2.7.4.4.2.1.1.2 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」の累積イベント発現率

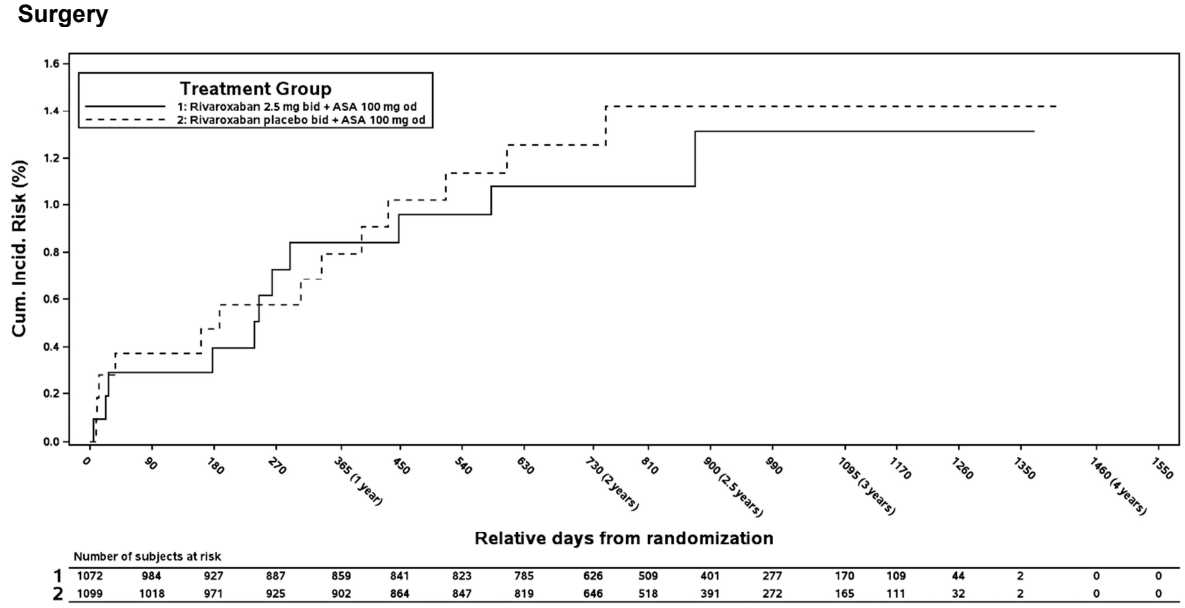
全体集団における実際の血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の部分集団による、On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.4-7 に示す。

外科的血行再建術の部分集団における 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おおむね同程度であり、両投与群共に治験薬投与開始から 30 日以内に発現の増加がみられた。3 年までの累積イベント発現率は、両投与群共に 1.5%未満であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/15）。

血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの部分集団における TIMI 分類の「大出血」の累積イベント発現率は、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群で高く、治験薬投与開始から 30 日以内に発現の増加がみられた。3 年までの累積イベント発現率は両投与群共に約 2.5%であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/15）。一方、9 ヵ月以降の群間差はおおむね一定であり、3 年以降に TIMI 分類の「大出血」を発現した被験者数は両投与群共に少数であった。

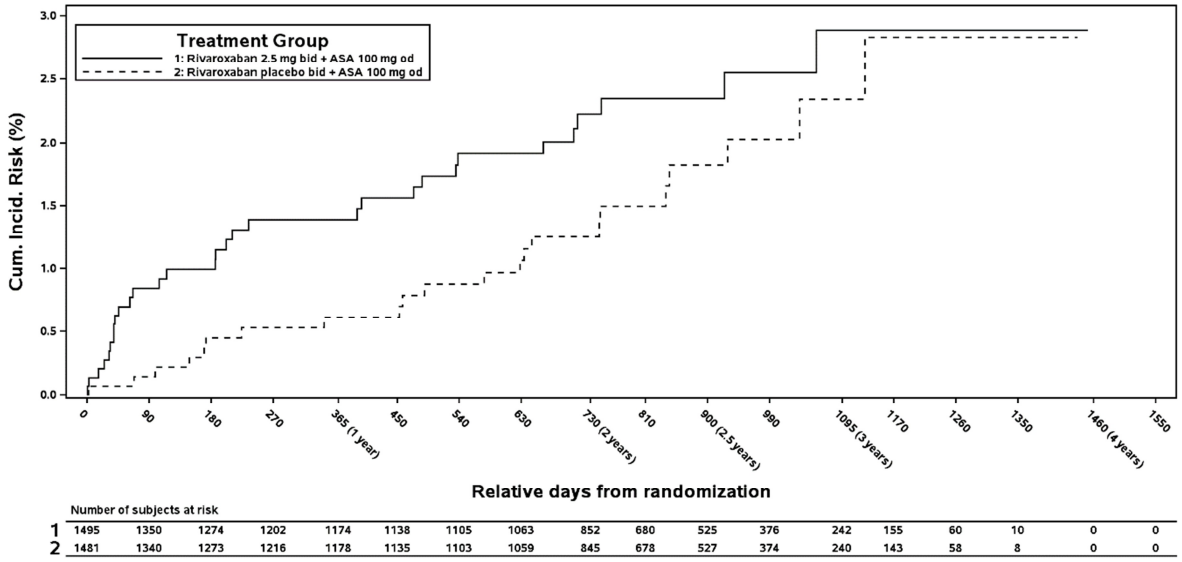
血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの部分集団における TIMI 分類の「大出血」の累積イベント発現率は、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群で高かったが、治験薬投与開始から 1 年 9 ヵ月までの発現率の群間差は小さかった。その後、プラセボ群では発現の増加はみられなかったが、リバーロキサバン群では 2 年後から 3 年後の期間に発現の増加がみられた。

図 2.7.4.4-7 実際の血行再建術とクロピドグレルの使用の有無別の On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」の累積イベント発現率の Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、全体集団、SAF）

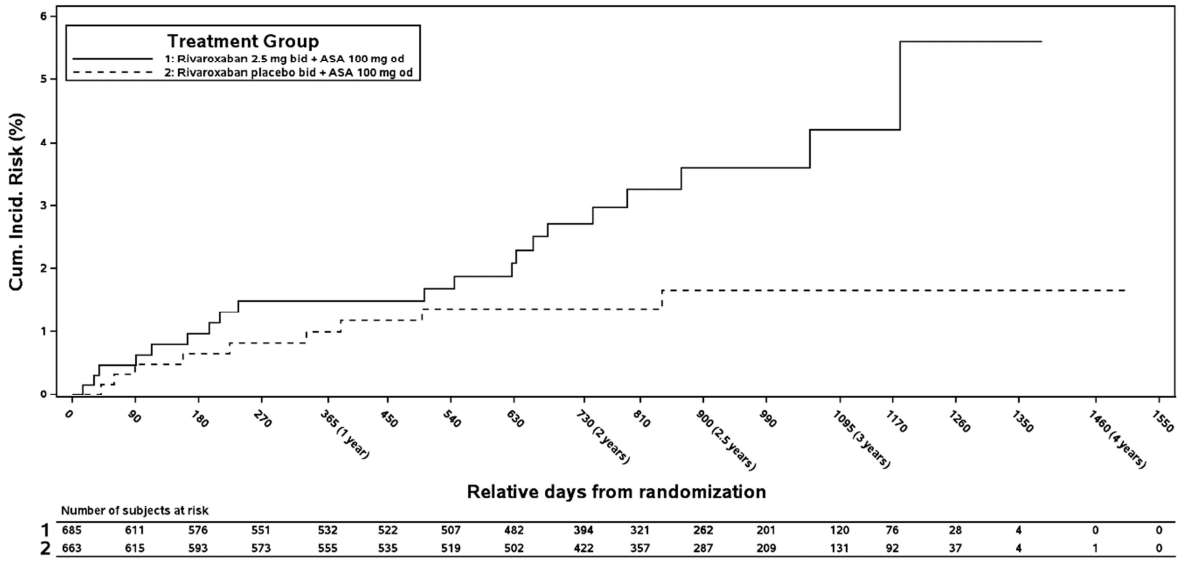


(continued)

Endovascular with clopidogrel



Endovascular without clopidogrel



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 14.3.1.3/6

IxRS 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、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 曲線については、5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.3.1.3/5 を参照のこと。

2.7.4.4.2.1.1.3 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

全体集団の無作為割付けから ECOD までの期間及び全試験期間における、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よる TIMI 分類の「大出血」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（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/6、14.3.1.3/9）。

無作為割付けから ECOD までの期間：

- 外科的血行再建術：リバーロキサバン群 2.4%（26/1,072 例）、プラセボ群 2.1%（23/1,099 例）、HR：1.14（95%CI：0.65～1.99）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり：2.9%（44/1,495 例）、2.0%（29/1,481 例）、HR：1.53（95%CI：0.96～2.44）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし：3.9%（27/685 例）、2.3%（15/663 例）、HR：1.78（95%CI：0.95～3.35）

全試験期間：

- 外科的血行再建術：リバーロキサバン群 2.4%（26/1,072 例）、プラセボ群 2.2%（24/1,099 例）、HR：1.09（95%CI：0.63～1.90）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり：3.0%（45/1,495 例）、2.0%（30/1,481 例）、HR：1.51（95%CI：0.95～2.40）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし：3.9%（27/685 例）、2.3%（15/663 例）、HR：1.78（95%CI：0.95～3.35）

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 TIMI 分類の「大出血」の結果は、On-treatment 期間における部分集団の結果とおおむね一貫していた。外科的血行再建術の部分集団による TIMI 分類の「大出血」の発現リスクは各投与群で同程度であり、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。

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」のカテゴリー別の部分集団の結果については PH-40164/Table 14.3.1.3/6 及び 14.3.1.3/9 を参照のこと。

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部分集団における、無作為割付けから ECOD までの期間及び全試験期間の出血事象の要約については 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/5 及び 14.3.1.3/8 を参照のこと。

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部分集団における、全試験期間の TIMI 分類の「大出血」の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線については、5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.3.1.3/8 及び 14.3.1.3/9 を参照のこと。

2.7.4.4.2.1.1.4 日本人集団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

日本人集団における実際の血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の部分集団による、各評価期間における TIMI 分類の「大出血」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（5.3.5.1.217454_J_analysis/Table 14.3.1.3/3、14.3.1.3/6、14.3.1.3/9）。

On-treatment 期間：

- 外科的血行再建術：リバーロキサバン群 2.2%（1/45 例）、プラセボ群 2.4%（1/41 例）、HR：0.91（95%CI：0.06～14.59）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり：3.7%（4/108 例）、1.8%（2/109 例）、HR：2.12（95%CI：0.39～11.56）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし：4.0%（3/75 例）、5.1%（4/78 例）、HR：0.80（95%CI：0.18～3.55）

無作為割付けから ECOD までの期間：

- 外科的血行再建術：リバーロキサバン群 4.4%（2/45 例）、プラセボ群 4.9%（2/41 例）、HR：0.88（95%CI：0.12～6.27）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり：3.7%（4/108 例）、1.8%（2/109 例）、HR：2.01（95%CI：0.37～10.96）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし：4.0%（3/75 例）、6.4%（5/78 例）、HR：0.61（95%CI：0.14～2.54）

全試験期間：

- 外科的血行再建術：リバーロキサバン群 4.4%（2/45 例）、プラセボ群 4.9%（2/41 例）、HR：0.88（95%CI：0.12～6.23）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり：3.7%（4/108 例）、1.8%（2/109 例）、HR：2.02（95%CI：0.37～11.04）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし：4.0%（3/75 例）、6.4%（5/78 例）、HR：0.60（95%CI：0.14～2.53）

日本人集団における部分集団別の TIMI 分類の「大出血」の結果は、プラセボ群に対するリバーロキサバン群の発現リスクが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なしの部分集団で低く、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高かった。

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

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

分集団のリバーロキサバン群のみに 3 例、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの部分集団のリバーロキサバン群で 3 例及びプラセボ群で 1 例に認められた。

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部分集団による、On-treatment 期間及び全試験期間の TIMI 分類の「大出血」の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線については、5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Figure 14.3.1.3/5、14.3.1.3/6、14.3.1.3/8 及び 14.3.1.3/9 を参照のこと。

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部分集団における各評価期間の出血事象の要約については、5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/2、14.3.1.3/5 及び 14.3.1.3/8 を参照のこと。

2.7.4.4.2.1.2 ISTH 分類の「重大な出血」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 ISTH 分類の「重大な出血」の部分集団解析について、全体集団の結果を 2.7.4.4.2.1.2.1～2.7.4.4.2.1.2.2 に、日本人集団の結果を 2.7.4.4.2.1.2.3 に示す。

2.7.4.4.2.1.2.1 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 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」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 2.7.4.4-10 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各部分集団における、リバーロキサバン群及びプラセボ群の ISTH 分類の「重大な出血」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 3.1%（33/1,072 例）、プラセボ群 2.4%（26/1,099 例）、HR：1.32（95%CI：0.79～2.20）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり：4.7%（70/1,495 例）、3.5%（52/1,481 例）、HR：1.35（95%CI：0.94～1.93）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし：5.4%（37/685 例）、3.3%（22/663 例）、HR：1.73（95%CI：1.02～2.94）

ISTH 分類の「重大な出血」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、その他の部分集団と比較して高かった。

ISTH 分類の「重大な出血」のカテゴリー別において、「致死的出血」の発現リスクは全体的に低く、各部分集団の投与群間で不均衡はみられなかった。外科的血行再建術の部分集団における「致死的出血」の発現割合は、リバーロキサバン群で 0.3%（3/1,072 例）、プラセボ群で 0.4%（4/1,099 例）であり、そ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 2 例に認められた。血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの部分集団における「致死的出血」の発現割合は、リバーロキサバン群で 0.1%（2/1,495 例）、プラセボ群で 0.2%（3/1,481 例）であり、そのうち致死的な頭蓋内出血は 1 例及び 3 例であった。血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの部分集団における「致死的出血」の発現は、各投与群で 1 例に認められ、いずれも致死的な頭蓋内出血であった。

「非致死的で重要な臓器出血」及び「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）における、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。

「非致死的で重要な臓器出血」：

- 外科的血行再建術：リバーロキサバン群 0.7%（7/1,072 例）、プラセボ群 0.5%（5/1,099 例）、HR：1.45（95%CI：0.46～4.57）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり：0.6%（9/1,495 例）、0.8%（12/1,481 例）、HR：0.74（95%CI：0.31～1.77）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし：1.9%（13/685 例）、1.4%（9/663 例）、HR：1.51（95%CI：0.64～3.52）

「非致死的で重要でない臓器出血」：

- 外科的血行再建術：リバーロキサバン群 2.1%（23/1,072 例）、プラセボ群 1.5%（17/1,099 例）、HR：1.40（95%CI：0.75～2.63）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり：3.9%（59/1,495 例）、2.6%（39/1,481 例）、HR：1.51（95%CI：1.01～2.27）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし：3.4%（23/685 例）、2.0%（13/663 例）、HR：1.82（95%CI：0.92～3.59）

「非致死的で重要な臓器出血」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ける発現割合が、その他の部分集団と比較して両投与群共に高かった。また、プラセボ群に対する HR は血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの部分集団で数値的に低かった。

「非致死的で重要でない臓器出血」については、全体集団の結果と同様に、いずれの部分集団においてもプラセボ群と比較してリバーロキサバン群の発現割合が高かった。

全体集団及び部分集団のいずれも、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。

表 2.7.4.4-10 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 ISTH 分類の「重大な出血」（試験 17454、全体集団、SAF）

Bleeding Event Subgroup Subcategories	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	
	n (%)	n/100p-yrs (95% CI)	n (%)	n/100p-yrs (95% CI)	HR (95% CI)	P-value
Surgery	**N = 1072**		**N = 1099**			
ISTH major bleeding	33 (3.1%)	1.54 (1.06; 2.16)	26 (2.4%)	1.17 (0.77; 1.72)	1.32 (0.79, 2.20)	0.2904
ISTH fatal bleeding	3 (0.3%)	0.14 (0.03; 0.40)	4 (0.4%)	0.18 (0.05; 0.46)	0.78 (0.17, 3.47)	0.7402
ISTH fatal intracranial bleeding	0	0 (0.00; 0.17)	2 (0.2%)	0.09 (0.01; 0.32)	--	

Bleeding Event Subgroup Subcategories	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	
	n (%)	n/100p-yrs (95% CI)	n (%)	n/100p-yrs (95% CI)	HR (95% CI)	P-value
ISTH non-fatal critical organ bleeding	7 (0.7%)	0.32 (0.13; 0.67)	5 (0.5%)	0.22 (0.07; 0.52)	1.45 (0.46, 4.57)	0.5230
ISTH non-fatal non critical organ bleeding (fall in Hb ≥2g/dl or hematocrit ≥6% and/or transfusion ≥2 units)	23 (2.1%)	1.07 (0.68; 1.61)	17 (1.5%)	0.77 (0.45; 1.23)	1.40 (0.75, 2.63)	0.2856
Endovascular with clopidogrel						
	N = 1495		**N = 1481**			
ISTH major bleeding	70 (4.7%)	2.40 (1.87; 3.04)	52 (3.5%)	1.78 (1.33; 2.34)	1.35 (0.94, 1.93)	0.1026
ISTH fatal bleeding	2 (0.1%)	0.07 (0.01; 0.24)	3 (0.2%)	0.10 (0.02; 0.30)	0.66 (0.11, 3.96)	0.6490
ISTH fatal intracranial bleeding	1 (<0.1%)	0.03 (0.00; 0.19)	3 (0.2%)	0.10 (0.02; 0.30)	0.33 (0.03, 3.18)	0.3135
ISTH non-fatal critical organ bleeding	9 (0.6%)	0.30 (0.14; 0.58)	12 (0.8%)	0.41 (0.21; 0.71)	0.74 (0.31, 1.77)	0.5011
ISTH non-fatal non critical organ bleeding (fall in Hb ≥2g/dl or hematocrit ≥6% and/or transfusion ≥2 units)	59 (3.9%)	2.02 (1.54; 2.61)	39 (2.6%)	1.33 (0.95; 1.82)	1.51 (1.01, 2.27)	0.0428
Endovascular without clopidogrel						
	N = 685		**N = 663**			
ISTH major bleeding	37 (5.4%)	2.74 (1.93; 3.77)	22 (3.3%)	1.57 (0.98; 2.38)	1.73 (1.02, 2.94)	0.0386
ISTH 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
ISTH fatal intracranial 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
ISTH non-fatal critical organ bleeding	13 (1.9%)	0.95 (0.51; 1.63)	9 (1.4%)	0.63 (0.29; 1.20)	1.51 (0.64, 3.52)	0.3424
ISTH non-fatal non critical organ bleeding (fall in Hb ≥2g/dl or hematocrit ≥6% and/or transfusion ≥2 units)	23 (3.4%)	1.70 (1.07; 2.54)	13 (2.0%)	0.92 (0.49; 1.58)	1.82 (0.92, 3.59)	0.0799

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

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 with treatment as the only covariate. P-value (2-sided) is based on the log rank test with treatment as a fixed factor.

Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/3

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よる、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 推定値では、血管内血行再建術の部分集団と比較して、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における 1 年後から 3 年後の累積イベント発現率が低かった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/24）。

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部分集団における、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 曲線については、5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.3.1.3/14 及び 14.3.1.3/15 を参照のこと。

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部分集団における 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 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/49 及び 14.3.1.3/50、ISTH 分類の「重大な出血」の Forest プロットについては 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.3.1.3/38 及び 14.3.1.3/39 を参照のこと。

2.7.4.4.2.1.2.2 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 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

全体集団の無作為割付けから ECOD までの期間及び全試験期間における、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よる ISTH 分類の「重大な出血」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（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/6、14.3.1.3/9）。

無作為割付けから ECOD までの期間：

- 外科的血行再建術：リバーロキサバン群 5.0%（54/1,072 例）、プラセボ群 3.6%（40/1,099 例）、HR：1.38（95%CI：0.91～2.07）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり：6.6%（99/1,495 例）、5.3%（78/1,481 例）、HR：1.29（95%CI：0.96～1.73）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし：7.0%（48/685 例）、5.3%（35/663 例）、HR：1.36（95%CI：0.88～2.10）

全試験期間：

- 外科的血行再建術：リバーロキサバン群 5.1%（55/1,072 例）、プラセボ群 3.7%（41/1,099 例）、HR：1.37（95%CI：0.91～2.05）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり：6.8%（102/1,495 例）、5.4%（80/1,481 例）、HR：1.29（95%CI：0.96～1.73）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし：7.0%（48/685 例）、5.3%（35/663 例）、HR：1.36（95%CI：0.88～2.10）

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、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よる ISTH 分類の「重大な出血」の発現リスクは、いずれの部分集団においてもおおむね同程度であった。

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部分集団における、全試験期間の 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 曲線については、5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.3.1.3/17 及び 14.3.1.3/18 を参照のこと。

2.7.4.4.2.1.2.3 日本人集団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 ISTH 分類の「重大な出血」の結果

日本人集団における実際の血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の部分集団による、各評価期間における ISTH 分類の「重大な出血」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（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/3、14.3.1.3/6、14.3.1.3/9）。

On-treatment 期間：

- 外科的血行再建術：リバーロキサバン群 6.7%（3/45 例）、プラセボ群 2.4%（1/41 例）、HR：2.98（95%CI：0.31～28.80）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり：8.3%（9/108 例）、4.6%（5/109 例）、HR：1.92（95%CI：0.64～5.74）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし：6.7%（5/75 例）、6.4%（5/78 例）、HR：1.02（95%CI：0.30～3.54）

無作為割付けから ECOD までの期間：

- 外科的血行再建術：リバーロキサバン群 8.9%（4/45 例）、プラセボ群 7.3%（3/41 例）、HR：1.24（95%CI：0.28～5.53）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり：9.3%（10/108 例）、6.4%（7/109 例）、HR：1.43（95%CI：0.54～3.75）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし：8.0%（6/75 例）、9.0%（7/78 例）、HR：0.84（95%CI：0.28～2.50）

全試験期間：

- 外科的血行再建術：リバーロキサバン群 8.9%（4/45 例）、プラセボ群 7.3%（3/41 例）、HR：1.22（95%CI：0.27～5.46）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり：9.3%（10/108 例）、6.4%（7/109 例）、HR：1.44（95%CI：0.55～3.78）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし：8.0%（6/75 例）、9.0%（7/78 例）、HR：0.84（95%CI：0.28～2.50）

日本人集団における部分集団別の ISTH 分類の「重大な出血」の結果は、いずれの評価期間においても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に対するリバーロキサバン群の発現リスクが低い傾向がみられた。

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部分集団による、On-treatment 期間及び全試験期間の 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 曲線については、5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Figure 14.3.1.3/14、14.3.1.3/15、14.3.1.3/17 及び 14.3.1.3/18 を参照のこと。

2.7.4.4.2.1.3 BARC 分類の出血事象の部分集団解析

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 BARC 分類の出血事象の部分集団解析について、全体集団の結果を 2.7.4.4.2.1.3.1～2.7.4.4.2.1.3.2 に、日本人集団の結果を 2.7.4.4.2.1.3.3 に示す。

2.7.4.4.2.1.3.1 血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の 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 Type 3b 以上の出血事象について、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（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/3）。

- 外科的血行再建術：リバーロキサバン群 2.5%（27/1,072 例）、プラセボ群 2.3%（25/1,099 例）、HR：1.12（95%CI：0.65～1.93）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり：2.8%（42/1,495 例）、2.2%（32/1,481 例）、HR：1.31（95%CI：0.83～2.08）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし：3.5%（24/685 例）、2.4%（16/663 例）、HR：1.54（95%CI：0.82～2.91）

BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象の発現リスクは、いずれの部分集団においてもおおむね同程度であったが、血管内血行再建術の 2 つの部分集団で外科的血行再建術の部分集団と比較してわずかに高かった。

全体集団の結果と同様に、BARC 分類 Type 1～3b に分類される出血事象の発現割合は、各部分集団において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おおむね同程度であった。

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部分集団における、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 曲線については、5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.3.1.3/23 及び 14.3.1.3/24 を参照のこと。

2.7.4.4.2.1.3.2 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 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

全体集団の無作為割付けから ECOD までの期間及び全試験期間における、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よる BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象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（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/6、14.3.1.3/9）。

無作為割付けから ECOD までの期間：

- 外科的血行再建術：リバーロキサバン群 4.1%（44/1,072 例）、プラセボ群 3.4%（37/1,099 例）、HR：1.20（95%CI：0.78～1.86）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり：4.1%（61/1,495 例）、3.2%（47/1,481 例）、HR：1.31（95%CI：0.89～1.91）

- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし：4.8%（33/685 例）、3.8%（25/663 例）、HR：1.30（95%CI：0.77～2.19）

全試験期間：

- 外科的血行再建術：リバーロキサバン群 4.2%（45/1,072 例）、プラセボ群 3.5%（38/1,099 例）、HR：1.20（95%CI：0.78～1.85）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり：4.1%（62/1,495 例）、3.3%（49/1,481 例）、HR：1.27（95%CI：0.88～1.85）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし：4.8%（33/685 例）、3.8%（25/663 例）、HR：1.30（95%CI：0.77～2.19）

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、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よる BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象の発現リスクは、いずれの部分集団においてもおおむね同程度であったが、血管内血行再建術の 2 つの部分集団で外科的血行再建術の部分集団と比較してわずかに高かった。

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部分集団における、全試験期間の BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線については、5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.3.1.3/26 及び 14.3.1.3/27 を参照のこと。

2.7.4.4.2.1.3.3 日本人集団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 BARC 分類の出血事象の結果

日本人集団における実際の血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の部分集団による、各評価期間における BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象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（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/3、14.3.1.3/6、14.3.1.3/9）。

On-treatment 期間：

- 外科的血行再建術：リバーロキサバン群 2.2%（1/45 例）、プラセボ群 2.4%（1/41 例）、HR：0.91（95%CI：0.06～14.59）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり：5.6%（6/108 例）、1.8%（2/109 例）、HR：3.21（95%CI：0.65～15.93）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし：4.0%（3/75 例）、6.4%（5/78 例）、HR：0.63（95%CI：0.15～2.63）

無作為割付けから ECOD までの期間：

- 外科的血行再建術：リバーロキサバン群 4.4%（2/45 例）、プラセボ群 4.9%（2/41 例）、HR：0.88（95%CI：0.12～6.27）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり：5.6%（6/108 例）、1.8%（2/109 例）、HR：3.06（95%CI：0.62～15.15）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし：4.0%（3/75 例）、7.7%（6/78 例）、HR：0.50（95%CI：0.13～2.01）

全試験期間：

- 外科的血行再建術：リバーロキサバン群 4.4%（2/45 例）、プラセボ群 4.9%（2/41 例）、HR：0.88（95%CI：0.12～6.23）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり：5.6%（6/108 例）、1.8%（2/109 例）、HR：3.07（95%CI：0.62～15.22）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし：4.0%（3/75 例）、7.7%（6/78 例）、HR：0.50（95%CI：0.13～2.01）

日本人集団における部分集団別の BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象の結果は、いずれの評価期間においても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に対するリバーロキサバン群の発現リスクが低い傾向がみられた。

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部分集団による、On-treatment 期間及び全試験期間の 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 曲線については、5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Figure 14.3.1.3/23、14.3.1.3/24、14.3.1.3/26 及び 14.3.1.3/27 を参照のこと。

2.7.4.4.2.2 人口統計学的及びベースラインの特性に関する TIMI 分類の「大出血」の部分集団解析

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て部分集団解析を実施した。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」の部分集団解析の Forest プロットを図 2.7.4.4-8 に示す。

また、ベースライン時の背景因子の違いによる治療の影響を更に検討するために、体重（詳細な区分）、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事後解析を実施した。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」のこれらの背景因子別の事後解析の結果を図 2.7.4.4-9 に示す。また、事前に規定した人口統計学的特性及びベースラインの特性、並びに事後解析として実施した背景因子について、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」の部分集団解析の結果を図 2.7.4.4-10 に示す。

全体的に、これらの部分集団解析の結果は全体集団の結果とおおむね一貫しており、部分集団のほとんどにおいて交互作用項の p 値は 0.05 を上回った。

全体集団における糖尿病の有無別による TIMI 分類の「大出血」の発現割合は、糖尿病を有する部分集団でリバーロキサバン群 2.4%（31/1,298 例）、プラセボ群 1.0%（13/1,305 例）（HR：2.45、95%CI：1.28～4.69）、糖尿病歴のない部分集団で両投与群共に 1.6%（31/1,958 例、31/1,942 例）（HR：1.01、95%CI：0.61～1.66）であり、交互作用項の p 値が 0.05 を下回った（p＝0.0334）。一方、Gail-Simon 検定における質的交互作用の p 値は 0.05 を上回っており（p＝0.5000）、質的交互作用は示唆されなかった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/37）。

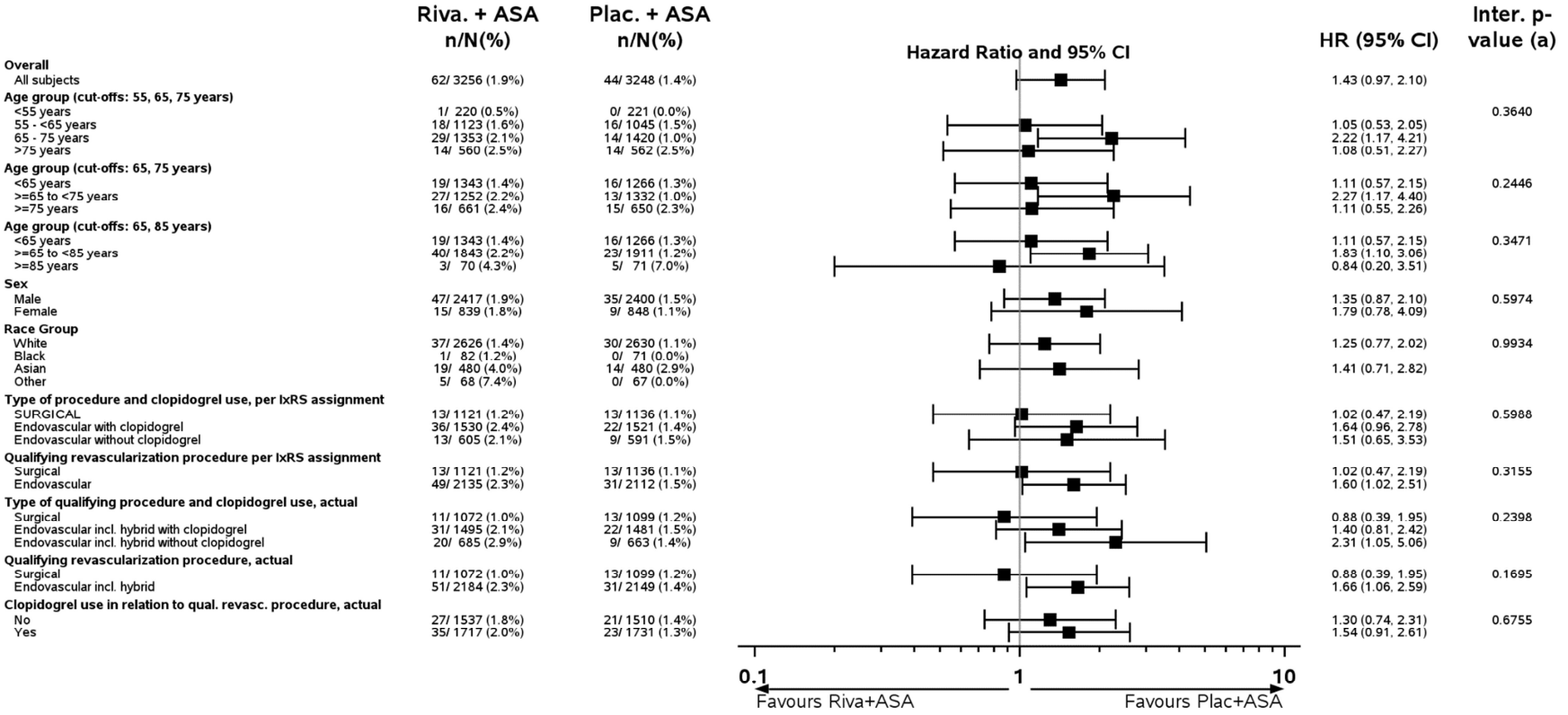
また、事後解析におけるベースライン時のクレアチニンクリアランス値（カットオフ値：30、50、80mL/min）による TIMI 分類の「大出血」の発現割合は、50～80mL/min の部分集団でリバーロキサバン群 2.1%（25/1,185 例）、プラセボ群 0.5%（6/1,224 例）（HR：4.38、95%CI：1.80～10.67）、80mL/min 超の部分集団でそれぞれ 1.3%（21/1,617 例）及び 1.5%（24/1,588 例）（HR：0.86、95%CI：0.48～1.54）であり、交互作用項の p 値が 0.05 を下回った（p＝

0.0261）。一方、糖尿病の有無別の結果と同様に、ベースライン時のクレアチニンクリアランス値の部分集団においても Gail-Simon 検定における質的交互作用の p 値は 0.05 を上回っており（p＝0.6810）、質的交互作用は示唆されなかった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/37）。

日本人集団における TIMI 分類の「大出血」の人口統計学的特性及びベースラインの特性による部分集団解析については、各部分集団の被験者数が少数であり結果は限定的であるが、全体的に部分集団による不均衡は認められなかった（図 2.7.4.4-10、5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/40）。

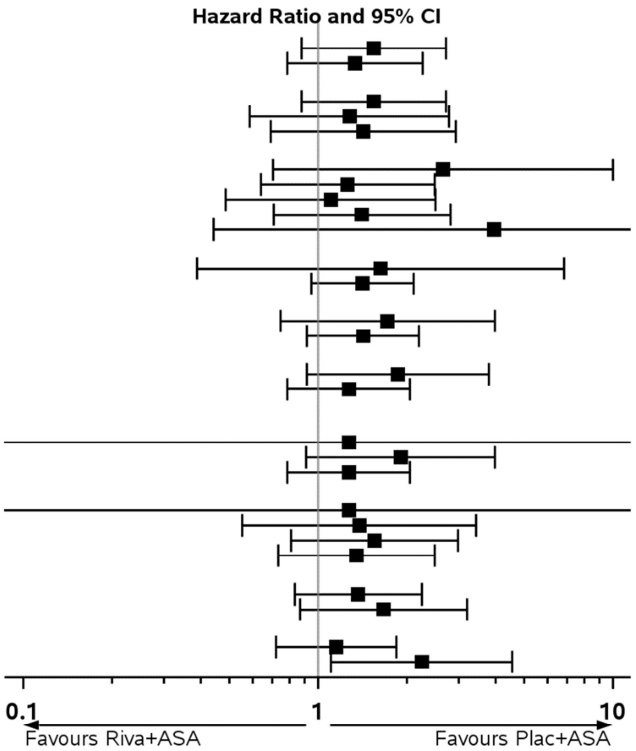
地域別の TIMI 分類の「大出血」の結果については 2.7.4.5.1.2、CAD 及び糖尿病の有無別の出血事象の事後解析の結果については 2.7.4.5.1.3 に後述する。

図 2.7.4.4-8 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別の On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」の Forest プロット
（試験 17454、全体集団、SAF）



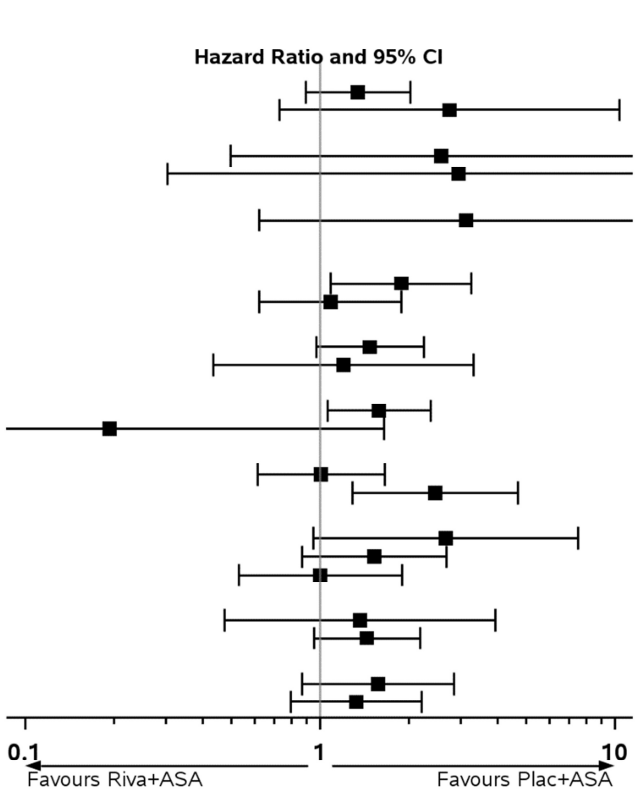
(continued)

	Riva. + ASA n/N(%)	Plac. + ASA n/N(%)	HR (95% CI)	Inter. p-value (a)
Clopidogrel use at the time of randomization				
No	30/ 1603 (1.9%)	20/ 1601 (1.2%)	1.55 (0.88, 2.72)	0.7090
Yes	32/ 1646 (1.9%)	24/ 1637 (1.5%)	1.33 (0.78, 2.26)	
Clopidogrel use continued after randomization (days)				
None	30/ 1603 (1.9%)	20/ 1601 (1.2%)	1.55 (0.88, 2.72)	0.9279
<= 30 days	15/ 983 (1.5%)	11/ 926 (1.2%)	1.28 (0.59, 2.78)	
> 30 days	17/ 642 (2.6%)	13/ 676 (1.9%)	1.42 (0.69, 2.92)	
Geographic Region 1				
North America	8/ 339 (2.4%)	3/ 343 (0.9%)	2.65 (0.70, 9.99)	0.6902
Western Europe	19/ 898 (2.1%)	15/ 891 (1.7%)	1.26 (0.64, 2.48)	
Eastern Europe	12/ 1299 (0.9%)	11/ 1297 (0.8%)	1.10 (0.49, 2.50)	
Asia Pacific	19/ 477 (4.0%)	14/ 478 (2.9%)	1.41 (0.71, 2.81)	
South America	4/ 243 (1.6%)	1/ 239 (0.4%)	3.95 (0.44, 35.38)	
Geographic Region 3				
US	5/ 257 (1.9%)	3/ 258 (1.2%)	1.63 (0.39, 6.81)	0.8448
non-US	57/ 2999 (1.9%)	41/ 2990 (1.4%)	1.41 (0.95, 2.11)	
Weight group (cut-off 60 kg)				
<=60 kg	14/ 529 (2.6%)	9/ 538 (1.7%)	1.72 (0.74, 3.98)	0.7285
>60 kg	48/ 2694 (1.8%)	34/ 2681 (1.3%)	1.42 (0.91, 2.20)	
eGFR (cut-offs: 60 ml/min/1.73m2)				
<60 ml/min/1.73m2	21/ 649 (3.2%)	12/ 657 (1.8%)	1.86 (0.92, 3.79)	0.3726
>=60 ml/min/1.73m2	38/ 2483 (1.5%)	30/ 2474 (1.2%)	1.27 (0.79, 2.05)	
eGFR (cut-offs: 15, 30 and 60 ml/min/1.73m2)				
<15 ml/min/1.73m2	0/ 1 (0.0%)	0/ 0		0.6371
15 - <30 ml/min/1.73m2	1/ 13 (7.7%)	1/ 28 (3.6%)	1.27 (0.08, 20.80)	
30 - <60 ml/min/1.73m2	20/ 635 (3.1%)	11/ 629 (1.7%)	1.90 (0.91, 3.98)	
>=60 ml/min/1.73m2	38/ 2483 (1.5%)	30/ 2474 (1.2%)	1.27 (0.79, 2.05)	
eGFR (cut-offs: 30, 50 and 80 ml/min/1.73m2)				
<30 ml/min/1.73m2	1/ 14 (7.1%)	1/ 28 (3.6%)	1.27 (0.08, 20.80)	0.9818
30 - 50 ml/min/1.73m2	11/ 337 (3.3%)	8/ 303 (2.6%)	1.38 (0.55, 3.44)	
>50 - 80 ml/min/1.73m2	23/ 1355 (1.7%)	15/ 1360 (1.1%)	1.55 (0.81, 2.97)	
>80 ml/min/1.73m2	24/ 1426 (1.7%)	18/ 1440 (1.3%)	1.35 (0.73, 2.48)	
Fragile subjects				
No	37/ 2323 (1.6%)	27/ 2317 (1.2%)	1.37 (0.83, 2.24)	0.6457
Yes	23/ 822 (2.8%)	15/ 826 (1.8%)	1.66 (0.87, 3.19)	
Prior coronary artery disease				
No	37/ 2215 (1.7%)	33/ 2242 (1.5%)	1.15 (0.72, 1.84)	0.1245
Yes	25/ 1041 (2.4%)	11/ 1006 (1.1%)	2.24 (1.10, 4.56)	



(continued)

	Riva. + ASA n/N(%)	Plac. + ASA n/N(%)	HR (95% CI)	Inter. p-value (a)
Prior MI				
No	54/ 2896 (1.9%)	41/ 2902 (1.4%)	1.34 (0.90, 2.02)	0.3655
Yes	8/ 360 (2.2%)	3/ 345 (0.9%)	2.75 (0.73, 10.38)	
Prior MI and age <65 years				
No	5/ 220 (2.3%)	2/ 226 (0.9%)	2.57 (0.50, 13.31)	0.9312
Yes	3/ 140 (2.1%)	1/ 119 (0.8%)	2.95 (0.30, 28.68)	
Prior MI and eGFR < 60 mL/min				
No	6/ 258 (2.3%)	2/ 222 (0.9%)	3.13 (0.62, 15.73)	0.9929
Yes	2/ 86 (2.3%)	0/ 102 (0.0%)		
Prior history of limb revascularization				
No	36/ 2084 (1.7%)	20/ 2103 (1.0%)	1.88 (1.09, 3.25)	0.1631
Yes	26/ 1172 (2.2%)	24/ 1144 (2.1%)	1.08 (0.62, 1.89)	
Carotid artery disease history				
No	54/ 2978 (1.8%)	37/ 2958 (1.3%)	1.48 (0.97, 2.25)	0.6854
Yes	8/ 277 (2.9%)	7/ 287 (2.4%)	1.20 (0.44, 3.31)	
History of heart failure				
No	61/ 2988 (2.0%)	39/ 2975 (1.3%)	1.58 (1.06, 2.36)	0.0671
Yes	1/ 267 (0.4%)	5/ 272 (1.8%)	0.19 (0.02, 1.65)	
Diabetes mellitus				
No	31/ 1958 (1.6%)	31/ 1942 (1.6%)	1.01 (0.61, 1.66)	0.0334
Yes	31/ 1298 (2.4%)	13/ 1305 (1.0%)	2.45 (1.28, 4.69)	
Smoking status				
NEVER	13/ 653 (2.0%)	5/ 686 (0.7%)	2.66 (0.95, 7.48)	0.2398
FORMER	30/ 1466 (2.0%)	20/ 1440 (1.4%)	1.53 (0.87, 2.69)	
CURRENT	19/ 1136 (1.7%)	19/ 1122 (1.7%)	1.00 (0.53, 1.89)	
Hypertension				
No	8/ 599 (1.3%)	6/ 610 (1.0%)	1.37 (0.47, 3.94)	0.8885
Yes	54/ 2657 (2.0%)	38/ 2638 (1.4%)	1.44 (0.95, 2.19)	
Hyperlipidemia				
No	28/ 1305 (2.1%)	18/ 1295 (1.4%)	1.57 (0.87, 2.84)	0.6747
Yes	34/ 1950 (1.7%)	26/ 1953 (1.3%)	1.33 (0.80, 2.21)	



(continued)

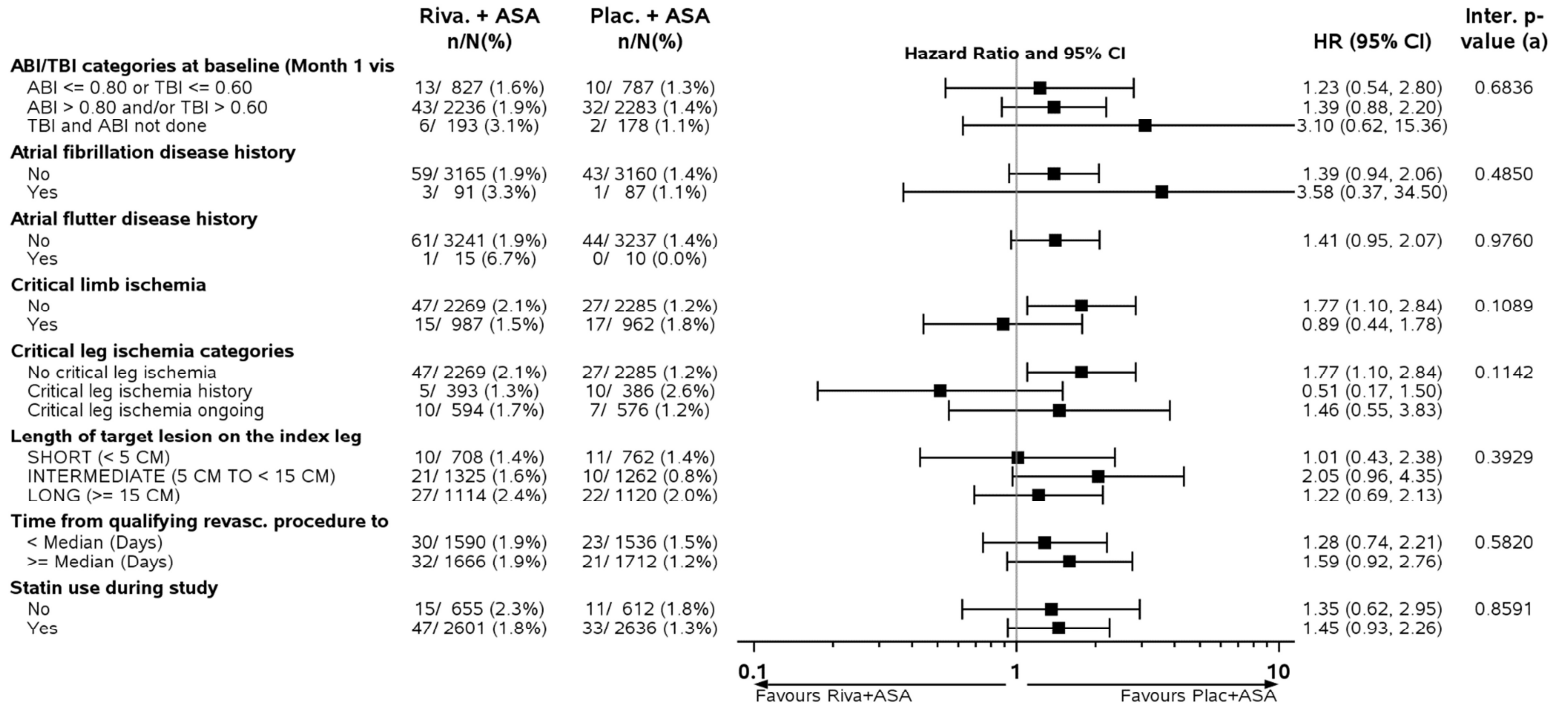


Figure displays outcome events meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC). Subgroup variables from Atrial fibrillation disease history and below are added post-hoc.
The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose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

Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.3.1.3/43