ASA を除く）を表 2.7.4.1-12 に示す。

全体集団（ITT）において、ECOD までに試験用 ASA 以外の抗血小板薬又は抗凝固薬を少なくとも 1 回使用した被験者の割合は、リバーロキサバン群で 68.0%、プラセボ群で 69.1%であった。クロピドグレル（本試験組入れの根拠とした血行再建術での使用に限定しない）の使用が両投与群共に約 62%であり、試験用 ASA 以外の ASA の使用がリバーロキサバン群で 14.7%、プラセボ群で 13.4%であった。

SAF の治験薬投与期間及び治験薬投与中止後の期間における試験用 ASA 以外の抗血小板薬又は抗凝固薬の使用状況については 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.4/8 及び 14.1.4/9 を参照のこと。治験薬（リバーロキサバン又はプラセボ）又は試験用 ASA の投与を中止した被験者において、その他の抗血栓療法を開始した被験者の割合は 50%未満（リバーロキサバン群 46.2%、プラセボ群 47.6%）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.3.1/7）。

表 2.7.4.1-12 無作為割付けから ECOD までにいずれかの群で 1%以上に報告された抗血栓薬（試験用 ASA を除く）（試験 17454、全体集団、ITT）

WHO Standardized Drug (sub)group Generic name of the active ingredient(s)	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3286 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3278 (100%)
Any antithrombotic or heparin	2236 (68.0%)	2265 (69.1%)
Direct factor Xa inhibitors	121 (3.7%)	137 (4.2%)
Apixaban	41 (1.2%)	41 (1.3%)
Rivaroxaban	78 (2.4%)	95 (2.9%)
LMWH and heparinoids	387 (11.8%)	416 (12.7%)
Dalteparin sodium	23 (0.7%)	33 (1.0%)
Enoxaparin	49 (1.5%)	46 (1.4%)
Enoxaparin sodium	171 (5.2%)	178 (5.4%)
Nadroparin calcium	89 (2.7%)	124 (3.8%)
Other heparins	360 (11.0%)	363 (11.1%)
Heparin	236 (7.2%)	246 (7.5%)
Heparin sodium	122 (3.7%)	124 (3.8%)
Platelet aggregation inhibitors, excluding heparin	2075 (63.1%)	2070 (63.1%)
Acetylsalicylic acid	482 (14.7%)	438 (13.4%)
Alprostadil	31 (0.9%)	38 (1.2%)
Beraprost sodium	50 (1.5%)	60 (1.8%)
Cilostazol	99 (3.0%)	112 (3.4%)
Clopidogrel	1794 (54.6%)	1768 (53.9%)
Clopidogrel bisulfate	245 (7.5%)	280 (8.5%)
Ticagrelor	39 (1.2%)	39 (1.2%)
Thrombolytic drugs	54 (1.6%)	79 (2.4%)
Alteplase	35 (1.1%)	47 (1.4%)
Vitamin K antagonists	60 (1.8%)	72 (2.2%)

ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, ITT = intention-to-treat, LMWH = low molecular weight heparins, od = once daily
This table excludes study aspirin.
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.4/6

ITT におけるその他の併用薬を使用している被験者の割合は、全体的に投与群間で不均衡はみられなかった。糖尿病治療薬を使用していた被験者の割合は 38.8%であった。そのうち割合の高かった併用薬は、経口血糖降下薬が 29.4%、ビグアナイド系糖尿病薬が 19.7%であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.4/10）。

その他の適応症で割合の高かった併用薬は、脂質低下薬としてスタチンが 80.6%、高血圧又は心不全治療薬としてアンジオテンシン変換酵素阻害薬/アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬が約 65%であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.4/12）。

血行再建術に関連して使用した併用薬については 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.4/14 を参照のこと。

併用薬に関する事後解析について、無作為割付け時のクロピドグレルの使用の有無別の結果は 5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.3.2/1～14.3.5.3.2/13、CAD の既往の有無別の結果は Post-hoc Table 14.3.5.3.3/1～14.3.5.3.3/13、糖尿病の有無別の結果は Post-hoc Table 14.3.5.3.4/1 ～ 14.3.5.3.4/13 、南米及び南米以外の地域の結果は Post-hoc Table 14.3.5.3.5/1～14.3.5.3.5/13 を参照のこと。

2.7.4.1.3.4 日本人集団の人口統計学的特性及びその他の特性

全体集団及び日本人集団における人口統計学的特性及び疾患特性の比較については2.5.4.4.4.2.5に示す。

2.7.4.1.3.4.1 人口統計学的及びベースライン特性

日本人集団（SAF）における人口統計学的特性を表 2.7.4.1-13 に、ベースライン特性を表2.7.4.1-14に示す。

SAFの458例のうち、被験者の76.4%は男性であった。平均年齢は73.1歳であり、75歳以上の被験者は 42.8%であった。体重が 60kg 超の被験者は 41.9%であった。ベースライン時のeGFRの平均値は66.076mL/min/1.73m^{2}であり、被験者の60.0%が60mL/min/1.73m^{2}以上であった。被験者の26.4%が喫煙者であり、高血圧が82.1%、高脂血症が59.8%であった。

表 2.7.4.1-13 人口統計学的特性（試験17454、日本人集団、SAF）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)	Total N=458 (100%)
Sex			
Male	177 (77.3%)	173 (75.5%)	350 (76.4%)
Female	52 (22.7%)	56 (24.5%)	108 (23.6%)
Age (years)			
Mean (SD)	73.5 (7.6)	72.7 (8.0)	73.1 (7.8)
Median	73.0	73.0	73.0
Minimum - maximum	50 - 93	51 - 95	50 - 95
Age group category			
< 65 years	23 (10.0%)	29 (12.7%)	52 (11.4%)
65 to <75 years	100 (43.7%)	110 (48.0%)	210 (45.9%)
≥ 75 years	106 (46.3%)	90 (39.3%)	196 (42.8%)
Weight (kg)			
Missing	2 (0.9%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)
≤60	127 (55.5%)	136 (59.4%)	263 (57.4%)
>60	100 (43.7%)	92 (40.2%)	192 (41.9%)

ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, SAF = safety analysis set, od = once daily, SD = standard deviation
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.2/4

表 2.7.4.1-14 ベースライン特性（試験 17454、日本人集団、SAF）

		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)	Total N=458 (100%)
Days from qualifying revascularization procedure to randomization, actual				
n		229	229	458
Mean (SD)		4.5 (2.8)	4.9 (3.0)	4.7 (2.9)
Median		4.0	4.0	4.0
Min - Max		1 - 11	1 - 11	1 - 11
Time from qualifying revascularization procedure to randomization, actual				
< Median (days)		131 (57.2%)	120 (52.4%)	251 (54.8%)
≥ Median (days)		98 (42.8%)	109 (47.6%)	207 (45.2%)
Days from qualifying revascularization procedure to start of study drug, actual				
n		229	229	458
Mean (SD)		4.5 (2.8)	4.9 (3.0)	4.7 (2.9)
Median		4.0	4.0	4.0
Min - Max		1 - 11	1 - 11	1 - 11
eGFR (ml/min/1.73m^2)				
n		229	229	458
missing		0	0	0
Mean (SD)		64.457 (19.874)	67.696 (17.692)	66.076 (18.864)
Median		61.800	66.800	64.200
eGFR category				
<60 ml/min/1.73m^2		105 (45.9%)	78 (34.1%)	183 (40.0%)
≥60 ml/min/1.73m^2		124 (54.1%)	151 (65.9%)	275 (60.0%)
eGFR category				
<15 ml/min/1.73m^2		0	0	0
15 to <30 ml/min/1.73m^2		1 (0.4%)	4 (1.7%)	5 (1.1%)
30 to <60 ml/min/1.73m^2		104 (45.4%)	74 (32.3%)	178 (38.9%)
≥60 ml/min/1.73m^2		124 (54.1%)	151 (65.9%)	275 (60.0%)
eGFR category				
<30 ml/min/1.73m^2		1 (0.4%)	4 (1.7%)	5 (1.1%)
30 to 50 ml/min/1.73m^2		54 (23.6%)	30 (13.1%)	84 (18.3%)
>50 to 80 ml/min/1.73m^2		127 (55.5%)	142 (62.0%)	269 (58.7%)
>80 ml/min/1.73m^2		47 (20.5%)	53 (23.1%)	100 (21.8%)
Type of procedure and clopidogrel use per IxRS				
Surgical		45 (19.7%)	44 (19.2%)	89 (19.4%)
Endovascular with clopidogrel		109 (47.6%)	110 (48.0%)	219 (47.8%)
Endovascular without clopidogrel		75 (32.8%)	75 (32.8%)	150 (32.8%)
Actual type of qualifying procedure and clopidogrel use at randomization, detailed[a]				
Surgical		45 (19.7%)	41 (17.9%)	86 (18.8%)
Endovascular incl. hybrid with clopidogrel		108 (47.2%)	109 (47.6%)	217 (47.4%)
Endovascular incl. hybrid without clopidogrel		75 (32.8%)	78 (34.1%)	153 (33.4%)
Endovascular incl. hybrid with unknown clopidogrel use		1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
Fragile subjects (age >75 years or weight ≤50 kg or baseline eGFR <50 mL/min/1.73m^2)		130 (56.8%)	122 (53.3%)	252 (55.0%)
Smoking status:	Missing	0	0	0
	Never	40 (17.5%)	32 (14.0%)	72 (15.7%)
	Former	126 (55.0%)	139 (60.7%)	265 (57.9%)
	Current	63 (27.5%)	58 (25.3%)	121 (26.4%)

		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)	Total N=458 (100%)
Baseline low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)				
n		95	71	166
Mean (SD)		107.161	102.223	105.049
Median		103.000	96.000	97.500
Min - Max		37.40 - 204.00	40.50 - 244.00	37.40 - 244.00
Prior coronary artery disease		88 (38.4%)	80 (34.9%)	168 (36.7%)
Atrial flutter disease history		0	0	0
Atrial fibrillation disease history		6 (2.6%)	3 (1.3%)	9 (2.0%)
Prior MI		19 (8.3%)	17 (7.4%)	36 (7.9%)
Carotid artery disease		23 (10.0%)	11 (4.8%)	34 (7.4%)
Critical limb ischemia		33 (14.4%)	31 (13.5%)	64 (14.0%)
Intermittent claudication present within past 12 months		226 (98.7%)	226 (98.7%)	452 (98.7%)
History of heart failure		13 (5.7%)	10 (4.4%)	23 (5.0%)
Diabetes mellitus		105 (45.9%)	109 (47.6%)	214 (46.7%)
Hypertension		187 (81.7%)	189 (82.5%)	376 (82.1%)
Hyperlipidemia		137 (59.8%)	137 (59.8%)	274 (59.8%)
Prior history of limb revascularization		101 (44.1%)	101 (44.1%)	202 (44.1%)
Statin use during study		145 (63.3%)	145 (63.3%)	290 (63.3%)
Baseline ABI (at 1 month)	missing	6 (2.6%)	1 (0.4%)	7 (1.5%)
	≤ 0.8	44 (19.2%)	27 (11.8%)	71 (15.5%)
	> 0.8	179 (78.2%)	201 (87.8%)	380 (83.0%)
Baseline TBI (at 1 month) [b]	missing	229 (100.0%)	229 (100.0%)	458 (100.0%)
	≤ 0.6	0	0	0
	> 0.6	0	0	0
ABI prior to procedure [c]				
N		227	226	453
Mean (SD)		0.6086 (0.1761)	0.6033 (0.1637)	0.6060 (0.1699)
Median		0.6300	0.6400	0.6300
Min - Max		0.000 - 0.980	0.000 - 0.930	0.000 - 0.980
TBI prior to procedure [b, c]				
N		0	0	0
Mean (SD)		-	-	-
Median		-	-	-
Min - Max		-	-	-

ABI = ankle-brachial index, ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, eGFR = estimated glomerular filtration rate, IxRS = interactive web/voice response system, MI = myocardial infarction, od = once daily, SAF = safety analysis set, SD = standard deviation, TBI = toe brachial index

a A hybrid procedure refers to procedures involving aspects of both endovascular and surgical revascularizations.

b TBI was not a required assessment.

c data from ITT analysis set (Post-hoc Table 14.3.5.1.1/1)

Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.2/4, 5.3.5.1.5 17454_J_posthoc/Table 14.3.5.1.1/1

ITT の 77.3%（355/459 例）が血管内血行再建術を受けていた（ハイブリッド血行再建術を除く）。ハイブリッド血行再建術を含めた 373 例のうち、割合の高かった血管内血行再建術は、バルーン血管形成術が 73.5%、ベアメタルステントによる血管形成術が 44.2%、カバーステントによる血管形成術が 6.2%であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.2/5、14.1.2/6）。

日本人集団においても実際の血行再建術とは異なる層に無作為割付けされた被験者が認められたが、いずれの層においても、IxRS による割付けと実際の血行再建術は 90%以上が一致していた（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.5/12）。

血行再建術後に合併症を発症していた被験者の割合は 3%未満であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.2/5）。

ITT における血行再建術施行前の Rutherford 分類（客観的評価方法を改変した基準）による PAD の重症度において、重度の跛行は 36.8%、軽度から中程度の跛行は 35.1%に報告された（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.2/9）。

血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の部分集団における PAD の重症度については、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの部分集団において、その他の部分集団と比較して PAD の重症度が低い被験者（カテゴリー2）の割合が高く、PAD の重症度が高い被験者（カテゴリー3）の割合が低かった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.2/10、14.1.2/11）。

2.7.4.1.3.4.2 病歴及び手術歴

日本人集団の病歴に、全体的に投与群間で不均衡はみられなかった。ITT において、過去 12 ヵ月以内に跛行が報告された被験者は 98.7%であった。本試験組入れの根拠とする血行再建術より前の末梢経皮的血管形成術歴は 41.2%、CAD は 36.8%、糖尿病は 46.8%に報告された。重症肢虚血の割合は 13.9%であった。日本人集団においてペースメーカー及び除細動器を使用している被験者は両投与群共に少数であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.2/1、14.1.3/1）。

IxRS 及び実際の血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の病歴及び手術歴については 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.3/2 及び 14.1.3/3 を参照のこと。

2.7.4.1.3.4.3 前治療薬及び併用薬

2.7.4.1.3.4.3.1 前治療薬

日本人集団（SAF）において、治験薬の投与開始前に抗血小板薬及び抗凝固薬を投与されていた被験者の割合は 99.3%であった。割合の高かった前治療薬は、抗血小板薬（ASA、クロピドグレルを含む）が 96.3%、未分画ヘパリンが 78.6%であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.4/7）。

2.7.4.1.3.4.3.2 血行再建術に関連するクロピドグレルの使用状況

日本人集団（ITT）における実際の試験組入れの根拠とした血行再建術に関連するクロピドグレルの使用状況を表 2.7.4.1-15 に示す。

クロピドグレルの使用状況は、無作為割付け時における実際の外科的血行再建術、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの各部分集団において、リバーロキサバン群及びプラセボ群で同様であった。血行再建術後のクロピドグレルの使用期間はほとんどの被験者が 60 日以下であった。

ITT 及び SAF のクロピドグレルの使用状況の詳細については 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.4/1～14.1.4/5 を参照のこと。

表 2.7.4.1-15 クロピドグレルの使用状況（試験 17454、実際の血行再建術のタイプと無作為割付け時のクロピドグレルの使用の有無別、日本人集団、ITT）

	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=45 (100%)	N=108 (100%)	N=76 (100%)	N=41 (100%)	N=109 (100%)	N=78 (100%)
Clopidogrel use related to index revascularization						
yes	11 (24.4%)	106 (98.1%)	14 (18.4%)	9 (22.0%)	106 (97.2%)	16 (20.5%)
no	34 (75.6%)	2 (1.9%)	62 (81.6%)	32 (78.0%)	3 (2.8%)	62 (79.5%)
unknown	0	0	0	0	0	0
Maintenance dose:						
75 mg	9 (20.0%)	102 (94.4%)	10 (13.2%)	7 (17.1%)	103 (94.5%)	10 (12.8%)
150 mg	0	0	0	0	0	0
300 mg	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Clopidogrel use continued after randomization*						
yes	7 (15.6%)	108 (100.0%)	0	5 (12.2%)	109 (100.0%)	0
Duration of clopidogrel use after qualifying revascularization procedure (days)**						
Not continued	0	1 (0.9%)	0	0	2 (1.8%)	0
≤30	10 (22.2%)	51 (47.2%)	14 (18.4%)	9 (22.0%)	52 (47.7%)	16 (20.5%)
>30-60	1 (2.2%)	21 (19.4%)	0	0	25 (22.9%)	0
>60-90	0	5 (4.6%)	0	0	5 (4.6%)	0
>90-180	0	17 (15.7%)	0	0	12 (11.0%)	0
>180	0	11 (10.2%)	0	0	10 (9.2%)	0
Clopidogrel use after qualifying revascularization procedure without drug-coated device						
Not continued	0	1 (0.9%)	0	0	2 (1.8%)	0
≤30 days	0	51 (47.2%)	14 (18.4%)	0	52 (47.7%)	16 (20.5%)
>30-60 days	0	19 (17.6%)	0	0	25 (22.9%)	0
>60 days	0	32 (29.6%)	0	0	23 (21.1%)	0
Clopidogrel use after qualifying revascularization procedure with drug-coated device						
Not continued	0	0	0	0	0	0
≤30 days	0	0	0	0	2 (1.8%)	1 (1.3%)
>30-60 days	0	8 (7.4%)	0	0	4 (3.7%)	0
>60 days	0	1 (0.9%)	0	0	4 (3.7%)	0

ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, Endovascular with clopidogrel = endovascular including hybrid with clopidogrel, Endovascular without clopidogrel = endovascular including hybrid without clopidogrel, 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 index revascularization 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: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.4/3

2.7.4.1.3.4.3.3 併用薬

無作為割付けから ECOD までの期間における抗血栓薬の要約を表 2.7.4.1-16 に示す。

日本人集団（ITT）において、ECOD までに試験用 ASA 以外の抗血小板薬又は抗凝固薬を少なくとも 1 回使用した被験者の割合は、リバーロキサバン群で 79.1%、プラセボ群で 75.5%であった。クロピドグレル（本試験組入れの根拠とした血行再建術での使用に限定しない）の使用が両投与群共に約 70%であり、試験用 ASA 以外の ASA の使用がリバーロキサバン群で 19.6%、プラセボ群で 11.8%であった。

SAF の治験薬投与期間及び治験薬投与終了後の期間における抗血小板薬又は抗凝固薬の使用状況については 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.4/8 及び 14.1.4/9 を参照のこと。

表 2.7.4.1-16 無作為割付けから ECOD までに報告された抗血栓薬（試験用 ASA を除く）（試験 17454、日本人集団、ITT）

WHO Standardized Drug (sub)group Generic name of the active ingredient(s)	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=230 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)
Any antithrombotic or heparin	182 (79.1%)	173 (75.5%)
Direct factor Xa inhibitors	12 (5.2%)	12 (5.2%)
Apixaban	4 (1.7%)	2 (0.9%)
Edoxaban	1 (0.4%)	2 (0.9%)
Edoxaban tosilate	3 (1.3%)	3 (1.3%)
Rivaroxaban	5 (2.2%)	6 (2.6%)
Direct thrombin inhibitors	5 (2.2%)	6 (2.6%)
Argatroban	2 (0.9%)	6 (2.6%)
Dabigatran etexilate mesilate	3 (1.3%)	0
Low molecular weight heparins (LMWH) and heparinoids	1 (0.4%)	0
Dalteparin	1 (0.4%)	0
Other heparins	101 (43.9%)	87 (38.0%)
Heparin	21 (9.1%)	10 (4.4%)
Heparin calcium	2 (0.9%)	0
Heparin sodium	82 (35.7%)	80 (34.9%)
Platelet aggregation inhibitors, excluding heparin	168 (73.0%)	154 (67.2%)
Acetylsalicylic acid	45 (19.6%)	27 (11.8%)
Acetylsalicylic acid;aluminium glycinate;magnesium carbonate	1 (0.4%)	0
Acetylsalicylic acid;clopidogrel bisulfate	6 (2.6%)	1 (0.4%)
Acetylsalicylic acid;hydrotalcite	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Acetylsalicylic acid;lansoprazole	4 (1.7%)	2 (0.9%)
Alprostadil	1 (0.4%)	3 (1.3%)
Alprostadil alfadex	1 (0.4%)	0
Beraprost sodium	2 (0.9%)	3 (1.3%)
Cilostazol	15 (6.5%)	14 (6.1%)
Clopidogrel	136 (59.1%)	125 (54.6%)
Clopidogrel bisulfate	31 (13.5%)	26 (11.4%)
Limaprost	0	1 (0.4%)
Limaprost alfadex	0	1 (0.4%)
Ozagrel	1 (0.4%)	0
Ozagrel sodium	0	1 (0.4%)
Prasugrel	4 (1.7%)	2 (0.9%)
Prasugrel hydrochloride	5 (2.2%)	2 (0.9%)
Sarpogrelate	1 (0.4%)	0
Sarpogrelate hydrochloride	5 (2.2%)	8 (3.5%)
Thrombolytic drugs	3 (1.3%)	6 (2.6%)
Urokinase	3 (1.3%)	6 (2.6%)
Vitamin K antagonists	6 (2.6%)	1 (0.4%)
Warfarin	5 (2.2%)	1 (0.4%)
Warfarin potassium	1 (0.4%)	0

bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
The ITT analysis set includes all randomized subjects.
Based on WHO-DD Version 2019SEP and Standardized Drug Groupings. The generic names are reported using the codes for DRECNO where DSEQNO1=01 and DOSEQNO2=001.
Sorted first by drug group (code order) then by generic name codes.
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.4/6

日本人集団（ITT）におけるその他の併用薬を使用している被験者の割合は、全体的に投与群間で不均衡はみられなかった。糖尿病治療薬を使用していた被験者の割合は 45.5%であった。そのうち割合の高かった併用薬は、経口血糖降下薬が 42.7%、DPP-4 阻害薬が 33.6%であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.4/10）。

その他の適応症で割合の高かった併用薬は、高血圧又は心不全治療薬としてカルシウム拮抗薬が 67.3%、脂質低下薬としてスタチンが 63.4%であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.4/12）。

血行再建術に関連して使用した併用薬については 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.4/14 を参照のこと。

2.7.4.2 有害事象

本項では、試験 17454 における有害事象について記述する。

リバーロキサバンの安全性プロファイルは、既に実施された大規模かつ広範囲な臨床試験により十分に構築されていることから、試験 17454 では対象を絞った有害事象の収集を行った。試験 17454 では、有害事象の収集方法及び来院頻度（6 ヵ月以後の来院が国外では 6 ヵ月ごと、日本では 3 ヵ月ごと）が日本と国外で異なっており（2.7.4.1.1.2、2.7.4.1.1.4.3）、日本人集団と外国人集団の有害事象の結果に差異が生じることが予想された。このため、有害事象の集計の多くは外国人集団及び日本人集団を分けて実施した。

安全性の主要評価項目及び副次評価項目とした出血事象の結果は、2.7.4.4.1 に後述する。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

全体集団、外国人集団及び日本人集団における有害事象の要約を、それぞれ表 2.7.4.2-1、表 2.7.4.2-2 及び表 2.7.4.2-3 に示す。

全体集団の無作為割付け前から最終コンタクト日までの期間における有害事象の発現割合は、リバーロキサバン群で 49.8%（1,623/3,256 例）、プラセボ群で 49.4%（1,605/3,248 例）であり、治験薬投与終了後 3 日目以降から最終コンタクト日までに発現した有害事象の発現割合は、12.2%（398 例）及び 11.2%（364 例）であった。

全体集団における TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 45.6%（1,485/3,256 例）、プラセボ群で 45.9%（1,491/3,248 例）であり、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は 3.8%（124 例）及び 3.3%（108 例）であった。重篤な TEAE の発現割合は 29.1%（948 例）及び 28.5%（927 例）、治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は 0.9%（30 例）及び 0.6%（21 例）であった。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は 0.6%（20 例）及び 0.6%（18 例）、治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE の発現割合は 0.3%（10 例）及び 0.3%（9 例）であった。

外国人集団における TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 44.0%（1,331/3,027 例）、プラセボ群で 44.8%（1,352/3,019 例）であり、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は 3.6%（109 例）及び 3.1%（93 例）であった。重篤な TEAE の発現割合は 26.7%（809 例）及び 26.6%（803 例）、治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は 0.6%（19 例）及び 0.4%（12 例）であった。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は 0.4%（11 例）及び 0.2%（5 例）、治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE の発現割合は 0.2%（5 例）及び 0.1%（4 例）であった。

日本人集団における TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 67.2%（154/229 例）、プラセボ群で 60.7%（139/229 例）であり、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は両投与群共に 6.6%（15 例）であった。重篤な TEAE の発現割合は 60.7%（139 例）及び 54.1%（124 例）、治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は 4.8%（11 例）及び 3.9%（9 例）であった。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は 3.9%（9 例）及び 5.7%（13 例）、治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE の発現割合は両投与群共に 2.2%（5 例）であった。

表 2.7.4.2-1 有害事象の要約（試験 17454、全体集団、SAF）

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

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

表 2.7.4.2-2 有害事象の要約（試験 17454、外国人集団、SAF）

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

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

表 2.7.4.2-3 有害事象の要約（試験 17454、日本人集団、SAF）

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

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

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

上述のとおり、試験 17454 では、有害事象の収集方法及び来院頻度（6 ヵ月以後の来院が国外では 6 ヵ月ごと、日本では 3 ヵ月ごと）が日本と国外で異なっており（2.7.4.1.1.2、2.7.4.1.1.4.3）、日本人集団と外国人集団の有害事象の結果に差異が生じることが予想された。このため、比較的よく見られる有害事象、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象、並びに器官別又は症候群別有害事象の結果については、外国人集団と日本人集団の結果を分けて示した。

2.7.4.2.1.1.1 発現割合が高かった TEAE

2.7.4.2.1.1.1.1 外国人集団

外国人集団におけるいずれかの群で 1.0%以上に発現した TEAE を表 2.7.4.2-4 に示す。外国人集団におけるすべての TEAE は、付表 2.7.6.1.a.1-6 を参照のこと。

外国人集団における TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 44.0%（1,331/3,027 例）、プラセボ群で 44.8%（1,352/3,019 例）であった。発現割合が高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」が 12.0%（362 例）及び 12.0%（361 例）、「血管障害」が 11.6%（351 例）及び 12.3%（370 例）であり、各投与群で同様であった。発現割合が高かった TEAE は、末梢動脈閉

塞性疾患が 3.2%（98 例）及び 3.1%（94 例）、間欠性跛行が 2.5%（76 例）及び 3.0%（91 例）、四肢痛が 1.7%（52 例）及び 2.1%（64 例）であった。

全体集団におけるすべての TEAE については付表 2.7.6.1.a.1-2 に示す。

表 2.7.4.2-4 いずれかの群で 1.0%以上に発現した TEAE（試験 17454、外国人集団、SAF）

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

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

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

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

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

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

2.7.4.2.1.1.1.2 日本人集団

日本人集団におけるいずれかの群で 2.0%以上に発現した TEAE を表 2.7.4.2-5 に示す。日本人集団におけるすべての TEAE は、付表 2.7.6.1.a.1-8 を参照のこと。

日本人集団における TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 67.2%（154/229 例）、プラセボ群で 60.7%（139/229 例）であった。発現割合が高かった SOC は、「血管障害」が 29.3%（67 例）及び 28.8%（66 例）、「傷害、中毒および処置合併症」が 11.4%（26 例）及び 7.4%（17 例）、「心臓障害」が 10.9%（25 例）及び 7.4%（17 例）であった。発現割合が高かった TEAE は、末梢動脈閉塞性疾患が 20.5%（47 例）及び 24.0%（55 例）、末梢動脈再狭窄が 5.2%（12 例）及び 3.1%（7 例）、末梢動脈狭窄が 4.8%（11 例）及び 0.9%（2 例）であった。

表 2.7.4.2-5 いずれかの群で 2.0%以上に発現した TEAE（試験 17454、日本人集団、SAF）

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

Source: 5.3.5.1.3 17454_add1/Table 1.1/5

2.7.4.2.1.1.2 治験薬と関連のある TEAE

2.7.4.2.1.1.2.1 外国人集団

外国人集団におけるいずれかの群で 0.1%以上に発現した治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.4.2-6 に示す。外国人集団におけるすべての治験薬と関連のある TEAE は、付表 2.7.6.1.a.1-6 を参照のこと。

外国人集団における治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 3.6%（109/3,027 例）、プラセボ群で 3.1%（93/3,019 例）であった。発現割合が高かった SOC は、「胃腸障害」が 1.1%（32 例）及び 0.7%（21 例）、「皮膚および皮下組織障害」が 0.7%（21 例）及び 0.9%（28 例）、「血液およびリンパ系障害」が 0.5%（15 例）及び 0.3%（9 例）であり、各投与群で同様であった。発現割合が高かった治験薬と関連のある TEAE は、貧血が 0.4%（13 例）及び 0.2%（6 例）、発疹が 0.3%（8 例）及び 0.4%（11 例）、下痢が 0.2%（7 例）及び 0.1%（4 例）であった。

全体集団におけるすべての治験薬と関連のある TEAE については付表 2.7.6.1.a.1-3 に示す。

表 2.7.4.2-6 いずれかの群で 0.1%以上に発現した治験薬と関連のある TEAE（試験 17454、外国人集団、SAF）

Primary system organ class Preferred term		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3027 (100%)	Rivaroxaban Placebo bid + ASA 100 mg od N=3019 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		109 (3.6%)	93 (3.1%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	15 (0.5%)	9 (0.3%)
Anaemia	貧血	13 (0.4%)	6 (0.2%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	32 (1.1%)	21 (0.7%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	5 (0.2%)	4 (0.1%)
Diarrhoea	下痢	7 (0.2%)	4 (0.1%)
Dyspepsia	消化不良	5 (0.2%)	4 (0.1%)
Nausea	悪心	3 (<0.1%)	5 (0.2%)
Immune system disorders	免疫系障害	0	5 (0.2%)
Hypersensitivity	過敏症	0	4 (0.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	11 (0.4%)	5 (0.2%)
Dizziness	浮動性めまい	5 (0.2%)	4 (0.1%)
Headache	頭痛	5 (0.2%)	1 (<0.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (0.2%)	3 (<0.1%)
Epistaxis	鼻出血	6 (0.2%)	1 (<0.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	21 (0.7%)	28 (0.9%)
Pruritus	そう痒症	4 (0.1%)	3 (<0.1%)
Rash	発疹	8 (0.3%)	11 (0.4%)
Urticaria	蕁麻疹	4 (0.1%)	3 (<0.1%)

ASA = acetylsalicylic acid 100 mg once daily, bid = twice daily, od = once daily, Rivaroxaban = Rivaroxaban 2.5 mg twice daily, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event

Note: The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).

Treatment emergent adverse events are defined as events with an onset date on or after the date of randomization until 2 days following date of permanent discontinuation of the study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo). Adverse events with frequency equal or larger than 0.1% in any treatment arm are displayed. Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term. A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

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

Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.2/4, 14.3.1.2/19

2.7.4.2.1.1.2.2 日本人集団

日本人集団におけるすべての治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.4.2-7 に示す。

日本人集団における治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群及びプラセボ群共に 6.6%（15/229 例）であった。発現割合が高かった SOC は、「胃腸障害」が 3.1%（7 例）及び 0.9%（2 例）、「血液およびリンパ系障害」が 1.7%（4 例）及び 0.9%（2 例）であった。リバーロキサバン群で 2 例以上に認められた治験薬と関連のある TEAE は、貧血が 1.3%（3 例）及び 0.9%（2 例）、上部消化管出血が 0.9%（2 例）及び 0%（0 例）であった。

表 2.7.4.2-7 治験薬と関連のある TEAE（試験 17454、日本人集団、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		15 (6.6%)	15 (6.6%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	4 (1.7%)	2 (0.9%)
Anaemia	貧血	3 (1.3%)	2 (0.9%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (0.4%)	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (0.4%)
Pericardial haemorrhage	心嚢内出血	0	1 (0.4%)
Eye disorders	眼障害	1 (0.4%)	0
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	1 (0.4%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7 (3.1%)	2 (0.9%)
Diverticulum intestinal haemorrhagic	出血性腸憩室	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (0.4%)	0
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	1 (0.4%)	0
Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血	1 (0.4%)	0
Melaena	メレナ	1 (0.4%)	0
Pancreatitis	膵炎	0	1 (0.4%)
Pancreatitis chronic	慢性膵炎	0	1 (0.4%)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	2 (0.9%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (0.4%)
Puncture site haemorrhage	穿刺部位出血	1 (0.4%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.4%)
Traumatic intracranial haemorrhage	外傷性頭蓋内出血	0	1 (0.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4%)	0
Myalgia	筋肉痛	1 (0.4%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	0	3 (1.3%)
Cerebral haemorrhage	脳出血	0	1 (0.4%)
Putamen haemorrhage	被殻出血	0	1 (0.4%)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	1 (0.4%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Renal impairment	腎機能障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Haemoptysis	喀血	0	1 (0.4%)
Pulmonary fibrosis	肺線維症	1 (0.4%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (0.4%)	5 (2.2%)
Drug eruption	薬疹	1 (0.4%)	0
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	1 (0.4%)
Eczema	湿疹	0	1 (0.4%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	1 (0.4%)
Rash	発疹	0	1 (0.4%)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	0	1 (0.4%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)
Vascular disorders	血管障害	1 (0.4%)	0
Haematoma	血腫	1 (0.4%)	0

bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Treatment emergent events are defined as all events with an onset date on or after the date of randomization until 2 days following permanent discontinuation of the study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.2/4

2.7.4.2.1.1.3 TEAE の重症度及び転帰

2.7.4.2.1.1.3.1 外国人集団

外国人集団における重症度別の TEAE の発現割合は、軽度がリバーロキサバン群で 10.3%（311/3,027 例）、プラセボ群で 11.8%（355/3,019 例）、中等度が 21.3%（646 例）及び 20.9%（630 例）、高度が 12.4%（374 例）及び 12.2%（367 例）であった。発現割合が高かった高度の SOC は、「感染症および寄生虫症」が 3.1%（93 例）及び 2.7%（81 例）、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」が 2.2%（67 例）及び 2.1%（63 例）、「血管障害」が 2.0%（60 例）及び 2.4%（71 例）であった。発現割合が高かった高度の TEAE は、末梢動脈閉塞性疾患が 0.7%（20 例）及び 0.8%（25 例）、肺炎が 0.6%（17 例）及び 0.5%（14 例）、間欠性跛行が 0.4%（12 例）及び 0.3%（8 例）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.2/10）。治験薬と関連のある高度の TEAE の発現割合は、0.5%（14 例）及び 0.2%（7 例）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.2/12）。

外国人集団における TEAE の転帰については、「回復」がリバーロキサバン群で 23.7%（716/3,027 例）、プラセボ群で 24.4%（736/3,019 例）、「軽快」が 4.3%（129 例）及び 5.2%（157 例）、「回復したが後遺症あり」が 2.6%（79 例）及び 2.0%（60 例）、「未回復」が 10.9%（329 例）及び 10.6%（321 例）であった。治験薬との関連のある TEAE の転帰は、「回復」がリバーロキサバン群で 2.8%（85 例）、プラセボ群で 2.4%（73 例）であり、「未回復」は両投与群共に 0.4%（リバーロキサバン群 13 例、プラセボ群 11 例）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.2/14、14.3.1.2/16）。

全体集団における重症度別の TEAE 及び TEAE の転帰については 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.1/12、14.3.1.1/14、14.3.1.1/16 及び 14.3.1.1/18 に示す。

2.7.4.2.1.1.3.2 日本人集団

日本人集団における重症度別の TEAE の発現割合は、軽度がリバーロキサバン群で 12.2%（28/229 例）、プラセボ群で 10.9%（25/229 例）、中等度が 42.4%（97 例）及び 36.7%（84 例）、高度が 12.7%（29 例）及び 13.1%（30 例）であった。発現割合が高かった高度の SOC は、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」が両投与群共に 3.9%（9 例）、「血管障害」が 3.1%（7 例）及び 2.6%（6 例）であった。リバーロキサバン群で 2 例以上に認められた高度の TEAE は、末梢動脈狭窄が 1.3%（3 例）及び 0%（0 例）、胃癌が 0.9%（2 例）及び 0.4%（1 例）、末梢動脈閉塞性疾患が 0.9%（2 例）及び 2.6%（6 例）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.2/10）。治験薬と関連のある高度な TEAE の発現割合は、1.3%（3 例）及び 2.2%（5 例）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.2/12）。

日本人集団における TEAE の転帰については、「回復」がリバーロキサバン群で 36.7%（84/229 例）、プラセボ群で 33.2%（76/229 例）、「軽快」が 8.3%（19 例）及び 4.4%（10 例）、「回復したが後遺症あり」が両投与群共に 0.4%（1 例）、「未回復」が 19.7%（45 例）及び 17.9%（41 例）であった。治験薬との関連のある TEAE の転帰は、「回復」が両投与群共に 3.9%（9 例）であり、「未回復」は 0.9%（2 例）及び 1.3%（3 例）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.2/14、14.3.1.2/16）。

2.7.4.2.1.1.4 発現時期別の TEAE

外国人集団及び日本人集団における、発現時期別の TEAE 及び治験薬との関連のある TEAE を 5.3.5.1.3 17454_add1/Table 1.1/7～1.1/10 に示す。

外国人集団における TEAE の発現割合は、無作為割付けから 1 ヵ月の期間でリバーロキサバン群 9.9%及びプラセボ群 9.8%、1～3 ヵ月で 9.4%及び 8.9%、3～6 ヵ月で 9.7%及び 10.9%であり、その後の TEAE の発現は約 3 年間の投与期間において両投与群共に経時的な減少傾向がみられた。

日本人集団における TEAE の発現割合は、無作為割付けから 1 ヵ月の期間でリバーロキサバン群 8.3%及びプラセボ群 4.8%、1～3 ヵ月で 5.5%及び 6.6%、3～6 ヵ月で 11.4%及び 16.1%、6～9 ヵ月で 17.2%及び 16.4%であり、その後の TEAE の発現は約 3 年間の投与期間において両投与群共に経時的な減少傾向がみられた。

治験薬との関連のある TEAE の発現時期については、外国人集団及び日本人集団共に無作為割付けから 1 ヵ月の期間での発現割合が高く、その後の TEAE の発現は約 3 年間の投与期間において両投与群共に経時的な減少傾向がみられた。

SOC 別及び PT 別の各事象の発現時期についても、外国人集団及び日本人集団のいずれも全体的に投与開始早期の発現が多く、長期投与による経時的な発現の増加や、遅発的に発現する傾向がみられた事象は認められなかった。

全体集団における発現時期別の TEAE 及び治験薬との関連のある TEAE については 5.3.5.1.3 17454_add1/Table 1.2/1～1.2/2 に示す。

2.7.4.2.1.1.5 治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した有害事象

外国人集団における治験薬投与終了後 3 日目以降から最終コンタクト日までに認められた有害事象の発現割合は、リバーロキサバン群で 11.6%（352/3,027 例）、プラセボ群で 10.9%（330/3,019 例）であった。発現割合が高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」が 3.1%（94 例）及び 2.9%（88 例）、「血管障害」が 2.5%（75 例）及び 2.2%（67 例）、「心臓障害」が 2.3%（71 例）及び 1.8%（53 例）であった。発現割合が高かった有害事象は、肺炎が 0.9%（27 例）及び 0.6%（18 例）、心房細動が 0.7%（22 例）及び 0.4%（12 例）、末梢動脈閉塞性疾患が 0.6%（18 例）及び 0.7%（21 例）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.2/9）。

日本人集団における治験薬投与終了後 3 日目以降から最終コンタクト日までに認められた有害事象の発現割合は、リバーロキサバン群で 20.1%（46/229 例）、プラセボ群で 14.8%（34/229 例）であった。発現割合が高かった SOC は、「血管障害」が両投与群共に 5.2%（12 例）、「心臓障害」が 3.9%（9 例）及び 0.4%（1 例）、「胃腸障害」が 3.1%（7 例）及び 1.7%（4 例）、「傷害、中毒および処置合併症」が 3.1%（7 例）及び 0.9%（2 例）であった。発現割合が高かった有害事象は、末梢動脈閉塞性疾患が 2.6%（6 例）及び 3.5%（8 例）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.2/9）。

全体集団における治験薬投与終了後 3 日目以降から最終コンタクト日までに認められた有害事象については 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.1/10 に示す。

2.7.4.2.1.2 死亡

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

死亡の一覧を 5.3.5.1.3 17454_add1/Listing 2/3、5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.2/5 及び 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.2/5 に示す。ITT における心血管死及び全死亡の結果については 2.7.3.2.6.4.1 を参照のこと。

2.7.4.2.1.2.1 全体集団

全体集団において、全試験期間に、死亡に至った有害事象（転帰が「死亡」であった有害事象）の発現割合は、リバーロキサバン群で 4.5%（145/3,256 例）、プラセボ群で 4.4%（143/3,248 例）であった（表 2.7.4.2-1）。

全体集団における On-treatment 期間に認められた全死亡を表 2.7.4.2-8 に示す。全死亡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）に認められた。ICAC によって判定された死因の内訳として、心血管死は 1.6%（52 例）及び 1.9%（61 例）、非心血管死は 0.7%（23 例）及び 1.1%（37 例）に認められた。不明は 0.8%（27 例）及び 0.8%（26 例）であった。心血管死のうち、冠動脈性心疾患死が 1.4%（44 例）及び 1.5%（50 例）に認められ、そのうち最も割合の高かった事象は心突然死〔両投与群共に 1.1%（37 例）〕であった。

表 2.7.4.2-8 On-treatment 期間に認められた全死亡（試験 17454、全体集団、SAF）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3256 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3248 (100%)	Total N=6504 (100%)
Any death	102 (3.1%)	124 (3.8%)	226 (3.5%)
Cardiovascular Death	52 (1.6%)	61 (1.9%)	113 (1.7%)
Coronary Heart Disease Death	44 (1.4%)	50 (1.5%)	94 (1.4%)
Sudden Cardiac arrest	37 (1.1%)	37 (1.1%)	74 (1.1%)
Acute Myocardial Infarction	4 (0.1%)	12 (0.4%)	16 (0.2%)
Cardiovascular cause of death within 30 days of an acute MI, related to the immediate consequences of the MI (e.g., heart failure, arrhythmia)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Complications from a coronary revascularization procedure	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Non-Coronary Heart Disease Death	8 (0.2%)	11 (0.3%)	19 (0.3%)
Cardiogenic Shock (not related to acute MI)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Chronic Heart Failure	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Immediate complications from a non-coronary CV procedure	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)	4 (<0.1%)
Mesenteric Ischemia	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Other thromboembolic event	0	0	0
Peripheral Arterial Disease	0	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Pulmonary Embolism	0	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Stroke (Ischemic or Unknown Types only)	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)	4 (<0.1%)

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3256 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3248 (100%)	Total N=6504 (100%)
Non-Cardiovascular Death	23 (0.7%)	37 (1.1%)	60 (0.9%)
Death of unknown cause	27 (0.8%)	26 (0.8%)	53 (0.8%)

Notes: Based on the Central Assessment Form for Mortality as given by the ICAC.
The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaro xaban or rivaroxaban placebo).
The on-treatment data scope includes outcome events from randomization until 2 days after permanent stop of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.1/26

2.7.4.2.1.2.2 日本人集団

日本人集団において、全試験期間に、死亡に至った有害事象（転帰が「死亡」であった有害事象）の発現割合は、リバーロキサバン群で 4.4%（10/229 例）、プラセボ群で 6.6%（15/229 例）であった（表 2.7.4.2-3）。

日本人集団における On-treatment 期間に認められた全死亡を表 2.7.4.2-9 に示す。全死亡はリバーロキサバン群で 1.3%（3/229 例）、プラセボ群で 2.2%（5/229 例）に認められた。ICAC によって判定された死因の内訳として、心血管死は 0.4%（1 例）及び 0.9%（2 例）、非心血管死は 0.4%（1 例）及び 1.3%（3 例）に認められた。不明はリバーロキサバン群の 0.4%（1 例）であった。心血管死のうち、冠動脈性心疾患死が 0.4%（1 例）及び 0.9%（2 例）に認められ、その内訳は、心突然死が両投与群共に 0.4%（1 例）、急性心筋梗塞がプラセボ群で 0.4%（1 例）であった。

表 2.7.4.2-9 On-treatment 期間に認められた全死亡（試験 17454、日本人集団、SAF）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)	Total N=458 (100%)
Any death	3 (1.3%)	5 (2.2%)	8 (1.7%)
Cardiovascular Death	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)
Coronary Heart Disease Death	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)
Sudden Cardiac arrest	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
Acute Myocardial Infarction	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Cardiovascular cause of death within 30 days of an acute MI, related to the immediate consequences of the MI (e.g., heart failure, arrhythmia)	0	0	0
Complications from a coronary revascularization procedure	0	0	0
Non-Coronary Heart Disease Death	0	0	0
Cardiogenic Shock (not related to acute MI)	0	0	0
Chronic Heart Failure	0	0	0
Immediate complications from a non-coronary CV procedure	0	0	0
Mesenteric Ischemia	0	0	0
Other thromboembolic event	0	0	0
Peripheral Arterial Disease	0	0	0
Pulmonary Embolism	0	0	0
Stroke (Ischemic or Unknown Types only)	0	0	0

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)	Total N=458 (100%)
Non-Cardiovascular Death	1 (0.4%)	3 (1.3%)	4 (0.9%)
Death of unknown cause	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

Notes: Based on the Central Assessment Form for Mortality as given by the ICAC.
The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
The on-treatment data scope includes outcome events from randomization until 2 days after permanent stop of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.2/24

2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 重篤な TEAE

2.7.4.2.1.3.1.1 外国人集団

外国人集団におけるいずれかの群で 0.5%以上に発現した重篤な TEAE を表 2.7.4.2-10 に示す。すべての重篤な TEAE については付表 2.7.6.1.a.1-7、重篤な有害事象の一覧については 5.3.5.1.3 17454_add1/Listing 2/2 に示した。

外国人集団における重篤な TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 26.7%（809/3,027 例）、プラセボ群で 26.6%（803/3,019 例）であった。発現割合が高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」が 7.3%（220 例）及び 7.2%（217 例）、「血管障害」が 6.8%（205 例）及び 6.9%（208 例）、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」が 3.3%（101 例）及び 3.3%（99 例）であり、各投与群で同様であった。発現割合が高かった重篤な TEAE は、末梢動脈閉塞性疾患が 2.6%（78 例）及び 2.5%（75 例）、間欠性跛行が 1.4%（41 例）及び 1.7%（50 例）、肺炎が 1.1%（33 例）及び 1.4%（42 例）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.2/3）。

外国人集団における治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 0.6%（19/3,027 例）、プラセボ群で 0.4%（12/3,019 例）であった。リバーロキサバン群で 2 例以上に認められた治験薬と関連のある重篤な TEAE は、貧血（リバーロキサバン群 6 例、プラセボ群 3 例）、血管ステント狭窄（リバーロキサバン群のみに 2 例）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.2/5）。治験薬と関連のある重篤な TEAE の重症度は、中等度の割合が高かった〔リバーロキサバン群 0.5%（14 例）、プラセボ群 0.3%（8 例）〕（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.2/13）。

全体集団におけるすべての重篤な TEAE については付表 2.7.6.1.a.1-4 に示す。

表 2.7.4.2-10 いずれかの群で 0.5%以上に発現した重篤な TEAE（試験 17454、外国人集団、SAF）

Primary system organ class Preferred term		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3027 (100%)	Rivaroxaban Placebo bid + ASA 100 mg od N=3019 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		809 (26.7%)	803 (26.6%)
Cardiac disorders	心臓障害	86 (2.8%)	100 (3.3%)
Atrial fibrillation	心房細動	19 (0.6%)	19 (0.6%)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	14 (0.5%)	21 (0.7%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	220 (7.3%)	217 (7.2%)
Cellulitis	蜂巣炎	15 (0.5%)	17 (0.6%)
Gangrene	壊疽	16 (0.5%)	20 (0.7%)
Localised infection	限局性感染	19 (0.6%)	11 (0.4%)
Pneumonia	肺炎	33 (1.1%)	42 (1.4%)
Postoperative wound infection	術後創感染	26 (0.9%)	24 (0.8%)
Wound infection	創傷感染	15 (0.5%)	15 (0.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	47 (1.6%)	59 (2.0%)
Pain in extremity	四肢痛	6 (0.2%)	14 (0.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	57 (1.9%)	67 (2.2%)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	20 (0.7%)	23 (0.8%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	33 (1.1%)	29 (1.0%)
Acute kidney injury	急性腎障害	8 (0.3%)	17 (0.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	45 (1.5%)	39 (1.3%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	16 (0.5%)	9 (0.3%)
Vascular disorders	血管障害	205 (6.8%)	208 (6.9%)
Intermittent claudication	間欠性跛行	41 (1.4%)	50 (1.7%)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	78 (2.6%)	75 (2.5%)
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	14 (0.5%)	12 (0.4%)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	28 (0.9%)	17 (0.6%)

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

2.7.4.2.1.3.1.2 日本人集団

日本人集団におけるいずれかの群で 0.5%以上に発現した重篤な TEAE を表 2.7.4.2-11 に示す。すべての重篤な TEAE については付表 2.7.6.1.a.1-9、重篤な有害事象の一覧については 5.3.5.1.3 17454_add1/Listing 2/2 に示した。

日本人集団における重篤な TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 60.7%（139/229 例）、プラセボ群で 54.1%（124/229 例）であった。発現割合が高かった SOC は、「血管障害」が

28.4%（65 例）及び 27.9%（64 例）、「傷害、中毒および処置合併症」が 10.5%（24 例）及び 7.4%（17 例）、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」が 7.9%（18 例）及び 8.7%（20 例）であった。発現割合が高かった重篤な TEAE は、末梢動脈閉塞性疾患が 20.5%（47 例）及び 24.0%（55 例）、末梢動脈再狭窄が 5.2%（12 例）及び 3.1%（7 例）、末梢動脈狭窄が 4.8%（11 例）及び 0.9%（2 例）であった。

日本人集団における治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 4.8%（11/229 例）、プラセボ群で 3.9%（9/229 例）であった。リバーロキサバン群で 2 例以上に認められた治験薬と関連のある重篤な TEAE は、貧血（リバーロキサバン群 2 例、プラセボ群 1 例）、上部消化管出血（リバーロキサバン群のみに 2 例）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.2/5）。治験薬と関連のある重篤な TEAE の重症度は、中等度の割合がリバーロキサバン群で 3.1%（7 例）、プラセボ群で 1.7%（4 例）、高度の割合が 1.3%（3 例）及び 2.2%（5 例）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.2/13）。

表 2.7.4.2-11 いずれかの群で 0.5%以上に発現した重篤な TEAE（試験 17454、日本人集団、SAF）

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

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

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

2.7.4.2.1.3.2 治験薬投与終了後 3～30 日に発現した重篤な有害事象（事後解析）

2.7.4.2.1.3.2.1 外国人集団

外国人集団における治験薬投与終了後 3～30 日に発現した重篤な有害事象の発現割合は、リバーロキサバン群で 2.9%（88/3,027 例）、プラセボ群で 2.6%（79/3,019 例）であった。発現割合が高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」が 0.7%（22 例）及び 0.7%（21 例）、「心臓障害」が 0.5%（14 例）及び 0.3%（9 例）であり、各投与群で同様であった。重症度が高度の事象は、リバーロキサバン群で 1.5%（44 例）、プラセボ群で 1.4%（43 例）であった。転帰が未回復であった事象は両投与群共に 0.3%（8 例）であった（5.3.5.1.5 17454_J_posthoc/Table 14.3.7.1.1/2～14.3.7.1.1/4）。

外国人集団における治験薬投与終了後 3～30 日に発現した死亡に至った有害事象の発現割合は、リバーロキサバン群で 0.5%（16/3,027 例）、プラセボ群で 0.5%（14/3,019 例）であった。発現割合が高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」が 0.2%（5 例）及び 0.2%（6 例）、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」が 0.1%（4 例）及び 0.2%（5 例）であり、各投与群で同様であった。発現割合が高かった有害事象は、敗血症〔プラセボ群のみに 0.2%（5 例）〕であった（5.3.5.1.5 17454_J_posthoc/Table 14.3.7.1.1/4）。

全体集団における治験薬投与終了後 3～30 日に発現した重篤な有害事象については 5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.7.1.1/2～14.3.7.1.1/4）に示す。

2.7.4.2.1.3.2.2 日本人集団

日本人集団における治験薬投与終了後 3～30 日に発現した重篤な有害事象の発現割合は、リバーロキサバン群で 8.3%（19/229 例）、プラセボ群で 5.7%（13/229 例）であった。発現割合が高かった SOC は「血管障害」が 2.6%（6 例）及び 2.2%（5 例）であり、各投与群で同様であった。重症度が高度の事象は、リバーロキサバン群で 2.2%（5 例）、プラセボ群で 0.9%（2 例）であった。転帰が未回復であった事象は 0.9%（2 例）及び 0.4%（1 例）であった（5.3.5.1.5 17454_J_posthoc/Table 14.3.7.1.1/2～14.3.7.1.1/4）。

日本人集団における治験薬投与終了後 3～30 日に発現した死亡に至った有害事象の発現割合は、両投与群共に 0.9%（2/229 例）であった。このうち各投与群で 2 例以上に発現した SOC は認められなかった（5.3.5.1.5 17454_J_posthoc/Table 14.3.7.1.1/4）。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った TEAE

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

したがって、治験薬の投与中止に至った出血事象及び有害事象については、治験薬の処置が「投与中止」と治験責任（分担）医師により症例報告書上で報告された事象のみを集計した。一方、被験者の内訳における治験薬投与の中止理由の集計では、治験薬を一時中断し ECOD までに再開されなかった被験者については、ECOD までの最後の中断理由を中止理由として集計した（最終投与日が ECOD の 2 日前以降であった場合は中止とみなさなかった）（表 2.7.4.1-4）。このため、治験薬の投与中止に至った出血事象又は有害事象の結果は、被験者の内訳における治験薬投与の中止理由が出血又は非出血の有害事象であった被験者数と一致しなかった。

2.7.4.2.1.4.1.1 外国人集団

外国人集団における治験薬の投与中止に至った TEAE を表 2.7.4.2-12 に示す。

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

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

表 2.7.4.2-12 治験薬の投与中止に至った TEAE（試験 17454、外国人集団、SAF）

Primary system organ class Preferred Term		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3027 (100%)	Rivaroxaban Placebo bid + ASA 100 mg od N=3019 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		11 (0.4%)	5 (0.2%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Anaemia	貧血	1 (<0.1%)	0
Antiphospholipid syndrome	抗リン脂質抗体症候群	0	1 (<0.1%)
Cardiac disorders	心臓障害	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Atrial fibrillation	心房細動	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Atrial thrombosis	心房血栓症	1 (<0.1%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (<0.1%)	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (<0.1%)	0
Flatulence	鼓腸	2 (<0.1%)	0
Vomiting	嘔吐	1 (<0.1%)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (<0.1%)
Medical device site joint infection	医療機器使用部位関節感染	0	1 (<0.1%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Lung adenocarcinoma stage IV	肺腺癌第４期	0	1 (<0.1%)
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	1 (<0.1%)	0
Lung squamous cell carcinoma stage IV	肺扁平上皮癌第４期	1 (<0.1%)	0
Metastatic neoplasm	遠隔転移を伴う新生物	0	1 (<0.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (<0.1%)	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (<0.1%)	0
Psychiatric disorders	精神障害	1 (<0.1%)	0
Sleep disorder	睡眠障害	1 (<0.1%)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (<0.1%)	0
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	1 (<0.1%)	0

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

Note: Safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo). Includes AEs where action taken = 'Drug withdrawn'. Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term. A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

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

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

Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.2/7

2.7.4.2.1.4.1.2 日本人集団

日本人集団における治験薬の投与中止に至った TEAE を表 2.7.4.2-13 に示す。

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

表 2.7.4.2-13 治験薬の投与中止に至った TEAE（試験 17454、日本人集団、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		9 (3.9%)	13 (5.7%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.4%)	3 (1.3%)
Atrial fibrillation	心房細動	1 (0.4%)	3 (1.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.4%)	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	1 (0.4%)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (0.4%)
Streptococcal sepsis	レンサ球菌性敗血症	0	1 (0.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4%)	0
Multiple injuries	多発性外傷	1 (0.4%)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (0.4%)	0
Decreased appetite	食欲減退	1 (0.4%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.9%)	0
Cholangiocarcinoma	胆管細胞癌	1 (0.4%)	0
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	1 (0.4%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.4%)	4 (1.7%)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	0	1 (0.4%)
Dementia	認知症	1 (0.4%)	0
Dementia Alzheimer's type	アルツハイマー型認知症	0	1 (0.4%)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	1 (0.4%)
Vascular dementia	血管性認知症	0	1 (0.4%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	2 (0.9%)
Renal failure	腎不全	0	1 (0.4%)
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (0.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.4%)
Aspirin-exacerbated respiratory disease	アスピリン増悪呼吸器疾患	0	1 (0.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Drug eruption	薬疹	1 (0.4%)	0
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	1 (0.4%)
Vascular disorders	血管障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Haematoma	血腫	1 (0.4%)	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0	1 (0.4%)

bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Treatment emergent events are defined as all events with an onset date on or after the date of randomization until 2 days following permanent discontinuation of the study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
Adverse events with action taken drug withdrawn were considered
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.2/7

2.7.4.2.1.4.2 非重篤な TEAE

試験 17454 では、非重篤な TEAE として、治験薬投与中止に至った TEAE 又は治験責任（分担）医師が特に懸念があると判断した TEAE のみ評価対象とした（2.7.4.1.1.4.3）。

外国人集団における非重篤な TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 28.4%（861/3,027 例）、プラセボ群で 29.3%（884/3,019 例）であった。発現割合が高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」が 6.0%（183 例）及び 5.6%（168 例）、「血管障害」が 5.6%（168 例）及び 6.4%（192 例）、「筋骨格系および結合組織障害」が 5.1%（155 例）及び 5.5%（166 例）であった。発現割合が高かった非重篤な TEAE は、高血圧が 1.6%（48 例）及び 1.6%（49 例）、四肢痛が 1.6%（47 例）及び 1.7%（52 例）、間欠性跛行が 1.3%（39 例）及び 1.4%（43 例）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.2/6）。

日本人集団における非重篤な TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 27.5%（63/229 例）、プラセボ群で 25.8%（59/229 例）であった。発現割合が高かった SOC は、「血管障害」が 6.6%（15 例）及び 6.1%（14 例）、「心臓障害」が 5.2%（12 例）及び 3.1%（7 例）、「胃腸障害」が 3.9%（9 例）及び 1.7%（4 例）であった。発現割合が高かった非重篤な TEAE は、末梢動脈閉塞性疾患が両投与群共に 3.9%（9 例）、心房細動が両投与群共に 2.2%（5 例）、貧血が 1.7%（4 例）及び 0.9%（2 例）、鉄欠乏性貧血が 1.7%（4 例）及び 0%（0 例）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.2/6）。

全体集団における非重篤な TEAE については 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.1/7 に示す。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

外国人集団及び日本人集団における SOC 別の TEAE の要約を、表 2.7.4.2-14 及び表 2.7.4.2-15 に示す。試験 17454 において、外国人集団及び日本人集団のいずれにおいても、全体的に SOC 別の TEAE において投与群間に明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.4.2-14 SOC 別の TEAE（試験 17454、外国人集団、SAF）

Primary system organ class		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3027 (100%)	Rivaroxaban Placebo bid + ASA 100 mg od N=3019 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		1331 (44.0%)	1352 (44.8%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	55 (1.8%)	46 (1.5%)
Cardiac disorders	心臓障害	154 (5.1%)	176 (5.8%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	7 (0.2%)	5 (0.2%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	17 (0.6%)	24 (0.8%)
Endocrine disorders	内分泌障害	10 (0.3%)	9 (0.3%)
Eye disorders	眼障害	35 (1.2%)	31 (1.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	177 (5.8%)	173 (5.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	109 (3.6%)	108 (3.6%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	26 (0.9%)	33 (1.1%)
Immune system disorders	免疫系障害	4 (0.1%)	10 (0.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	362 (12.0%)	361 (12.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	169 (5.6%)	190 (6.3%)
Investigations	臨床検査	39 (1.3%)	44 (1.5%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	82 (2.7%)	98 (3.2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	190 (6.3%)	211 (7.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	120 (4.0%)	117 (3.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	156 (5.2%)	190 (6.3%)
Product issues	製品の問題	8 (0.3%)	1 (<0.1%)
Psychiatric disorders	精神障害	30 (1.0%)	41 (1.4%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	75 (2.5%)	62 (2.1%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	20 (0.7%)	19 (0.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	94 (3.1%)	92 (3.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	111 (3.7%)	113 (3.7%)
Social circumstances	社会環境	0	2 (<0.1%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	44 (1.5%)	45 (1.5%)
Vascular disorders	血管障害	351 (11.6%)	370 (12.3%)

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

Note: The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo). Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC. A subject is counted only once within each primary SOC. For treatment emergent adverse events resulting in discontinuation of rivaroxaban or rivaroxaban placebo, adverse events with action taken drug withdrawn were considered. Treatment emergent events are defined as all events with an onset date on or after the date of randomization until 2 days following permanent discontinuation of the study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo). Coded by Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22.1

Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.2/2

表 2.7.4.2-15 SOC 別の TEAE（試験 17454、日本人集団、SAF）

Primary system organ class MedDRA version 22.1		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		154 (67.2%)	139 (60.7%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	11 (4.8%)	3 (1.3%)
Cardiac disorders	心臓障害	25 (10.9%)	17 (7.4%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Eye disorders	眼障害	7 (3.1%)	8 (3.5%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	21 (9.2%)	14 (6.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	9 (3.9%)	11 (4.8%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3 (1.3%)	5 (2.2%)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.4%)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	18 (7.9%)	17 (7.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	26 (11.4%)	17 (7.4%)
Investigations	臨床検査	2 (0.9%)	1 (0.4%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	6 (2.6%)	8 (3.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	12 (5.2%)	9 (3.9%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	18 (7.9%)	22 (9.6%)
Nervous system disorders	神経系障害	8 (3.5%)	10 (4.4%)
Product issues	製品の問題	2 (0.9%)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	7 (3.1%)	5 (2.2%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (0.9%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (3.9%)	11 (4.8%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (1.7%)	10 (4.4%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0	1 (0.4%)
Vascular disorders	血管障害	67 (29.3%)	66 (28.8%)

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

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

試験 17454 の SAF における以下の事象について、日本人及び外国人被験者の詳細を 5.3.5.1.3 17454_add1/Listing 1/1、2/4～2/6 及び 5.3.5.1.4 17454_add2/Listing 1/1～1/3、並びに日本人被験者の叙述を付録 2.7.6.1.a.2 に示す。

- 心血管死
- 非心血管死
- 心血管死又は非心血管死に該当しないその他の死亡
- 重篤な有害事象
- TIMI 分類の「大出血」の頭蓋内出血
- TIMI 分類の「大出血」の眼内出血
- TIMI 分類の「大出血」の消化管出血

また、同意取得日から治験薬最終投与後 30 日までにおける以下の事象の被験者の叙述については、治験総括報告書（5.3.5.1.1 PH-40164/Section 15）に示した。

- 非心血管死（致死的な出血性脳卒中以外の致死的な出血を含む）
- MedDRA 標準検索式及びメディカルレビューにより抽出した高度又は重篤な有害事象
- 心血管疾患（PAD を含む）以外の有害事象及び重篤な有害事象のうち、治験薬又は ASA と関連のある治験薬の投与中止に至った事象
- 妊娠

2.7.4.2.3 有害事象の結果のまとめ

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

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

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

試験 17454 における下肢血行再建術施行後の症候性 PAD 患者に対するリバーロキサバンの有害事象プロファイルは、日本人集団及び外国人集団共にリバーロキサバンの既知の有害事象プロファイルとおおむね一致しており、新たな安全性シグナルは確認されなかった。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

試験 17454 では、適格性確認に必要な臨床検査（クレアチニン及び eGFR）をスクリーニング時に実施し、更なる臨床検査は試験の検査項目として実施せず、各施設の日常診療時に必要に応じて実施された結果を記録した。臨床検査の一覧については 5.3.5.1.1 PH-40164/Listing 16.2.8.1/1 及び 16.2.8.1/2 を参照のこと。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 出血事象

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

すべての出血事象は ICAC によって判定され、事前に定義した基準に基づき分類された。出血事象の定義については 2.7.4.1.1.4.1 及び 2.7.4.1.1.4.2 を参照のこと。

安全性主要評価項目及び副次評価項目の主解析は、無作為割付けから治験薬の投与終了後 2 日まで（On-treatment 期間）のデータを対象とした。主解析の結果を裏付けるために、無作為割付けから ECOD までの期間及び全試験期間における解析も実施した（2.7.4.1.1.5.2）。出血事象の解析方法については 2.7.4.1.1.5.3 を参照のこと。

2.7.4.4.1.1 安全性主要評価項目

全体集団の安全性主要評価項目の結果を 2.7.4.4.1.1.1～2.7.4.4.1.1.4 に、日本人集団の安全性主要評価項目の結果を 2.7.4.4.1.1.5 に示す。

2.7.4.4.1.1.1 TIMI 分類の「大出血」の概要

全体集団における On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」の要約を表 2.7.4.4-1 に示す。

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

TIMI 分類の「大出血」のカテゴリー別では、「致死的出血」の発現割合は、リバーロキサバン群で 0.2%（6/3,256 例）、プラセボ群で 0.2%（6/3,248 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、両投与群共に 0.09 であった。「頭蓋内出血」の発現割合は、リバーロキサバン群で 0.4%（13/3,256 例）、プラセボ群で 0.5%（17/3,248 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 0.20 及び 0.26 であった。「致死的出血」及び「頭蓋内出血」において、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は、それぞれ 1.02（95%CI：0.33～3.15）及び 0.78（95%CI：0.38～1.61）であり、これらの出血事象の発現は各投与群で同程度であった。

「臨床的に明らかな出血の徴候」（5g/dL 以上のヘモグロビン値の低下又は 15%以上のヘマトクリット値の低下）の発現割合は、リバーロキサバン群で 1.4%（46/3,256 例）、プラセボ群で 0.7%（24/3,248 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 0.71 及び 0.36 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 1.94（95%CI：1.18～3.17）であった。

リバーロキサバン群における TIMI 分類の「大出血」はすべて CABG に関連しない出血であった。プラセボ群では、CABG 関連の非致死的な出血事象が、血漿の輸血を必要とした 1 例に認められた。

安全性主要評価項目とした TIMI 分類の「大出血」の結果は、主に「臨床的に明らかな出血の徴候」の発現によるものであった。

表 2.7.4.4-1 On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」（試験 17454、全体集団、SAF）

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

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

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

HR (95% CI) is based on the Cox proportional hazards model stratified by type of procedure and clopidogrel use, per IxRS assignment, with treatment as the only covariate. P−value (2-sided) is based on the log rank test stratified by type of procedure and clopidogrel use per IxRS assignment with treatment as a factor.

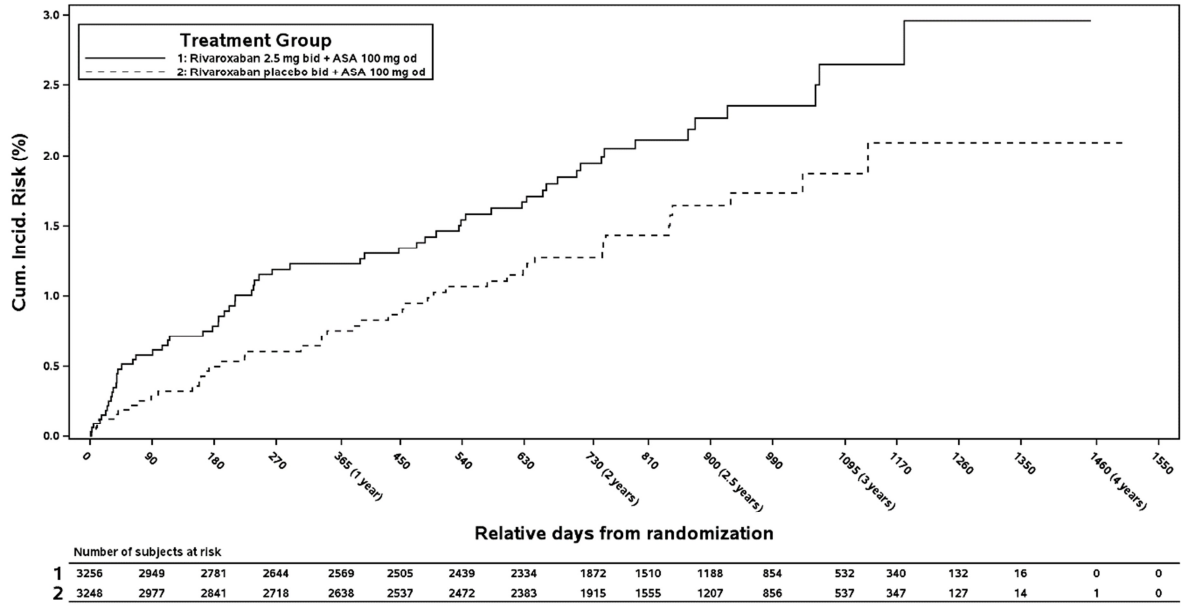
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/1

2.7.4.4.1.1.2 TIMI 分類の「大出血」の累積イベント発現率

全体集団における On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.4-1 に示す。

累積イベント発現率の Kaplan-Meier 曲線において、治験薬投与開始から 30 日以内にリバーロキサバン群とプラセボ群の間に乖離がみられ、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群で治験薬投与開始後早期の発現率が高かった。一方、3 年までの累積イベント発現率の差は約 0.5%であり、9 ヵ月以降の群間差はおおむね一定であった。TIMI 分類の「大出血」の累積イベント発現率は、リバーロキサバン群及びプラセボ群で、それぞれ無作為割付けから 30 日後で 0.25%（95%CI：0.13～0.50）及び 0.13%（95%CI：0.05～0.33）、1 年後で 1.23%（95%CI：0.89～1.70）及び 0.75%（95%CI：0.50～1.14）、3 年後で 2.65%（95%CI：2.00～3.50）及び 1.87%（95%CI：1.35～2.59）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/13）。

図 2.7.4.4-1 On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」の累積イベント発現率の Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、全体集団、SAF）



At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
Figure displays outcome events meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC).
The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
The on-treatment data scope includes outcome events from randomization until 2 days after permanent stop of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as 100 * (1 minus the K-M estimates of the survival function).
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.

Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.3.1.3/4

なお、無作為割付けから 3 ヵ月、6 ヵ月及び 1 年超の On-treatment 期間の各期間における Landmark 解析の結果については 2.7.4.4.3.2 を参照のこと。

2.7.4.4.1.1.3 TIMI 分類の「大出血」の出血部位

全体集団における On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」の出血部位別の結果を表 2.7.4.4-2 に示す。頭蓋内以外の出血部位については、ISTH 分類を用いて分類した。

リバーロキサバン群で TIMI 分類の「大出血」が最も多く発現した部位は消化管－胃であり、リバーロキサバン群で 0.3%（10/3,256 例）、プラセボ群で 0.2%（7/3,248 例）に認められた。次いで、血管－血管処置部位が両投与群共に 0.2%（8 例）、消化管－その他が 0.2%（8 例）及び 0%（0 例）、消化管－大腸/結腸が 0.2%（6 例）及び 0%（0 例）、頭蓋内－脳実質内が 0.2%（5 例）及び 0.2%（7 例）、頭蓋内－硬膜下が 0.2%（5 例）及び 0.1%（4 例）に認められた。

表 2.7.4.4-2 On-treatment 期間に認められた出血部位別の TIMI 分類の「大出血」（試験 17454、全体集団、SAF）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3256 (100%)	Rivaroxaban Placebo bid + ASA 100 mg od N=3248 (100%)	Total N=6504 (100%)
Bleeding Event			
TIMI Major Bleeding Overall	62 (1.9%)	44 (1.4%)	106 (1.6%)
Site of bleeding			
Missing	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Blood vessel - vascular procedure site	8 (0.2%)	8 (0.2%)	16 (0.2%)
Gastrointestinal tract - duodenal	4 (0.1%)	3 (<0.1%)	7 (0.1%)
Gastrointestinal tract - esophageal	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Gastrointestinal tract - gastric	10 (0.3%)	7 (0.2%)	17 (0.3%)
Gastrointestinal tract - large intestine / colon	6 (0.2%)	0	6 (<0.1%)
Gastrointestinal tract - small intestine (jejunum / ileum)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Gastrointestinal tract - other	8 (0.2%)	0	8 (0.1%)
Intra-abdominal, site unknown	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Intracranial - hemorrhagic transformation of ischemic stroke	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Intracranial - intraparenchymal hemorrhage	5 (0.2%)	7 (0.2%)	12 (0.2%)
Intracranial - intraventricular hemorrhage	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Intracranial - subdural	5 (0.2%)	4 (0.1%)	9 (0.1%)
Intracranial - subarachnoidal	2 (<0.1%)	4 (0.1%)	6 (<0.1%)
Intramuscular - with compartment syndrome	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
Intramuscular - without compartment syndrome	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Nasal	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Pancreas	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Retroperitoneal	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)	5 (<0.1%)
Skin - other	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Unknown	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Other	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)

ASA = Acetylsalicylic acid, bid = twice daily, od = once daily,
Non-CABG related TIMI major bleeding = Non coronary artery bypass graft related thrombolysis in myocardial infarction bleeding

Table displays outcome events meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC).The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo). The on-treatment data scope includes outcome events observed from randomization until 2 days after permanent stop of the study drug. Site of bleeding for TIMI major bleeding other than intracranial, is based on adjudication of bleeding site done for all ISTH major bleedings. Subjects are counted once for each category and can be included in more than one category.

Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/41

2.7.4.4.1.1.4 TIMI 分類の「大出血」の無作為割付けから ECOD までの期間及び全試験期間の結果

全体集団における無作為割付けから ECOD までの TIMI 分類の「大出血」の発現割合は、リバーロキサバン群で 3.0%（97/3,256 例）、プラセボ群で 2.1%（67/3,248 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 1.25（95%CI：1.01～1.52）及び 0.86（95%CI：0.66～1.09）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 1.45（95%CI：1.06～1.98）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/4）。

全体集団における全試験期間の TIMI 分類の「大出血」の発現割合は、リバーロキサバン群で 3.0%（98/3,256 例）、プラセボ群で 2.1%（69/3,248 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 1.22（95%CI：0.99～1.48）及び 0.85（95%CI：0.66～1.08）であった。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 1.43（95%CI：1.05～1.94）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/7）。

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

無作為割付けから ECOD までの期間及び全試験期間における、TIMI 分類の「大出血」のカテゴリー別の結果については 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/4 及び 14.3.1.3/7、累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定値については、5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/10 及び 14.3.1.3/16、Figure 14.3.1.3/1 及び 14.3.1.3/7 を参照のこと。

2.7.4.4.1.1.5 日本人集団の安全性主要評価項目の結果

2.7.4.4.1.1.5.1 TIMI 分類の「大出血」の概要

日本人集団における On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」の要約を表 2.7.4.4-3 に示す。

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

TIMI 分類の「大出血」のカテゴリー別では、「致死的出血」の発現割合は両投与群共に 0.4%（1/229 例）であり、発現率（100 人年あたり）は両投与群共に 0.21 であった。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 1.01（95%CI：0.06～16.23）であった。

「頭蓋内出血」の発現割合は、リバーロキサバン群で 0.4%（1/229 例）、プラセボ群で 2.2%（5/229 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 0.21 及び 1.04 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 0.21（95%CI：0.02～1.77）であった。

「臨床的に明らかな出血の徴候」（5g/dL 以上のヘモグロビン値の低下又は 15%以上のヘマトクリット値の低下）の発現割合は、リバーロキサバン群で 3.1%（7/229 例）、プラセボ群で 0.9%（2/229 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 1.51 及び 0.41 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 3.57（95%CI：0.74～17.17）であった。

日本人集団における TIMI 分類の「大出血」はすべて CABG に関連しない出血であった。

日本人集団におけるリバーロキサバン群での TIMI 分類の「大出血」の結果は、全体集団と同様に、主に「臨床的に明らかな出血の徴候」の発現によるものであった。

表 2.7.4.4-3 On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」（試験 17454、日本人集団、SAF）

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

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

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

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

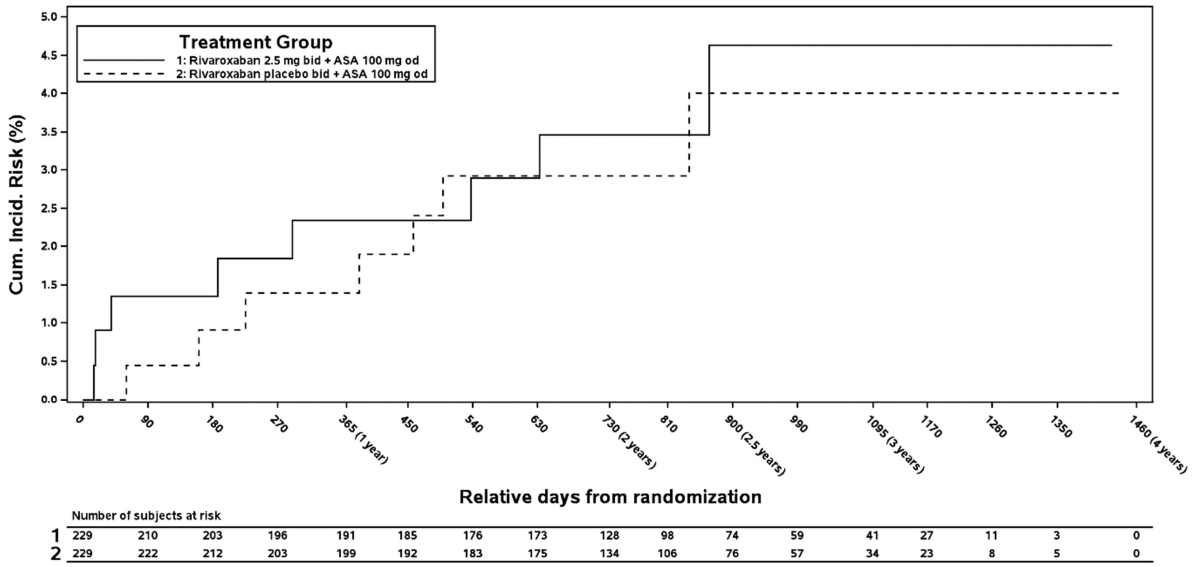
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/1

2.7.4.4.1.1.5.2 TIMI 分類の「大出血」の累積イベント発現率

日本人集団における On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.4-2 に示す。

TIMI 分類の「大出血」の累積イベント発現率は、リバーロキサバン群及びプラセボ群で、それぞれ無作為割付けから 30 日後で 0.90%（95%CI：0.23～3.55）及び 0%、1 年後で 2.34%（95%CI：0.98～5.55）及び 1.39%（95%CI：0.45～4.26）、3 年後で 4.64%（95%CI：2.22～9.55）及び 4.00%（95%CI：1.83～8.62）であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/13）。

図 2.7.4.4-2 On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」の累積イベント発現率の Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、日本人集団、SAF）



At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
Figure displays outcome events meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC).
The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
The on-treatment data scope includes outcome events from randomization until 2 days after permanent stop of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as 100 * (1 minus the K-M estimates of the survival function).
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Figure 14.3.1.3/4

2.7.4.4.1.1.5.3 TIMI 分類の「大出血」の出血部位

日本人集団における On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」の出血部位別の結果を表 2.7.4.4-4 に示す。

リバーロキサバン群で TIMI 分類の「大出血」が多く認められた部位は消化管－胃、消化管－大腸/結腸であり、それぞれリバーロキサバン群のみに 0.9%（2/229 例）に認められた。プラセボ群で多く認められた部位は頭蓋内－脳実質内であり、プラセボ群のみに 1.3%（3/229 例）に認められた。

表 2.7.4.4-4 On-treatment 期間に認められた出血部位別の TIMI 分類の「大出血」（試験 17454、日本人集団、SAF）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)	Total N=458 (100%)
TIMI Major Bleeding Overall	8 (3.5%)	7 (3.1%)	15 (3.3%)
Site of bleeding			
missing	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Intra-abdominal, site unknown	0	0	0
Nasal	0	0	0
Gastrointestinal tract - esophageal	0	0	0
Intracranial - subdural	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Intracranial - subarachnoidal	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Intracranial - hemorrhagic transformation of ischemic stroke	0	0	0
Intramuscular - with compartment syndrome	0	0	0
Intramuscular - without compartment syndrome	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Retroperitoneal	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Intracranial - intraparenchymal hemorrhage	0	3 (1.3%)	3 (0.7%)
Intracranial - intraventricular hemorrhage	0	0	0
Gastrointestinal tract - gastric	2 (0.9%)	0	2 (0.4%)
Gastrointestinal tract - duodenal	0	0	0
Gastrointestinal tract - small intestine (jejunum / ileum)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Gastrointestinal tract - large intestine / colon	2 (0.9%)	0	2 (0.4%)
Pancreas	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Blood vessel - vascular procedure site	0	0	0
Skin, other	0	0	0
Gastrointestinal tract, other	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Unknown	0	0	0
Other	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
The on-treatment data scope includes outcome events from randomization until 2 days after permanent stop of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
Subjects are counted once for each category and can be included in more than one category.
Site of bleeding for TIMI major bleeding other than intracranial, is based on adjudication of bleeding site done for all ISTH major bleedings
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/49

2.7.4.4.1.1.5.4 TIMI 分類の「大出血」の無作為割付けから ECOD までの期間及び全試験期間の結果

日本人集団における無作為割付けから ECOD までの TIMI 分類の「大出血」の発現割合は、両投与群共に 3.9%（9/229 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、リバーロキサバン群で 1.64（95%CI：0.75～3.11）、プラセボ群で 1.69（95%CI：0.77～3.21）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 0.98（95％CI：0.39～2.46）であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/4）。

日本人集団における全試験期間の TIMI 分類の「大出血」の発現割合は、両投与群共に 3.9%（9/229 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、リバーロキサバン群で 1.59（95%CI：0.73～3.01）、プラセボ群で 1.63（95%CI：0.75～3.10）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 0.98（95%CI：0.39～2.48）であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/7）。

日本人集団における TIMI 分類の「大出血」の無作為割付けから ECOD までの結果及び全試験期間の結果は、いずれも On-treatment 期間の結果と一貫していた。

無作為割付けから ECOD までの期間及び全試験期間における、TIMI 分類の「大出血」のカテゴリー別の結果については 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/4 及び 14.3.1.3/7、累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定値については、5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/10 及び 14.3.1.3/16、Figure 14.3.1.3/1 及び 14.3.1.3/7 を参照のこと。

2.7.4.4.1.2 安全性副次評価項目

全体集団の安全性副次評価項目の結果を 2.7.4.4.1.2.1～2.7.4.4.1.2.6 に、日本人集団の安全性副次評価項目の結果を 2.7.4.4.1.2.7 に示す。

2.7.4.4.1.2.1 ISTH 分類の「重大な出血」の概要

全体集団における On-treatment 期間に認められた ISTH 分類の「重大な出血」の要約を表 2.7.4.4-5 に示す。

ISTH 分類の「重大な出血」の発現割合は、リバーロキサバン群で 4.3%（140/3,256 例）、プラセボ群で 3.1%（100/3,248 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 2.18 及び 1.53 であった。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 1.42（95%CI：1.10～1.84）であった。

ISTH 分類の「重大な出血」のカテゴリー別では、「致死的出血」の発現割合は、リバーロキサバン群で 0.2%（6/3,256 例）、プラセボ群で 0.2%（8/3,248 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 0.09 及び 0.12 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 0.76（95%CI：0.26～2.19）であった。このうち、致死的な頭蓋内出血は、リバーロキサバン群で 0.1%未満（2 例）、プラセボ群で 0.2%（6 例）に認められ、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.34（95%CI：0.07～1.67）であった。

「非致死的で重要な臓器出血」は、リバーロキサバン群で 0.9%（29/3,256 例）、プラセボ群で 0.8%（26/3,248 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 0.45 及び 0.39 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 1.14（95%CI：0.67～1.93）であった。

「非致死的で重要でない臓器出血」（2g/dL 以上のヘモグロビン値の低下又は 6%以上のヘマトクリット値の低下、2 単位以上の輸血）は、リバーロキサバン群で 3.2%（105/3,256 例）、プラセボ群で 2.1%（69/3,248 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 1.63 及び 1.05 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 1.54（95%CI：1.14～2.09）であった。

ISTH 分類の「重大な出血」の結果は、主に「非致死的で重要でない臓器出血」の発現によるものであった。ISTH 分類の「重大な出血」の発現部位別の出血事象については 2.7.4.4.3.5 を参照のこと。

表 2.7.4.4-5 On-treatment 期間に認められた ISTH 分類の「重大な出血」（試験 17454、全体集団、SAF）

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

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

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

N = total number of subjects, n = number of subjects with first event, % = 100 * n / N, n/100 p-yrs = ratio of number of subjects with incident events /cumulative at-risk time. HR (95% CI): Hazard ratios (95% confidence interval) is based on the Cox proportional hazards model stratified by type of procedure and clopidogrel use (per IxRS), with treatment as the only covariate. P-value (2-sided) is based on the log rank test stratified by type of procedure and clopidogrel use with treatment as a fixed factor.

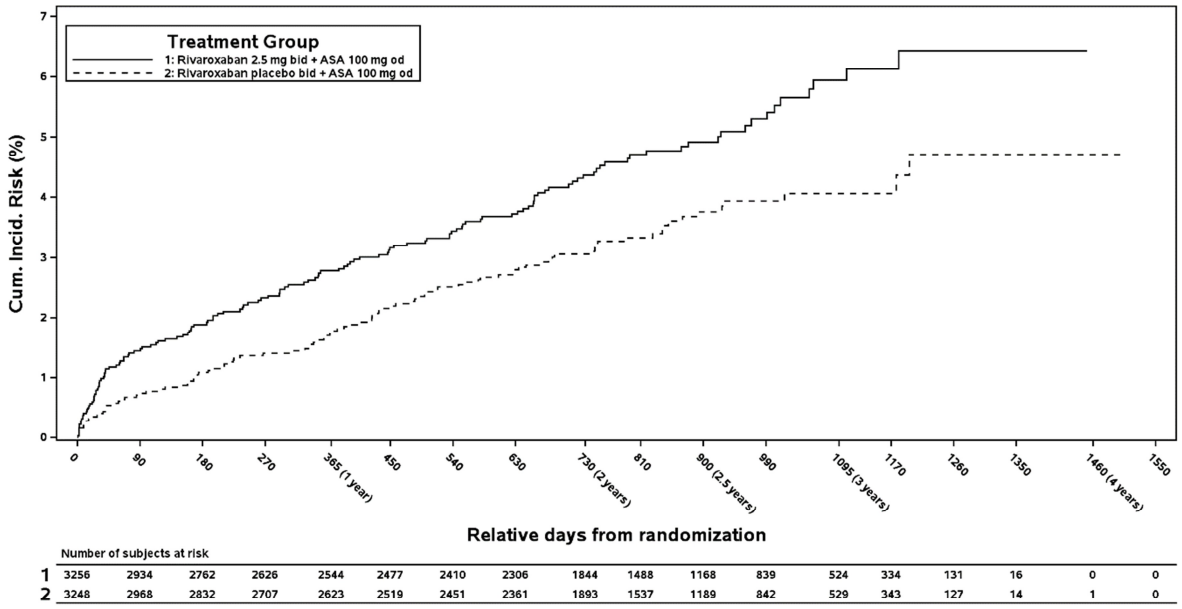
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/1

2.7.4.4.1.2.2 ISTH 分類の「重大な出血」の累積イベント発現率

全体集団における On-treatment 期間に認められた ISTH 分類の「重大な出血」の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.4-3 に示す。

累積イベント発現率の Kaplan-Meier 曲線において、治験薬投与開始から 30 日以内にリバーロキサバン群とプラセボ群の間に乖離がみられ、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群で治験薬投与開始後早期の発現率が高かった。一方、3 年までの累積イベント発現率の差は約 1%であり、9 ヵ月以降の群間差はおおむね一定であった。ISTH 分類の「重大な出血」の累積イベント発現率は、リバーロキサバン群及びプラセボ群で、それぞれ無作為割付けから 30 日後で 0.85%（95%CI：0.58～1.24）及び 0.37%（95%CI：0.21～0.66）、1 年後で 2.78%（95%CI：2.24～3.44）及び 1.74%（95%CI：1.32～2.28）、3 年後で 5.94%（95%CI：4.95～7.12）及び 4.06%（95%CI：3.30～4.99）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/22）。

図 2.7.4.4-3 On-treatment 期間に認められた ISTH 分類の「重大な出血」の累積イベント発現率の Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、全体集団、SAF）



Number of subjects at risk

1	3256	2934	2762	2626	2544	2477	2410	2306	1844	1488	1168	839	524	334	131	16	0	0
2	3248	2968	2832	2707	2623	2519	2451	2361	1893	1537	1189	842	529	343	127	14	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 safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
The on-treatment data scope includes outcome events from randomization until 2 days after permanent stop of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as 100 * (1 minus the K-M estimates of the survival function).
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.3.1.3/13

2.7.4.4.1.2.3 ISTH 分類の「重大な出血」の無作為割付けから ECOD までの期間及び全試験期間の結果

全体集団における無作為割付けから ECOD までの ISTH 分類の「重大な出血」の発現割合は、リバーロキサバン群で 6.2%（201/3,256 例）、プラセボ群で 4.7%（153/3,248 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 2.64（95%CI：2.28～3.03）及び 1.98（95%CI：1.68～2.32）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 1.33（95%CI：1.08～1.64）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/4）。

全体集団における全試験期間の ISTH 分類の「重大な出血」の発現割合は、リバーロキサバン群で 6.3%（205/3,256 例）、プラセボ群で 4.8%（156/3,248 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 2.60（95%CI：2.25～2.98）及び 1.95（95%CI：1.66～2.29）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 1.33（95%CI：1.08～1.64）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/7）。

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

無作為割付けから ECOD までの期間及び全試験期間における、ISTH 分類の「重大な出血」のカテゴリー別の結果については 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/4 及び 14.3.1.3/7、累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定値については、5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/19 及び 14.3.1.3/25、Figure 14.3.1.3/10 及び 14.3.1.3/16 を参照のこと。

2.7.4.4.1.2.4 BARC 分類の出血事象の概要

全体集団における On-treatment 期間に認められた BARC 分類の出血事象の要約を表 2.7.4.4-6 に示す。

BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象の発現割合は、リバーロキサバン群で 2.9%（93/3,256 例）、プラセボ群で 2.2%（73/3,248 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 1.45 及び 1.11 であった。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 1.29（95%CI：0.95～1.76）であった。

BARC 分類 Type 1～3b に分類される出血事象の発現割合は、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群で高かったが、Type 3b を超える重症度の高い出血事象の発現割合はリバーロキサバン群とプラセボ群で同程度であった。BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象のカテゴリー別の Forest プロットについては 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.3.1.3/40 を参照のこと。

表 2.7.4.4-6 On-treatment 期間に認められた BARC 分類の出血事象（試験 17454、全体集団、SAF）

Bleeding Category	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3256 (100%)		Rivaroxaban Placebo bid + ASA 100 mg od N=3248 (100%)		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban Placebo bid + ASA 100 mg od	
	n (%)	n/100p-yrs (95% CI)	n (%)	n/100p-yrs (95% CI)	HR (95% CI)	P-value
BARC type 3b and above	93 (2.9%)	1.45 (1.17; 1.77)	73 (2.2%)	1.11 (0.87; 1.40)	1.29 (0.95, 1.76)	0.0979
BARC type 1 to 3a	422 (13.0%)	7.02 (6.36; 7.72)	257 (7.9%)	4.09 (3.61; 4.63)	1.69 (1.45, 1.98)	<.0001
BARC type 1	173 (5.3%)	2.75 (2.36; 3.20)	109 (3.4%)	1.69 (1.39; 2.04)	1.62 (1.27, 2.05)	<.0001
BARC type 2	242 (7.4%)	3.88 (3.40; 4.40)	135 (4.2%)	2.10 (1.76; 2.48)	1.83 (1.49, 2.26)	<.0001
BARC type 3a	57 (1.8%)	0.88 (0.67; 1.14)	39 (1.2%)	0.59 (0.42; 0.81)	1.48 (0.98, 2.22)	0.0577
BARC type 3b	70 (2.1%)	1.09 (0.85; 1.37)	48 (1.5%)	0.73 (0.54; 0.97)	1.48 (1.02, 2.13)	0.0367
BARC type 3c	17 (0.5%)	0.26 (0.15; 0.42)	17 (0.5%)	0.26 (0.15; 0.41)	1.03 (0.53, 2.02)	0.9316
BARC type 4	0	0 (0.00; 0.06)	1 (<0.1%)	0.02 (0.00; 0.08)	-	-
BARC type 5a	1 (<0.1%)	0.02 (0.00; 0.09)	1 (<0.1%)	0.02 (0.00; 0.08)	1.02 (0.06, 16.34)	0.9876
BARC type 5b	5 (0.2%)	0.08 (0.02; 0.18)	7 (0.2%)	0.11 (0.04; 0.22)	0.72 (0.23, 2.28)	0.5799

ASA = acetylsalicylic acid 100 mg once daily, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, bid = twice daily, od = once daily, Rivaroxaban = Rivaroxaban 2.5 mg twice daily, SAF = safety analysis set, N = total number of subjects, n = number of subjects with first event, % = 100 * n / N, n/100 p-yrs = ratio of number of subjects with incident events /cumulative at-risk time. HR (95% CI): Hazard ratios (95% confidence interval) is based on the Cox proportional hazards model stratified by type of procedure and clopidogrel use, with treatment as the only covariate. P-value (2-sided) is based on the log rank test stratified by type of procedure and clopidogrel use with treatment as a fixed factor.

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

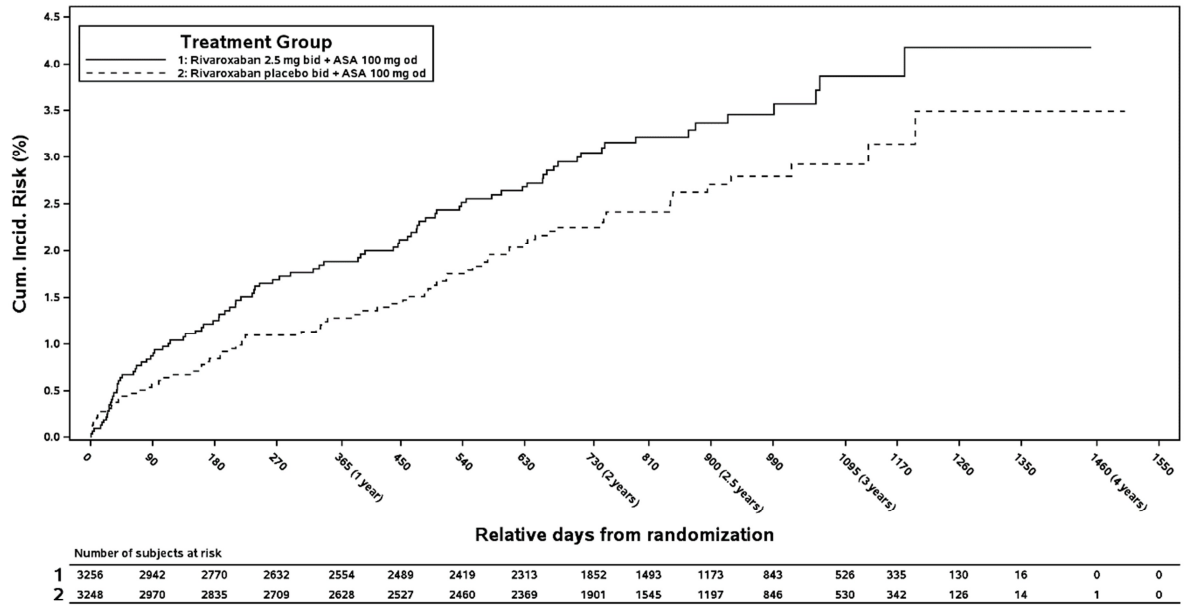
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/1

2.7.4.4.1.2.5 BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象の累積イベント発現率

全体集団における On-treatment 期間に認められた BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.4-4 に示す。

累積イベント発現率の Kaplan-Meier 曲線において、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群で治験薬投与開始後 60 日までに発現の増加がみられたが、3 年までの累積イベント発現率の差は約 0.7%であり、1 年以降の群間差はおおむね一定であった。BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象の累積イベント発現率は、リバーロキサバン群及びプラセボ群で、それぞれ無作為割付けから 30 日後で 0.38%（95%CI：0.22～0.67）及び 0.34%（95%CI：0.19～0.62）、1 年後で 1.88%（95%CI：1.45～2.45）及び 1.28%（95%CI：0.94～1.76）、3 年後で 3.86%（95%CI：3.09～4.83）及び 2.92%（95%CI：2.28～3.73）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/31）。

図 2.7.4.4-4 On-treatment 期間に認められた BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象の累積イベント発現率の Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、全体集団、SAF）



At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
Figure displays outcome events meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC).
The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
The on-treatment data scope includes outcome events from randomization until 2 days after permanent stop of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as 100 * (1 minus the K-M estimates of the survival function).
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.

Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.3.1.3/22

2.7.4.4.1.2.6 BARC 分類の出血事象の無作為割付けから ECOD までの期間及び全試験期間の結果

全体集団における無作為割付けから ECOD までの BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象の発現割合は、リバーロキサバン群で 4.2%（138/3,256 例）、プラセボ群で 3.4%（109/3,248 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 1.79（95%CI：1.50～2.11）及び 1.40（95%CI：1.15～1.69）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 1.27（95%CI：0.99～1.63）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/4）。

全体集団における全試験期間の BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象の発現割合は、リバーロキサバン群で 4.3%（140/3,256 例）、プラセボ群で 3.4%（112/3,248 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 1.75（95%CI：1.47～2.07）及び 1.39（95%CI：1.15～1.68）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 1.26（95%CI：0.98～1.61）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/7）。

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

無作為割付けから ECOD までの期間及び全試験期間における、BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象のカテゴリー別の結果については 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/4 及び 14.3.1.3/7、累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定値については、5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/28 及び 14.3.1.3/34、Figure 14.3.1.3/19 及び 14.3.1.3/25 を参照のこと。

2.7.4.4.1.2.7 日本人集団の安全性副次評価項目の結果

2.7.4.4.1.2.7.1 ISTH 分類の「重大な出血」の概要

日本人集団における On-treatment 期間に認められた ISTH 分類の「重大な出血」の要約を表 2.7.4.4-7 に示す。

ISTH 分類の「重大な出血」の発現割合は、リバーロキサバン群で 7.4%（17/229 例）、プラセボ群で 4.8%（11/229 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 3.69 及び 2.30 であった。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 1.59（95%CI：0.75～3.41）であった。

ISTH 分類の「重大な出血」のカテゴリー別では、「致死的出血」の発現割合は両投与群共に 0.4%（1/229 例）であり、発現率（100 人年あたり）は両投与群共に 0.21 であった。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 1.01（95%CI：0.06～16.23）であった。このうち、致死的な頭蓋内出血は、リバーロキサバン群では認められず、プラセボ群で 0.4%（1 例）に認められた。

「非致死的で重要な臓器出血」は、リバーロキサバン群で 0.9%（2/229 例）、プラセボ群で 2.2%（5/229 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 0.43 及び 1.04 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 0.41（95%CI：0.08～2.12）であった。

「非致死的で重要でない臓器出血」（2g/dL 以上のヘモグロビン値の低下又は 6%以上のヘマトクリット値の低下、2 単位以上の輸血）は、リバーロキサバン群で 6.1%（14/229 例）、プラセボ群で 2.2%（5/229 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 3.04 及び 1.04 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 2.92（95%CI：1.05～8.10）であった。

ISTH 分類の「重大な出血」の発現部位別の出血事象については 2.7.4.4.3.5 を参照のこと。

表 2.7.4.4-7 On-treatment 期間に認められた ISTH 分類の「重大な出血」（試験 17454、日本人集団、SAF）

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

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

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

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

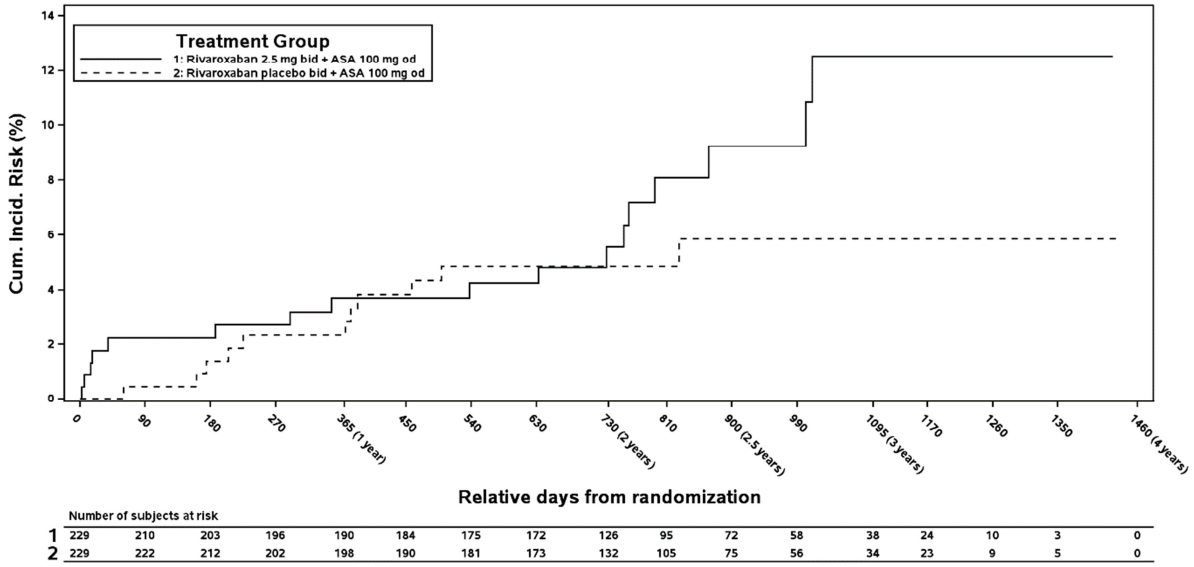
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/1

2.7.4.4.1.2.7.2 ISTH 分類の「重大な出血」の累積イベント発現率

日本人集団における On-treatment 期間に認められた ISTH 分類の「重大な出血」の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.4-5 に示す。

ISTH 分類の「重大な出血」の累積イベント発現率は、リバーロキサバン群及びプラセボ群で、それぞれ無作為割付けから 30 日後で 1.76%（95%CI：0.67～4.63）及び 0%、1 年後で 3.70%（95%CI：1.87～7.28）及び 2.33%（95%CI：0.98～5.52）、3 年後で 12.53%（95%CI：7.45～20.66）及び 5.84%（95%CI：3.20～10.55）であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/22）。

図 2.7.4.4-5 On-treatment 期間に認められた ISTH 分類の「重大な出血」の累積イベント発現率の Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、日本人集団、SAF）



Number of subjects at risk

1	229	210	203	196	190	184	175	172	126	95	72	58	38	24	10	3	0
2	229	222	212	202	198	190	181	173	132	105	75	56	34	23	9	5	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 safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
The on-treatment data scope includes outcome events from randomization until 2 days after permanent stop of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as 100 * (1 minus the K-M estimates of the survival function).
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.

Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Figure 14.3.1.3/13

2.7.4.4.1.2.7.3 ISTH 分類の「重大な出血」の無作為割付けから ECOD までの期間及び全試験期間の結果

日本人集団における無作為割付けから ECOD までの ISTH 分類の「重大な出血」の発現割合は、リバーロキサバン群で 8.7%（20/229 例）、プラセボ群で 7.4%（17/229 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 3.74（95%CI：2.29～5.78）及び 3.24（95%CI：1.89～5.19）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 1.14（95%CI：0.60～2.18）であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/4）。

全試験期間の ISTH 分類の「重大な出血」の発現割合は、リバーロキサバン群で 8.7%（20/229 例）、プラセボ群で 7.4%（17/229 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 3.62（95%CI：2.21～5.59）及び 3.13（95%CI：1.82～5.01）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 1.15（95%CI：0.60～2.20）であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/7）。

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

無作為割付けから ECOD までの期間及び全試験期間における、ISTH 分類の「重大な出血」のカテゴリー別の結果については 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/4 及び 14.3.1.3/7、累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定値については、5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/19 及び 14.3.1.3/25、Figure 14.3.1.3/10 及び 14.3.1.3/16 を参照のこと。

2.7.4.4.1.2.7.4 BARC 分類の出血事象の概要

日本人集団における On-treatment 期間に認められた BARC 分類の出血事象の要約を表 2.7.4.4-8 に示す。

BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象の発現割合は、リバーロキサバン群で 4.4%（10/229 例）、プラセボ群で 3.5%（8/229 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 2.17 及び 1.67 であった。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 1.29（95%CI：0.51～3.28）であった。

日本人集団における BARC 分類 Type 1～3b に分類される出血事象の発現割合は、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群で高かったが、Type 3b を超える重症度の高い出血事象の発現割合は、Type 3c がリバーロキサバン群で 0.4%（1/229 例）、プラセボ群で 2.2%（5/229 例）、Type 5b が両投与群共に 0.4%（1 例）であり、リバーロキサバン群で発現リスクが高い傾向はみられなかった。BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象のカテゴリー別の Forest プロットについては 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Figure 14.3.1.3/52 を参照のこと。

表 2.7.4.4-8 On-treatment 期間に認められた BARC 分類の出血事象（試験 17454、日本人集団、SAF）

Bleeding Category	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)		Rivaroxaban Placebo bid + ASA 100 mg od N=229 (100%)		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban Placebo bid + ASA 100 mg od
	n (%)	n/100p-yrs (95% CI)	n (%)	n/100p-yrs (95% CI)	HR (95% CI)
BARC type 3b and above	10 (4.4%)	2.17 (1.04; 4.00)	8 (3.5%)	1.67 (0.72; 3.30)	1.29 (0.51, 3.28)
BARC type 1 to 3a	57 (24.9%)	14.51 (10.99; 18.80)	49 (21.4%)	11.70 (8.66; 15.47)	1.23 (0.84, 1.81)
BARC type 1	23 (10.0%)	5.33 (3.38; 7.99)	18 (7.9%)	3.96 (2.35; 6.26)	1.35 (0.73, 2.50)
BARC type 2	39 (17.0%)	9.23 (6.56; 12.62)	31 (13.5%)	6.98 (4.74; 9.91)	1.34 (0.83, 2.14)
BARC type 3a	6 (2.6%)	1.28 (0.47; 2.79)	4 (1.7%)	0.83 (0.23; 2.12)	1.56 (0.44, 5.53)
BARC type 3b	8 (3.5%)	1.74 (0.75; 3.43)	2 (0.9%)	0.41 (0.05; 1.49)	4.14 (0.88, 19.50)
BARC type 3c	1 (0.4%)	0.21 (0.01; 1.18)	5 (2.2%)	1.05 (0.34; 2.44)	0.21 (0.02, 1.77)
BARC type 4	0	0 (0.00; 0.78)	0	0 (0.00; 0.76)	-
BARC type 5a	0	0 (0.00; 0.78)	0	0 (0.00; 0.76)	-
BARC type 5b	1 (0.4%)	0.21 (0.01; 1.18)	1 (0.4%)	0.21 (0.01; 1.15)	1.01 (0.06, 16.23)

ASA = acetylsalicylic acid 100 mg once daily, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, bid = twice daily, od = once daily, Rivaroxaban = Rivaroxaban 2.5 mg twice daily, SAF = safety analysis set, N = total number of subjects, n = number of subjects with first event, % = 100 * n / N, n/100 p-yrs = ratio of number of subjects with incident events /cumulative at-risk time. HR (95% CI): Hazard ratios (95% confidence interval) is based on the Cox proportional hazards model stratified by type of procedure and clopidogrel use, with treatment as the only covariate.

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

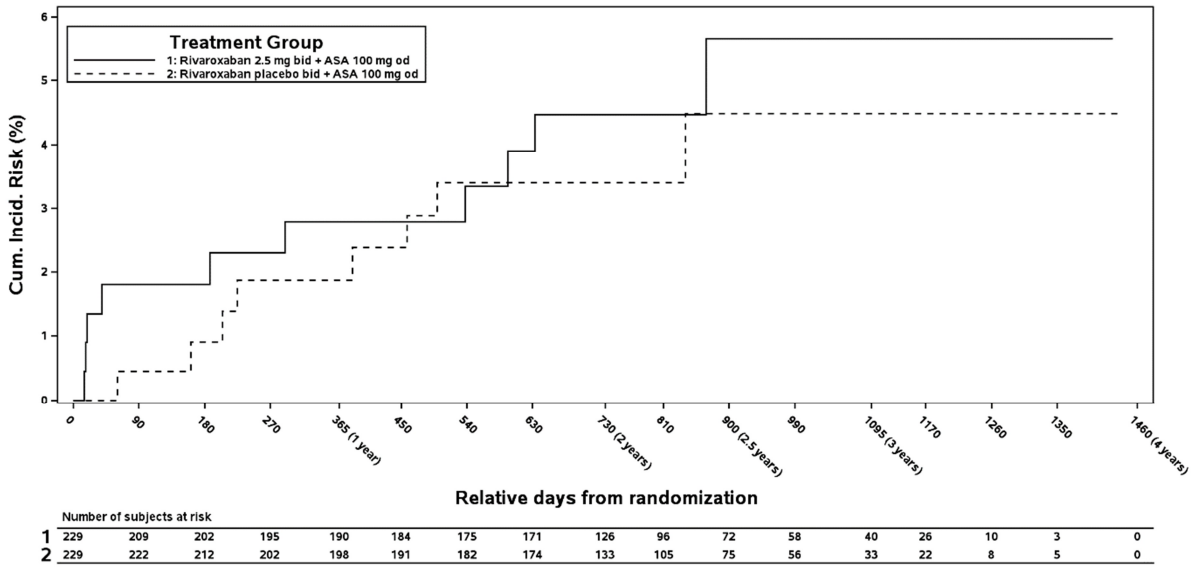
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/1

2.7.4.4.1.2.7.5 BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象の累積イベント発現率

日本人集団における On-treatment 期間に認められた BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.4-6 に示す。

BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象の累積イベント発現率は、リバーロキサバン群及びプラセボ群で、それぞれ無作為割付けから 30 日後で 1.35%（95%CI：0.44～4.12）及び 0%、1 年後で 2.80%（95%CI：1.26～6.12）及び 1.87%（95%CI：0.71～4.92）、3 年後で 5.66%（95% CI：2.95～10.73）及び 4.49%（95%CI：2.17～9.17）であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/ Table 14.3.1.3/31）。

図 2.7.4.4-6 On-treatment 期間に認められた BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象の累積イベント発現率の Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、日本人集団、SAF）



At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
Figure displays outcome events meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC).
The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
The on-treatment data scope includes outcome events from randomization until 2 days after permanent stop of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as 100 * (1 minus the K-M estimates of the survival function).
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Figure 14.3.1.3/22

2.7.4.4.1.2.7.6 BARC 分類の出血事象の無作為割付けから ECOD までの期間及び全試験期間の結果

日本人集団における無作為割付けから ECOD までの BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象の発現割合は、リバーロキサバン群で 4.8%（11/229 例）、プラセボ群で 4.4%（10/229 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 2.02（95%CI：1.01～3.62）及び 1.89（95%CI：0.90～3.47）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：0.46～2.55）であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/4）。

日本人集団における全試験期間の BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象の発現割合は、リバーロキサバン群で 4.8%（11/229 例）、プラセボ群で 4.4%（10/229 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 1.95（95%CI：0.98～3.50）及び 1.82（95%CI：0.87～3.35）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 1.09（95％CI：0.46～2.56）であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/7）。

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

無作為割付けから ECOD までの期間及び全試験期間における、BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象のカテゴリー別の結果については 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/4 及び 14.3.1.3/7、累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定値については、5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/28 及び 14.3.1.3/34、Figure 14.3.1.3/19 及び 14.3.1.3/25 を参照のこと。

2.7.4.4.2 出血事象の部分集団解析

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

TIMI 分類の「大出血」について、IxRS による無作為割付け時の層別因子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別の結果は、実際の血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の結果とおおむね一貫していた。本項では、実際の血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の TIMI 分類の「大出血」の結果について示す。

2.7.4.4.2.1.1 TIMI 分類の「大出血」の部分集団解析

血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の TIMI 分類の「大出血」の部分集団解析について、全体集団の結果を 2.7.4.4.2.1.1.1～2.7.4.4.2.1.1.3 に、日本人集団の結果を 2.7.4.4.2.1.1.4 に示す。

2.7.4.4.2.1.1.1 血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の TIMI 分類の「大出血」の概要

全体集団における On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」について、実際の血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別（外科的血行再建術、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし）の結果を表 2.7.4.4-9 に示す。

血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の部分集団における、リバーロキサバン群及びプラセボ群の TIMI 分類の「大出血」の発現割合、並びにリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は以下のとおりであった。

- 外科的血行再建術：リバーロキサバン群 1.0%（11/1,072 例）、プラセボ群 1.2%（13/1,099 例）、HR：0.88（95%CI：0.39～1.95）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり：2.1%（31/1,495 例）、1.5%（22/1,481 例）、HR：1.40（95%CI：0.81～2.42）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし：2.9%（20/685 例）、1.4%（9/663 例）、HR：2.31（95%CI：1.05～5.06）

血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の部分集団において、TIMI 分類の「大出血」のプラセボ群に対するリバーロキサバン群の発現リスクは外科的血行再建術で低く、血管内血行再建術のクロピドグレルの使用なしで高かった。

TIMI 分類の「大出血」のカテゴリー別における、全体集団及び各部分集団のリバーロキサバン群及びプラセボ群の発現割合、並びにリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は以下のとおりであった（表 2.7.4.4-1、表 2.7.4.4-9）。

「致死的出血」：

- 全体集団：リバーロキサバン群 0.2%（6/3,256 例）、プラセボ群 0.2%（6/3,248 例）、HR：1.02（95%CI：0.33～3.15）
- 外科的血行再建術：0.3%（3/1,072 例）、0.3%（3/1,099 例）、HR：1.04（95%CI：0.21～5.13）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり：0.1%（2/1,495 例）、0.1%（2/1,481 例）、HR：0.99（95%CI：0.14～7.05）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし：0.1%（1/685 例）、0.2%（1/663 例）、HR：1.03（95%CI：0.06～16.39）

「頭蓋内出血」：

- 全体集団：リバーロキサバン群 0.4%（13/3,256 例）、プラセボ群 0.5%（17/3,248 例）、HR：0.78（95%CI：0.38～1.61）
- 外科的血行再建術：0.2%（2/1,072 例）、0.3%（3/1,099 例）、HR：0.69（95%CI：0.12～4.14）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり：0.2%（3/1,495 例）、0.6%（9/1,481 例）、HR：0.33（95%CI：0.09～1.22）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし：1.2%（8/685 例）、0.8%（5/663 例）、HR：1.65（95%CI：0.54～5.06）

「臨床的に明らかな出血の徴候」（5g/dL 以上のヘモグロビン値の低下又は 15%以上のヘマトクリット値の低下）：

- 全体集団：リバーロキサバン群 1.4%（46/3,256 例）、プラセボ群 0.7%（24/3,248 例）、HR：1.94（95%CI：1.18～3.17）
- 外科的血行再建術：0.7%（7/1,072 例）、0.7%（8/1,099 例）、HR：0.91（95%CI：0.33～2.50）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり：1.8%（27/1,495 例）、0.8%（12/1,481 例）、HR：2.24（95%CI：1.13～4.42）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし：1.8%（12/685 例）、0.6%（4/663 例）、HR：3.12（95%CI：1.01～9.67）

「致死的出血」の発現リスクは各部分集団で同程度であった。「頭蓋内出血」の発現リスクは、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの部分集団でプラセボ群と比較してリバーロキサバン群で高く、外科的血行再建術及び血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの部分集団でプラセボ群と比較してリバーロキサバン群で低かった。「臨床的に明らかな出血の徴候」（5g/dL 以上のヘモグロビン値の低下又は 15%以上のヘマトクリット値の低下）の発現リスクは、外科的血行再建術の部分集団でリバーロキサバン群及びプラセボ群で同程度であり、血管内血行再建術の 2 つの部分集団でプラセボ群と比較してリバーロキサバン群で高かった。

表 2.7.4.4-9 実際の血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」（試験 17454、全体集団、SAF）

Bleeding Event Subgroup	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3256		Rivaroxaban Placebo bid + ASA 100 mg od N=3248		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban Placebo bid + ASA 100 mg od	
Subcategories	**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**	**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**	**HR (95% CI)**	**P-value**
Surgery	**N = 1072**		**N = 1099**			
TIMI major bleeding	11 (1.0%)	0.51 (0.25; 0.91)	13 (1.2%)	0.58 (0.31; 1.00)	0.88 (0.39, 1.95)	0.7450
Fatal bleeding (CABG or non-CABG)	3 (0.3%)	0.14 (0.03; 0.40)	3 (0.3%)	0.13 (0.03; 0.39)	1.04 (0.21, 5.13)	0.9661
Intracranial bleeding (CABG or non-CABG)	2 (0.2%)	0.09 (0.01; 0.33)	3 (0.3%)	0.13 (0.03; 0.39)	0.69 (0.12, 4.14)	0.6844
Non-CABG related TIMI major bleeding	11 (1.0%)	0.51 (0.25; 0.91)	13 (1.2%)	0.58 (0.31; 1.00)	0.88 (0.39, 1.95)	0.7450
Fatal bleeding	3 (0.3%)	0.14 (0.03; 0.40)	3 (0.3%)	0.13 (0.03; 0.39)	1.04 (0.21, 5.13)	0.9661
Any intracranial bleeding	2 (0.2%)	0.09 (0.01; 0.33)	3 (0.3%)	0.13 (0.03; 0.39)	0.69 (0.12, 4.14)	0.6844
Clinically overt signs of hemorrhage associated with a drop in hemoglobin of ≥5 g/dl or drop in Hct of ≥15%	7 (0.7%)	0.32 (0.13; 0.67)	8 (0.7%)	0.36 (0.16; 0.71)	0.91 (0.33, 2.50)	0.8488
CABG-related TIMI major bleeding	0	0 (0.00; 0.17)	0	0 (0.00; 0.16)		
Endovascular with clopidogrel						
	N = 1495		**N = 1481**			
TIMI major bleeding	31 (2.1%)	1.05 (0.72; 1.49)	22 (1.5%)	0.75 (0.47; 1.14)	1.40 (0.81, 2.42)	0.2228
Fatal bleeding (CABG or non-CABG)	2 (0.1%)	0.07 (0.01; 0.24)	2 (0.1%)	0.07 (0.01; 0.25)	0.99 (0.14, 7.05)	0.9945
Intracranial bleeding (CABG or non-CABG)	3 (0.2%)	0.10 (0.02; 0.30)	9 (0.6%)	0.31 (0.14; 0.58)	0.33 (0.09, 1.22)	0.0813
Non-CABG related TIMI major bleeding	31 (2.1%)	1.05 (0.72; 1.49)	21 (1.4%)	0.72 (0.44; 1.09)	1.47 (0.84, 2.56)	0.1707
Fatal bleeding	2 (0.1%)	0.07 (0.01; 0.24)	2 (0.1%)	0.07 (0.01; 0.25)	0.99 (0.14, 7.05)	0.9945
Any intracranial bleeding	3 (0.2%)	0.10 (0.02; 0.30)	9 (0.6%)	0.31 (0.14; 0.58)	0.33 (0.09, 1.22)	0.0813
Clinically overt signs of hemorrhage associated with a drop in hemoglobin of ≥5 g/dl or drop in Hct of ≥15%	27 (1.8%)	0.92 (0.60; 1.33)	12 (0.8%)	0.41 (0.21; 0.71)	2.24 (1.13, 4.42)	0.0169
CABG-related TIMI major bleeding	0	0 (0.00; 0.12)	1 (<0.1%)	0.03 (0.00; 0.19)		
Fatal bleeding	0	0 (0.00; 0.12)	0	0 (0.00; 0.13)		
Perioperative intracranial bleeding	0	0 (0.00; 0.12)	0	0 (0.00; 0.13)		
Reoperation after closure of the sternotomy incision for the purpose of controlling bleeding	0	0 (0.00; 0.12)	0	0 (0.00; 0.13)		

Bleeding Event Subgroup	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3256		Rivaroxaban Placebo bid + ASA 100 mg od N=3248		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban Placebo bid + ASA 100 mg od	
Subcategories	**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**	**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**	**HR (95% CI)**	**P-value**
Transfusion of ≥5U PRBCs or whole blood within a 48-h period (cell saver transfusion will not be counted in blood product calculations)	0	0 (0.00; 0.12)	1 (<0.1%)	0.03 (0.00; 0.19)		
Chest tube output >2 L within a 24-h period	0	0 (0.00; 0.12)	0	0 (0.00; 0.13)		
Endovascular without clopidogrel						
	N = 685		**N = 663**			
TIMI major bleeding	20 (2.9%)	1.47 (0.90; 2.27)	9 (1.4%)	0.63 (0.29; 1.20)	2.31 (1.05, 5.06)	0.0322
Fatal bleeding (CABG or non-CABG)	1 (0.1%)	0.07 (0.00; 0.41)	1 (0.2%)	0.07 (0.00; 0.39)	1.03 (0.06, 16.39)	0.9858
Intracranial bleeding (CABG or non-CABG)	8 (1.2%)	0.59 (0.25; 1.15)	5 (0.8%)	0.35 (0.11; 0.82)	1.65 (0.54, 5.06)	0.3721
Non-CABG related TIMI major bleeding	20 (2.9%)	1.47 (0.90; 2.27)	9 (1.4%)	0.63 (0.29; 1.20)	2.31 (1.05, 5.06)	0.0322
Fatal bleeding	1 (0.1%)	0.07 (0.00; 0.41)	1 (0.2%)	0.07 (0.00; 0.39)	1.03 (0.06, 16.39)	0.9858
Any intracranial bleeding	8 (1.2%)	0.59 (0.25; 1.15)	5 (0.8%)	0.35 (0.11; 0.82)	1.65 (0.54, 5.06)	0.3721
Clinically overt signs of hemorrhage associated with a drop in hemoglobin of ≥5 g/dl or drop in Hct of ≥15%	12 (1.8%)	0.88 (0.45; 1.54)	4 (0.6%)	0.28 (0.08; 0.72)	3.12 (1.01, 9.67)	0.0378
CABG-related TIMI major bleeding	0	0 (0.00; 0.27)	0	0 (0.00; 0.26)		

ASA = acetylsalicylic acid 100 mg once daily, Rivaroxaban = Rivaroxaban 2.5 mg twice daily, CABG = coronary artery bypass graft, bid = twice daily, od = once daily, TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction (study group), SAF = safety analysis set, N = total number of subjects, n = number of subjects with first event, % = 100 * n / N, n/100 p-yrs = ratio of number of subjects with incident events /cumulative at-risk time.
Table displays outcome events as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC).
The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo). The on-treatment data scope includes outcome events observed from randomization until 2 days after permanent stop of the study drug). 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: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/3

IxRS による血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の TIMI 分類の「大出血」の部分集団解析の結果については 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/2、IxRS 及び実際の血行再建術のタイプとクロピドグレルの有無による部分集団解析の Forest プロットについては 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.3.1.3/29 及び 14.3.1.3/30 を参照のこと。