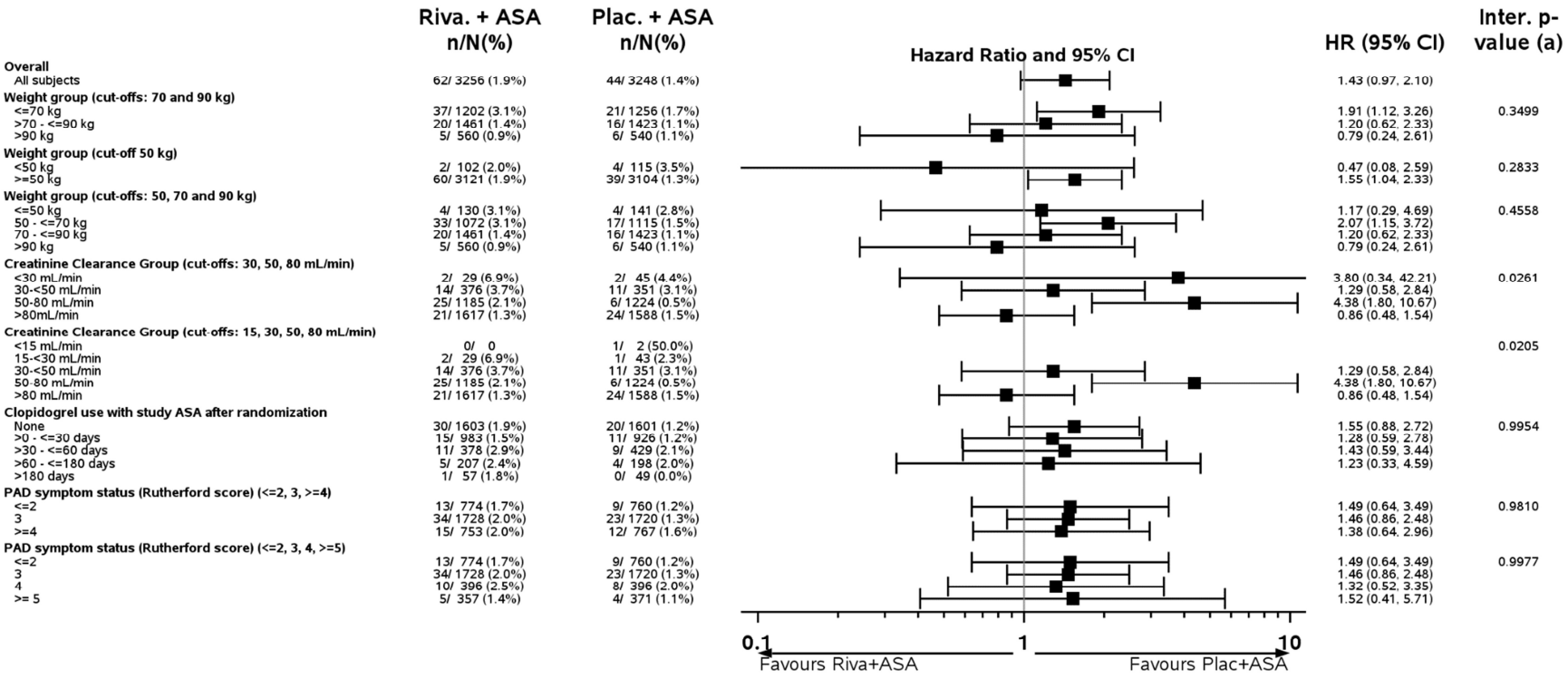
図 2.7.4.4-9 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別の On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」の Forest プロット（事後解析）（試験 17454、全体集団、SAF）



(continued)

	Riva. + ASA n/N(%)	Plac. + ASA n/N(%)	HR (95% CI)	Inter. p-value (a)
Location of target lesion				
Aortoiliac region	3/ 50 (6.0%)	2/ 49 (4.1%)	1.64 (0.27, 9.80)	0.7914
Femoropopliteal region	42/ 1903 (2.2%)	27/ 1842 (1.5%)	1.53 (0.95, 2.49)	
Infrapopliteal artery region	6/ 209 (2.9%)	2/ 237 (0.8%)	3.65 (0.74, 18.06)	
Other	0/ 22 (0.0%)	0/ 21 (0.0%)		
Location of target lesion: Femoropopliteal region				
No	20/ 1353 (1.5%)	17/ 1406 (1.2%)	1.24 (0.65, 2.37)	0.6053
Yes	42/ 1903 (2.2%)	27/ 1842 (1.5%)	1.53 (0.95, 2.49)	
Qual. endo.: Balloon angioplasty				
No	29/ 1928 (1.5%)	26/ 1877 (1.4%)	1.11 (0.65, 1.88)	0.1684
Yes	33/ 1328 (2.5%)	18/ 1371 (1.3%)	1.92 (1.08, 3.41)	
Qual. endo.: Drug-coated balloon angioplasty				
No	52/ 2709 (1.9%)	35/ 2683 (1.3%)	1.50 (0.97, 2.30)	0.6306
Yes	10/ 547 (1.8%)	9/ 565 (1.6%)	1.18 (0.48, 2.89)	
Qual. endo.: Angioplasty with bare metal stent				
No	40/ 2451 (1.6%)	32/ 2457 (1.3%)	1.26 (0.79, 2.01)	0.3520
Yes	22/ 805 (2.7%)	12/ 791 (1.5%)	1.88 (0.93, 3.81)	
Qual. endo.: Angioplasty with drug-coated stent				
No	58/ 3113 (1.9%)	42/ 3091 (1.4%)	1.40 (0.94, 2.08)	0.6170
Yes	4/ 143 (2.8%)	2/ 157 (1.3%)	2.18 (0.40, 11.92)	
Qual. endo.: Angioplasty with covered stent				
No	60/ 3172 (1.9%)	43/ 3184 (1.4%)	1.43 (0.96, 2.11)	0.9731
Yes	2/ 84 (2.4%)	1/ 64 (1.6%)	1.48 (0.13, 16.32)	
Qual. endo.: Atherectomy				
No	57/ 3095 (1.8%)	44/ 3090 (1.4%)	1.32 (0.89, 1.95)	0.9756
Yes	5/ 161 (3.1%)	0/ 158 (0.0%)		
Qual. endo.: Thrombolysis				
No	60/ 3231 (1.9%)	44/ 3222 (1.4%)	1.38 (0.94, 2.04)	0.9726
Yes	2/ 25 (8.0%)	0/ 26 (0.0%)		
Endovascular qualifying procedure with drug coated devices				
Drug-coated balloon or drug-coated stent	13/ 662 (2.0%)	10/ 683 (1.5%)	1.36 (0.59, 3.09)	0.8789
Not drug-coated devices	37/ 1508 (2.5%)	21/ 1449 (1.4%)	1.75 (1.02, 2.98)	
No device	1/ 14 (7.1%)	0/ 15 (0.0%)		

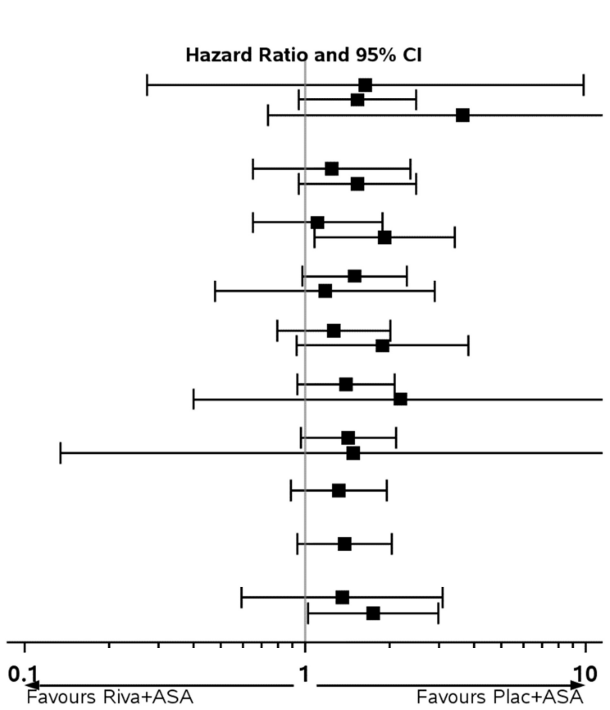
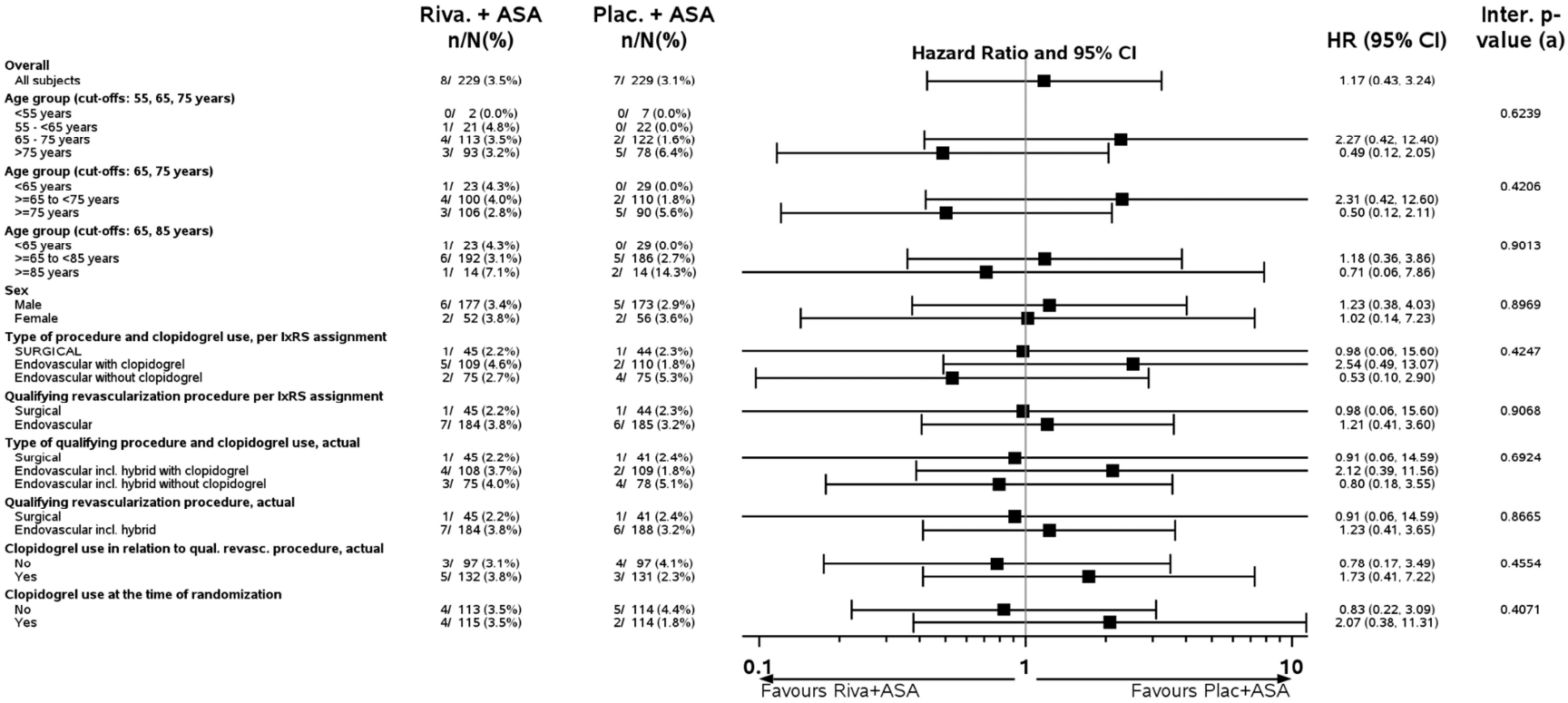


Table displays outcome events as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC). Subgroup variables from Atrial fibrillation disease history and below are added post-hoc.
The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban 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) Cox proportional hazards model stratified by type of procedure and clopidogrel use (per IxRS) by adding the corresponding treatment interaction term.

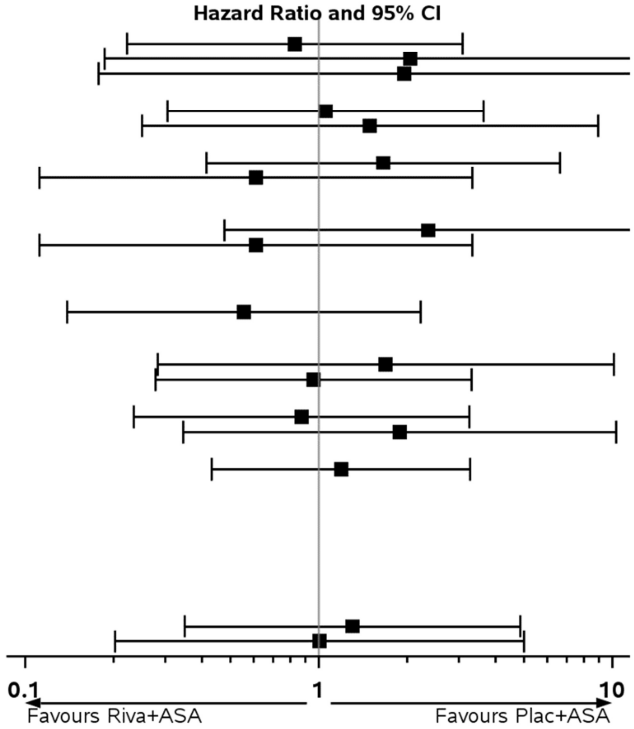
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Figure 14.3.1.3/58

図 2.7.4.4-10 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、日本人集団、SAF）



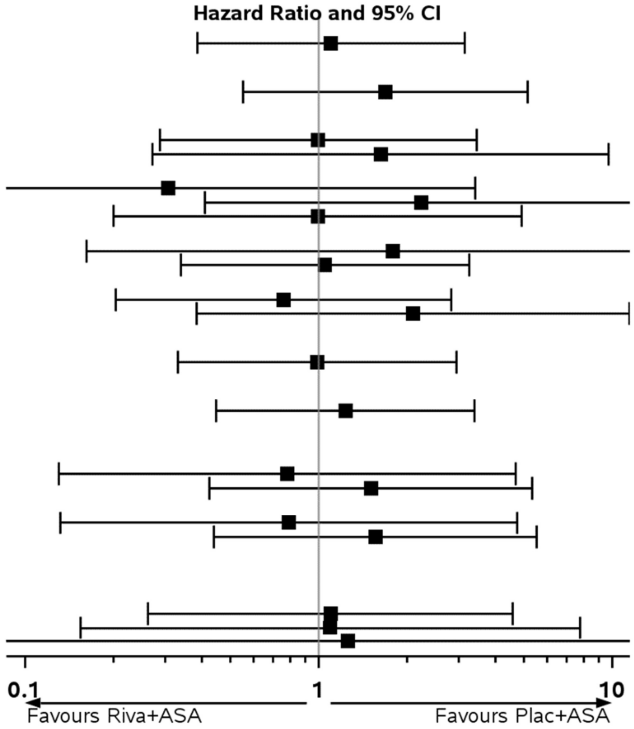
(continued)

	Riva. + ASA n/N(%)	Plac. + ASA n/N(%)	HR (95% CI)	Inter. p-value (a)
Clopidogrel use continued after randomization (days)				
None	4/ 113 (3.5%)	5/ 114 (4.4%)	0.83 (0.22, 3.09)	0.7171
<= 30 days	2/ 63 (3.2%)	1/ 63 (1.6%)	2.05 (0.19, 22.63)	
> 30 days	2/ 51 (3.9%)	1/ 49 (2.0%)	1.96 (0.18, 21.59)	
Weight group (cut-off 60 kg)				
<=60 kg	5/ 127 (3.9%)	5/ 136 (3.7%)	1.05 (0.30, 3.64)	0.7391
>60 kg	3/ 100 (3.0%)	2/ 92 (2.2%)	1.50 (0.25, 8.95)	
eGFR (cut-offs: 60 ml/min/1.73m2)				
<60 ml/min/1.73m2	6/ 105 (5.7%)	3/ 78 (3.8%)	1.65 (0.41, 6.62)	0.3657
>=60 ml/min/1.73m2	2/ 124 (1.6%)	4/ 151 (2.6%)	0.61 (0.11, 3.33)	
eGFR (cut-offs: 15, 30 and 60 ml/min/1.73m2)				
15 - <30 ml/min/1.73m2	0/ 1 (0.0%)	1/ 4 (25.0%)		0.5108
30 - <60 ml/min/1.73m2	6/ 104 (5.8%)	2/ 74 (2.7%)	2.36 (0.48, 11.70)	
>=60 ml/min/1.73m2	2/ 124 (1.6%)	4/ 151 (2.6%)	0.61 (0.11, 3.33)	
eGFR (cut-offs: 30, 50 and 80 ml/min/1.73m2)				
<30 ml/min/1.73m2	0/ 1 (0.0%)	1/ 4 (25.0%)		<.0001
30 - 50 ml/min/1.73m2	3/ 54 (5.6%)	0/ 30 (0.0%)		
>50 - 80 ml/min/1.73m2	3/ 127 (2.4%)	6/ 142 (4.2%)	0.55 (0.14, 2.22)	
>80 ml/min/1.73m2	2/ 47 (4.3%)	0/ 53 (0.0%)		
Fragile subjects				
No	3/ 99 (3.0%)	2/ 107 (1.9%)	1.69 (0.28, 10.11)	0.6174
Yes	5/ 130 (3.8%)	5/ 122 (4.1%)	0.96 (0.28, 3.32)	
Prior coronary artery disease				
No	4/ 141 (2.8%)	5/ 149 (3.4%)	0.87 (0.23, 3.25)	0.4800
Yes	4/ 88 (4.5%)	2/ 80 (2.5%)	1.89 (0.35, 10.32)	
Prior MI				
No	8/ 210 (3.8%)	7/ 212 (3.3%)	1.19 (0.43, 3.28)	1.0000
Yes	0/ 19 (0.0%)	0/ 17 (0.0%)		
Prior MI and age <65 years				
No	0/ 15 (0.0%)	0/ 16 (0.0%)		
Yes	0/ 4 (0.0%)	0/ 1 (0.0%)		
Prior MI and eGFR < 60 mL/min				
No	0/ 9 (0.0%)	0/ 10 (0.0%)		
Yes	0/ 10 (0.0%)	0/ 7 (0.0%)		
Prior history of limb revascularization				
No	5/ 128 (3.9%)	4/ 128 (3.1%)	1.30 (0.35, 4.85)	0.8112
Yes	3/ 101 (3.0%)	3/ 101 (3.0%)	1.01 (0.20, 5.01)	

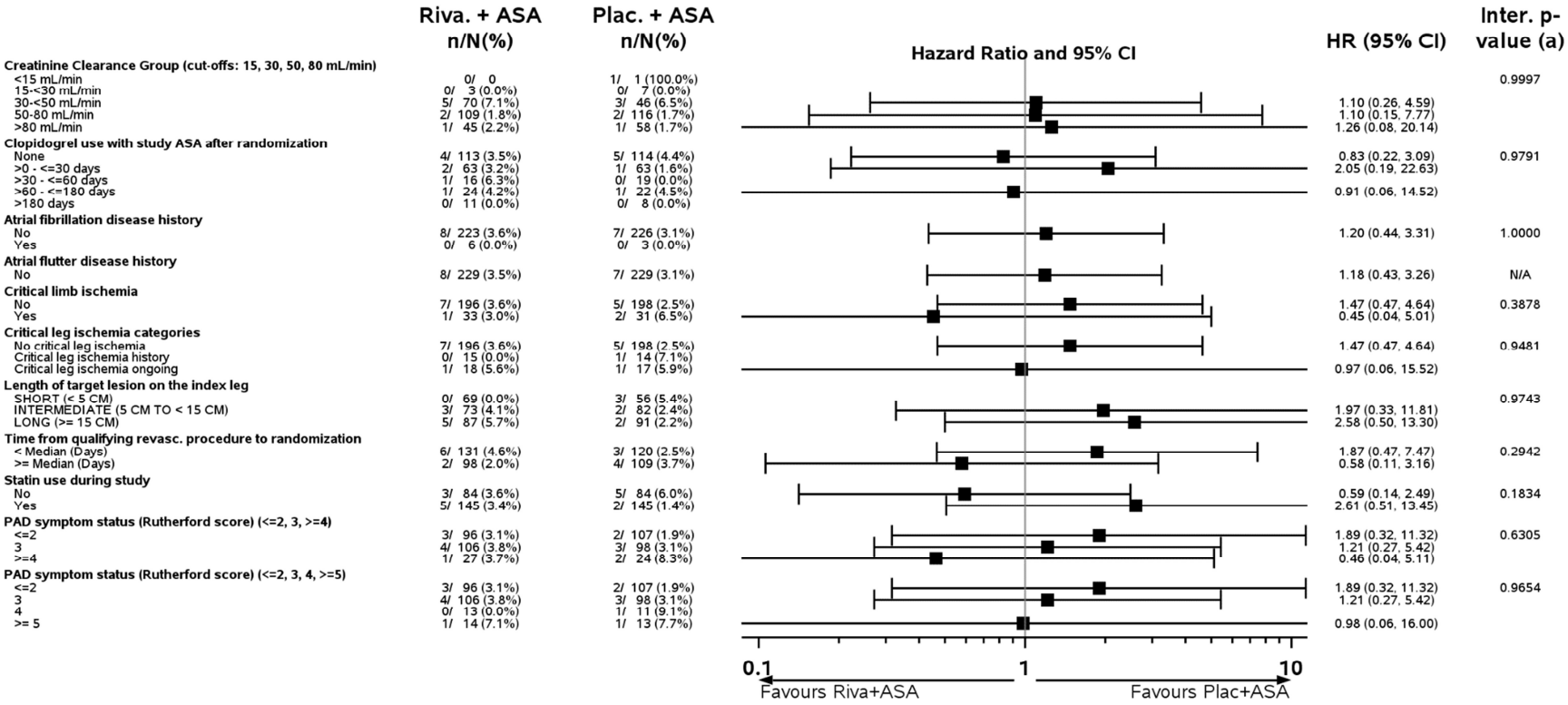


(continued)

	Riva. + ASA n/N(%)	Plac. + ASA n/N(%)	HR (95% CI)	Inter. p-value (a)
Carotid artery disease history				
No	7/ 206 (3.4%)	7/ 218 (3.2%)	1.10 (0.39, 3.14)	0.9906
Yes	1/ 23 (4.3%)	0/ 11 (0.0%)		
History of heart failure				
No	8/ 216 (3.7%)	5/ 219 (2.3%)	1.69 (0.55, 5.16)	0.9908
Yes	0/ 13 (0.0%)	2/ 10 (20.0%)		
Diabetes mellitus				
No	5/ 124 (4.0%)	5/ 120 (4.2%)	1.00 (0.29, 3.44)	0.6612
Yes	3/ 105 (2.9%)	2/ 109 (1.8%)	1.63 (0.27, 9.73)	
Smoking status				
NEVER	1/ 40 (2.5%)	2/ 32 (6.3%)	0.31 (0.03, 3.42)	0.4775
FORMER	4/ 126 (3.2%)	2/ 139 (1.4%)	2.24 (0.41, 12.22)	
CURRENT	3/ 63 (4.8%)	3/ 58 (5.2%)	0.99 (0.20, 4.92)	
Hypertension				
No	2/ 42 (4.8%)	1/ 40 (2.5%)	1.79 (0.16, 19.74)	0.6574
Yes	6/ 187 (3.2%)	6/ 189 (3.2%)	1.05 (0.34, 3.26)	
Hyperlipidemia				
No	4/ 92 (4.3%)	5/ 92 (5.4%)	0.76 (0.20, 2.83)	0.3566
Yes	4/ 137 (2.9%)	2/ 137 (1.5%)	2.10 (0.38, 11.44)	
ABI/TBI categories at baseline (Month 1 visit)				
ABI <= 0.80 or TBI <= 0.60	1/ 44 (2.3%)	0/ 27 (0.0%)		0.9930
ABI > 0.80 and/or TBI > 0.60	6/ 179 (3.4%)	7/ 201 (3.5%)	0.99 (0.33, 2.94)	
TBI and ABI not done	1/ 6 (16.7%)	0/ 1 (0.0%)		
Weight group (cut-offs: 70 and 90 kg)				
<=70 kg	8/ 195 (4.1%)	7/ 203 (3.4%)	1.23 (0.45, 3.40)	1.0000
>70 - <=90 kg	0/ 31 (0.0%)	0/ 24 (0.0%)		
>90 kg	0/ 1 (0.0%)	0/ 1 (0.0%)		
Weight group (cut-off 50 kg)				
<50 kg	2/ 39 (5.1%)	3/ 51 (5.9%)	0.78 (0.13, 4.67)	0.5643
>=50 kg	6/ 188 (3.2%)	4/ 177 (2.3%)	1.51 (0.43, 5.34)	
Weight group (cut-offs: 50, 70 and 90 kg)				
<=50 kg	2/ 39 (5.1%)	3/ 52 (5.8%)	0.79 (0.13, 4.74)	0.9509
50 - <=70 kg	6/ 156 (3.8%)	4/ 151 (2.6%)	1.56 (0.44, 5.53)	
70 - <=90 kg	0/ 31 (0.0%)	0/ 24 (0.0%)		
>90 kg	0/ 1 (0.0%)	0/ 1 (0.0%)		
Creatinine Clearance Group (cut-offs: 30, 50, 80 mL/min)				
<30 mL/min	0/ 3 (0.0%)	1/ 8 (12.5%)		0.9997
30-<50 mL/min	5/ 70 (7.1%)	3/ 46 (6.5%)	1.10 (0.26, 4.59)	
50-80 mL/min	2/ 109 (1.8%)	2/ 116 (1.7%)	1.10 (0.15, 7.77)	
>80mL/min	1/ 45 (2.2%)	1/ 58 (1.7%)	1.26 (0.08, 20.14)	



(continued)


Riva. + ASA n/N(%)
Plac. + ASA n/N(%)
Hazard Ratio and 95% CI
HR (95% CI)
Inter. p-value (a)
Creatinine Clearance Group (cut-offs: 15, 30, 50, 80 mL/min)
<15 mL/min 0/ 0 1/ 1 (100.0%) 0.9997
15-<30 mL/min 0/ 3 (0.0%) 0/ 7 (0.0%)
30-<50 mL/min 5/ 70 (7.1%) 3/ 46 (6.5%) 1.10 (0.26, 4.59)
50-80 mL/min 2/ 109 (1.8%) 2/ 116 (1.7%) 1.10 (0.15, 7.77)
>80 mL/min 1/ 45 (2.2%) 1/ 58 (1.7%) 1.26 (0.08, 20.14)
Clopidogrel use with study ASA after randomization
None 4/ 113 (3.5%) 5/ 114 (4.4%) 0.83 (0.22, 3.09) 0.9791
>0 - <=30 days 2/ 63 (3.2%) 1/ 63 (1.6%) 2.05 (0.19, 22.63)
>30 - <=60 days 1/ 16 (6.3%) 0/ 19 (0.0%)
>60 - <=180 days 1/ 24 (4.2%) 1/ 22 (4.5%) 0.91 (0.06, 14.52)
>180 days 0/ 11 (0.0%) 0/ 8 (0.0%)
Atrial fibrillation disease history
No 8/ 223 (3.6%) 7/ 226 (3.1%) 1.20 (0.44, 3.31) 1.0000
Yes 0/ 6 (0.0%) 0/ 3 (0.0%)
Atrial flutter disease history
No 8/ 229 (3.5%) 7/ 229 (3.1%) 1.18 (0.43, 3.26) N/A
Critical limb ischemia
No 7/ 196 (3.6%) 5/ 198 (2.5%) 1.47 (0.47, 4.64) 0.3878
Yes 1/ 33 (3.0%) 2/ 31 (6.5%) 0.45 (0.04, 5.01)
Critical leg ischemia categories
No critical leg ischemia 7/ 196 (3.6%) 5/ 198 (2.5%) 1.47 (0.47, 4.64) 0.9481
Critical leg ischemia history 0/ 15 (0.0%) 1/ 14 (7.1%)
Critical leg ischemia ongoing 1/ 18 (5.6%) 1/ 17 (5.9%) 0.97 (0.06, 15.52)
Length of target lesion on the index leg
SHORT (< 5 CM) 0/ 69 (0.0%) 3/ 56 (5.4%) 0.9743
INTERMEDIATE (5 CM TO < 15 CM) 3/ 73 (4.1%) 2/ 82 (2.4%) 1.97 (0.33, 11.81)
LONG (>= 15 CM) 5/ 87 (5.7%) 2/ 91 (2.2%) 2.58 (0.50, 13.30)
Time from qualifying revasc. procedure to randomization
< Median (Days) 6/ 131 (4.6%) 3/ 120 (2.5%) 1.87 (0.47, 7.47) 0.2942
>= Median (Days) 2/ 98 (2.0%) 4/ 109 (3.7%) 0.58 (0.11, 3.16)
Statin use during study
No 3/ 84 (3.6%) 5/ 84 (6.0%) 0.59 (0.14, 2.49) 0.1834
Yes 5/ 145 (3.4%) 2/ 145 (1.4%) 2.61 (0.51, 13.45)
PAD symptom status (Rutherford score) (<=2, 3, >=4)
<=2 3/ 96 (3.1%) 2/ 107 (1.9%) 1.89 (0.32, 11.32) 0.6305
3 4/ 106 (3.8%) 3/ 98 (3.1%) 1.21 (0.27, 5.42)
>=4 1/ 27 (3.7%) 2/ 24 (8.3%) 0.46 (0.04, 5.11)
PAD symptom status (Rutherford score) (<=2, 3, 4, >=5)
<=2 3/ 96 (3.1%) 2/ 107 (1.9%) 1.89 (0.32, 11.32) 0.9654
3 4/ 106 (3.8%) 3/ 98 (3.1%) 1.21 (0.27, 5.42)
4 0/ 13 (0.0%) 1/ 11 (9.1%)
>= 5 1/ 14 (7.1%) 1/ 13 (7.7%) 0.98 (0.06, 16.00)
0.1
1
10
Favours Riva+ASA
Favours Plac+ASA

(continued)

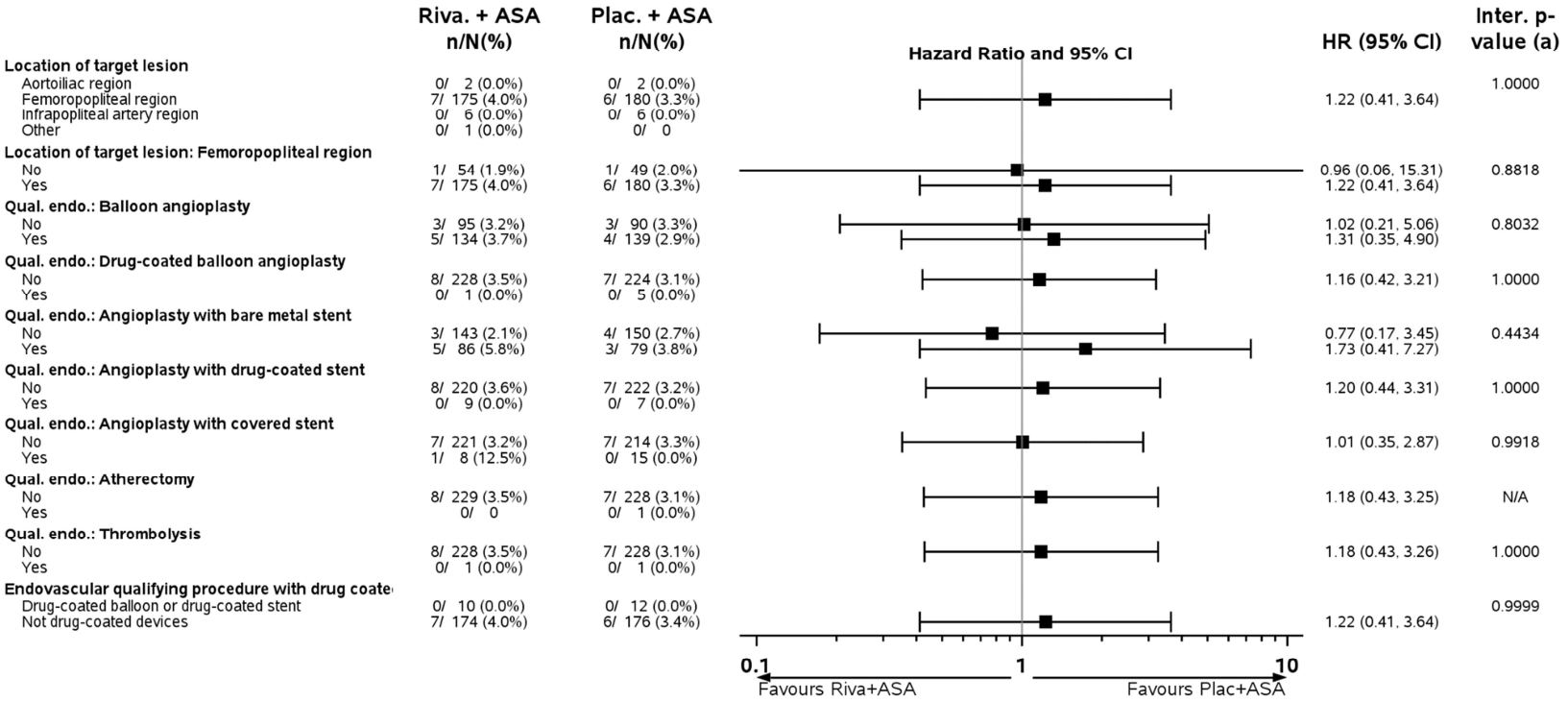


Table displays outcome events as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC). Subgroup variables from Atrial fibrillation disease history and below are added post-hoc.
The safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug (rivaroxaban 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 unstratified Cox proportional hazards model, with treatment as the only covariate
(a) P-value for interaction is based on the corresponding Cox proportional hazards model by adding the corresponding treatment interaction term.

Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Figure 14.3.1.3/61

2.7.4.4.3 出血事象のその他の解析

本項では、出血事象に関するその他の解析結果について、全体集団及び日本人集団の結果を示す。

2.7.4.4.3.1 致死的出血

本項では、致死的出血に関する結果の詳細について記述する。全体集団における On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「致死的出血」の一覧を表 2.7.4.4-11 に示す。

On-treatment 期間における TIMI 分類の「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（95%CI：0.03～0.20）であった（2.7.4.4.1.1.1）。

リバーロキサバン群における 6 例の「致死的出血」の出血部位の内訳は、頭蓋内が 2 例（くも膜下、脳実質内が各 1 例）、血管処置部位が 2 例（血管形成術時の動脈破裂、動脈内膜剥離術の縫合不全が各 1 例）、消化管が 2 例（胃、非閉塞性腸管虚血が各 1 例）であった。3 例（血管処置部位の出血の 2 例及び非閉塞性腸管虚血の 1 例）が ISTH 分類における輸血を必要とする出血であった。ISTH 分類の「重要な臓器出血」に該当する出血事象は 2 例（いずれも頭蓋内出血）に認められた。BARC 分類では、5 例が BARC 分類 Type 5b、胃出血の 1 例が Type 5a であった。

プラセボ群における 6 例の「致死的出血」の出血部位の内訳は、頭蓋内が 4 例（硬膜下 2 例、くも膜下 1 例、脳実質内 1 例）、血管処置部位が 1 例（右下肢）、腹膜が 1 例（腹部大動脈瘤破裂）であった。ISTH 分類の「重要な臓器出血」に該当する出血事象は 5 例（頭蓋内出血が 4 例、腹膜出血が 1 例）に認められた。BARC 分類では、5 例が BARC 分類 Type 5b、血管処置部位出血の 1 例が Type 5a であった。

ISTH 分類における「致死的出血」は、上述の TIMI 分類による各投与群 6 例の他に、プラセボ群の 2 例（頭蓋内出血と同日に虚血性脳卒中を発現した 1 例、特発性硬膜下出血を発現した 1 例）に報告された。これらの出血事象はいずれも TIMI 分類の「致死的出血」（7 日以内に死亡に至った直接の死因の出血）に該当しないと判定された（2.7.4.4.1.2.1、5.3.5.1.1 PH-40164/Section 10.6.4.1）。

無作為割付けから ECOD までの期間における TIMI 分類の「致死的出血」の発現割合は、リバーロキサバン群で 0.6%（18/3,256 例）、プラセボ群で 0.3%（10/3,248 例）であり、発現率（100 人年あたり）は 0.23（95%CI：0.14～0.36）及び 0.13（95%CI：0.06～0.23）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/4）。

全試験期間における TIMI 分類の「致死的出血」の発現割合は、リバーロキサバン群で 0.6%（18/3,256 例）、プラセボ群で 0.3%（11/3,248 例）であり、発現率（100 人年あたり）は 0.22（95%CI：0.13～0.35）及び 0.13（95%CI：0.07～0.24）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/7）。

日本人集団における On-treatment 期間における TIMI 分類の「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（2.7.4.4.1.2.7.1）。リバーロキサバン群の 1 例（被験者 ID：[redacted]）の出血部位は消化管（非閉塞性腸管虚血）であり、ISTH 分類における輸血を必要とする出血であった。プラセボ群の 1 例（被験者 ID：[redacted]）の出血部位は頭蓋内（くも膜下）であり、本事象は ISTH 分類の「重要な臓器出血」（頭蓋内出血）に該当した。BARC 分類ではいずれの被験者も Type 5b であった。なお、日本人集団において治験薬投与終了後に「致死的出血」は認められなかった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/4、14.3.1.3/7）。

表 2.7.4.4-11 On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「致死的出血」の一覧（試験 17454、全体集団、SAF）

Subject ID	ISTH major bleeding criteria and BARC bleeding classification	Bleeding Event, specify, investigator	Site of bleeding as documented by ICAC	Extent of exposure* (days)	Specific treatment(s) of Bleeding Event, investigator	Brief narrative of the bleeding, per investigator
Rivaroxaban 2.5 mg bid + Aspirin 100 mg od						
[redacted]	Bleeding causing a fall in HB or Hct as defined, or leading to transfusion; fatal bleeding BARC TYPE 5B	Bleeding: Non occlusive mesenteric ischemia; site: Gastrointestinal tract	Gastrointestinal tract, other	16	Plasma (FFP) transfusion	The subject was found falling down in toilet. Taken in the ambulance, and used AED but passed away for idiopathic VF, and significant gastrointestinal bleeding with bloody stools and hematemesis were found.
[redacted]	Fatal bleeding BARC TYPE 5A	Bleeding: Hemorrhagic erosive gastritis; site: Gastrointestinal tract	Gastrointestinal tract – Gastric	238	Remedial systemic drug therapy, including antihemorrhagic agents (cryoprecipitate, prothrombin complex concentrates, antifibrinolytic agents, vasoactive agents, etc.).	There was visible blood. Bleeding was symptom of hemorrhagic erosive gastritis
[redacted]	Bleeding causing a fall in HB or Hct as defined, or leading to transfusion; fatal bleeding BARC TYPE 5B	Bleeding: Artery rupture; site: Blood vessel – vascular procedure site	Blood vessel – vascular procedure site	446	Remedial systemic drug therapy, including antihemorrhagic agents (cryoprecipitate, prothrombin complex concentrates, antifibrinolytic agents, vasoactive agents, etc.).	Artery rupture during angioplasty. Bad evolution, patient died.
[redacted]	Bleeding causing a fall in HB or Hct as defined, or leading to transfusion; fatal bleeding BARC TYPE 5B	Bleeding: Postoperative bleeding because of suture insufficiently; site: Blood vessel – vascular procedure site	Blood vessel – vascular procedure site	11	Major procedure – endovascular/interventional radiology or surgical/open, Required unplanned take back procedure to control bleeding	It was complication of the endarterectomy (qualifying revascularization). Main reason is the insufficiency of arterial suture. After reoperation there was no bleeding and patient went home at [redacted]th [redacted]

Subject ID	ISTH major bleeding criteria and BARC bleeding classification	Bleeding Event, specify, investigator	Site of bleeding as documented by ICAC	Extent of exposure* (days)	Specific treatment(s) of Bleeding Event, investigator	Brief narrative of the bleeding, per investigator
[redacted]	Fatal bleeding, Symptomatic bleeding in a critical area or organ BARC TYPE 5B	Bleeding: intracranial hemorrhage (subarachnoid hemorrhage); site: Intracranial	Intracranial – subarachnoidal	545		He visited [redacted] 20[redacted] and had no problems at that time. He collapsed after returning to the home and diagnosed subarachnoid hemorrhage at other hospital. He died on [redacted] 20[redacted]
[redacted]	Fatal bleeding, Symptomatic bleeding in a critical area or organ BARC TYPE 5B	Bleeding: intracranial hemorrhage; frontal temporal parietal; site: Intracranial	Intracranial – Intra-parenchymal hemorrhage	39	Major procedure – endovascular/interventional radiology or surgical/open, Plasma (FFP) transfusion	It was intracranial hemorrhage. Could be related with study medication use.
Rivaroxaban Placebo + Aspirin 100 mg od						
[redacted]	Fatal bleeding, Symptomatic bleeding in a critical area or organ BARC TYPE 5B	Bleeding: Acute subarachnoid hemorrhage; site: Intracranial	Intracranial – subarachnoidal	457	NONE	Fatal due to intracranial hemorrhage
[redacted]	Fatal bleeding, Symptomatic bleeding in a critical area or organ BARC TYPE 5B	Bleeding: Extensive hemorrhagic transformation of the ischemic stroke; site: Intracranial	Intracranial – Intra-parenchymal hemorrhage	431	Major procedure – endovascular/interventional radiology or surgical/open, other	See reports of ischemic stroke made by principal investigator
[redacted]	Fatal bleeding, Symptomatic bleeding in a critical area or organ BARC TYPE 5B	Bleeding: intracranial; site: Intracranial	Intracranial – subdural	157	NONE	The patient was found dead [redacted] 20[redacted] What really happened I do not know, but autopsy showed massive intracranial bleeding.
[redacted]	Fatal bleeding, Symptomatic bleeding in a critical area or organ BARC TYPE 5B	Bleeding: intracranial bleeding after trauma; site: Intracranial	Intracranial – subdural	68	NONE	The patient suffered bleeding in the brain after falling on his head with drunkenness. Bleeding was fatal. The autopsy was done.

Subject ID	ISTH major bleeding criteria and BARC bleeding classification	Bleeding Event, specify, investigator	Site of bleeding as documented by ICAC	Extent of exposure* (days)	Specific treatment(s) of Bleeding Event, investigator	Brief narrative of the bleeding, per investigator
[redacted]	Fatal bleeding BARC TYPE 5A	Bleeding: Bleeding in right leg (exact location unknown); site: Blood vessel – vascular procedure site	Blood vessel – vascular procedure site	9	NONE	As reported by patient´s daughter, the bleeding in right leg (site of qualifying revascularization procedure) was intense and it was necessary to activate the emergency service.
[redacted]	Fatal bleeding, Symptomatic bleeding in a critical area or organ BARC TYPE 5B	Bleeding: Rupture of the aneurysm of the abdominal aorta [redacted] 20[redacted]; site: Peritoneal	Retroperitoneal	306	NONE	The patient´s death came from a rupture of the abdominal aorta (end point).

Rivaroxaban = Rivaroxaban 2.5 mg twice daily, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, ID = identification, ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis, TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction (study group), HB = hemoglobin, AED = automated external defibrillator, VF = ventricular fibrillation
Table displays outcome events meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC). The on-treatment data scope includes all outcome events observed from randomization until 2 days following permanent discontinuation of the study drug.
*Extent of exposure is a derived variable that includes the time from the first day through the last day of treatment.
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Listing 16.2.5/2, 16.2.5/4 (compliance), 16.2.8.2/1 (per ICAC), 16.2.8.2/2 (per investigator), 16.2.8.3/6

2.7.4.4.3.2 TIMI 分類の「大出血」における Landmark 解析

探索的解析として、On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」について、無作為割付けから 3 ヵ月、3 ヵ月～1 年、無作為割付けから 6 ヵ月、6 ヵ月～1 年及び 1 年超の各期間における Landmark 解析を実施した。各評価期間において、無作為割付け時の層別因子により層別し、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 HR の点推定値及び対応する 95%CI を算出した。

全体集団における Landmark 解析による TIMI 分類の「大出血」の発現率（100 人年あたり）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 3 ヵ月後で 2.39 及び 1.19（HR：2.01、95%CI：0.90～4.47）、無作為割付けから 6 ヵ月後で 1.65 及び 1.02（HR：1.61、95%CI：0.84～3.07）、1 年超で 0.71 及び 0.59（HR：1.20、95%CI：0.68～2.11）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/39）。

Kaplan-Meier 推定値による累積イベント発現率の結果（2.7.4.4.1.1.2）と同様に、Landmark 解析においても、TIMI 分類の「大出血」はプラセボ群と比較してリバーロキサバン群の治験薬投与開始初期の発現率が高かった。その後の発現率は経時的に低下し、1 年超の期間の発現率は両投与群で同程度であった。

日本人集団における On-treatment 期間における Landmark 解析による TIMI 分類の「大出血」の発現率（100 人年あたり）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 3 ヵ月後で 5.62 及び 1.81（HR：3.14、95%CI：0.33～30.19）、無作為割付けから 6 ヵ月後で 2.88 及び 1.83（HR：1.55、95%CI：0.26～9.27）、1 年超で 1.15 及び 1.49（HR：0.77、95%CI：0.17～3.44）であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/47）。Landmark 解析による日本人集団の TIMI 分類の「大出血」の累積イベント発現率は、全体集団と同様の傾向がみられた。

全体集団及び日本人集団における Landmark 解析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有無による部分集団の結果については 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/40 及び 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/48 を参照のこと。

2.7.4.4.3.3 出血事象による治験薬の投与中止又は投与中断

2.7.4.4.3.3.1 出血事象による治験薬の投与中止

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。

全体集団の被験者の内訳において、治験薬投与の中止理由が出血であった被験者の割合は、リバーロキサバン群で 4.1%（133/3,256 例）、プラセボ群で 1.6%（53/3,248 例）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.1.5/5）。

全体集団において、治験責任（分担）医師により報告された治験薬の投与中止に至った出血事象における、ISTH 分類に基づく出血部位別の結果を表 2.7.4.4-12 に示す。

治験責任（分担）医師により報告された治験薬の投与中止に至った出血事象の発現割合は、リバーロキサバン群で 0.8%（26/3,256 例）、プラセボ群で 0.5%（16/3,248 例）であった。ISTH 分類による内訳は、「重大ではないが臨床的に問題となる出血」が 0.4%（14 例）及び 0.2%（8 例）、「重大な出血」が 0.3%（9 例）及び 0.2%（7 例）であった。

治験薬の投与中止に至った ISTH 分類の「重大な出血」において発現の多かった出血部位は、消化管（リバーロキサバン群 5 例、プラセボ群 1 例）及び頭蓋内（プラセボ群のみに 5 例）であった。

治験薬の投与中止に至った ISTH 分類の「重大ではないが臨床的に問題となる出血」において発現の多かった出血部位は、消化管（リバーロキサバン群のみに 8 例）及び鼻（リバーロキサバン群 4 例、プラセボ群 6 例）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治験薬の投与中止に至った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は、それぞれ以下のとおりであった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.4/7）。

- 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 0.3%（3/1,099 例）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり：0.7%（11/1,495 例）、0.5%（8/1,481 例）
- 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）

表 2.7.4.4-12 治験責任（分担）医師により報告された治験薬の投与中止に至った出血事象の出血部位別の結果（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 bleeding leading to withdrawal of study drug	26 (0.8%)	16 (0.5%)	42 (0.6%)
ISTH Major bleeding, n(%)	9 (0.3%)	7 (0.2%)	16 (0.2%)
Nasal	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Retroperitoneal	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Skin – ecchymosis/hematoma	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
Intracranial	0	5 (0.2%)	5 (<0.1%)
Eye	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Gastrointestinal tract	5 (0.2%)	1 (<0.1%)	6 (<0.1%)
ISTH non-major clinically relevant bleeding, n(%)	14 (0.4%)	8 (0.2%)	22 (0.3%)
Nasal	4 (0.1%)	6 (0.2%)	10 (0.2%)
Pericardial	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Skin – ecchymosis/hematoma	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Gastrointestinal tract	8 (0.2%)	0	8 (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%)
ISTH minor not clinically relevant bleeding, n(%)	0	0	0
No bleeding per adjudication*	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)	5 (<0.1%)
Intracranial	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Respiratory tract	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Gastrointestinal tract	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Other	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)

ASA = Acetylsalicylic acid 100 mg once daily, bid = twice daily, od = once daily, ISTH= International Society on Thrombosis and Haemostasis, Rivaroxaban = Rivaroxaban 2.5 mg twice daily, SAF = safety analysis set
Table displays outcome events as adjudicated by 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). Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the interval and data scope from a subject is considered. Subjects had events in the current interval are not included in the risk set for the analysis of the next interval. ISTH bleeding categories are as adjudicated by the ICAC, bleeding sites are from investigator reports Includes bleeding events where action taken = 'Drug Withdrawn'
* Study drug was interrupted due to a bleeding event as reported by the investigator although it was later not adjudicated as a bleeding event
Source 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.4/5

日本人集団における被験者の内訳において、治験薬投与の中止理由が出血であった被験者の割合は、リバーロキサバン群で 4.4%（10/229 例）、プラセボ群で 2.6%（6/229 例）であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.1.5/5）。

日本人集団において、治験責任（分担）医師により報告された治験薬の投与中止に至った出血事象の発現割合は、両投与群共に 0.9%（2/229 例）であった。ISTH 分類による内訳は、「重大な出血」がリバーロキサバン群で 0.9%（2 例）、プラセボ群で 0.4%（1 例）、「重大ではないが臨床的に問題となる出血」がプラセボ群で 0.4%（1 例）であった。治験薬の投与中止に至った ISTH 分類の「重大な出血」の部位は、リバーロキサバン群で皮膚が 1 例及び消化管が 1 例、プラセボ群で頭蓋内が 1 例であった。「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の部位は、プラセボ群で心嚢内が 1 例であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.4/5）。

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治験薬の投与中止に至った出血事象は、外科的血行再建術の部分集団では認められず、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両投与群共に各 1 例（リバーロキサバン群で消化管、プラセボ群で頭蓋内）、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両投与群共に各 1 例（リバーロキサバン群で皮膚、プラセボ群で心嚢内）に認められた（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.4/7）。

全体集団及び日本人集団における 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結果は 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.4/6 及び 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.4/6 を参照のこと。

2.7.4.4.3.3.2　出血事象による治験薬の投与中断

全体集団における治験責任（分担）医師により報告された治験薬の投与中断に至った出血事象の発現割合は、リバーロキサバン群で 7.1%（230/3,256 例）、プラセボ群で 3.5%（114/3,248 例）であった。そのうち、ISTH 分類の「重大な出血」は、2.6%（86 例）及び 1.4%（46 例）、「重大ではないが臨床的に問題となる出血」は 4.1%（134 例）及び 2.1%（67 例）、「臨床的に重要ではない小出血」は 0.2%（8 例）及び 0.1%未満（1 例）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.4/8）。

治験薬の投与中断に至った出血事象において、最も多く発現した部位は消化管であり、そのうち ISTH 分類の「重大な出血」に分類される出血は、リバーロキサバン群で 1.5%（48/3,256 例）、プラセボ群で 0.6%（21/3,248 例）、「重大ではないが臨床的に問題となる出血」は 0.7%（22 例）及び 0.4%（14 例）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.4/8）。

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治験薬の投与中断に至った出血事象の発現割合は、リバーロキサバン群及びプラセボ群でそれぞれ以下のとおりであった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.4/10）。

- 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 2.3%（25/1,099 例）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり：8.2%（123/1,495 例）、3.9%（58/1,481 例）
- 血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし：7.6%（52/685 例）、4.7%（31/663 例）

日本人集団における治験責任（分担）医師により報告された治験薬の投与中断に至った出血事象の発現割合は、リバーロキサバン群で 8.3%（19/229 例）、プラセボ群で 7.4%（17/229 例）であった。そのうち、ISTH 分類の「重大な出血」は、3.9%（9 例）及び 2.2%（5 例）、「重大ではないが臨床的に問題となる出血」は 3.9%（9 例）及び 5.2%（12 例）、「臨床的に重要ではない小出血」はリバーロキサバン群のみに 0.4%（1 例）であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.4/8）。

日本人集団における治験薬の投与中断に至った出血事象において、最も多く発現した部位は消化管であり、そのうち ISTH 分類の「重大な出血」に分類される出血は、リバーロキサバン群で 3.5%（8/229 例）、プラセボ群で 0.4%（1/229 例）、「重大ではないが臨床的に問題となる出血」は 0.9%（2 例）及び 1.7%（4 例）であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.4/8）。

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治験薬の投与中断に至った出血事象の発現割合は、リバーロキサバン群及びプラセボ群でそれぞれ以下のとおりであった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.4/10）。

- 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 9.8%（4/41 例）
- 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）、4.6%（5/109 例）
- 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）、10.3%（8/78 例）

2.7.4.4.3.4 重大ではない出血事象

重大ではない出血事象として、TIMI 分類では、「小出血」（3g/dL 以上 5g/dL 未満のヘモグロビン値の低下又は 9%以上 15%未満のヘマトクリット値の低下）、「臨床的に注意が必要な出血」（「大出血」及び「小出血」の判定基準に該当しない治療を要する出血）、又は「微出血」（上記判定基準のいずれにも該当しない出血）について評価した。また、ISTH 分類では「重大ではないが臨床的に問題となる出血」及び「臨床的に重要ではない小出血」の定義に該当する事象、BARC 分類では Type 3b 未満（BARC 分類 Type 1、2 及び 3a）に分類される出血事象について評価した。TIMI 分類、ISTH 分類及び BARC 分類に基づく重大ではない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。

TIMI 分類、ISTH 分類及び BARC 分類に基づき ICAC が評価した、全体集団及び日本人集団における On-treatment 期間に認められた重大ではない出血事象を表 2.7.4.4-13 及び表 2.7.4.4-14 に示す。

全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、全体的に、重大ではない出血事象の発現は、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群で多く認められた。

表 2.7.4.4-13 On-treatment 期間に認められた重大ではない出血事象の要約（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	
Subcategories	n (%)	n/100p-yrs	n (%)	n/100p-yrs	HR (95% CI)	P-value
TIMI minor bleeding	46 (1.4%)	0.71 (0.52; 0.95)	31 (1.0%)	0.47 (0.32; 0.67)	1.50 (0.95, 2.37)	0.0785
TIMI bleeding requiring medical attention	316 (9.7%)	5.11 (4.56; 5.71)	192 (5.9%)	3.00 (2.59; 3.46)	1.69 (1.41, 2.02)	<.0001
TIMI minimal bleeding	138 (4.2%)	2.19 (1.84; 2.59)	91 (2.8%)	1.41 (1.13; 1.73)	1.54 (1.18, 2.01)	0.0012
ISTH clinically relevant non-major bleeding	246 (7.6%)	3.93 (3.45; 4.45)	139 (4.3%)	2.16 (1.81; 2.55)	1.81 (1.47, 2.23)	<.0001
ISTH not clinically relevant minor bleeding	166 (5.1%)	2.65 (2.27; 3.09)	114 (3.5%)	1.77 (1.46; 2.13)	1.48 (1.17, 1.88)	0.0011
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

ASA = Acetylsalicylic acid 100 mg once daily, bid = twice daily, od = once daily, Rivaroxaban = Rivaroxaban 2.5 mg twice daily, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, CABG = Coronary artery bypass graft,ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis, TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction (study group)

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, 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

表 2.7.4.4-14 On-treatment 期間に認められた重大ではない出血事象の要約（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
Subcategories	n (%)	n/100p-yrs	n (%)	n/100p-yrs	HR (95% CI)
TIMI minor bleeding	5 (2.2%)	1.07 (0.35; 2.49)	2 (0.9%)	0.41 (0.05; 1.50)	2.63 (0.51, 13.56)
TIMI bleeding requiring medical attention	44 (19.2%)	10.62 (7.72; 14.26)	36 (15.7%)	8.22 (5.75; 11.38)	1.29 (0.83, 2.01)
TIMI minimal bleeding	21 (9.2%)	4.82 (2.99; 7.37)	17 (7.4%)	3.72 (2.17; 5.96)	1.30 (0.68, 2.46)
ISTH clinically relevant non-major bleeding	27 (11.8%)	6.16 (4.06; 8.97)	24 (10.5%)	5.25 (3.37; 7.82)	1.17 (0.68, 2.03)
ISTH not clinically relevant minor bleeding	31 (13.5%)	7.45 (5.06; 10.57)	25 (10.9%)	5.65 (3.66; 8.34)	1.31 (0.78, 2.23)
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)

ASA = Acetylsalicylic acid 100 mg once daily, bid = twice daily, od = once daily, Rivaroxaban = Rivaroxaban 2.5 mg twice daily, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, CABG = Coronary artery bypass graft,ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis, TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction (study group)

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, with treatment as the only covariate.

Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/1

全体集団及び日本人集団における ISTH 分類の「重大な出血」及びその他の重大ではない出血事象に関する Forest プロットについては 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.3.1.3/37 及び 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Figure 14.3.1.3/46 を参照のこと。

全体集団及び日本人集団における重大ではない出血事象に関する無作為割付けから ECOD までの結果については 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/4 及び 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/4、全試験期間の結果については 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/7 及び 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/7 を参照のこと。

2.7.4.4.3.5　ISTH 分類の「重大な出血」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の出血部位別の結果

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」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の出血部位別の結果を表 2.7.4.4-15 に示す。

On-treatment 期間における 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）であった。そのうち、「致死的出血」は 0.2%（6 例）及び 0.2%（8 例）、「非致死的で重要な臓器出血」は 0.9%（29 例）及び 0.8%（26 例）、「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 3.2%（105 例）及び 2.1%（69 例）に認められた。また、「重大ではないが臨床的に問題となる出血」は 7.6%（246 例）及び 4.3%（139 例）に認められた。

全体として、「非致死的で重要でない臓器出血」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血」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、「致死的出血」及び「非致死的で重要な臓器出血」の発現割合は両投与群で同程度であった。

「致死的出血」において多く認められた出血部位は、血管－血管処置部位（リバーロキサバン群 2 例、プラセボ群 1 例）及び頭蓋内－硬膜下（プラセボ群のみに 3 例）であった。

「非致死的で重要な臓器出血」において多く認められた出血部位は、眼－眼内（リバーロキサバン群 6 例、プラセボ群 4 例）、頭蓋内－脳実質内（4 例、6 例）、後腹膜（5 例、4 例）であった。「非致死的で重要な臓器出血」のうち、頭蓋内－硬膜下はプラセボ群と比較してリバーロキサバン群で多く（5 例、1 例）、眼－網膜はプラセボ群で多かった（プラセボ群のみに 3 例）。

「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）において多く認められた出血部位は、消化管－胃（リバーロキサバン群 21 例、プラセボ群 18 例）及び血管－血管処置部位（15 例、18 例）であった。プラセボ群と比較してリバーロキサバン群で多く認められた出血部位は、消化管－その他（21 例、7 例）及び消化管－大腸/結腸（14 例、1 例）であった。

「重大ではないが臨床的に問題となる出血」において多く認められた出血部位は、鼻（リバーロキサバン群 50 例、プラセボ群 28 例）、消化管（51 例、24 例）及び皮膚－斑状出血/血腫（46 例、29 例）であった。「重大ではないが臨床的に問題となる出血」は、関節内出血（プラセボ群のみに 2 例）を除き、いずれの出血部位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多く認められた。

表 2.7.4.4-15 On-treatment 期間における ISTH 分類の「重大な出血」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の出血部位別の要約（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%)
ISTH Major bleeding, n(%)	140 (4.3%)	100 (3.1%)	240 (3.7%)
ISTH fatal bleeding, n (%)	6 (0.2%)	8 (0.2%)	14 (0.2%)
Blood vessel - vascular procedure site	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Gastrointestinal tract - gastric	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Gastrointestinal tract, other	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Intracranial - hemorrhagic transformation of Ischemic stroke	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Intracranial - intraparenchymal hemorrhage	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Intracranial - subarachnoidal	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Intracranial - subdural	0	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Retroperitoneal	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
ISTH non-fatal, critical organ bleeding, n(%)	29 (0.9%)	26 (0.8%)	55 (0.8%)
Blood vessel - vascular procedure site	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Eye - intra-ocular	6 (0.2%)	4 (0.1%)	10 (0.2%)
Eye - retinal	0	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Intra-abdominal, site unknown	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Intra- articular	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
Intracranial - intraparenchymal hemorrhage	4 (0.1%)	6 (0.2%)	10 (0.2%)
Intracranial - intraventricular hemorrhage	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Intracranial - subarachnoidal	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Intracranial - subdural	5 (0.2%)	1 (<0.1%)	6 (<0.1%)
Intramuscular - with compartment syndrome	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Kidney	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Pancreas	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Pericardial	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Retroperitoneal	5 (0.2%)	4 (0.1%)	9 (0.1%)
ISTH non-fatal, non-critical organ bleeding (Fall in Hb ≥2g/dl or Hct ≥6% and/or transfusion ≥2 units), n(%)	105 (3.2%)	69 (2.1%)	174 (2.7%)
Blood vessel - vascular procedure site	15 (0.5%)	18 (0.6%)	33 (0.5%)
Gastrointestinal tract - duodenal	6 (0.2%)	5 (0.2%)	11 (0.2%)
Gastrointestinal tract - esophageal	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Gastrointestinal tract - gastric	21 (0.6%)	18 (0.6%)	39 (0.6%)
Gastrointestinal tract - large intestine / colon	14 (0.4%)	1 (<0.1%)	15 (0.2%)
Gastrointestinal tract - rectal - hemorrhoidal	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Gastrointestinal tract - small intestine (jejunum / ileum)	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)	4 (<0.1%)
Gastrointestinal tract, other	21 (0.6%)	7 (0.2%)	28 (0.4%)
Intramuscular - without compartment syndrome	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	4 (<0.1%)
Nasal	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	4 (<0.1%)
Other	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)	5 (<0.1%)
Respiratory tract - larynx	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Respiratory, other	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
Skin (other than injection site) - hematoma	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Skin (other than injection site) - percutaneous instrumentation site	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	4 (<0.1%)
Skin (other than injection site) - surgical site	3 (<0.1%)	4 (0.1%)	7 (0.1%)
Skin, other	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)	4 (<0.1%)
Unknown	4 (0.1%)	0	4 (<0.1%)
Urinary bladder	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<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%)
ISTH non-major clinically relevant bleeding, n(%)	246 (7.6%)	139 (4.3%)	385 (5.9%)
Blood vessel - vascular procedure site	21 (0.6%)	17 (0.5%)	38 (0.6%)
Ear	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
Eye	8 (0.2%)	7 (0.2%)	15 (0.2%)
Gastrointestinal tract	51 (1.6%)	24 (0.7%)	75 (1.2%)
Genitourinary	39 (1.2%)	23 (0.7%)	62 (1.0%)
Intra-articular	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Intramuscular	6 (0.2%)	0	6 (<0.1%)
Nasal	50 (1.5%)	28 (0.9%)	78 (1.2%)
Other	14 (0.4%)	4 (0.1%)	18 (0.3%)
Respiratory tract	9 (0.3%)	5 (0.2%)	14 (0.2%)
Skin - ecchymosis/hematoma	46 (1.4%)	29 (0.9%)	75 (1.2%)

bid = twice daily, od = once daily, ASA = Acetylsalicylic acid 100 mg once daily, ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis, Rivaroxaban = Rivaroxaban 2.5 mg twice daily, SAF = safety analysis set
Table displays number of subjects meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC). Bleeding site as adjudicated for ISTH fatal and ISTH critical organ, and non-fatal non-critical organ, for non-major clinically relevant bleedings bleeding site per investigator. 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 14.3.1.3/48

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」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の出血部位別の結果を表 2.7.4.4-16 に示す。

日本人集団の On-treatment 期間における 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）であった。そのうち、「致死的出血」は両投与群共に 0.4%（1 例）、「非致死的で重要な臓器出血」は 0.9%（2 例）及び 2.2%（5 例）、「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 6.1%（14 例）及び 2.2%（5 例）に認められた。また、「重大ではないが臨床的に問題となる出血」は 11.8%（27 例）及び 10.5%（24 例）に認められた。

全体集団と同様に、日本人集団における「非致死的で重要でない臓器出血」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血」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く、「致死的出血」及び「非致死的で重要な臓器出血」においてプラセボ群と比較してリバーロキサバン群で高い傾向は認められなかった。

日本人集団における「致死的出血」の出血部位は、消化管－その他がリバーロキサバン群で 1 例、頭蓋内－くも膜下がプラセボ群で 1 例であった。「非致死的で重要な臓器出血」において各投与群で 2 例以上に認められた出血部位は、頭蓋内-脳実質内がプラセボ群で 3 例であった。「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）において各投与群で 2 例以上に認められた出血部位は、消化管－胃がリバーロキサバン群のみに 5 例、消化管－その他がリバーロキサバン群で 3 例及びプラセボ群で 1 例、消化管－大腸/結腸がリバーロキサバン群のみに 3 例であった。「重大ではないが臨床的に問題となる出血」において最も多く認められた出血部位は消化管であり、リバーロキサバン群で 6 例、プラセボ群で 7 例に認められた。

表 2.7.4.4-16 On-treatment 期間における ISTH 分類の「重大な出血」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の出血部位別の要約（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%)
ISTH Major bleeding, n(%)	17 (7.4%)	11 (4.8%)	28 (6.1%)
ISTH fatal bleeding, n (%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
Blood vessel - vascular procedure site	0	0	0
Gastrointestinal tract - gastric	0	0	0
Gastrointestinal tract, other	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Intracranial - hemorrhagic transformation of ischemic stroke	0	0	0
Intracranial - intraparenchymal hemorrhage	0	0	0
Intracranial - subarachnoidal	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Intracranial - subdural	0	0	0
Retroperitoneal	0	0	0
ISTH non-fatal, critical organ bleeding, n(%)	2 (0.9%)	5 (2.2%)	7 (1.5%)
Blood vessel - vascular procedure site	0	0	0
Eye - intra-ocular	0	0	0
Eye - retinal	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Intra-abdominal, site unknown	0	0	0
Intra-articular	0	0	0
Intracranial - intraparenchymal hemorrhage	0	3 (1.3%)	3 (0.7%)
Intracranial - intraventricular hemorrhage	0	0	0
Intracranial - subarachnoidal	0	0	0
Intracranial - subdural	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Intramuscular - with compartment syndrome	0	0	0
Kidney	0	0	0
Pancreas	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Pericardial	0	0	0
Retroperitoneal	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
ISTH non-fatal, non-critical organ bleeding (Fall in Hb ≥2g/dL or Hct ≥6% and/or transfusion ≥2 units), n(%)	14 (6.1%)	5 (2.2%)	19 (4.1%)
Blood vessel - vascular procedure site	0	0	0
Gastrointestinal tract - duodenal	0	0	0
Gastrointestinal tract - esophageal	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Gastrointestinal tract - gastric	5 (2.2%)	0	5 (1.1%)
Gastrointestinal tract - large intestine / colon	3 (1.3%)	0	3 (0.7%)
Gastrointestinal tract - rectal - hemorrhoidal	0	0	0
Gastrointestinal tract - small intestine (jejunum / ileum)	0	0	0
Gastrointestinal tract, other	3 (1.3%)	1 (0.4%)	4 (0.9%)
Intramuscular - without compartment syndrome	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Nasal	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Other	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Respiratory tract - larynx	0	0	0
Respiratory, other	0	0	0
Skin (other than injection site) - hematoma	0	0	0
Skin (other than injection site) - percutaneous instrumentation site	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
Skin (other than injection site) - surgical site	0	0	0
Skin, other	0	0	0
Unknown	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Urinary bladder	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%)
ISTH non-major clinically relevant bleeding, n(%)	27 (11.8%)	24 (10.5%)	51 (11.1%)
Blood vessel - vascular procedure site	3 (1.3%)	2 (0.9%)	5 (1.1%)
Ear	0	0	0
Eye	3 (1.3%)	1 (0.4%)	4 (0.9%)
Gastrointestinal tract	6 (2.6%)	7 (3.1%)	13 (2.8%)
Genitourinary	2 (0.9%)	2 (0.9%)	4 (0.9%)
Intra-articular	0	0	0
Intramuscular	0	0	0
Nasal	5 (2.2%)	2 (0.9%)	7 (1.5%)
Other	3 (1.3%)	2 (0.9%)	5 (1.1%)
Respiratory tract	1 (0.4%)	3 (1.3%)	4 (0.9%)
Skin - ecchymosis/hematoma	4 (1.7%)	5 (2.2%)	9 (2.0%)

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 (rivaroxab an 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).
Table displays number of subjects meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC). Bleeding site as adjudicated for ISTH fatal and ISTH critical organ , and non-fatal non-critical organ, for non-major clinically relevant bleedings bleeding site per investigator.
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/14.3.1.3/56

全体集団及び日本人集団における 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の結果については 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/49 及び 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/57、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の結果については 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/50 及び 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/58 を参照のこと。

2.7.4.4.3.6 Off-treatment 期間に認められた出血事象

2.7.4.4.3.6.1 Off-treatment 期間に認められた出血事象（事後解析）

全体集団における治験薬投与終了後 3 日目から最終コンタクト日までの TIMI 分類の「大出血」の発現割合は、リバーロキサバン群で 1.2%（38/3,256 例）、プラセボ群で 0.8%（27/3,248 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 2.34（95%CI：1.65～3.21）及び 1.77（95% CI：1.17～2.58）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.7.2.1/5）。

全体集団における CAD の既往及び糖尿病の有無別における治験薬投与終了後の TIMI 分類の「大出血」の発現においては、被験者数が少数であり結果は限定的であるものの、各部分集団において全体集団との不均衡は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.7.2.3/4、14.3.7.2.4/5）。

日本人集団における治験薬投与終了後 3 日目から最終コンタクト日までの TIMI 分類の「大出血」の発現割合は、リバーロキサバン群で 0.4%（1/229 例）、プラセボ群で 1.3%（3/229 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 0.93（95%CI：0.02～5.20）及び 4.04（95% CI：0.83～11.81）であった（5.3.5.1.5 17454_J_posthoc/Table 14.3.7.2.1/1）。

全体集団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の結果については 5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.7.2.1/6～14.3.7.2.1/9、CAD の既往の有無別の部分集団の結果については Post-hoc Table 14.3.7.2.3/4～14.3.7.2.3/8、糖尿病の有無別の部分集団の結果については Post-hoc Table 14.3.7.2.4/5～14.3.7.2.4/9 を参照のこと。

2.7.4.4.3.6.2 Off-treatment 期間に認められた致死的出血

全体集団における治験薬投与終了後 3 日目から最終コンタクト日までの TIMI 分類の「大出血」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 0.4%（12/3,256 例）、プラセボ群で 0.2%（5/3,248 例）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.7.2.1/5）。

リバーロキサバン群の 12 例のうち、11 例の致死的出血は治験薬投与終了後 3～665 日の間に発現し、1 例は治験薬投与終了日が不明であった（自宅で死亡が確認された）。また、治験薬の投与を一度も受けずに致死的出血を発現した被験者がリバーロキサバン群の 1 例に認められた（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Listing 14.3.7.2.5/1）。

プラセボ群の 5 例の致死的出血は、治験薬投与終了後 4～896 日の間に発現した。

リバーロキサバン群の治験薬投与終了日が不明であった 1 例については、治験薬投与開始から 2 週間以内に致死的出血が認められており、リバーロキサバンの投与が致死的出血の要因であった可能性を完全には否定できないと考えられたが、治験責任（分担）医師により治験薬との関連性は不明と判断された。

リバーロキサバン群の 3 例で、治験薬投与終了後 3～5 日以内に致死的出血が認められた。そのうち 1 例は、治験薬以外のヘパリン及び抗血小板薬の 2 剤併用療法が死亡に寄与した可能性が最も高く、リバーロキサバンとの関連性はないと判断された。他の 2 例では、リバーロキサバンが死亡に関連した可能性は完全には否定できないものの、いずれも他の因子（心不全、静脈パッチによる感染症が各 1 例）が死亡に寄与した可能性が高かった。

リバーロキサバン群のその他の致死的出血については、いずれもほとんどが投与終了後 60 日超が経過した後の発現であったことから、リバーロキサバンの半減期が 5～13 時間と短いことを考慮し、これらの致死的出血がリバーロキサバンと関連した可能性はないと考えられた。

日本人集団において、治験薬投与終了後 3 日目から最終コンタクト日までに、「致死的出血」はいずれの投与群においても認められなかった（5.3.5.1.5 17454_J_posthoc/Table 14.3.7.2.1/1）。

2.7.4.4.3.7 治験責任（分担）医師により報告された出血事象

症例報告書に事前に規定した臨床的に重要な出血事象として、死亡に至った事象、生命を脅かす事象、入院に至った事象又は入院期間の延長に至った事象、介護を要した事象、持続的又は重大な障害/機能不全に至った事象、予定外来院や追加の診断/治療を要した事象、並びにその他医学的に重要な事象が含まれた。

全体集団において、治験責任（分担）医師により報告された、On-treatment 期間における臨床的に重要な出血事象の発現割合は、リバーロキサバン群で 6.2%（203/3,256 例）、プラセボ群で 4.0%（129/3,248 例）であった。そのうち、生命を脅かす事象は 0.5%（15 例）及び 0.4%（12 例）、入院に至った事象は 3.5%（114 例）及び 1.9%（62 例）、入院期間の延長に至った事象は 1.0%（33 例）及び 1.2%（38 例）であった。合併症を来した事象の発現割合は 0.7%（24 例）及び 0.7%（23 例）であった。止血のための処置を要する被験者の割合は、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群で高かった（圧迫又は包帯が 2.4%及び 1.2%、新鮮凍結血漿輸血が 0.9%及び 0.3%）。縫合又は手術を要する被験者の割合は同程度又はリバーロキサバン群でわずかに高かった（縫合は両投与群共に 0.8%、手術は 1.2%及び 0.9%）（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.4/1）。

治験責任（分担）医師により報告された、出血に関連する事象の発現により死亡に至った被験者の割合は、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）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.4/1）。

事後解析における、治験責任（分担）医師により報告された TIMI 分類の「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）の発現割合は、リバーロキサバン群で 0.1%未満（3/3,256 例）、プラセボ群で 0.1%（4/3,248 例）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.7.3.1/1）。

日本人集団において、治験責任（分担）医師により報告された、On-treatment 期間における臨床的に重要な出血事象の発現割合は、リバーロキサバン群で 5.7%（13/229 例）、プラセボ群で 3.5%（8/229 例）であった。そのうち、生命を脅かす事象は両投与群共に 0.4%（1 例）、入院に至った事象は両投与群共に 3.1%（7 例）、入院期間の延長に至った事象はリバーロキサバン群のみに 2.2%（5 例）であった。合併症を来した事象の発現割合は両投与群共に 1.3%（3 例）であった。出血に関連する事象の発現により死亡に至った被験者の割合は両投与群共に 0.4%（1 例）であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.4/1）。

全体集団及び日本人集団における、治験責任（分担）医師により報告された TIMI 分類の「大出血」及び ICAC の判定結果の比較の要約については 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/47 及び 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/55、治験責任（分担）医師により報告された Off-treatment 期間に認められた出血事象については 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.4/4 及び 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.4/4 を参照のこと。

全体集団及び日本人集団における、治験責任（分担）医師により報告された出血事象の 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結果は、5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.4/2 及び 14.3.1.4/3、5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.4/2 及び 14.3.1.4/3 を参照のこと。

治験責任（分担）医師により報告された出血事象（全体集団、CAD の既往の有無別、糖尿病の有無別）の事後解析については、5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.7.3.1/1～14.3.7.3.1/7、14.3.7.3.2/1～14.3.7.3.2/3、14.3.7.3.3/1～14.3.7.3.3/3 を参照のこと。

2.7.4.4.3.8 TIMI 分類の「大出血」の発現回数

全体集団及び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」の発現回数を表 2.7.4.4-17 及び表 2.7.4.4-18 に示す。

全体集団における On-treatment 期間に TIMI 分類の「大出血」が認められなかった被験者は、リバーロキサバン群で 98.1%（3,194/3,256 例）、プラセボ群で 98.6%（3,204/3,248 例）であった。TIMI 分類の「大出血」が 1 回発現した被験者は 1.8%（60 例）及び 1.4%（44 例）、2 回発現した被験者はリバーロキサバン群のみに 2 例に認められ、2 例はいずれも血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの被験者であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/46）。

日本人集団における On-treatment 期間に TIMI 分類の「大出血」が認められなかった被験者は、リバーロキサバン群で 96.5%（221/229 例）、プラセボ群で 96.9%（222/229 例）であった。TIMI 分類の「大出血」が 1 回発現した被験者は 2.6%（6 例）及び 3.1%（7 例）、2 回発現した被験者はリバーロキサバン群のみに 2 例に認められ、2 例はいずれも血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの被験者であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/54）。

全体集団及び日本人集団における 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結果は、5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/45 及び 14.3.1.3/46、5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/53 及び 14.3.1.3/54 を参照のこと。

表 2.7.4.4-17 On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」の発現回数（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			
0 Event	3194 (98.1%)	3204 (98.6%)	6398 (98.4%)
1 Event	60 (1.8%)	44 (1.4%)	104 (1.6%)
2 Events	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)

bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid 100 mg once daily, Rivaroxaban = Rivaroxaban 2.5 mg twice daily, SAF = safety analysis set
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 (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/44

表 2.7.4.4-18 On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」の発現回数（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			
0 event	221 (96.5%)	222 (96.9%)	443 (96.7%)
1 event	6 (2.6%)	7 (3.1%)	13 (2.8%)
2 events	2 (0.9%)	0	2 (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).
The on-treatment data scope includes outcome events from randomization until 2 days after permanent stop of study drug (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
N = total number of subjects
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/52

2.7.4.4.3.9 血行再建術後に処置を要した出血事象

試験実施期間中、血行再建術施行後早期に発現した処置を要する出血事象（take-back bleeding event）について、四半期ごとに盲検下で報告を行った（米国食品医薬品局により、該当被験者数が少数で不要と判断された 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの約 2 年間）。IDMC はこれらの出血事象を非盲検下でレビューした。血行再建術後に処置を要した出血事象とは、無作為割付け後 5 日以内に発現し、出血の要因が血行再建術の合併症と判断され、特定の治療（血管内/インターベンショナルラジオロジー、外科的/開腹手術）を要する事象とした。IDMC は、リアルタイムでの評価に加えて、定期的な IDMC の検討会において、処置を要する血行再建術後の出血事象をレビューした。更にこれらの事象は ICAC により判定された。

全体集団及び日本人集団における、血行再建術後に処置を要した出血事象を表 2.7.4.4-19 及び表 2.7.4.4-20 に示す。

全体集団における血行再建術後に処置を要した出血事象の発現率（100 人年あたり）は、リバーロキサバン群で 0.45、プラセボ群で 0.41、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：0.64～1.83）であった。

日本人集団における血行再建術後に処置を要した出血事象の発現率（100 人年あたり）は、リバーロキサバン群で 0.21 であり、プラセボ群で血行再建術後に処置を要した出血事象は認められなかった。

全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、血行再建術後に処置を要した出血事象の発現リスクは両投与群で同程度であった。

全体集団及び日本人集団における、血行再建術後に処置を要した出血事象の 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結果については、5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/2 及び 14.3.1.3/3、5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/2 及び 14.3.1.3/3 を参照のこと。

表 2.7.4.4-19　血行再建術後に処置を要した出血事象（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%)		Rivaroxaban + ASA 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
Bleeding related to a peripheral revascularization procedure	75 (2.3%)	1.17 (0.92; 1.47)	72 (2.2%)	1.10 (0.86; 1.39)	1.05 (0.76, 1.45)	0.7721
Required an unplanned take back procedure to control bleeding	29 (0.9%)	0.45 (0.30; 0.64)	27 (0.8%)	0.41 (0.27; 0.60)	1.08 (0.64, 1.83)	0.7609
Bleeding related to index revascularization procedure*	11 (0.3%)	0.17 (0.08; 0.30)	7 (0.2%)	0.11 (0.04; 0.22)	1.58 (0.61, 4.09)	0.3369
Transfusion of > 2 units whole blood or PRBC needed	10 (0.3%)	0.15 (0.07; 0.28)	8 (0.2%)	0.12 (0.05; 0.24)	1.26 (0.50, 3.20)	0.6234

bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid; aspirin, 100 mg once daily,
Rivaroxaban = Rivaroxaban 2.5 mg twice daily, SAF = safety analysis set; n = number of subjects with events, N = number of subjects at risk, % = 100 * n/N, n/100 p-yrs = ratio of number of subjects with incident events / cumulative at-risk time, CI = confidence interval
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 (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
*Required an unplanned take back procedure to control bleeding for index revascularization procedure
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered. HR (95% CI) is based on the Cox proportional hazards model stratified by type of procedure and clopidogrel use (per IxRS) with treatment as the only covariate
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/1

表 2.7.4.4-20 血行再建術後に処置を要した出血事象（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%)		Rivaroxaban + ASA vs. Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od
	n(%)	n/100p-yrs (95% CI)	n(%)	n/100p-yrs (95% CI)	HR (95% CI)
Bleeding related to a peripheral revascularization procedure	7 (3.1%)	1.51 (0.61; 3.12)	6 (2.6%)	1.26 (0.46; 2.73)	1.17 (0.39, 3.47)
Required an unplanned take back procedure to control bleeding	1 (0.4%)	0.21 (0.01; 1.19)	0	0 (0.00; 0.76)	-
Bleeding related to index revascularization procedure*	0	0 (0.00; 0.78)	0	0 (0.00; 0.76)	-
Transfusion of > 2 units whole blood or PRBC needed	1 (0.4%)	0.21 (0.01; 1.18)	2 (0.9%)	0.41 (0.05; 1.50)	0.48 (0.04, 5.29)

bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid; aspirin, 100 mg once daily,
Rivaroxaban = Rivaroxaban 2.5 mg twice daily, SAF = safety analysis set; n = number of subjects with events, N = number of subjects at risk, % = 100 * n/N, n/100 p-yrs = ratio of number of subjects with incident events / cumulative at-risk time, CI = confidence interval
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 (rivaroxaban or rivaroxaban placebo).
*Required an unplanned take back procedure to control bleeding for index revascularization procedure
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered. HR (95% CI) is based on the Cox proportional hazards model stratified by type of procedure and clopidogrel use (per IxRS) with treatment as the only covariate
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/1

2.7.4.4.3.10 クロピドグレルの使用期間別の出血事象

On-treatment 期間におけるクロピドグレルの使用期間別（クロピドグレルを使用していない、クロピドグレルの使用が 30 日以内、クロピドグレルの使用が 30 日超）の出血事象について、クロピドグレルの使用期間ごとに更に細分化して評価した。無作為割付け時にクロピドグレルを使用していた被験者とは、無作為割付け当日にクロピドグレルを使用していた被験者（割付け当日に治療が終了しなかった被験者）又は無作為割付け後 2 日以内にクロピドグレルの使用を開始した被験者と定義した。

全体集団及び日本人集団における、クロピドグレルの使用期間別による On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」を表 2.7.4.4-21 及び表 2.7.4.4-22 に示す。

全体集団において、約半数（3,204/6,504 例）は無作為割付け後にクロピドグレルを使用していなかった。無作為割付け後にクロピドグレルの使用期間が 30 日間以内であった被験者は約 1,900 例であった。

クロピドグレルを使用していなかった被験者、クロピドグレルの使用が 30 日以内及びクロピドグレルの使用が 30 日超～60 日以内であった被験者の部分集団において、TIMI 分類の「大出血」におけるリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は、それぞれ 1.55（95%CI：0.88～2.72）、1.28（95%CI：0.59～2.78）及び 1.43（95%CI：0.59～3.44）であった。TIMI 分類の「大出血」の発現割合は、クロピドグレルの使用期間が 30 日超の被験者でわずかに高かったが、クロピドグレルの使用期間が長い部分集団の被験者数は少数であり、結果は限定的なものであった。

日本人集団において、約半数（227/458 例）は無作為割付け後にクロピドグレルを使用していなかった。無作為割付け後にクロピドグレルの使用期間が 30 日間以内であった被験者は 126 例であった。クロピドグレルの使用期間別の TIMI 分類の「大出血」の発現割合は、クロピドグレルを使用していなかった被験者でリバーロキサバン群 3.5%（4/113 例）、プラセボ群 4.4%（5/114 例）、クロピドグレルの使用が 30 日以内であった被験者で 3.2%（2/63 例）及び 1.6%（1/63 例）であった。クロピドグレルの使用期間が 30 日超の被験者では、TIMI 分類の「大出血」を発現した被験者はいずれの投与群においても少数であった。

表 2.7.4.4-21 クロピドグレルの使用期間別による 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/N(%)	Rivaroxaban Placebo bid + ASA 100 mg od n/N(%)	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban Placebo bid+ ASA 100 mg od HR (95% CI)
None	30/ 1603 (1.9%)	20/ 1601 (1.2%)	1.55 (0.88, 2.72)
≤30 days	15/ 983 (1.5%)	11/ 926 (1.2%)	1.28 (0.59, 2.78)
>30 ≤60 days	11/ 378 (2.9%)	9/ 429 (2.1%)	1.43 (0.59, 3.44)
>60 ≤90 days	2/ 102 (2.0%)	1/ 94 (1.1%)	1.90 (0.17,20.94)
>90 ≤180 days	3/ 105 (2.9%)	3/ 104 (2.9%)	1.04 (0.21, 5.14)
>180 days	1/ 57 (1.8%)	0/ 49 (0.0%)	

ASA = Acetylsalicylic acid 100 mg once daily, Rivaroxaban = Rivaroxaban 2.5 mg twice daily, SAF = safety analysis set, bid = twice daily, od = once daily, N = total number of subjects, n = number of subjects with first event, % = 100 * n / N,. HR (95% CI): Hazard ratios (95% confidence interval) is based on the Cox proportional hazards model, with treatment as the only covariate.
Table displays outcome events meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC). Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.
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. Calculated in clopidogrel users at randomization defined as subjects with use of clopidogrel on the day of randomization (that did not end on day of randomization) or clopidogrel use initiated within 2 days of randomization), Duration calculated from day of randomization
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/38

表 2.7.4.4-22 クロピドグレルの使用期間別による 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/N(%)	Rivaroxaban Placebo bid + ASA 100 mg od n/N(%)	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban Placebo bid+ ASA 100 mg od HR (95% CI)
None	4/ 113 (3.5%)	5/ 114 (4.4%)	0.83 (0.22, 3.09)
≤30 days	2/ 63 (3.2%)	1/ 63 (1.6%)	2.05 (0.19,22.63)
>30 ≤60 days	1/ 16 (6.3%)	0/ 19 (0.0%)	-
>60 ≤90 days	0/ 5 (0.0%)	0/ 6 (0.0%)	-
>90 ≤180 days	1/ 19 (5.3%)	1/ 16 (6.3%)	0.85 (0.05,13.62)
>180 days	0/ 11 (0.0%)	0/ 8 (0.0%)	-

ASA = Acetylsalicylic acid 100 mg once daily, Rivaroxaban = Rivaroxaban 2.5 mg twice daily, SAF = safety analysis set, bid = twice daily, od = once daily, N = total number of subjects, n = number of subjects with first event, % = 100 * n / N,. HR (95% CI): Hazard ratios (95% confidence interval) is based on the Cox proportional hazards model, with treatment as the only covariate.
Table displays outcome events meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC). Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.
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. Calculated in clopidogrel users at randomization defined as subjects with use of clopidogrel on the day of randomization (that did not end on day of randomization) or clopidogrel use initiated within 2 days of randomization), Duration calculated from day of randomization
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/46

2.7.4.4.4 バイタルサイン及びその他の観察項目

全体集団における収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数において、治験薬投与終了時来院時でのベースラインからの平均変化量は、収縮期血圧がリバーロキサバン群で 3.2mmHg、プラセボ群で 2.5mmHg、拡張期血圧が 0.6mmHg 及び 0.4mmHg、脈拍数が両投与群共に－1.1bpm であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.4/1～14.3.4/3）。

日本人集団における収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数において、治験薬投与終了時来院時でのベースラインからの平均変化量は、収縮期血圧がリバーロキサバン群で 3.5mmHg、プラセボ群で 0.9mmHg、拡張期血圧が 0.6mmHg 及び 1.7mmHg、脈拍数が－3.1bpm 及び－1.1bpm であった（5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.4/1～14.3.4/3）。

全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のベースラインからの変化量は小さく、投与群間で明らかな違いは認められなかった。

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

試験 17454 では、TIMI 分類の「大出血」を安全性主要評価項目、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。

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。Kaplan-Meier 推定値による累積イベント発現率では、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が、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」の結果は、主に「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）の発現によるものであった。「致死的出血」及び「頭蓋内出血」におけるリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR はそれぞれ 1.02（95%CI：0.33～3.15）及び 0.78（95%CI：0.38～1.61）であり、プラセボ群に対しリバーロキサバン群における発現の増加はみられなかった。TIMI 分類の「大出血」の発現部位別では、消化管出血が多かった。

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。

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、及び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ける、On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」の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 0.88（95%CI：0.39～1.95）、1.40（95%CI：0.81～2.42）及び 2.31（95%CI：1.05～5.06）であり、TIMI 分類の「大出血」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。一方、TIMI 分類の「大出血」のカテゴリー別において、「致死的出血」の発現リスクはいずれの部分集団においても同程度であった。

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では、全体的に、全体集団とおおむね一貫した結果が示された。糖尿病の有無及びベースライン時のクレアチニンクリアランス値による部分集団において交互作用項の p 値が 0.05 を下回り、糖尿病を有する部分集団及びクレアチニンクリアランス値が 50～80mL/min の部分集団でリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR が高かったが、これらの部分集団において質的交互作用は示唆されなかった。

安全性副次評価項目としたISTH分類の「重大な出血」及びBARC分類のType 3b以上の出血事象の評価においても、安全性主要評価項目を支持する結果が得られた。On-treatment 期間における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）、発現率（100人年あたり）はそれぞれ2.18及び1.53であり、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。On-treatment 期間における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）、発現率（100人年あたり）はそれぞれ1.45及び1.11であり、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。

日本人集団における出血事象の結果は、全体集団の結果とおおむね一貫していた。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。「致死的出血」は両投与群共に各1例、「頭蓋内出血」はリバーロキサバン群で1例及びプラセボ群で5例に認められ、プラセボ群に対しリバーロキサバン群における発現の増加はみられなかった。

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数については、全体集団及び日本人集団共にベースラインからの変化量は小さく、投与群間で明らかな違いは認められなかった。

以上のことから、試験17454において、下肢血行再建術施行後の症候性PAD患者に対し、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際の出血事象の結果は、これまでに実施された臨床試験における既知の安全性プロファイルとおおむね一貫していた。日本人集団の出血事象の結果において、全体集団と比較して明らかに異なる結果を示唆するデータは示されなかった。

バイタルサインにおいてリバーロキサバン投与によるベースラインからの明らかな変化はみられず、新たな安全性の懸念は認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

本項では、試験 17454 の全体集団を対象とした結果について記述する。

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢、性別及びその他の人口統計学的及びベースライン特性

全体的に、リバーロキサバンの出血事象に関する安全性プロファイルにおいて、年齢及び性別の違いによる安全性の懸念はみられなかった。

On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」における、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の結果を 2.7.4.4.2.2 に示した。事後解析として実施した ISTH 分類の「重大な出血」における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の結果については 5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.7.2.1/10 を参照のこと。

評価した内因性因子には、高齢、女性、低体重、低 eGFR、脆弱性あり（75 歳超、体重 50kg 以下、又はベースラインの eGFR が 50mL/min/1.73m^2 未満のいずれかに該当する被験者）、並びに心筋梗塞の既往の有無が含まれた。これらの部分集団では、リバーロキサバン群における TIMI 分類の「大出血」のプラセボ群に対する HR が数値的に高い傾向がみられたが、これらの部分集団において交互作用は示唆されなかった。また、いくつかの部分集団の被験者数は少数であり、結果は限定的なものであった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/37）。

2.7.4.5.1.2 地域別の出血事象

On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」における、地域別の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（図 2.7.4.4-8、5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/37）。

- 北米 : 2.65 (95%CI : 0.70～9.99)
- 西ヨーロッパ : 1.26 (95%CI : 0.64～2.48)
- 東ヨーロッパ : 1.10 (95%CI : 0.49～2.50)
- アジア太平洋地域 : 1.41 (95%CI : 0.71～2.81)
- 南米 : 3.95 (95%CI : 0.44～35.38)

TIMI 分類の「大出血」の発現割合は日本を含むアジア太平洋地域で最も高く、リバーロキサバン群で 4.0%（19/477 例）、プラセボ群で 2.9%（14/478 例）であった。HR は南米が最も高かったが、発現割合は 1.6%（4/243 例）及び 0.4%（1/239 例）、発現率（100 人年あたり）は 0.93 及び 0.22 と全体的に低かった。

なお、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）、プラセボ群に対する HR は 1.17 (95%CI : 0.43～3.24) であり、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群で明らかに発現リスクが高い傾向はみられなかった（2.7.4.4.1.1.5.1）。

地域ごとの On-treatment 期間及び無作為割付けから ECOD までの期間に認められた出血事象の事後解析の結果は、5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.7.2.1/1 及び 14.3.7.2.1/2 を参照のこと。

2.7.4.5.1.3 CADの既往及び糖尿病の有無による出血事象（事後解析）

CADの既往の有無別の部分集団解析において、On-treatment期間におけるTIMI分類の「大出血」のリバーロキサバン群のプラセボ群に対するHRは、CADの既往を有する部分集団で2.24（95%CI：1.10～4.56）、CADの既往のない部分集団で1.15（95%CI：0.72～1.84）であった。TIMI分類の「大出血」の発現リスクはCADの既往を有する部分集団で数値的に高かったが、交互作用項のp値は0.05を上回り（p＝0.1245）、CADの既往の有無による交互作用は示唆されなかった（図 2.7.4.4-8）。

CADの既往の有無による出血事象の事後解析の結果は 5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.7.2.3/1～14.3.7.2.3/8を参照のこと。

糖尿病の有無別の部分集団解析については、2.7.4.4.2.2に示したとおり、On-treatment期間におけるTIMI分類の「大出血」において交互作用項のp値が0.05を下回ったが（p＝0.0334）、Gail-Simon検定において質的交互作用は示唆されなかった（p＝0.5000）（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/37）。なお、事後解析として実施したISTH分類の「重大な出血」の部分集団解析におけるリバーロキサバン群のプラセボ群に対するHRは、糖尿病を有する部分集団で1.59（95%CI：1.09～2.33）、糖尿病歴のない部分集団で1.30（95%CI：0.91～1.84）であり、交互作用項のp値は0.05を上回り（p＝0.4345）、糖尿病の有無による交互作用は示唆されなかった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.7.2.1/10、Figure 14.3.7.2.1/1）。

糖尿病の有無による出血事象の更なる事後解析の結果は 5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.7.2.4/1～14.3.7.2.4/9を参照のこと。

2.7.4.5.1.4 治験薬の投与を中止した被験者の人口統計学的及びベースライン特性（事後解析）

治験薬の投与を中止した被験者における人口統計学的及びベースライン特性、並びに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を行った結果、治験薬の投与中止に関連する背景因子は特定されなかった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.1.5/1～14.3.5.1.5/6）。

治験薬の投与を中止した被験者の割合や治験薬投与期間に、CAD及び糖尿病の有無による投与群間における明らかな不均衡は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Section 14.3.5.4.3、14.3.5.4.4）。

治験薬の曝露状況に関する事後解析の結果については 5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Section 14.3.5.4を参照のこと。

2.7.4.5.1.5 心血管死及び全死亡の地域別、CADの既往及び糖尿病の有無による影響（事後解析）

心血管死及び全死亡における、地域、CADの既往の有無及び糖尿病の有無による影響について2.7.3.2に示した。糖尿病を有する部分集団において、リバーロキサバン群における心血管死の発現割合が高い傾向がみられたが（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.2.5.1/5、Figure 14.2.5.1/5）、全体的に、これらの背景因子とリバーロキサバン群における心血管死及び全死亡との明らかな関連性は示されなかった。

治験薬の投与中止、非致死性有効性イベント、予定外の血行再建術、出血事象など、非致死性の事象の発現が死亡に及ぼす影響に関する事後解析の結果については2.7.3.2.6.4.1.3.6を参照のこと。

2.7.4.5.2 外因性要因

アルコール摂取や食習慣などの外因性要因に関する解析は実施しなかった。ベースライン時の喫煙歴の有無において、投与群間に安全性の懸念はみられなかった。

2.7.4.5.2.1 クロピドグレルの使用（リバーロキサバン及びASAとの併用投与）による出血事象の影響（事後解析）

無作為割付け時のクロピドグレルの使用の有無による出血事象の事後解析において、On-treatment 期間における TIMI 分類の「大出血」の発現割合は、クロピドグレルを使用していなかった部分集団で、リバーロキサバン群 1.9%（30/1,603 例）、プラセボ群 1.2%（20/1,601 例）、クロピドグレルを使用していた部分集団で 1.9%（32/1,646 例）及び 1.5%（24/1,637 例）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、クロピドグレルを使用していなかった部分集団で 1.55（95%CI：0.88～2.73）、クロピドグレルを使用していた部分集団で 1.32（95%CI：0.78～2.24）であり、リバーロキサバン群における TIMI 分類の「大出血」の発現リスクは、クロピドグレルの使用の有無によらず同程度であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.7.2.1/3）。

TIMI 分類の「大出血」以外の出血事象における、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は以下のとおりであった。

クロピドグレルを使用していなかった部分集団：

- TIMI 分類の「小出血」 ：1.26（95%CI：0.60～2.62）
- TIMI 分類の「臨床的に注意が必要な出血」 ：1.73（95%CI：1.32～2.26）
- TIMI 分類の「微出血」 ：1.67（95%CI：1.09～2.55）

クロピドグレルを使用していた部分集団：

- TIMI 分類の「小出血」 ：1.67（95%CI：0.93～2.99）
- TIMI 分類の「臨床的に注意が必要な出血」 ：1.65（95%CI：1.30～2.10）
- TIMI 分類の「微出血」 ：1.47（95%CI：1.05～2.07）

TIMI 分類の「臨床的に注意が必要な出血」及び ISTH 分類の「重大ではないが臨床的に問題となる出血」において、クロピドグレルを使用していなかった部分集団及び使用していた部分集団共にプラセボ群と比較してリバーロキサバン群の発現リスクが高かったが、クロピドグレルの使用の有無におけるプラセボ群に対するリバーロキサバン群の発現リスクに大きな違いはなかった。

TIMI 分類の「大出血」及び ISTH 分類の「重大な出血」の Kaplan-Meier 推定値による累積イベント発現率では、クロピドグレルを使用していた部分集団において、無作為割付けから約 1 年半までの発現率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が、クロピドグレルを使用していなかった部分集団ではこうした傾向はみられなかった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Figure 14.3.7.2.2/1、14.3.7.2.2/2）。

クロピドグレルの使用なし、クロピドグレルの使用が 30 日以内、並びにクロピドグレルの使用が 30 日超であった部分集団では、クロピドグレルの使用が 30 日超であった部分集団において、クロピドグレルの使用なし及びクロピドグレルの使用が 30 日以内であった部分集団と比較して TIMI 分類の「大出血」及び ISTH 分類の「重大な出血」の累積イベント発現率が高い傾向が示された（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.7.2.2/4 、 14.3.7.2.2/5 、 Figure

14.3.7.2.2/4、14.3.7.2.2/5）。また、ISTH 分類の「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の累積イベント発現率においても、クロピドグレルの使用なし及びクロピドグレルの使用が 30 日以内であった部分集団と比較して、30 日超であった部分集団で高い傾向が示された（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.7.2.2/6、Figure 14.3.7.2.2/6）。

TIMI 分類の「大出血」の Kaplan-Meier 推定値による 3 年後の累積イベント発現率は、クロピドグレルの使用なしの部分集団でリバーロキサバン群 2.61%（95%CI：1.75～3.88）及びプラセボ群 1.53%（95%CI：0.98～2.39）、クロピドグレルの使用が 30 日以内であった部分集団で 1.81%（95%CI：1.09～3.00）及び 1.49%（95%CI：0.79～2.82）、クロピドグレルの使用が 30 日超であった部分集団で 4.54%（95%CI：2.44～8.38）及び 3.61%（95%CI：1.86～6.96）であった（5.3.5.1.1 PH-40164/Post-hoc Table 14.3.7.2.2/4）。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

試験 17454 において薬物相互作用に関する解析は実施しなかった。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

試験 17454 において妊娠又は授乳に関する報告はなかった（5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.3/1、Listing 16.2.8.1/3）。

2.7.4.5.5　過量投与

試験 17454 において、「過量投与」に関する重篤な有害事象が 2 例報告された。

1 例は米国の 6[redacted] 歳の女性で、心臓専門医の処方による利尿薬の偶発的過量投与が報告された。リバーロキサバン及び ASA の過量投与は報告されなかった。

もう 1 例はポーランドの 6[redacted] 歳の男性で、自殺企図による企図的過量投与が報告された。本被験者は 1 日投与量を超えるリバーロキサバン及び ASA を服用し、自ら救急車を呼び救急搬送された。薬剤の正確な服用量は報告されなかった。過量投与に伴うその他の有害事象の報告はなかった。

2.7.4.5.6　薬物乱用

試験 17454 において薬物乱用の報告はなかった。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

試験 17454 において、リバーロキサバンの投与終了又は中止後 30 日までに、抗血栓薬投与中止後の離脱症状又は反跳現象が示唆されるような臨床イベント発現リスクの明らかな増加は示されなかった（2.7.3.5）。治験薬の投与中止後に開始された抗血栓療法については、5.3.5.1.1 PH-40164/Section 8.1.1.1.7 を参照のこと。

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

試験 17454 において、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に関する新たな報告はなかった。

2.7.4.6 市販後データ

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日〔最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告書（PBRER）/定期的安全性最新報告書（PSUR）のデータロック日〕までに、介入を伴う臨床試験（終了及び進行中の第Ⅱ～Ⅳ相試験を含む）に登録された推定使用患者人年は、135,000 例を超えるリバーロキサバン投与群を含む 210,000 例と算出された。市販後においては、2008 年 9 月の発売開始以来 12 年間の世界中での推定使用患者人年は 38,000,000 人年以上と算出された。

2.7.4.6.1 市販後の使用患者数

市販後におけるリバーロキサバンの使用患者人年は企業が配信するデータの算出結果から推定されている。使用患者の推定は最終的な製品の使用に基づいており、異なる要因によって製品の流通と患者による服用との間には様々な遅れが生じる。

発売開始以来の世界中での使用患者人年は 38,134,541 人年と推定される。PBRER/PSUR の評価対象期間の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の 1 年間において使用患者人年は約 28%増加した。

表 2.7.4.6-1 市販後の累計使用患者人年（期間：2008 年 9 月 15 日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Strength	Tablets	Patient-Years
2.5mg*	139250704	193404
10mg	1505215519	4181154
15mg	3943687524	10954688
20mg	8209906297	22805295
Total	13798060044	38134541

*T Used at a daily dose of 5mg (2.5mg BID)

イグザレルト 2.5mg 1 日 2 回の効能又は効果：

- ASA との併用、又は ASA 及びチエノピリジン系クロピドグレル若しくはチクロピジンとの併用時における、発症後間もない ACS（非 ST 上昇型若しくは ST 上昇型心筋梗塞又は不安定狭心症）患者におけるアテローム血栓症の予防（国内未承認）
- CAD 又は PAD 患者における、ASA との併用での、脳卒中、心筋梗塞及び心血管死の発症抑制、並びに ALI 及び死亡の発症抑制（国内未承認）

イグザレルト 10mg の効能又は効果：

- 下肢整形外科大手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制（国内未承認）
- 成人の深部静脈血栓症及び肺（血栓）塞栓症の治療及び再発抑制
- 血栓性合併症の発症リスクが高く出血リスクが高くない急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制（国内未承認）

イグザレルト 20mg/15mg（国内 15mg/10mg）の効能又は効果：

- 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
- 成人の深部静脈血栓症及び肺（血栓）塞栓症の治療及び再発抑制
- 小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

最新及び前回の PBRER/PSUR における検討からの結論は、承認された適応症においてベネフィット・リスクの総合評価を変えるような新たな情報はなく、安全性監視とリスク分析は全体的に良好なベネフィット・リスクバランスを変更するものではなかった。

2.7.4.6.2　市販後の特別な集団への使用

肝機能又は腎機能が低下している患者など、特別な集団に対する市販後のリバーロキサバンの使用に関する情報は得られていない。例えば個別安全性症例報告又は文献などの、各情報源から得られた特別な集団に関する情報は、監視され、PBRER/PSUR によって規制当局に報告されたが、重要な新たな安全性情報は認められていない。

2.7.4.6.3　その他の承認後の使用

安全性データの解釈に関連すると考えられる、リバーロキサバンの市販後の使用における特定のパターンに関する情報はない。例えば個別安全性症例報告又は文献などの、各情報源から得られた適応外使用に関する情報は、監視され、PBRER/PSUR によって規制当局に報告されたが、重要な新たな安全性情報は認められていない。

2.7.5　参考文献

2.7 臨床概要における参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.2 臨床薬理試験；「参考文献一覧」の項

2.7.3 臨床的有効性；「参考文献一覧」の項