2.7.6 個々の試験のまとめの目次

	項題名
2.7.6.1	【国際共同試験】症候性末梢動脈疾患患者を対象とした第Ⅲ相試験： 試験17454（報告書番号PH-40164）
2.7.6.2	【国外試験】急性冠症候群患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験：試験11898（報告書番号A51733）
2.7.6.3	【国際共同試験】急性冠症候群患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験：試験13194 （報告書番号R-8673）
2.7.6.4	【国際共同試験】冠動脈疾患又は末梢動脈疾患患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験15786（報告書番号PH-39342）
2.7.6.5	【国際共同試験】冠動脈疾患を合併した非代償性心不全発現後の心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験16302（報告書番号R-12742）
2.7.6.6	【国際共同試験】急性冠症候群患者を対象とした、クロピドグレル又はチカグレロルと併用したときのリバーロキサバンとアセチルサリチル酸の安全性を比較検討する第Ⅱ相臨床試験：試験17896（報告書番号R-11962）

2.7.6.1 【国際共同試験】症候性末梢動脈疾患患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 17454（報告書番号 PH-40164）

参照項目： 5.3.5.1.1 PH-40164
5.3.5.1.2 17454_J_analysis
5.3.5.1.5 17454_J_posthoc
5.3.5.1.6 17454_J_add1

2.7.6.1.1 試験計画の概要

試験の標題：

下肢血行再建術施行後の症候性末梢動脈疾患患者を対象とした重大な血栓性血管イベントの発現リスクの低減におけるリバーロキサバンの有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照第Ⅲ相試験

実施医療機関：548 施設（中国、日本、韓国、台湾、タイ、ブルガリア、チェコ、エストニア、ハンガリー、ラトビア、リトアニア、ポーランド、ルーマニア、ロシア連邦、セルビア、スロバキア、ウクライナ、カナダ、米国、アルゼンチン、ブラジル、オーストリア、ベルギー、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、ポルトガル、スペイン、スウェーデン、スイス、英国）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2015 年 8 月 18 日

最後の被験者の完了日：2019 年 11 月 27 日

有効性の主解析のカットオフ日（ECOD）：2019 年 9 月 8 日

開発のフェーズ：第Ⅲ相

目的：

有効性評価の主目的：

- 下肢血行再建術施行後の症候性末梢動脈疾患（PAD）患者を対象に、重大な血栓性血管イベント〔心筋梗塞（MI）、虚血性脳卒中、心血管死、急性肢虚血（ALI）、又は血管系の原因による大切断と定義〕の発現リスクの低減効果に関して、リバーロキサバンとアセチルサリチル酸（ASA）を併用投与した際の ASA 単剤投与に対する優越性を検討する。

有効性評価の副次目的：

以下の発現リスクの低減効果に関して、リバーロキサバンと ASA を併用投与した際の ASA 単剤投与に対する優越性を検討する。

- MI、虚血性脳卒中、冠動脈性心疾患死、ALI、又は血管系の原因による大切断
- 再発性肢虚血のために施行される、あらかじめ計画されていなかったインデックス肢に対する血行再建術（無作為割付け時にあらかじめ計画されていなかった又は初期治療計画の一部とみなされていなかった、再度の血行再建術）
- 冠動脈又は末梢血管（いずれかの下肢）の血栓性イベントによる入院
- MI、虚血性脳卒中、全死亡、ALI、又は血管系の原因による大切断
- MI、全脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断
- 全死亡
- 静脈血栓塞栓症

安全性評価の主目的：

- リバーロキサバンと ASA を併用投与した際の総合的な安全性及び忍容性を ASA 単剤投与と比較して検討する。

試験方法：

本試験は、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、イベント主導型第Ⅲ相試験である。

適格性基準を満たした被験者を、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回と ASA 100mg 1 日 1 回の併用投与（リバーロキサバン群）、又はプラセボ 1 日 2 回と ASA 100mg 1 日 1 回の併用投与（プラセボ群）のいずれかの群に、1：1 の比で無作為割付けした。無作為割付けでは、血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無〔（ⅰ）外科的血行再建術、（ⅱ）血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり、（ⅲ）血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし〕で層別化し、ブロックランダム化により、各国の投与群における各層の均衡がとれるようにした。

スクリーニング来院は、本試験組入れの根拠とする血行再建術前の 30 日以内又は術後の 10 日以内[a]に行った。無作為割付けのための来院は、本試験組入れの根拠とする血行再建術後、可能な限り速やか（術後 10 日以内）[a]に行った。被験者の適格性評価について必要なすべての情報が同時点で入手可能な場合には、スクリーニングと無作為割付けを 1 回の来院にまとめてもよいこととし、治験薬を安全に投与開始できる場合は、無作為割付け後 24 時間以内に治験薬初回投与を行うこととした。その後の施設への来院は、無作為割付け後 1、3、及び 6 ヵ月時、更に、6 ヵ月以後は治験薬投与終了時来院まで 6 ヵ月ごと（日本では 3 ヵ月ごと）に行うこととした。

イベント主導型試験デザインのため、個々の被験者の投与期間は確定できないが、平均投与期間は約 30 ヵ月間、個々の被験者に対する最長投与期間は約 42 ヵ月間と推定された。治験薬投与終了の確認後可能な限り速やかに、又は個々の被験者の試験中止時に、治験薬投与終了時来院を行った。最後に、治験薬投与終了後の追跡調査をすべての被験者について治験薬投与終了時来院の 1 ヵ月後に電話で行った。

試験期間に有効性評価項目のイベント又は出血事象を発現した被験者に対しては、医学的妥当性が認められれば、治験薬投与を継続した。治験薬投与を中止した被験者については、治験実施計画書の記載のとおり、定期的な来院スケジュールに従って追跡調査を行い、有効性評価項目のイベント、出血事象及び生存状況（生死）を含む（ただし、これには限らない）すべての事象を、試験終了まで来院又は電話により確認した。

被験薬：

リバーロキサバン即放性フィルムコーティング錠 2.5mg

用法・用量

2.5mg を 1 日 2 回（通常は朝と夕、約 12 時間間隔）、経口投与

投与期間

平均投与期間は約 30 ヵ月間、最長投与期間は約 42 ヵ月間と推定

対照薬：

リバーロキサバンに対応する外観上識別不可能なプラセボ

用法・用量

プラセボを 1 日 2 回（通常は朝と夕、約 12 時間間隔）、経口投与

投与期間

平均投与期間は約 30 ヵ月間、最長投与期間は約 42 ヵ月間と推定

---

a: global amendment 4（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）より、スクリーニングの時期及び無作為割付けまでの期間を、本試験組入れの根拠とする血行再建術後の 7 日以内とする基準から、スクリーニングの時期を血行再建術前 30 日以内又は術後 10 日以内、無作為割付けまでの期間を術後 10 日以内に変更した。

基礎治療：

すべての被験者に対し、全試験期間を通じて、非盲検の ASA 100mg（本試験で提供する腸溶錠）を 1 日 1 回（原則として朝に）経口投与した。また、クロピドグレルの投与を、試験組入れの根拠とする血行再建術後最長 30 日間〔あるいは、複雑な手技又はデバイスに対して、更に長期間の使用が必要と治験責任（分担）医師が判断した場合は、最長 6 ヵ月間〕[b]の予定で追加してもよいこととした。クロピドグレルの投与期間は、各国の標準的治療及び国際的な診療ガイドライン（通常 30 日間、あるいは薬剤溶出性の製品又はデバイスを使用する場合は最長 60 日間）[b]に従い、必要最小限に抑えることを推奨した。

選択・除外基準：

主な選択基準

- 50 歳以上
- 以下のすべてを有する中等度又は重度症候性下肢アテローム硬化性末梢動脈疾患の患者：
  - a. 臨床的所見：歩行機能制限、虚血性安静時疼痛又は虚血性潰瘍
  - b. 解剖学的所見（本試験組入れの根拠とする血行再建術前 12 ヵ月以内又は同血行再建術時）：インデックス肢の外腸骨動脈より遠位の末梢動脈疾患が画像にて確認できる[c]

    かつ
  - c. いずれかの下肢[d]における血行動態学的所見（本試験組入れの根拠とする血行再建術前 12 ヵ月以内又は同血行再建術時）：
    - 血行再建術歴がない患者で、足関節上腕血圧比（ABI）が 0.80 以下又は足趾上腕血圧比（TBI）が 0.60 以下

      又は
    - 血行再建術歴がある患者で、ABI が 0.85 以下又は TBI が 0.65 以下

主な除外基準

- 無症候性 PAD、又は軽度跛行がみられるが、インデックス肢の機能制限がみられない状態のいずれかに対して血行再建術を受けるもの
- 無症候性又は軽度症候性のバイパスグラフト再狭窄又は標的病変再狭窄の治療のため、インデックス肢の血行再建術を受けるもの
- 本試験組入れの根拠とする血行再建術前 10 日間以内にインデックス肢の血行再建術を受けたもの
- 本試験組入れの根拠とする血行再建術に対し、術後 6 ヵ月間を超えてクロピドグレルと ASA の 2 剤抗血小板療法を行う予定のあるもの[b]
- 本試験組入れの根拠とする血行再建術後、クロピドグレル又は ASA 以外の抗血小板薬を追加使用する予定のあるもの[e]

---

b: global amendment 4（20■年■月■日）より、クロピドグレルの使用に関する基準を、血行再建術後 30 日間から、デバイスの添付文書に記載されている適応の場合は最長 60 日間使用可能とする基準に変更した。更に global amendment 5（20■年■月■日）より、複雑な手技又はデバイスに対して長期間の使用が必要と治験責任（分担）医師が判断した場合は、最長 6 ヵ月間使用可能とする基準に変更した。

c: global amendment 4（20■年■月■日）より、適格な PAD の解剖学的部位を「鼠径靭帯以下」から「外腸骨動脈より遠位」に変更した。

d: global amendment 4（20■年■月■日）より、ABI 及び TBI の基準を「いずれかの下肢」において測定されたものである旨を明記した。

e: global amendment 5（20■年■月■日）より、別の適応症に対して $P2Y_{12}$ 阻害薬と ASA の 2 剤抗血小板療法を行う予定のあるものを除外する基準から、当該基準に変更した。

有効性の評価項目：

有効性主要評価項目は、MI、虚血性脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイントとし、無作為割付けからいずれかのイベントの初回発現までの時間を変数とした。

有効性副次評価項目は以下のとおりとし、無作為割付けから各エンドポイントの初回発現までの時間を変数とした。

- MI、虚血性脳卒中、冠動脈性心疾患死、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント
- 再発性肢虚血のために施行される、あらかじめ計画されていなかったインデックス肢に対する血行再建術（無作為割付け時にあらかじめ計画されていなかった又は初期治療計画の一部とみなされていなかった、再度の血行再建術）
- 冠動脈又は末梢血管（いずれかの下肢）の血栓性イベントによる入院
- MI、虚血性脳卒中、全死亡、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント
- MI、全脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント
- 全死亡
- 静脈血栓塞栓症

有効性評価項目の各構成要素の詳細な定義については、独立中央判定委員会（ICAC）の規定（PH-40164/Section 16.1.4.3_ICAC Charter version 4.0）を参照のこと。

安全性の評価項目：

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

- 冠動脈バイパス術（CABG）との関連がない出血
  - 致死的出血（7 日以内に死亡に至った直接の死因となった出血）
  - 頭蓋内出血（gradient-echo 法による磁気共鳴画像法でのみ認められる 10mm 未満の微小出血を除く）
  - 5g/dL 以上のヘモグロビン値の低下、ヘモグロビン値が得られていない場合は 15%以上のヘマトクリット値の低下に関連する臨床的に明らかな出血の徴候
- CABG と関連のある出血
  - 致死的出血（直接の死因となった出血）
  - 周術期頭蓋内出血
  - 出血コントロールのための胸骨切開における切開部の縫合後の再手術
  - 48 時間以内に実施した 5 単位以上の全血又は赤血球の輸血
  - 24 時間以内の胸腔チューブの排出量が 2L 超

安全性副次評価項目は、以下の分類に基づく出血事象とした。

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

その他の安全性の評価項目は、有害事象及びバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍）とした。

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

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

なお、有効性評価項目の臨床イベント及び出血事象については、症例報告書の各評価項目の記載欄に記録し、重篤又は非重篤にかかわらず有害事象として評価しなかった。

ただし、日本人被験者については、以下の事象について有害事象として記録した。

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

被験者数：

目標被験者数

約 6,500 例

設定根拠

本試験はイベント主導型試験であり、有効性主要評価項目のイベントを有する被験者数として少なくとも 1,015 例を確保するために、約 6,500 例（各投与群 3,250 例）を無作為割付けする必要があると推定された。このイベント数により、以下の条件において、有効性主要評価項目におけるリバーロキサバンのプラセボに対する優越性を 90%の検出力（片側有意水準α＝0.025）で検証できると考えた。

- リバーロキサバン群のプラセボ群に対するハザード比（HR）：0.8
- プラセボ群の年間イベント発現：7.5%
- 治験薬投与の早期中止：1 年目 5.5%、2 年目 8%、3 年目 12%、以降半年ごとに 8%
- 年間の追跡不能又は非心血管死：1.5%
- 組入れ期間：18 ヵ月間（追跡調査は最後の被験者の無作為割付けから ECOD まで 2 年間）

解析方法：

解析対象集団

- Intention-to-treat（ITT）：無作為割付けされたすべての被験者
- 安全性解析対象集団（SAF）：無作為割付けされ、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた被験者

有効性の解析

有効性主要評価項目の主解析は ITT を対象とした。有効性評価に用いた臨床イベントは ICAC が判定を行い、ICAC の判定結果を有効性の主解析に用いた。有効性の主解析は、無作為割付けから ECOD（2019 年 9 月 8 日）までの評価期間のデータを対象とした。

主要評価項目について、無作為割付け時の層別因子（血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無）により層別し、投与群を共変量とした Cox 比例ハザードモデルにより、プラセボ群に対するリバーロキサバン群の HR の点推定値及び対応する両側 95%信頼区間（CI）を算出し、相対リスク減少率（1－HR と定義）を推定した。無作為割付け時の層別因子により層別した Log-rank 検定を用いて、有意水準を片側 2.5%、投与群を固定効果としてリバーロキサバン群とプラセボ群を比較した。累積リスクの Kaplan-Meier 推定量及び累積ハザード関数の推定量を算出し、各投与群の

イベント発現時期及び各時点での治療効果の一貫性を評価した。

副次評価項目は、主要評価項目においてリバーロキサバン群の優越性が示された場合に、事前に規定した階層的な検定手順を用いて主要評価項目と同様の解析を行った。

安全性の解析

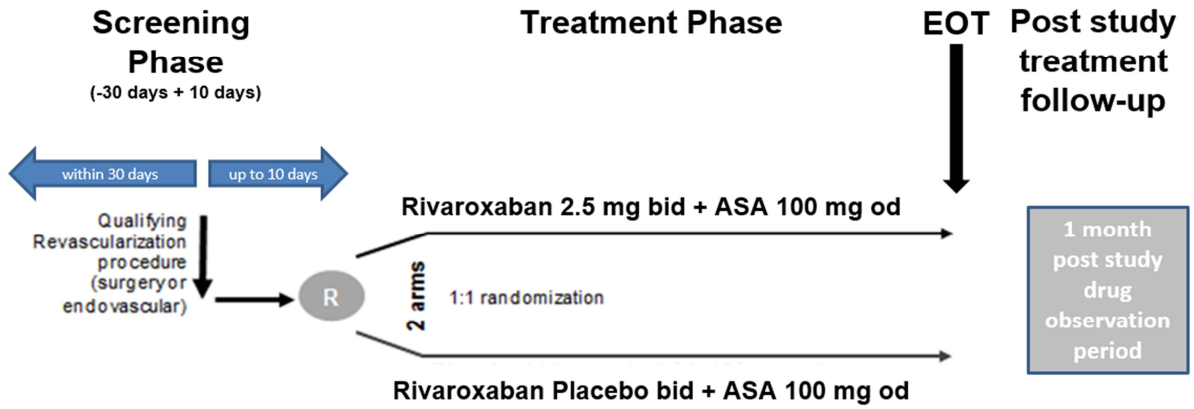
安全性評価項目の解析対象集団は SAF とした。出血事象は ICAC が判定を行い、ICAC の判定結果を安全性の主解析に用いた。安全性評価項目の主解析は、無作為割付けから治験薬の投与終了後 2 日までの期間（On-treatment 期間）のデータを対象とした。

安全性の主要評価項目及び副次評価項目は、有効性の主要評価項目と同様の解析を行った。

無作為割付けから治験薬の投与終了後 2 日までに発現した有害事象を、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）と定義した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 22.1 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いてコード化した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」として要約した。

試験デザインを図 2.7.6.1-1 に示す。

図 2.7.6.1-1 試験デザイン



ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, EOT = end of treatment (visit), od = once daily, R = randomization
Source: PH-40164/Figure 7–2

2.7.6.1.2 成績

2.7.6.1.2.1 試験対象集団

2.7.6.1.2.1.1 被験者の内訳

6,772 例が組入れられ、6,564 例（リバーロキサバン群 3,286 例、プラセボ群 3,278 例）が無作為割付けされた。そのうち、6,504 例（3,256 例、3,248 例）に治験薬を投与した（PH-40164/Table 14.1.1/10）。

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

ECOD までに治験薬の投与を中止した被験者数及び中止理由を表 2.7.6.1-1 に示す。治験薬の投与を中止した被験者の割合は、リバーロキサバン群で 33.2%（1,080/3,256 例）、プラセボ群で 31.1%（1,011/3,248 例）であった。割合の高かった治験薬の投与中止理由は、同意撤回（リバーロキサバン群 7.4%、プラセボ群 7.2%）、非出血性の有害事象（6.7%、6.6%）、有効性評価項目のイベント発現（5.1%、5.6%）及び出血（4.1%、1.6%）であった。

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

治験薬と併用投与した試験用 ASA を一時中断した被験者の割合は、リバーロキサバン群で 23.6%（770/3,256 例）、プラセボ群で 23.9%（777/3,248 例）であり、中断した件数は 1,115 件及び 1,118 件であった。また、試験用 ASA の投与を中止した被験者の割合は、28.9%（942 例）及び 27.5%（893 例）であった（PH-40164/Table 14.1.5/6、14.1.5/8）。試験用 ASA を一時中断又は中止した被験者の割合は各投与群でおおむね同程度であった。

本試験では、治験薬の投与を中止した被験者についても、通常の評価スケジュールで観察を続けることが推奨された。ECOD までに生存確認を行った被験者の割合は 99.6%であり、生存状況が不明であった被験者はリバーロキサバン群で 0.3%（11/3,286 例）、プラセボ群で 0.5%（15/3,278 例）であった（PH-40164/Table 14.1.1/10）。

表 2.7.6.1-1 ECOD までに治験薬投与を中止した被験者数及び中止理由（全体集団、SAF）

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

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

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

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

Source: PH-40164/Table 14.1.5/5

日本人集団の結果は、17454_J_analysis/Table 14.1.1/10 及び 14.1.5/5～14.1.5/8 を参照のこと。

2.7.6.1.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

全体集団（ITT）において、治験実施計画書からの重大な逸脱が報告された被験者の割合は 0.9％（60/6,564 例）であり、その内容はすべて治験薬未投与であった（PH-40164/Table 14.1.1/4）。その他の治験実施計画書からの逸脱については、選択基準違反が 1.7％（112 例）、除外基準の抵触が 2.5％（166 例）に報告され、その内容は本試験組入れの根拠とした血行再建術に関するものが多かった（PH-40164/Table 14.1.1/6）。

日本人集団の結果は、17454_J_analysis/Table 14.1.1/4 及び 14.1.1/6 を参照のこと。

2.7.6.1.2.1.3 解析対象集団

無作為割付けされた 6,564 例（リバーロキサバン群 3,286 例、プラセボ群 3,278 例）を ITT とした。そのうち、日本人被験者[f]は 459 例（230 例、229 例）であった（PH-40164/Table 14.1.1/1）。

SAF は、6,504 例（リバーロキサバン群 3,256 例、プラセボ群 3,248 例）であった。そのうち、外国人被験者は 6,046 例（3,027 例、3,019 例）、日本人被験者は 458 例（両投与群共に 229 例）であった（17454_J_analysis/Table 14.1.1/1）。

2.7.6.1.2.1.4 人口統計学的及びベースラインの特性

全体集団（ITT）における人口統計学的特性を表 2.7.6.1-2 に、ベースライン特性を表 2.7.6.1-3 に示す。

ITT の 6,564 例のうち、男性は 74.0%、平均年齢は 67.0 歳であり、75 歳以上の被験者は 20.3%であった。体重が 60kg 超の被験者は 82.5%であった。人種は、白人が 80.8%、アジア人が 14.7%であった。地域は、被験者の過半数が欧州であった（東ヨーロッパ 39.6%、西ヨーロッパ 27.8%）。ベースライン時の推算糸球体ろ過量（eGFR）は、被験者の 76.1%が 60mL/min/1.73m^{2}以上であり、15mL/min/1.73m^{2}未満であった被験者はリバーロキサバン群の 2 例であった。被験者の 34.7%が喫煙者であり、高血圧が 81.4%、高脂血症が 60.0%であった。人口統計学的特性及びベースライン特性に、投与群間で不均衡はみられなかった。

表 2.7.6.1-2 人口統計学的特性（全体集団、ITT）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3286 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3278 (100%)	Total N=6564 (100%)
Sex			
Male	2439 (74.2%)	2421 (73.9%)	4860 (74.0%)
Female	847 (25.8%)	857 (26.1%)	1704 (26.0%)
Race			
White	2647 (80.6%)	2656 (81.0%)	5303 (80.8%)
Black or African American	84 (2.6%)	71 (2.2%)	155 (2.4%)
Asian	484 (14.7%)	482 (14.7%)	966 (14.7%)
American Indian or Alaska native	1 (<0.1%)	4 (0.1%)	5 (<0.1%)
Native Hawaiian or other Pacific islander	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Not reported	69 (2.1%)	62 (1.9%)	131 (2.0%)
Multiple	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Region			
North America	347 (10.6%)	347 (10.6%)	694 (10.6%)
Western Europe	914 (27.8%)	912 (27.8%)	1826 (27.8%)
Eastern Europe	1301 (39.6%)	1298 (39.6%)	2599 (39.6%)
Asia Pacific	481 (14.6%)	480 (14.6%)	961 (14.6%)
South America	243 (7.4%)	241 (7.4%)	484 (7.4%)
Region			
United States	262 (8.0%)	262 (8.0%)	524 (8.0%)
Non-United States	3024 (92.0%)	3016 (92.0%)	6040 (92.0%)
Region			
South America	243 (7.4%)	241 (7.4%)	484 (7.4%)
Non-South America	3043 (92.6%)	3037 (92.6%)	6080 (92.6%)

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

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3286 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3278 (100%)	Total N=6564 (100%)
Age (years)			
Mean (SD)	66.9 (8.5)	67.1 (8.5)	67.0 (8.5)
Median	67.0	67.0	67.0
Minimum – maximum	49 – 93	50 – 95	49 – 95
Age group category			
< 65 years	1349 (41.1%)	1273 (38.8%)	2622 (39.9%)
65 to < 75 years	1264 (38.5%)	1348 (41.1%)	2612 (39.8%)
≥ 75 years	673 (20.5%)	657 (20.0%)	1330 (20.3%)
Age group category			
< 65 years	1349 (41.1%)	1273 (38.8%)	2622 (39.9%)
65 to < 85 years	1867 (56.8%)	1934 (59.0%)	3801 (57.9%)
≥ 85 years	70 (2.1%)	71 (2.2%)	141 (2.1%)
Weight (kg)			
Missing	36 (1.1%)	31 (0.9%)	67 (1.0%)
≤ 60	534 (16.3%)	547 (16.7%)	1081 (16.5%)
> 60	2716 (82.7%)	2700 (82.4%)	5416 (82.5%)

ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, ITT = intention-to-treat, od = once daily, SD = standard deviation
Source: PH-40164/Table 14.1.2/1

表 2.7.6.1-3 ベースライン特性（全体集団、ITT）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3286 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3278 (100%)	Total N=6564 (100%)
Days from qualifying revascularization procedure to randomization, actual			
Mean (SD)	5.0 (2.8)	5.1 (2.8)	5.0 (2.8)
Median	5.0	5.0	5.0
Min – Max	1 – 11	1 – 23	1 – 23
Time from qualifying revascularization procedure to randomization, actual			
< Median (days)	1611 (49.0%)	1557 (47.5%)	3168 (48.3%)
≥ Median (days)	1675 (51.0%)	1721 (52.5%)	3396 (51.7%)
Days from qualifying revascularization procedure to start of study drug, actual			
N	3256	3248	6504
Mean (SD)	5.2 (2.9)	5.3 (3.4)	5.2 (3.2)
Median	5.0	5.0	5.0
Min – Max	1 – 39	1 – 62	1 – 62
eGFR (mL/min/1.73m2)			
N	3160	3159	6319
Mean (SD)	78.595 (25.790)	78.191 (23.430)	78.393 (24.637)
Median	77.180	78.000	77.500
eGFR category			
Missing	126 (3.8%)	119 (3.6%)	245 (3.7%)
<60 mL/min/1.73m2	661 (20.1%)	666 (20.3%)	1327 (20.2%)
≥60 mL/min/1.73m2	2499 (76.0%)	2493 (76.1%)	4992 (76.1%)
eGFR category			
Missing	126 (3.8%)	119 (3.6%)	245 (3.7%)
<15 mL/min/1.73m2	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
15 to <30 mL/min/1.73m2	13 (0.4%)	28 (0.9%)	41 (0.6%)
30 to <60 mL/min/1.73m2	646 (19.7%)	638 (19.5%)	1284 (19.6%)
≥60 mL/min/1.73m2	2499 (76.0%)	2493 (76.1%)	4992 (76.1%)
eGFR category			
Missing	126 (3.8%)	119 (3.6%)	245 (3.7%)
<30 mL/min/1.73m2	15 (0.5%)	28 (0.9%)	43 (0.7%)
30 to 50 mL/min/1.73m2	343 (10.4%)	308 (9.4%)	651 (9.9%)
>50 to 80 mL/min/1.73m2	1367 (41.6%)	1369 (41.8%)	2736 (41.7%)
>80 mL/min/1.73m2	1435 (43.7%)	1454 (44.4%)	2889 (44.0%)

		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3286 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3278 (100%)	Total N=6564 (100%)
Type of qualifying procedure and clopidogrel use, per IxRS				
Surgical		1133 (34.5%)	1138 (34.7%)	2271 (34.6%)
Endovascular with clopidogrel		1539 (46.8%)	1541 (47.0%)	3080 (46.9%)
Endovascular without clopidogrel		614 (18.7%)	599 (18.3%)	1213 (18.5%)
Actual type of qualifying procedure and clopidogrel use at randomization, detailed [a]				
Endovascular incl. hybrid with clopidogrel		1505 (45.8%)	1499 (45.7%)	3004 (45.8%)
Endovascular incl. hybrid without clopidogrel		693 (21.1%)	673 (20.5%)	1366 (20.8%)
Endovascular incl. hybrid with unknown clopidogrel use		4 (0.1%)	5 (0.2%)	9 (0.1%)
Surgical with clopidogrel		153 (4.7%)	156 (4.8%)	309 (4.7%)
Surgical without clopidogrel		928 (28.2%)	940 (28.7%)	1868 (28.5%)
Surgical with unknown clopidogrel use		3 (<0.1%)	5 (0.2%)	8 (0.1%)
Fragile subjects (age >75 years or weight ≤50 kg or baseline eGFR <50 mL/min/1.73m2)		835 (25.4%)	839 (25.6%)	1674 (25.5%)
Smoking status:	Never	662 (20.1%)	689 (21.0%)	1351 (20.6%)
	Former	1475 (44.9%)	1456 (44.4%)	2931 (44.7%)
	Current	1147 (34.9%)	1132 (34.5%)	2279 (34.7%)
	Missing	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Baseline low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)				
N		779	751	1530
Mean (SD)		101.759 (41.139)	101.595 (41.517)	101.679 (41.312)
Median		97.000	95.515	96.000
Min – Max		16.00 – 326.76	8.00 – 303.17	8.00 – 326.76
Prior history of limb revascularization		1181 (35.9%)	1155 (35.2%)	2336 (35.6%)
Carotid artery disease		282 (8.6%)	293 (8.9%)	575 (8.8%)
Hypertension		2684 (81.7%)	2658 (81.1%)	5342 (81.4%)
Hyperlipidemia		1971 (60.0%)	1968 (60.0%)	3939 (60.0%)
Anemia [c]		105 (3.2%)	113 (3.4%)	218 (3.3%)
Prior ischemic amputation [c]		174 (5.3%)	168 (5.1%)	342 (5.2%)
Statin use during study		2628 (80.0%)	2661 (81.2%)	5289 (80.6%)
ABI at Month 1	≤ 0.8	796 (24.2%)	752 (22.9%)	1548 (23.6%)
	> 0.8	2208 (67.2%)	2261 (69.0%)	4469 (68.1%)
	Missing	282 (8.6%)	265 (8.1%)	547 (8.3%)
TBI at Month 1 [b]	≤ 0.6	34 (1.0%)	37 (1.1%)	71 (1.1%)
	> 0.6	31 (0.9%)	26 (0.8%)	57 (0.9%)
	Missing	3221 (98.0%)	3215 (98.1%)	6436 (98.0%)
ABI prior to procedure [c]				
N		3167	3164	6331
Mean (SD)		0.5353 (0.1933)	0.5372 (0.1963)	0.5363 (0.1948)
Median		0.5600	0.5600	0.5600
Min – Max		0.000 – 1.430	0.000 – 1.280	0.000 – 1.430
TBI prior to procedure [c]				
N		72	67	139
Mean (SD)		0.3594 (0.1831)	0.3549 (0.1882)	0.3573 (0.1849)
Median		0.3650	0.3400	0.3500
Min – Max		0.000 – 0.650	0.000 – 0.780	0.000 – 0.780

ABI = ankle brachial index, ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, eGFR = estimated glomerular filtration rate, incl. = including, ITT = intention-to-treat, IxRS = interactive web/voice response system, Max = maximum, Min = minimum, od = once daily, SD = standard deviation, TBI = toe brachial index

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

b TBI was not a required assessment.

c PH-40164/Post-hoc Table 14.3.5.1.1/1

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

全体集団（ITT）における、自動音声/Web 応答システム（IxRS）による無作為割付け時の層別因子と、実際の血行再建術との比較を表 2.7.6.1-4 に示す。

治験薬の無作為割付けは IxRS により行われ、治験責任（分担）医師により、3 つの層（外科的血行再建術、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし）のうち一つが層別因子として選択された。実際の血行再建術とは異なる層に無作為割付けされた被験者も認められたが、いずれの層においても、IxRS による割付けと実際の血行再建術は 90%以上が一致していた。無作為割付け時の層別因子とした血行再建術では、外科的血行再建術が 34.6%、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありが 46.9%、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしが 18.5%であった（表 2.7.6.1-3）。

表 2.7.6.1-4 IxRS による無作為割付け時の層別因子と実際の血行再建術の比較（全体集団、ITT）

	Actual				
Per IxRS assignment	Endovascular with unknown clopidogrel use	Endovascular with clopidogrel	Endovascular without clopidogrel	Surgical	**Total**
Endovascular with clopidogrel	8 (0.26%)	**2875 (93.34%)**	180 (5.84%)	17 (0.55%)	3080 (100%)
Endovascular without clopidogrel	1 (0.08%)	75 (6.18%)	**1098 (90.52%)**	39 (3.22%)	1213 (100%)
Surgical	0	54 (2.38%)	88 (3.87%)	**2129 (93.75%)**	2271 (100%)
Total	9 (0.14%)	3004 (45.76%)	1366 (20.81%)	2185 (33.29%)	6564 (100%)

ITT = intention-to-treat, IxRS = Interactive web/voice response system
Per IxRS assignment: recorded in IxRS system (based on investigator's input of type of procedure and clopidogrel use at the time of randomization).
Actual: Determined by the actual index revascularization procedure the subject received and any clopidogrel use at the time of randomization from the electronic case report forms.
Source: PH-40164/Table 14.1.5/12

全体集団（ITT）における、本試験組入れの根拠とした血行再建術施行前の Rutherford 分類の客観的評価方法を改変した基準[g]による PAD の重症度を表 2.7.6.1-5 に示す。重度の跛行は 51.6%、軽度から中程度の跛行は 22.5%に報告された。

g: 試験 17454 における PAD の重症度の評価に用いた情報は、Rutherford 分類の客観的評価方法を改変した基準で、治験責任（分担）医師が症例報告書に入力することにより収集した。

表 2.7.6.1-5 血行再建術施行前の PAD の重症度（全体集団、ITT）

		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3286 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3278 (100%)	Total N=6564 (100%)
0	Asymptomatic (exclusionary)	0	0	0
1	Mild claudication with no limitation in walking (exclusionary)	0	0	0
2	Mild to moderate claudication (able to walk ≥ 2 blocks or ≥ 200 m or ≥ 4 minutes without stopping)	746 (22.7%)	734 (22.4%)	1480 (22.5%)
3	Severe claudication (only able to walk < 2 blocks or < 200 m or < 4 minutes without stopping)	1697 (51.6%)	1688 (51.5%)	3385 (51.6%)
4	Ischemic rest pain	397 (12.1%)	396 (12.1%)	793 (12.1%)
5	Ischemic ulceration not exceeding ulcers of the digits of the foot	347 (10.6%)	350 (10.7%)	697 (10.6%)
6	Ischemic ulceration or gangrene exceeding minimal gangrene of the toes (Note: ischemic ulceration or Gangrene proximal to the metatarsal heads i.e. beyond the midfoot, was exclusionary)	9 (0.3%)	7 (0.2%)	16 (0.2%)
	Missing	90 (2.7%)	103 (3.1%)	193 (2.9%)

ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, ITT = intention-to-treat, od = once daily, PAD = peripheral artery disease

The PAD symptom status is shown according to the Rutherford scores 0 to 6 (Rutherford et al. 1997).

Subjects with multiple PAD symptoms prior to qualifying revascularization are counted only once, in the most severe category.

Source: PH-40164/Table 14.1.2/9

無作為割付け時の層別因子とした血行再建術のタイプ別の人口統計学的及びベースラインの特性については付表 2.7.6.1.a.1-1、日本人集団の結果は、17454_J_analysis/Table 14.1.2/1、14.1.2/9、14.1.5/12 及び 17454_J_posthoc/Table 14.3.5.1.1/1 を参照のこと。

2.7.6.1.2.1.5 病歴及び手術歴

全体集団（ITT）における PAD に関連のある病歴を表 2.7.6.1-6 に示す。

過去 12 ヵ月以内に跛行が報告された被験者は 95.1%であった。末梢経皮的血管形成術歴は 29.1%、重症肢虚血は 30.0%、冠動脈疾患は 31.5%、糖尿病は 40.1%に報告された。被験者の病歴に、投与群間で不均衡はみられなかった。

表 2.7.6.1-6 PAD に関連のある病歴（全体集団、ITT）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3286 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3278 (100%)	Total N=6564 (100%)
Coronary artery history			
Coronary artery disease	1052 (32.0%)	1015 (31.0%)	2067 (31.5%)
Known coronary stenosis in at least 1 coronary bed ≥ 50%	565 (17.2%)	538 (16.4%)	1103 (16.8%)
Angina pectoris	372 (11.3%)	348 (10.6%)	720 (11.0%)
Myocardial infarction	365 (11.1%)	349 (10.6%)	714 (10.9%)
Valvular heart disease history			
Valvular heart disease	200 (6.1%)	212 (6.5%)	412 (6.3%)
Atrial fibrillation/flutter disease history			
Atrial fibrillation (any prior history)	92 (2.8%)	88 (2.7%)	180 (2.7%)
Atrial flutter (any prior history)	15 (0.5%)	10 (0.3%)	25 (0.4%)

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3286 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3278 (100%)	Total N=6564 (100%)
Percutaneous coronary intervention history			
Percutaneous coronary intervention	442 (13.5%)	410 (12.5%)	852 (13.0%)
Coronary artery bypass graft history			
Coronary artery bypass graft	288 (8.8%)	246 (7.5%)	534 (8.1%)
Internal mammary artery graft	172 (5.2%)	141 (4.3%)	313 (4.8%)
≥ 3 vessel bypass grafting	173 (5.3%)	152 (4.6%)	325 (5.0%)
Heart failure/pacemaker history			
Heart failure	267 (8.1%)	272 (8.3%)	539 (8.2%)
Pacemaker	41 (1.2%)	58 (1.8%)	99 (1.5%)
Defibrillator	16 (0.5%)	29 (0.9%)	45 (0.7%)
Cerebrovascular history			
Carotid artery stenosis of ≥50%	250 (7.6%)	251 (7.7%)	501 (7.6%)
Carotid endarterectomy	87 (2.6%)	77 (2.3%)	164 (2.5%)
Percutaneous carotid intervention	48 (1.5%)	48 (1.5%)	96 (1.5%)
Peripheral vascular history			
Claudication present within past 12 months	3119 (94.9%)	3126 (95.4%)	6245 (95.1%)
Critical limb ischemia (rest pain or ischemic ulcer)	999 (30.4%)	969 (29.6%)	1968 (30.0%)
Critical limb ischemia categories			
Missing	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
No critical limb ischemia	2286 (69.6%)	2308 (70.4%)	4594 (70.0%)
Critical limb ischemia history	396 (12.1%)	387 (11.8%)	783 (11.9%)
Critical limb ischemia ongoing	603 (18.4%)	582 (17.8%)	1185 (18.1%)
Ischemic lower extremity amputation below ankle	144 (4.4%)	142 (4.3%)	286 (4.4%)
Ischemic lower extremity amputation above ankle	36 (1.1%)	29 (0.9%)	65 (1.0%)
Any nonischemic amputation	25 (0.8%)	34 (1.0%)	59 (0.9%)
Peripheral percutaneous transluminal angioplasty (prior to qualifying revascularization procedure)	953 (29.0%)	955 (29.1%)	1908 (29.1%)
Peripheral surgical bypass (prior to qualifying revascularization procedure)	343 (10.4%)	319 (9.7%)	662 (10.1%)
Risk factors / comorbid conditions			
Diabetes mellitus	1313 (40.0%)	1316 (40.1%)	2629 (40.1%)
Family history of premature myocardial infarction	265 (8.1%)	239 (7.3%)	504 (7.7%)
Chronic kidney disease	317 (9.6%)	289 (8.8%)	606 (9.2%)
Gastrointestinal bleeding history			
Gastrointestinal bleeding	58 (1.8%)	49 (1.5%)	107 (1.6%)
Gastrointestinal ulceration	135 (4.1%)	137 (4.2%)	272 (4.1%)
Gastrointestinal erosion	44 (1.3%)	43 (1.3%)	87 (1.3%)
Liver disease	98 (3.0%)	87 (2.7%)	185 (2.8%)
Gastrointestinal bleeding and associated blood transfusion			
Bleeding requiring transfusion	29 (0.9%)	19 (0.6%)	48 (0.7%)
Gastrointestinal variceal bleed	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Prior emergent endoscopy procedures to control bleeding	17 (0.5%)	11 (0.3%)	28 (0.4%)
Pulmonary history			
Chronic obstructive pulmonary disease	362 (11.0%)	350 (10.7%)	712 (10.8%)
Sleep apnea	95 (2.9%)	95 (2.9%)	190 (2.9%)

ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, ITT = intention-to-treat, od = once daily
Source: PH-40164/Table 14.1.2/1, 14.1.3/1

日本人集団の結果は、17454_J_analysis/Table 14.1.2/1 及び 14.1.3/1 を参照のこと。

2.7.6.1.2.1.6 前治療薬及び併用薬

2.7.6.1.2.1.6.1 前治療薬

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

日本人集団の結果は、17454_J_analysis/Table 14.1.4/7 を参照のこと。

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

全体集団（ITT）における無作為割付け時の層別因子とした血行再建術のタイプ別によるクロピドグレルの使用状況を表 2.7.6.1-7 に示す。

血行再建術のタイプ別によるクロピドグレルの使用状況は、リバーロキサバン群及びプラセボ群で同様であった。血行再建術後のクロピドグレルの使用期間はほとんどの被験者が 60 日以下であった。

表 2.7.6.1-7 クロピドグレルの使用状況（無作為割付け時の層別因子とした血行再建術のタイプ別、全体集団、ITT）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3286 (100%)			Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3278 (100%)		
	Surgical	Endovascular with clopidogrel	Endovascular without clopidogrel	Surgical	Endovascular with clopidogrel	Endovascular without clopidogrel
	N=1133 (100%)	N=1539 (100%)	N=614 (100%)	N=1138 (100%)	N=1541 (100%)	N=599 (100%)
Clopidogrel use related to index revascularization, actual						
no	949 (83.8%)	79 (5.1%)	527 (85.8%)	947 (83.2%)	59 (3.8%)	514 (85.8%)
yes	184 (16.2%)	1458 (94.7%)	87 (14.2%)	188 (16.5%)	1478 (95.9%)	85 (14.2%)
unknown	0	2 (0.1%)	0	3 (0.3%)	4 (0.3%)	0
Maintenance dose:	146 (12.9%)	1439 (93.5%)	60 (9.8%)	149 (13.1%)	1463 (94.9%)	45 (7.5%)
75 mg	146 (12.9%)	1427 (92.7%)	59 (9.6%)	148 (13.0%)	1451 (94.2%)	44 (7.3%)
150 mg	0	5 (0.3%)	0	0	7 (0.5%)	0
300 mg	0	7 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	5 (0.3%)	1 (0.2%)
Clopidogrel use continued after randomization						
no	958 (84.6%)	91 (5.9%)	572 (93.2%)	957 (84.1%)	91 (5.9%)	565 (94.3%)
yes	173 (15.3%)	1444 (93.8%)	41 (6.7%)	176 (15.5%)	1445 (93.8%)	34 (5.7%)
unknown	2 (0.2%)	4 (0.3%)	1 (0.2%)	5 (0.4%)	5 (0.3%)	0
Duration of clopidogrel use after qualifying revascularization procedure (days)						
not continued	7 (0.6%)	20 (1.3%)	3 (0.5%)	4 (0.4%)	40 (2.6%)	0
≤30	110 (9.7%)	599 (38.9%)	65 (10.6%)	111 (9.8%)	571 (37.1%)	65 (10.9%)
>30-60	49 (4.3%)	560 (36.4%)	11 (1.8%)	61 (5.4%)	587 (38.1%)	13 (2.2%)
>60-90	5 (0.4%)	128 (8.3%)	2 (0.3%)	4 (0.4%)	125 (8.1%)	4 (0.7%)
>90-180	7 (0.6%)	99 (6.4%)	3 (0.5%)	7 (0.6%)	93 (6.0%)	1 (0.2%)
>180	6 (0.5%)	52 (3.4%)	3 (0.5%)	1 (<0.1%)	62 (4.0%)	2 (0.3%)
Clopidogrel use after qualifying revascularization procedure without drug-coated device	**26 (2.3%)**	**1150 (74.7%)**	**72 (11.7%)**	**24 (2.1%)**	**1187 (77.0%)**	**70 (11.7%)**
not continued	2 (0.2%)	10 (0.6%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	32 (2.1%)	0
≤30 days	11 (1.0%)	496 (32.2%)	56 (9.1%)	8 (0.7%)	481 (31.2%)	53 (8.8%)
>30-60 days	7 (0.6%)	433 (28.1%)	10 (1.6%)	12 (1.1%)	469 (30.4%)	11 (1.8%)
>60 days	6 (0.5%)	211 (13.7%)	5 (0.8%)	2 (0.2%)	205 (13.3%)	6 (1.0%)

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3286 (100%)			Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3278 (100%)		
	Surgical	Endovascular with clopidogrel	Endovascular without clopidogrel	Surgical	Endovascular with clopidogrel	Endovascular without clopidogrel
	N=1133 (100%)	N=1539 (100%)	N=614 (100%)	N=1138 (100%)	N=1541 (100%)	N=599 (100%)
Clopidogrel use after qualifying revascularization procedure with drug-coated device	**6 (0.5%)**	**545 (35.4%)**	**21 (3.4%)**	**8 (0.7%)**	**568 (36.9%)**	**19 (3.2%)**
not continued	0	11 (0.7%)	2 (0.3%)	1 (<0.1%)	19 (1.2%)	0
≤30 days	3 (0.3%)	162 (10.5%)	11 (1.8%)	2 (0.2%)	158 (10.3%)	17 (2.8%)
>30-60 days	2 (0.2%)	234 (15.2%)	3 (0.5%)	2 (0.2%)	248 (16.1%)	1 (0.2%)
>60 days	1 (<0.1%)	138 (9.0%)	5 (0.8%)	3 (0.3%)	143 (9.3%)	1 (0.2%)

ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, Endovascular with clopidogrel = endovascular including hybrid with clopidogrel, Endovascular without clopidogrel = endovascular including hybrid without clopidogrel, ITT = intention-to-treat, od = once daily

Subjects with clopidogrel use continued after randomization includes all subjects with clopidogrel dosing episodes including the day of randomization until 2 days after randomization and clopidogrel episode did not end on day of randomization.

Clopidogrel use in relation to qualifying revascularization procedure, actual includes all subjects with clopidogrel dosing episodes including the day of revascularization until 2 days after and clopidogrel dosing episodes did not end on day of revascularization.

If subjects received multiple revascularization procedures, i.e. with drug coated device and without drug coated device, subjects are counted in both groups.

Source: PH-40164/Table 14.1.4/2

日本人集団の結果は、17454_J_analysis/Table 14.1.4/2 を参照のこと。

2.7.6.1.2.1.6.3 併用薬

全体集団（ITT）において、ECOD までに基礎治療薬とした試験用 ASA 以外の抗血小板薬又は抗凝固薬を少なくとも 1 回使用した被験者の割合は、リバーロキサバン群で 68.0%、プラセボ群で 69.1%であった。クロピドグレル（本試験組入れの根拠とした血行再建術での使用に限定しない）の使用が両投与群共に約 62%であり、試験用 ASA 以外の ASA の使用がリバーロキサバン群で 14.7%、プラセボ群で 13.4%であった（PH-40164/Table 14.1.4/6）。

その他、糖尿病治療薬を使用していた被験者の割合は 38.8%であり、割合の高かった糖尿病治療薬は、経口血糖降下薬（29.4%）及びビグアナイド系糖尿病薬（19.7%）であった（PH-40164/Table 14.1.4/10）。

日本人集団の結果は、17454_J_analysis/Table 14.1.4/6 及び 14.1.4/10 を参照のこと。

2.7.6.1.2.2 有効性の結果

有効性評価項目の主解析は ITT を対象とした。有効性評価に用いた臨床イベントについては、ICAC が判定した結果を有効性の主解析に用いた。有効性の主解析は、無作為割付けから ECOD までの評価期間のデータを対象とした。

2.7.6.1.2.2.1 試験の評価期間及び治験薬の投与状況

全体集団（ITT）における、無作為割付けから臨床イベントの評価を行った最後の日又は ECOD のいずれか早い方の評価期間の中央値は 896.0 日（リバーロキサバン群 895.0 日、プラセボ群 897.5 日）であり、75.5％の被験者の評価期間が 24 ヵ月を超えていた（PH-40164/Table 14.1.1/12）。

また、無作為割付けから ECOD までに死亡又は最後に生存確認を行った日までの期間の中央値は 902.5 日（リバーロキサバン群 902.0 日、プラセボ群 903.0 日）、無作為割付けから死亡又は最後に生存確認を行った日までの期間の中央値は 938.0 日（938.0 日、939.0 日）であった（PH-40164/Table 14.1.1/12）。

全体集団（SAF）において、80％以上治験薬の投与を遵守した被験者の割合は、リバーロキサバン群で 80.5％、プラセボ群で 81.3％であり、80％以上試験用 ASA の投与を遵守した被験者の割合は 84.0％及び 84.6％であった（PH-40164/Table 14.1.5/10、14.1.5/11）。

SAF における治験薬投与期間については 2.7.6.1.2.3.1 に示した。

日本人集団の結果は、17454_J_analysis/Table 14.1.1/12、14.1.5/10 及び 14.1.5/11 を参照のこと。

2.7.6.1.2.2.2 有効性主要評価項目

2.7.6.1.2.2.2.1 有効性主要評価項目の結果の概要

全体集団（ITT）における、有効性主要評価項目の結果を表 2.7.6.1-8 に示す。

有効性主要評価項目である MI、虚血性脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイントの発現割合は、リバーロキサバン群で 15.5％（508/3,286 例）、プラセボ群で 17.8％（584/3,278 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 6.81 及び 8.01 であった。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.85〔95％CI：0.76～0.96、p＝0.0043（片側 Log-rank 検定）〕であり、プラセボ群に対するリバーロキサバン群の優越性が示された。

有効性主要評価項目の各構成要素では、リバーロキサバン群の最大の効果は ALI で認められ、ALI におけるプラセボ群に対する HR は 0.67（95％CI：0.55～0.82）であった。その他の構成要素については、心血管死を除き、プラセボ群に対する HR の点推定値は 1 を下回った。

表 2.7.6.1-8 有効性主要評価項目（全体集団、ITT）

Outcome Components	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3286 (100%) n (%)	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3286 (100%) n/100 p-yrs (95% CI)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3278 (100%) n (%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3278 (100%) n/100 p-yrs (95% CI)	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od HR (95% CI)	P-value (1-sided)	P-value (2-sided)
Primary efficacy outcome	**508 (15.5%)**	**6.81 (6.23, 7.43)**	**584 (17.8%)**	**8.01 (7.37, 8.69)**	**0.85 (0.76,0.96)**	**0.0043**	**0.0085**
MI	131 (4.0%)	1.68 (1.40, 1.99)	148 (4.5%)	1.90 (1.61, 2.23)	0.88 (0.70,1.12)	--	0.3060
Ischemic stroke	71 (2.2%)	0.90 (0.71, 1.14)	82 (2.5%)	1.04 (0.83, 1.30)	0.87 (0.63,1.19)	--	0.3777
CV death	199 (6.1%)	2.47 (2.14, 2.84)	174 (5.3%)	2.15 (1.85, 2.50)	1.14 (0.93,1.40)	--	0.1971
ALI	155 (4.7%)	2.01 (1.71, 2.36)	227 (6.9%)	3.01 (2.63, 3.42)	0.67 (0.55,0.82)	--	0.0001
Major amputation of a vascular etiology	103 (3.1%)	1.32 (1.08, 1.60)	115 (3.5%)	1.48 (1.22, 1.77)	0.89 (0.68,1.16)	--	0.4019

ALI = acute limb ischemia, ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, CI = confidence interval, CV death = cardiovascular death and death of unknown cause, ITT = intention-to-treat, MI = myocardial infarction; N = total number of subjects, n (%) = number and percentage of subjects with first event, n/100 p-yrs = ratio of number of subjects with incident events divided by the cumulative at-risk time, od = once daily.

Number of subjects with event for individual components may not add up to the number of subjects with event for the primary efficacy outcome.

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

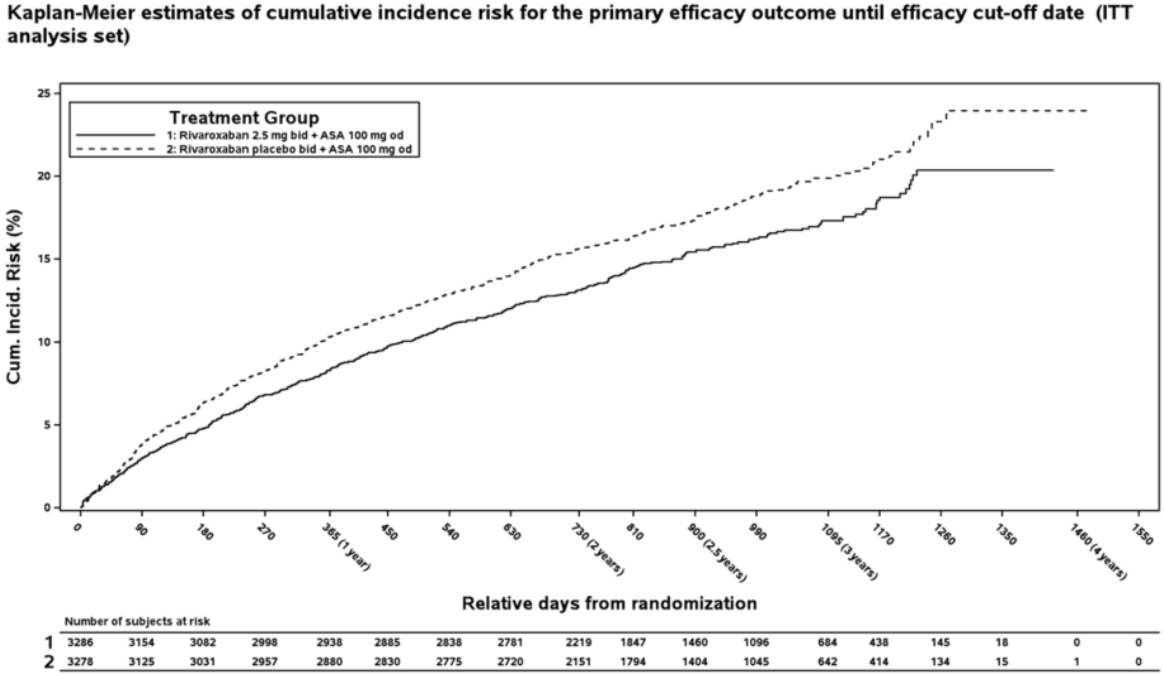
Superiority of rivaroxaban + ASA over placebo + ASA for the primary outcome is declared if the associated 1-sided null hypothesis is rejected in favor of rivaroxaban + ASA at the 2.5% significance level.

Source: PH-40164/Table 14.2.1/1

有効性主要評価項目の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.1-2 に示す。

累積イベント発現率の Kaplan-Meier 曲線において、治験薬投与開始から 90 日以内にリバーロキサバン群とプラセボ群の間に乖離がみられ、その差は長期にわたって維持された。有効性主要評価項目の累積イベント発現率は、リバーロキサバン群及びプラセボ群で、それぞれ 1 年後で 8.30%（95%CI：7.40～9.31）及び 10.31%（95%CI：9.31～11.41）、2 年後で 13.13%（95%CI：12.01～14.36）及び 15.62%（95%CI：14.40～16.92）、3 年後で 17.30%（95%CI：15.87～18.86）及び 19.90%（95%CI：18.37～21.53）であった（PH-40164/Table 14.2.1/10）。

図 2.7.6.1-2 有効性主要評価項目の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線（全体集団、ITT）



At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
Figure displays outcome events meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC).
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date.
Efficacy cut-off date = 08SEP2019
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as 100 * (1 minus the K-M estimates of the survival function).
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.
Source: PH-40164/Figure 14.2.1/1

日本人集団の結果は、17454_J_analysis/Table 14.2.1/1、14.2.1/10 及び Figure 14.2.1/1 を参照のこと。

2.7.6.1.2.2.2.2 有効性主要評価項目の感度分析

2.7.6.1.2.2.2.3 無作為割付けから ECOD までの期間の主要評価項目の感度分析

IxRS による無作為割付け時の層別因子と実際の血行再建術にわずかな違いが認められたため（表 2.7.6.1-4）、その違いが有効性の主解析に与える影響を評価した。Cox 比例ハザードモデルによる、無作為割付け時の層別因子を含めない解析、及び実際の血行再建術を層別因子とした解析の結果は、いずれも主解析の結果とおおむね一致していた（PH-40164/Table 14.2.6/1、14.2.6/2）。

また、有効性主要評価項目に関する比例ハザード性の仮定からの逸脱に対して頑健な HR 推定量を用いた感度分析の結果においても、主解析を支持する結果が得られ（HR：0.83、95%CI：0.71～0.98）、主解析の頑健性が示された（PH-40164/Table 14.2.6/3）。

日本人集団の結果は、17454_J_analysis/Table 14.2.6/1～14.2.6/3 を参照のこと。

2.7.6.1.2.2.2.3.1 SAF の On-treatment 期間及び ITT の全試験期間における主要評価項目の評価

全体集団（ITT）の主解析の主要評価項目の結果について、SAF の On-treatment 期間の結果との比較を表 2.7.6.1-9 に、ITT の無作為割付けから最終来院日又は電話連絡による最終コンタクト日（以下、最終コンタクト日とまとめて称する）までの期間（全試験期間）の結果との比較を表 2.7.6.1-10 に示す。

SAF の On-treatment 期間における有効性主要評価項目の発現割合は、リバーロキサバン群で 10.3%（335/3,256 例）、プラセボ群で 13.8%（448/3,248 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 5.31 及び 7.13 であった（PH-40164/Table 14.2.6/4）。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.75（95%CI：0.65～0.86）であり、主解析と一貫した結果が示された。SAF の On-treatment 期間における有効性主要評価項目の各構成要素の結果では、すべての構成要素でプラセボ群に対する HR の点推定値が 1 を下回った。

表 2.7.6.1-9 ITT の ECOD までの期間と SAF の On-treatment 期間における有効性主要評価項目の結果の比較（全体集団、ITT 及び SAF）

Outcome	Primary Analysis until the ECOD (ITT analysis set) [a] Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od		On-treatment Sensitivity Analysis (SAF) [b] Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od	
Components	HR (95% CI)	P-value (2-sided)	HR (95% CI)	P-value (2-sided)
Primary efficacy outcome	**0.85 (0.76, 0.96)**	**0.0085**	**0.75 (0.65, 0.86)**	**<0.0001**
MI	0.88 (0.70, 1.12)	0.3060	0.75 (0.56, 1.00)	0.0464
Ischemic stroke	0.87 (0.63, 1.19)	0.3777	0.80 (0.55, 1.17)	0.2514
CV death	1.14 (0.93, 1.40)	0.1971	0.92 (0.68, 1.25)	0.6119
ALI	0.67 (0.55, 0.82)	0.0001	0.64 (0.51, 0.80)	<0.0001
Major amputation of a vascular etiology	0.89 (0.68, 1.16)	0.4019	0.80 (0.56, 1.15)	0.2313

ALI = acute limb ischemia, ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, CI = confidence interval, CV death = cardiovascular death and death of unknown cause, ECOD = efficacy cut-off date, ICAC = Independent Clinical Adjudication Committee, ITT = intention-to-treat, MI = myocardial infarction, od = once daily, SAF = safety analysis set.

a The ITT data scope includes outcome events observed from randomization until the efficacy cut-off date.

b 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 outcome events as adjudicated by the ICAC.

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

Source: PH-40164/Table 14.2.1/1, 14.2.6/4

ITT の全試験期間（中央値：938.0 日）における有効性主要評価項目の発現割合は、リバーロキサバン群で 15.9%（522/3,286 例）、プラセボ群で 18.2%（597/3,278 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 6.76 及び 7.91 であった（PH-40164/Table 14.2.6/31）。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.86（95%CI：0.76～0.96）であり、主解析と一貫した結果が示された。

表 2.7.6.1-10 ITT の ECOD までの期間と ITT の全試験期間における有効性主要評価項目の結果の比較（全体集団、ITT）

Outcome Components	Primary analysis until the ECOD (ITT analysis set) [a] Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od HR (95% CI)	P-value (2-sided)	Overall study duration sensitivity analysis until last contact/visit (ITT analysis set) [b] Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od HR (95% CI)	P-value (2-sided)
Primary efficacy outcome	**0.85 (0.76, 0.96)**	**0.0085 [c]**	**0.86 (0.76, 0.96)**	**0.0101**
MI	0.88 (0.70, 1.12)	0.3060	0.87 (0.69, 1.10)	0.2544
Ischemic stroke	0.87 (0.63, 1.19)	0.3777	0.87 (0.64, 1.19)	0.3872
CV death	1.14 (0.93, 1.40)	0.1971	1.13 (0.93, 1.39)	0.2155
ALI	0.67 (0.55, 0.82)	0.0001	0.68 (0.56, 0.84)	0.0002
Major amputation of a vascular etiology	0.89 (0.68, 1.16)	0.4019	0.90 (0.69, 1.17)	0.4445

ALI = acute limb ischemia; ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, CI = confidence interval, CV death = cardiovascular death and death of unknown cause, ICAC = Independent Clinical Adjudication Committee, ITT = intention-to-treat, MI = myocardial infarction; od = once daily.
a The ITT data scope includes outcome events observed from randomization until the efficacy cut-off date.
b The overall study duration data scope includes outcome events observed from randomization until the last contact/visit.
c 1-sided p-value 0.0043
Table displays outcome events as adjudicated by the ICAC.
HR (95% CI) is based on the Cox proportional hazards model stratified by type of procedure and clopidogrel use, per IxRS assignment, with treatment as the only covariate. P-value is based on the log rank test stratified by type of procedure and clopidogrel use per IxRS assignment with treatment as a factor.
Source: PH-40164/Table 14.2.1/1, 14.2.6/31

日本人集団の結果は、17454_J_analysis/Table 14.2.1/1、14.2.6/4 及び 14.2.6/31 を参照のこと。

2.7.6.1.2.2.2.3.2 治験責任（分担）医師の評価による主要評価項目の結果

全体として、主要評価項目の各構成要素における ICAC の判定と治験責任（分担）医師による評価は一貫していたが、ALI については、治験責任（分担）医師に対し潜在的なイベントも含め広範に報告することを推奨していたため、治験責任（分担）医師により ALI として報告されたイベントのうち、ICAC により ALI と判定されたイベントの割合は 28.0%であった。その他の構成要素については、79.7%以上のイベントが ICAC の判定と治験責任（分担）医師の評価で一致していた（PH-40164/Table 14.2.6/68）。

治験責任（分担）医師の評価による有効性主要評価項目の結果では、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.92（95%CI：0.84～1.02）であり、ALI の HR は 0.87（95%CI：0.77～0.98）であった（PH-40164/Table 14.2.6/69）。

日本人集団の結果は、17454_J_analysis/Table 14.2.6/68 及び 14.2.6/69 を参照のこと。

2.7.6.1.2.2.2.3.3 有効性主要評価項目の欠測値の影響

全体集団（ITT）において、ECOD までに評価が行われなかった期間を有する被験者（有効性主要評価項目イベントの発現がなく、ECOD より前に最終評価が行われた被験者）の割合は、リバーロキサバン群で 1.5%（49/3,286 例）、プラセボ群で 1.5%（48/3,278 例）であった。ECOD までの評価期間に評価が行われなかった期間の割合はいずれの投与群においても 0.012 であり、ECOD 前の欠測が有効性主要評価項目の結果に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた（PH-40164/Table 14.2.6/73）。

日本人集団の結果は、17454_J_analysis/Table 14.2.6/73 を参照のこと。

2.7.6.1.2.2.3 有効性副次評価項目

全体集団（ITT）における有効性副次評価項目の結果の要約を表 2.7.6.1-11 に、各有効性副次評価項目の結果を 2.7.6.1.2.2.3.1～2.7.6.1.2.2.3.7 に示す。

表 2.7.6.1-11 有効性副次評価項目の要約（全体集団、ITT）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3286 (100%)		Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3278 (100%)		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od		
Outcome [a]	n (%)	n/100 p-yrs (95% CI)	n (%)	n/100 p-yrs (95% CI)	HR (95% CI)	P-value (1-sided)	P-value (2-sided)
MI, ischemic stroke, CHD death, ALI, and major amputation of a vascular etiology	433 (13.2%)	5.82 (5.28, 6.39)	528 (16.1%)	7.26 (6.66, 7.91)	0.80 (0.71, 0.91)	**0.0004**	0.0008
Unplanned index limb revascularization for recurrent limb ischemia	584 (17.8%)	8.37 (7.71, 9.08)	655 (20.0%)	9.53 (8.81, 10.29)	0.88 (0.79, 0.99)	**0.0140**	0.0280
Hospitalization for a coronary or peripheral cause (either lower limb) of a thrombotic nature	262 (8.0%)	3.47 (3.06, 3.92)	356 (10.9%)	4.83 (4.34, 5.36)	0.72 (0.62, 0.85)	**<0.0001**	<0.0001
MI, ischemic stroke, all-cause mortality, ALI, and major amputation of a vascular etiology	614 (18.7%)	8.22 (7.59, 8.90)	679 (20.7%)	9.31 (8.62, 10.03)	0.89 (0.79, 0.99)	**0.0145**	0.0289
MI, all-cause stroke, CV death, ALI, and major amputation of a vascular etiology	514 (15.6%)	6.89 (6.31, 7.51)	588 (17.9%)	8.07 (7.43, 8.75)	0.86 (0.76, 0.96)	**0.0051**	0.0103
All-cause mortality	321 (9.8%)	3.98 (3.56, 4.44)	297 (9.1%)	3.68 (3.27, 4.12)	1.08 (0.92, 1.27)	0.8322	0.3356
Venous thromboembolic events	25 (0.8%)	0.32 (0.20, 0.47)	41 (1.3%)	0.52 (0.37, 0.70)	0.61 (0.37, 1.00)	0.0235	0.0469

ALI = acute limb ischemia, ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, CI = confidence interval, CHD = coronary heart disease, CV = cardiovascular, CV death = cardiovascular death and death of unknown cause, ITT = intention-to-treat, MI = myocardial infarction, N = total number of subjects, n (%) = number and percentage of subjects with first event, n/100 p-yrs = ratio of number of subjects with incident events divided by the cumulative at-risk time, od = once daily.

a The outcomes were tested sequentially in the order listed using a hierarchical testing procedure controlling the global type 1 error level.

MI, stroke, mortality, ALI, and major amputation of a vascular etiology, and events leading to hospitalization are adjudicated; index limb revascularization and venous thromboembolic events are reported by investigator only.

Index limb revascularization is defined as subsequent index leg revascularization that was not planned or considered as part of the initial treatment plan at the time of randomization.

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

Source: PH-40164/Table 14.2.2/1

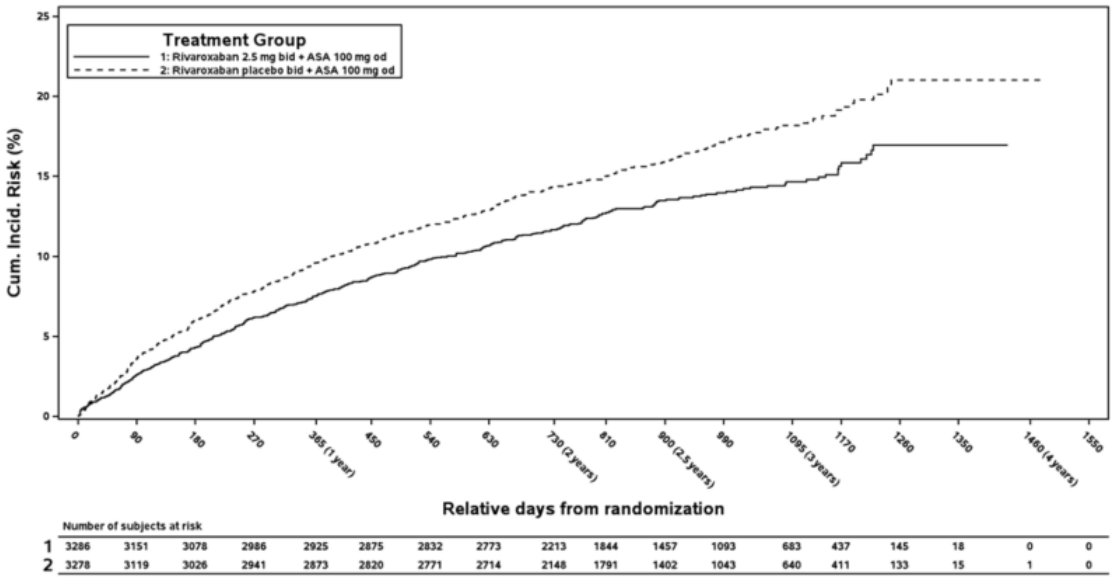
2.7.6.1.2.2.3.1 心筋梗塞（MI）、虚血性脳卒中、冠動脈性心疾患死、急性肢虚血（ALI）、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント

全体集団（ITT）における、MI、虚血性脳卒中、冠動脈性心疾患死、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイントの発現割合は、リバーロキサバン群で 13.2%（433/3,286 例）、プラセボ群で 16.1%（528/3,278 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 5.82 及び 7.26 であった。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.80〔95%CI：0.71～0.91、p＝0.0004（片側 Log-rank 検定）〕であり、プラセボ群に対するリバーロキサバン群の治療効果において統計学的な有意差が示された。

MI、虚血性脳卒中、冠動脈性心疾患死、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイントの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.1-3 に示す。

図 2.7.6.1-3 MI、虚血性脳卒中、冠動脈性心疾患死、ALI、又は血管系の原因による大切断の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線（全体集団、ITT）

Kaplan-Meier estimates of cumulative incidence risk for MI, ischemic stroke, CHD death, ALI, and major amputation of vascular etiology until efficacy cut-off date (ITT analysis set)



Number of subjects at risk

1	3286	3151	3078	2986	2925	2875	2832	2773	2213	1844	1457	1093	683	437	145	18	0	0
2	3278	3119	3026	2941	2873	2820	2771	2714	2148	1791	1402	1043	640	411	133	15	1	0

At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date.
Efficacy cut-off date = 08SEP2019
MI = Myocardial infarction, ALI = Acute limb ischemia, CHD = coronary heart disease
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: PH-40164/Figure 14.2.2/1

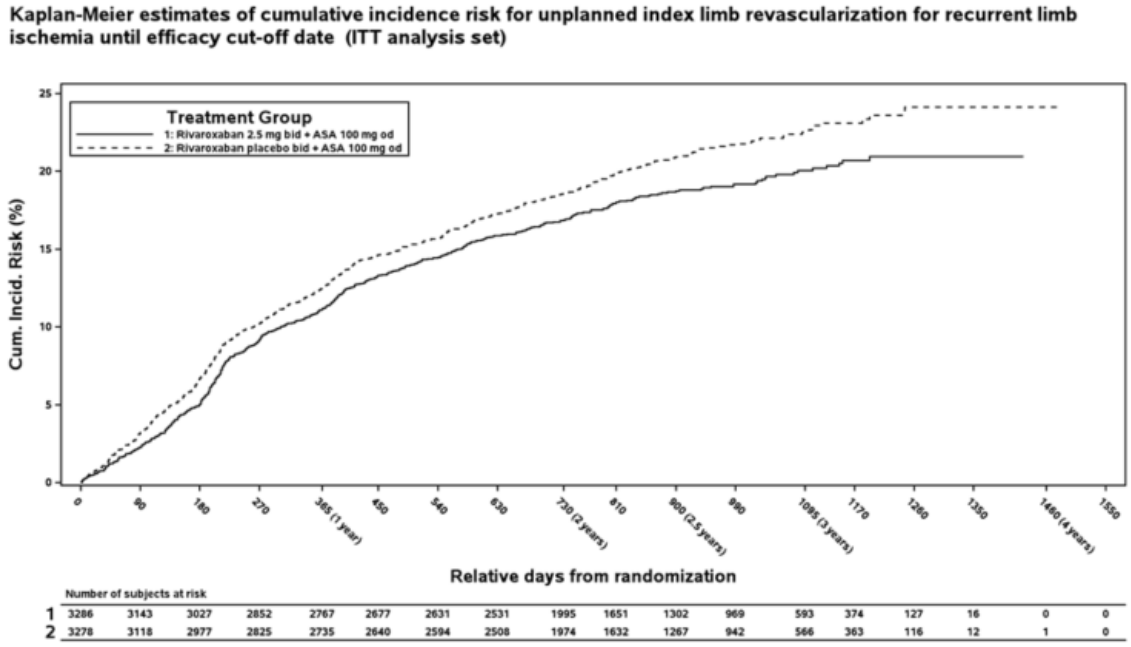
日本人集団の結果は、17454_J_analysis/Table 14.2.2/1 及び Figure 14.2.2/1 を参照のこと。

2.7.6.1.2.2.3.2 あらかじめ計画されていなかったインデックス肢に対する血行再建術

全体集団（ITT）における、あらかじめ計画されていなかったインデックス肢に対する血行再建術の発現割合は、リバーロキサバン群で 17.8%（584/3,286 例）、プラセボ群で 20.0%（655/3,278 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 8.37 及び 9.53 であった。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.88〔95%CI：0.79～0.99、p＝0.0140（片側 Log-rank 検定）〕であり、プラセボ群に対するリバーロキサバン群の治療効果において統計学的な有意差が示された。

あらかじめ計画されていなかったインデックス肢に対する血行再建術の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.1-4 に示す。

図 2.7.6.1-4 あらかじめ計画されていなかったインデックス肢に対する血行再建術の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線（全体集団、ITT）



At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date.
Efficacy cut-off date = 08SEP2019
Index limb revascularization is defined as subsequent index leg revascularization that was not planned or considered as part of the initial treatment plan at the time of randomization and is investigator reported only.
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: PH-40164/Figure 14.2.2/7

日本人集団の結果は、17454_J_analysis/Table 14.2.2/1 及び Figure 14.2.2/7 を参照のこと。

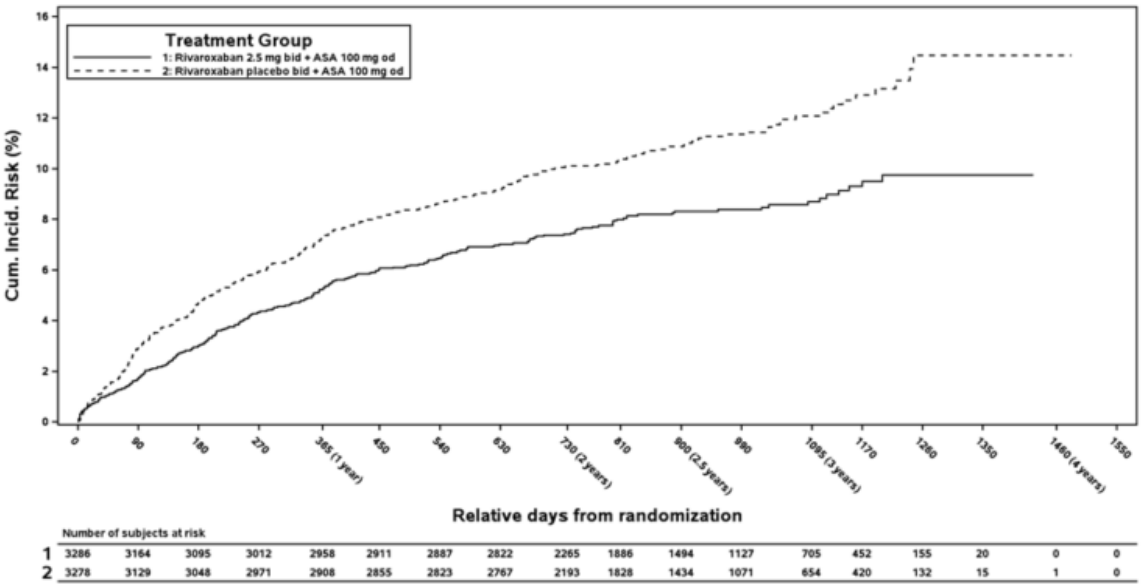
2.7.6.1.2.2.3.3 冠動脈又は末梢血管（いずれかの下肢）の血栓性イベントによる入院

全体集団（ITT）における、冠動脈又は末梢血管（いずれかの下肢）の血栓性イベントによる入院の発現割合は、リバーロキサバン群で 8.0%（262/3,286 例）、プラセボ群で 10.9%（356/3,278 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 3.47 及び 4.83 であった。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.72〔95%CI：0.62～0.85、p＜0.0001（片側 Log-rank 検定）〕であり、プラセボ群に対するリバーロキサバン群の治療効果において統計学的な有意差が示された。

冠動脈又は末梢血管（いずれかの下肢）の血栓性イベントによる入院の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.1-5 に示す。

図 2.7.6.1-5 冠動脈又は末梢血管（いずれかの下肢）の血栓性イベントによる入院の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線（全体集団、ITT）

Kaplan-Meier estimates of cumulative incidence risk for hospitalization for a coronary or peripheral cause (either lower limb) of a thrombotic nature until efficacy cut-off date (ITT analysis set)



Number of subjects at risk

1	3286	3164	3095	3012	2958	2911	2887	2822	2265	1886	1494	1127	705	452	155	20	0	0
2	3278	3129	3048	2971	2908	2855	2823	2767	2193	1828	1434	1071	654	420	132	15	1	0

At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date.
Efficacy cut-off date = 08SEP2019
Events leading to hospitalization are adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC).
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as 100 * (1 minus the K-M estimates of the survival function).
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.

Source: PH-40164/Figure 14.2.2/10

日本人集団の結果は、17454_J_analysis/Table 14.2.2/1 及び Figure 14.2.2/10 を参照のこと。

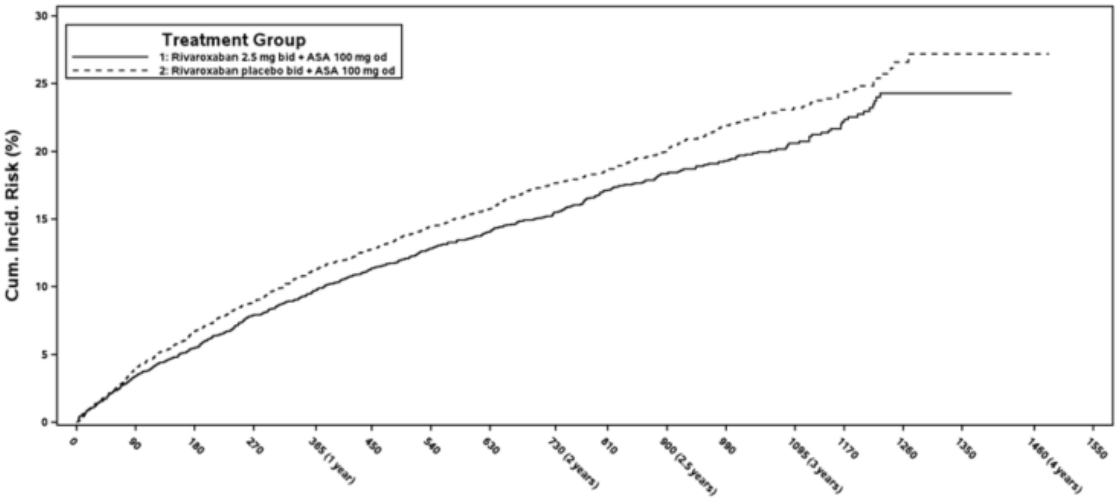
2.7.6.1.2.2.3.4 心筋梗塞（MI）、虚血性脳卒中、全死亡、急性肢虚血（ALI）、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント

全体集団（ITT）における、MI、虚血性脳卒中、全死亡、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイントの発現割合は、リバーロキサバン群で 18.7%（614/3,286 例）、プラセボ群で 20.7%（679/3,278 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 8.22 及び 9.31 であった。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.89〔95%CI：0.79～0.99、p＝0.0145（片側 Log-rank 検定）〕であり、プラセボ群に対するリバーロキサバン群の治療効果において統計学的な有意差が示された。

MI、虚血性脳卒中、全死亡、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイントの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.1-6 に示す。

図 2.7.6.1-6 MI、虚血性脳卒中、全死亡、ALI、又は血管系の原因による大切断の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線（全体集団、ITT）

Kaplan-Meier estimates of cumulative incidence risk for MI, ischemic stroke, all-cause mortality, ALI, and major amputation of vascular etiology until efficacy cut-off date (ITT analysis set)



Number of subjects at risk

1	3286	3155	3085	3002	2941	2887	2839	2782	2220	1847	1461	1097	684	439	145	18	0	0
2	3278	3126	3032	2959	2881	2834	2779	2722	2152	1796	1405	1045	642	414	134	15	1	0

At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date.
Efficacy cut-off date = 08SEP2019
MI = Myocardial infarction, ALI = Acute limb ischemia, major amputation = Major amputation of vascular etiology.
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as 100 * (1 minus the K-M estimates of the survival function).
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.

Source: PH-40164/Figure 14.2.2/13

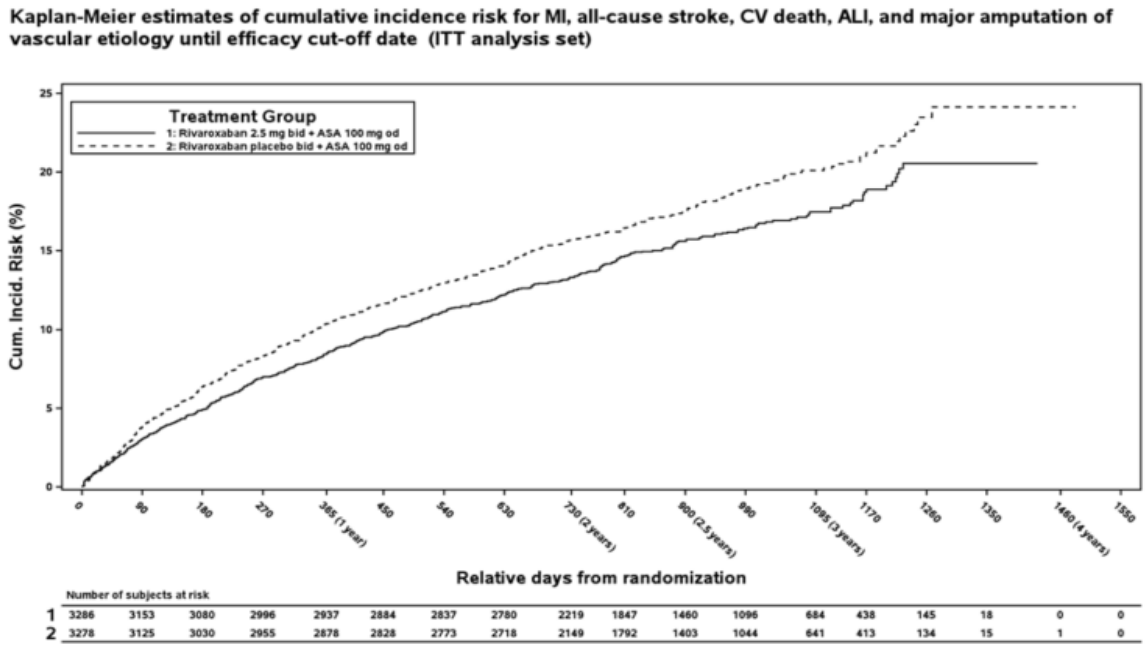
日本人集団の結果は、17454_J_analysis/Table 14.2.2/1 及び Figure 14.2.2/13 を参照のこと。

2.7.6.1.2.2.3.5 心筋梗塞（MI）、全脳卒中、心血管死、急性肢虚血（ALI）、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント

全体集団（ITT）における、MI、全脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイントの発現割合は、リバーロキサバン群で 15.6%（514/3,286 例）、プラセボ群で 17.9%（588/3,278 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 6.89 及び 8.07 であった。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.86〔95%CI：0.76～0.96、p＝0.0051（片側 Log-rank 検定）〕であり、プラセボ群に対するリバーロキサバン群の治療効果において統計学的な有意差が示された。

MI、全脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイントの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.1-7 に示す。

図 2.7.6.1-7 MI、全脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線（全体集団、ITT）



At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date.
Efficacy cut-off date = 08SEP2019
CV death = Cardiovascular death and unknown death, MI = Myocardial infarction, ALI = Acute limb ischemia
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: PH-40164/Figure 14.2.2/16

日本人集団の結果は、17454_J_analysis/Table 14.2.2/1 及び Figure 14.2.2/16 を参照のこと。

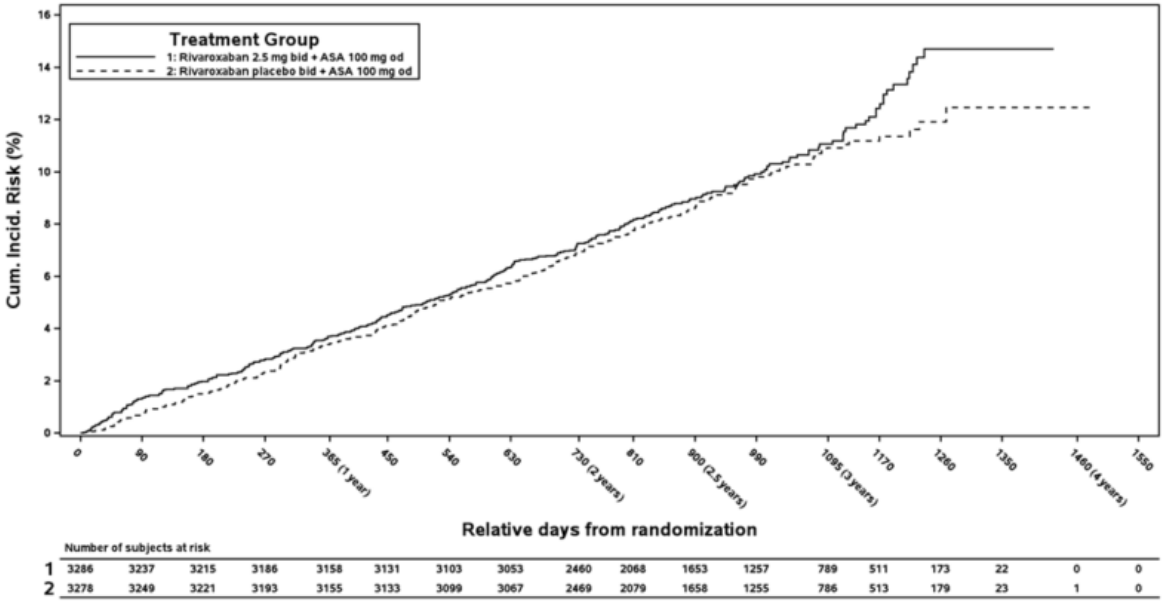
2.7.6.1.2.2.3.6 全死亡

全体集団（ITT）における、全死亡の発現割合は、リバーロキサバン群で 9.8%（321/3,286 例）、プラセボ群で 9.1%（297/3,278 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 3.98 及び 3.68 であった。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 1.08〔95%CI：0.92～1.27、p＝0.8322（片側 Log-rank 検定）〕であり、プラセボ群に対するリバーロキサバン群の治療効果において統計学的な有意差は示されなかった。

全死亡の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.1-8 に示す。

図 2.7.6.1-8 全死亡の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線（全体集団、ITT）

Kaplan-Meier estimates of cumulative incidence risk for All-cause mortality until efficacy cut-off date (ITT analysis set)



Number of subjects at risk

1	3286	3237	3215	3186	3158	3131	3103	3053	2460	2068	1653	1257	789	511	173	22	0	0
2	3278	3249	3221	3193	3155	3133	3099	3067	2469	2079	1658	1255	786	513	179	23	1	0

At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date.
Efficacy cut-off date = 08SEP2019
All-cause mortality is adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC).
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as 100 * (1 minus the K-M estimates of the survival function).
Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.
Source: PH-40164/Figure 14.2.2/22

全死亡に関する詳細な分析については PH-40164/Section 9.2.4.1.1 及び 9.2.4.1.2、日本人集団の結果は、17454_J_analysis/Table 14.2.2/1 及び Figure 14.2.2/22 を参照のこと。

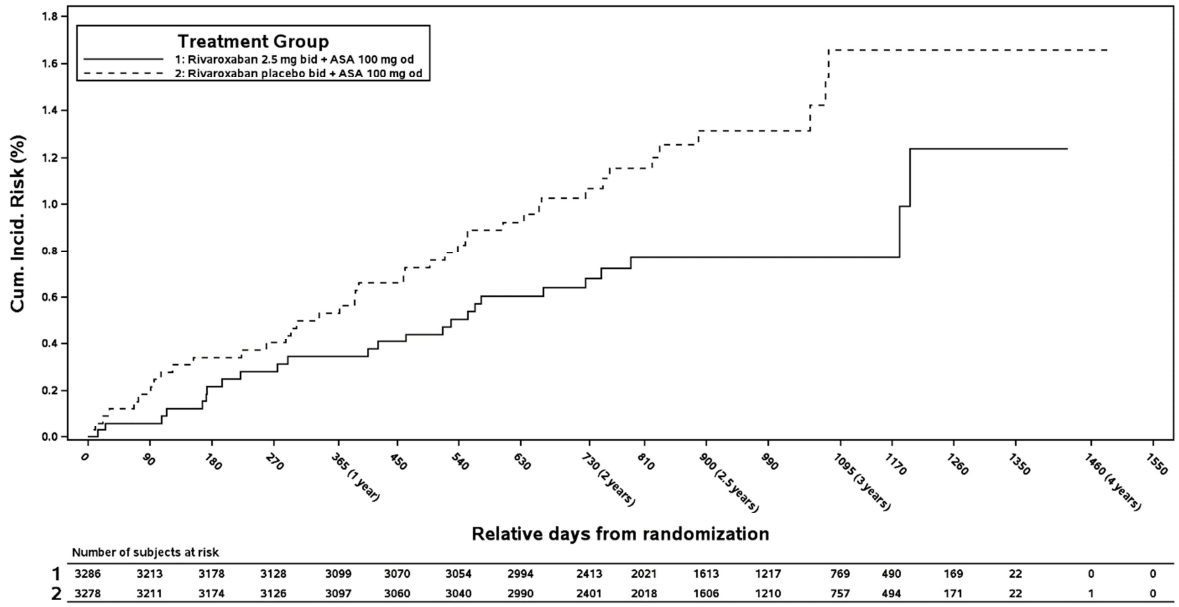
2.7.6.1.2.2.3.7 静脈血栓塞栓症

全死亡の評価でプラセボ群に対するリバーロキサバン群の統計学的な有意差が示されなかったため、階層的な検定手順に基づき、本評価項目は探索的に評価した。全体集団（ITT）における静脈血栓塞栓症の発現割合は、リバーロキサバン群で 0.8%（25/3,286 例）、プラセボ群で 1.3%（41/3,278 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 0.32 及び 0.52 であった。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.61〔95%CI：0.37～1.00、p＝0.0235（片側 Log-rank 検定）〕であった。

静脈血栓塞栓症の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.1-9 に示す。

図 2.7.6.1-9 静脈血栓塞栓症の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線（全体集団、ITT）

Kaplan-Meier estimates of cumulative incidence risk for Venous thromboembolic events until efficacy cut-off date (ITT analysis set)



Number of subjects at risk

1	3286	3213	3178	3128	3099	3070	3054	2994	2413	2021	1613	1217	769	490	169	22	0	0
2	3278	3211	3174	3126	3097	3060	3040	2990	2401	2018	1606	1210	757	494	171	22	1	0

At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date.
Efficacy cut-off date = 08SEP2019
Venous thromboembolic events are investigator reported only.
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: PH-40164/Figure 14.2.2/31

日本人集団の結果は、17454_J_analysis/Table 14.2.2/1 及び Figure 14.2.2/31 を参照のこと。

2.7.6.1.2.2.3.8 有効性副次評価項目の感度分析

有効性副次評価項目について、全体集団（ITT）の主解析の結果と、SAF の On-treatment 期間での結果の比較を表 2.7.6.1-12 に示す。

SAF の On-treatment 期間における有効性副次評価項目及び各構成要素の結果では、すべての評価項目においてプラセボ群に対する HR の点推定値が 1 を下回った（表 2.7.6.1-9、表 2.7.6.1-12）。

表 2.7.6.1-12 ITT の ECOD までの期間と SAF の On-treatment 期間における有効性副次評価項目の結果の比較（全体集団、ITT 及び SAF）

	Primary Analysis until the ECOD (ITT analysis set) [a] Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od		**On-treatment Sensitivity Analysis (SAF) [b] Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od**	
Outcome Components	HR (95% CI)	P-value (1-sided/ 2-sided)	HR (95% CI)	P-value (2-sided)
MI, ischemic stroke, CHD death, ALI, and major amputation	0.80 (0.71, 0.91)	**0.0004/** 0.0008	0.73 (0.63, 0.84)	<0.0001
CHD death	1.09 (0.80, 1.48)	0.7082/ 0.5836	0.90 (0.60, 1.34)	0.5921
Unplanned index limb revascularization for recurrent limb ischemia	0.88 (0.79, 0.99)	**0.0140/** 0.0280	0.89 (0.79, 1.00)	0.0528
Hospitalization for a coronary or peripheral cause (either lower limb) of a thrombotic nature	0.72 (0.62, 0.85)	**<0.0001**/ <0.0001	0.66 (0.55, 0.78)	<0.0001
MI, ischemic stroke, all-cause mortality, ALI, and major amputation of a vascular etiology	0.89 (0.79, 0.99)	**0.0145**/ 0.0289	0.74 (0.65, 0.85)	<0.0001
MI, all-cause stroke, CV death, ALI, and major amputation of a vascular etiology	0.86 (0.76, 0.96)	**0.0051**/ 0.0103	0.75 (0.66, 0.87)	<0.0001
All-cause stroke	0.94 (0.70, 1.28)	0.3501/ 0.7001	0.86 (0.60, 1.23)	0.4133
All-cause mortality	1.08 (0.92, 1.27)	0.8322/ 0.3356	0.84 (0.64, 1.09)	0.1843
CV death	1.14 (0.93, 1.40)	0.9015/ 0.1971	0.92 (0.68, 1.25)	0.6119
Non-CV death	0.99 (0.77, 1.27)	0.4753/ 0.9507	0.63 (0.38, 1.07)	0.0832
Venous thromboembolic events	0.61 (0.37, 1.00)	0.0235/ 0.0469	0.30 (0.14, 0.62)	0.0006

ALI = acute limb ischemia, ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, CI = confidence interval, CHD = coronary heart disease, CV = cardiovascular, CV death = cardiovascular death and death of unknown cause, ECOD = efficacy cut-off date, ITT = intention-to-treat, MI = myocardial infarction, od = once daily, SAF = safety analysis set.

a The ITT data scope includes outcome events observed from randomization until the efficacy cut-off date.

b The on-treatment data scope includes outcome events from randomization until 2 days after permanent stop of study drug (rivaroxaban or placebo).

MI, stroke, mortality, ALI and major amputation of a vascular etiology and events leading to hospitalization are adjudicated; index limb revascularization and venous thromboembolic events are reported by investigator only. Index limb revascularization is defined as subsequent index leg revascularization that was not planned or considered as part of the initial treatment plan at the time of randomization.

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

Source: PH-40164/Table 14.2.2/1, 14.2.6/56

日本人集団の結果は、17454_J_analysis/Table 14.2.2/1 及び 14.2.6/56 を参照のこと。

2.7.6.1.2.2.4 部分集団解析

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

全体集団（ITT）における、IxRS による無作為割付け時の層別因子とした血行再建術、及び実際の血行再建術の各部分集団における有効性主要評価項目（MI、虚血性脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント）の結果を表 2.7.6.1-13 に示す。

全体的に、IxRS による無作為割付け時の層別因子とした血行再建術による部分集団と、実際の血行再建術の部分集団の結果は、いずれも全体集団の結果とおおむね一貫していた。

部分集団別の有効性主要評価項目の発現割合は、IxRS による無作為割付け時の層別因子及び実際の血行再建術のいずれにおいても、外科的血行再建術の部分集団で最も高く、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最も低かった。IxRS による無作為割付け時の層別因子による部分集団（外科的血行再建術、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし）において、有効性主要評価項目のプラセボ群に対する HR は、それぞれ 0.79（95%CI：0.66～0.95）、0.86（95%CI：0.72～1.04）及び 0.98（95%CI：0.74～1.29）であり、各部分集団の HR の点推定値はいずれも 1 を下回った。

無作為割付け時の層別因子による有効性主要評価項目の部分集団解析において、有効性主要評価項目及び各構成要素のいずれも、全体的にリバーロキサバンによる治療効果の一貫性が示唆された。心血管死については交互作用項の p 値が 0.05 を下回ったが（p＝0.0038）、Gail-Simon 検定において質的交互作用の p 値は 0.05 を上回っていた（p＝0.0856）（PH-40164/Table 14.2.5.1/1～14.2.5.1/8、Figure 14.2.5.1/1～14.2.5.1/8）。

表 2.7.6.1-13 IxRS による無作為割付け時の層別因子、及び実際の血行再建術の各部分集団における有効性主要評価項目（全体集団、ITT）

Primary efficacy outcome	N/N	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od		Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od	
		n (%)	n/100 p-yrs (95% CI)	n (%)	n/100 p-yrs (95% CI)	HR (95% CI)	P-value (2-sided)
Per IxRS							
Surgical	1133/1138	203 (17.9%)	8.10 (7.02, 9.29)	249 (21.9%)	10.33 (9.09, 11.70)	0.79 (0.66, 0.95)	0.0133
Endo with clopi	1539/1541	207 (13.5%)	5.86 (5.09, 6.72)	236 (15.3%)	6.79 (5.95, 7.72)	0.86 (0.72, 1.04)	0.1257
Endo without clopi	614/599	98 (16.0%)	6.89 (5.59, 8.39)	99 (16.5%)	7.03 (5.72, 8.56)	0.98 (0.74, 1.29)	0.8836
Actual							
Surgical	1084/1101	199 (18.4%)	8.35 (7.23, 9.59)	242 (22.0%)	10.45 (9.17, 11.85)	0.81 (0.67, 0.98)	0.0261
Endo incl hybrid with clopi	1505/1499	202 (13.4%)	5.84 (5.07, 6.71)	230 (15.3%)	6.79 (5.94, 7.73)	0.86 (0.71, 1.04)	0.1224

Primary efficacy outcome	N/N	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od n (%)	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od n/100 p-yrs (95% CI)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od n (%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od n/100 p-yrs (95% CI)	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od HR (95% CI)	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od P-value (2-sided)
Endo incl hybrid without clopi	693/673	107 (15.4%)	6.63 (5.43, 8.01)	112 (16.6%)	7.10 (5.85, 8.55)	0.93 (0.72, 1.22)	0.6074
Endo incl hybrid with unknown clopi	4/5	0	0 (0.00, 48.76)	0	0 (0.00, 29.61)	--	--

ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, CI = confidence interval, clopi = clopidogrel, endo = endovascular, incl = including, ITT = intention-to-treat, IxRS = interactive web/voice response system, N/N = total number of subjects in subgroup (rivaroxaban + ASA / rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od), n (%) = number and percentage of subjects with first event, n/100 p-yrs = ratio of number of subjects with incident events divided by the cumulative at-risk time, od = once daily.
HR (95% CI) is based on the Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate. P-value is based on the log rank test with treatment as the only covariate.
Source: PH-40164/Table 14.2.1/2, 14.2.1/3

日本人集団の結果は、17454_J_analysis/Table 14.2.1/2 及び 14.2.1/3 を参照のこと。

2.7.6.1.2.2.4.2 人口統計学的及びベースラインの特性に関する部分集団解析

全体集団（ITT）における有効性主要評価項目（MI、虚血性脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント）について、人口統計学的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。有効性主要評価項目における部分集団解析の Forest プロットを図 2.7.6.1-10 に示す。

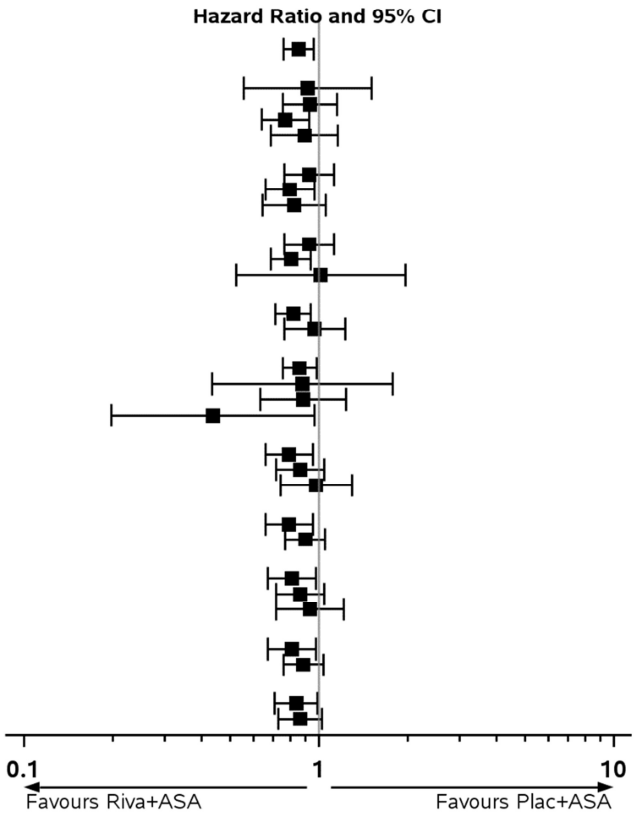
全体的に、これらの部分集団解析の結果は全体集団の結果とおおむね一貫していた。

下肢血行再建術の既往歴の有無別の部分集団解析において、有効性主要評価項目のプラセボ群に対する HR は、既往歴のない部分集団で 0.94（95%CI：0.81～1.10）、既往歴を有する部分集団で 0.73（95%CI：0.60～0.88）であり、交互作用項の p 値が 0.05 を下回ったが（p＝0.0360）、Gail-Simon 検定において質的交互作用の p 値は 0.05 を上回っていた（p＝0.5000）（PH-40164/Table 14.2.5.1/1）。

日本人集団の結果は、17454_J_analysis/Table 14.2.5.1/4 及び Figure 14.2.5.1/4 を参照のこと。

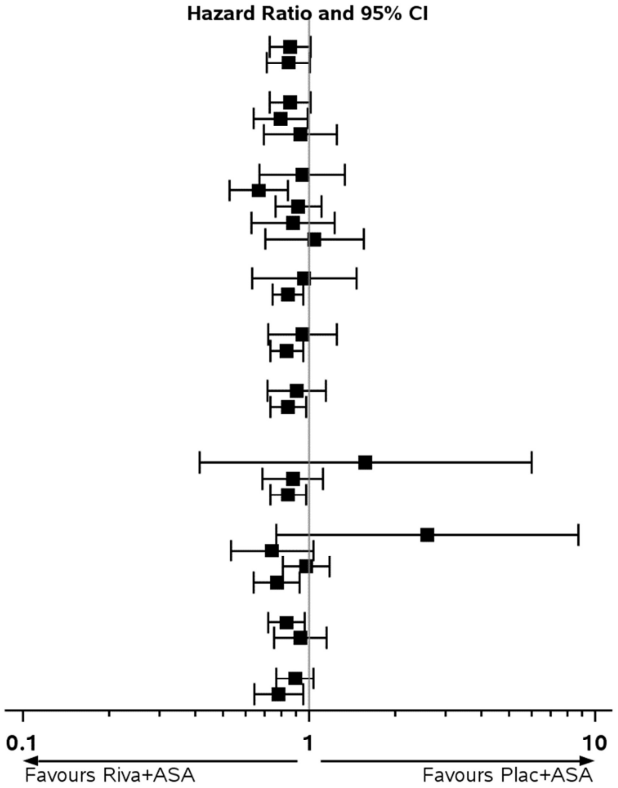
図 2.7.6.1-10 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別の有効性主要評価項目の Forest プロット（全体集団、ITT）

	Riva. + ASA n/N(%)	Plac. + ASA n/N(%)	HR (95% CI)	Inter. p-value (a)
Overall				
All subjects	508/ 3286 (15.5%)	584/ 3278 (17.8%)	0.85 (0.76, 0.96)	
Age group (cut-offs: 55, 65, 75 years)				
<55 years	30/ 220 (13.6%)	32/ 221 (14.5%)	0.91 (0.55, 1.51)	0.5213
55 - <65 years	175/ 1129 (15.5%)	171/ 1052 (16.3%)	0.93 (0.75, 1.15)	
65 - 75 years	196/ 1367 (14.3%)	262/ 1437 (18.2%)	0.77 (0.64, 0.93)	
>75 years	107/ 570 (18.8%)	119/ 568 (21.0%)	0.89 (0.69, 1.16)	
Age group (cut-offs: 65, 75 years)				
<65 years	205/ 1349 (15.2%)	203/ 1273 (15.9%)	0.93 (0.76, 1.13)	0.5015
>=65 to <75 years	186/ 1264 (14.7%)	243/ 1348 (18.0%)	0.80 (0.66, 0.96)	
>=75 years	117/ 673 (17.4%)	138/ 657 (21.0%)	0.82 (0.64, 1.05)	
Age group (cut-offs: 65, 85 years)				
<65 years	205/ 1349 (15.2%)	203/ 1273 (15.9%)	0.93 (0.76, 1.13)	0.4704
>=65 to <85 years	286/ 1867 (15.3%)	362/ 1934 (18.7%)	0.80 (0.69, 0.94)	
>=85 years	17/ 70 (24.3%)	19/ 71 (26.8%)	1.01 (0.52, 1.96)	
Sex				
Male	375/ 2439 (15.4%)	445/ 2421 (18.4%)	0.82 (0.71, 0.94)	0.2385
Female	133/ 847 (15.7%)	139/ 857 (16.2%)	0.97 (0.76, 1.23)	
Race Group				
White	417/ 2647 (15.8%)	476/ 2656 (17.9%)	0.86 (0.75, 0.98)	0.4089
Black	17/ 84 (20.2%)	15/ 71 (21.1%)	0.88 (0.43, 1.77)	
Asian	65/ 484 (13.4%)	74/ 482 (15.4%)	0.88 (0.63, 1.23)	
Other	9/ 71 (12.7%)	19/ 69 (27.5%)	0.44 (0.20, 0.97)	
Type of procedure and clopidogrel use, per IxRS assignment				
SURGICAL	203/ 1133 (17.9%)	249/ 1138 (21.9%)	0.79 (0.66, 0.95)	0.4419
Endovascular with clopidogrel	207/ 1539 (13.5%)	236/ 1541 (15.3%)	0.86 (0.72, 1.04)	
Endovascular without clopidogrel	98/ 614 (16.0%)	99/ 599 (16.5%)	0.98 (0.74, 1.29)	
Qualifying revascularization procedure per IxRS assignment				
Surgical	203/ 1133 (17.9%)	249/ 1138 (21.9%)	0.79 (0.66, 0.95)	0.2896
Endovascular	305/ 2153 (14.2%)	335/ 2140 (15.7%)	0.90 (0.77, 1.05)	
Type of qualifying procedure and clopidogrel use, actual				
Surgical	199/ 1084 (18.4%)	242/ 1101 (22.0%)	0.81 (0.67, 0.98)	0.6606
Endovascular incl. hybrid with clopidogrel	202/ 1505 (13.4%)	230/ 1499 (15.3%)	0.86 (0.71, 1.04)	
Endovascular incl. hybrid without clopidogrel	107/ 693 (15.4%)	112/ 673 (16.6%)	0.93 (0.72, 1.22)	
Qualifying revascularization procedure, actual				
Surgical	199/ 1084 (18.4%)	242/ 1101 (22.0%)	0.81 (0.67, 0.98)	0.4317
Endovascular incl. hybrid	309/ 2202 (14.0%)	342/ 2177 (15.7%)	0.89 (0.76, 1.03)	
Clopidogrel use in relation to qual. revasc. procedure, actual				
No	257/ 1555 (16.5%)	295/ 1520 (19.4%)	0.84 (0.71, 0.99)	0.7790
Yes	250/ 1729 (14.5%)	288/ 1751 (16.4%)	0.86 (0.73, 1.02)	



(continued)

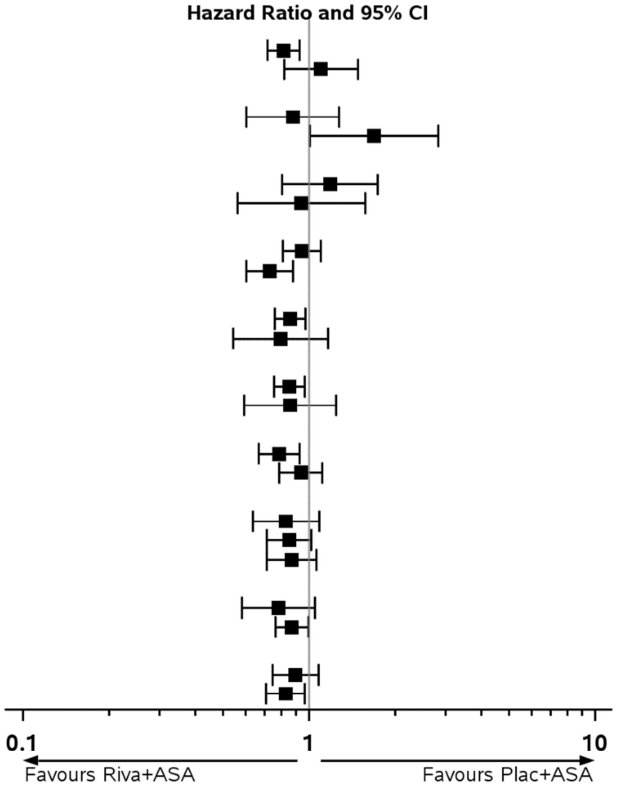
	Riva. + ASA n/N(%)	Plac. + ASA n/N(%)	HR (95% CI)	Inter. p-value (a)
Clopidogrel use at the time of randomization				
No	272/ 1621 (16.8%)	310/ 1613 (19.2%)	0.86 (0.73, 1.01)	0.9160
Yes	235/ 1658 (14.2%)	272/ 1655 (16.4%)	0.85 (0.71, 1.01)	
Clopidogrel use continued after randomization (days)				
None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



(continued)

2.7.6.1

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



(continued)

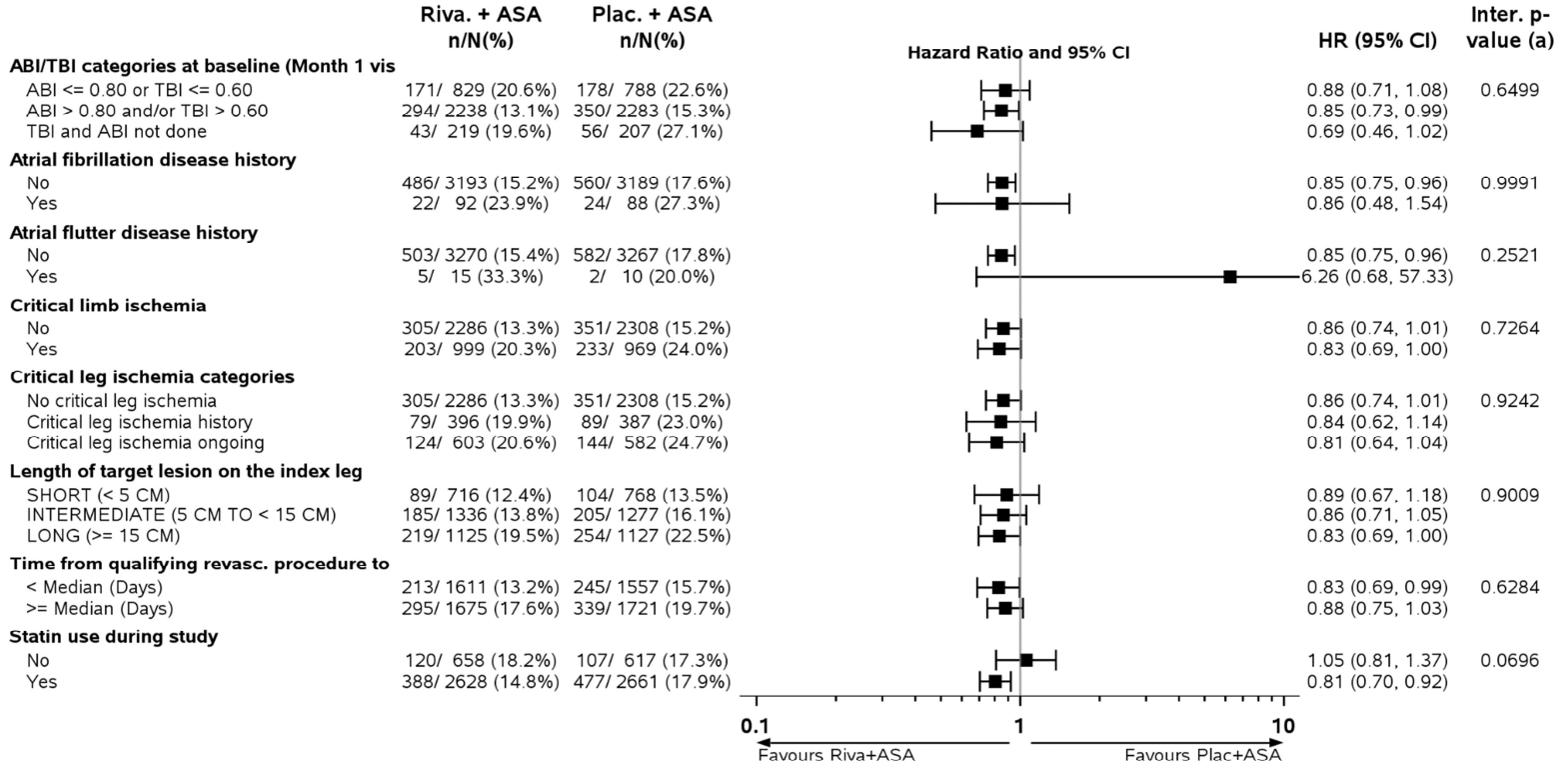


Figure displays outcome events meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC). Subgroup variables from Atrial fibrillation disease history and below are added post-hoc.
The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date. Subjects will be considered fragile if age >75 years or weight <=50 kg or baseline eGFR <50 mL/min/1.73m2. Efficacy cut-off date = 08SEP2019
bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid, CI = confidence interval, Riva. + ASA = Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od, Plac. + ASA = Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od
n = number of subjects with events, N = number of subjects at risk, % = 100 * n/N. Inter. = Interaction
HR (95% CI) is based on the Cox proportional hazards model stratified by type of procedure and clopidogrel use (per IxRS) (except for subgroups related to qualifying revascularization procedure or clopidogrel use), with treatment as the only covariate.
(a) P-value for interaction is based on the Cox proportional hazards model stratified by type of procedure and clopidogrel use (per IxRS) by adding the corresponding treatment interaction term.
Source: PH-40164/Figure 14.2.5.1/1

2.7.6.1.2.3 安全性の結果

2.7.6.1.2.3.1 治験薬の曝露状況

全体集団における治験薬の投与期間を表 2.7.6.1-14 に示す。

治験薬の平均投与期間は、リバーロキサバン群で 730.7 日（中央値 782.0 日）、プラセボ群で 745.7 日（中央値 796.0 日）であり、被験者の半数以上（リバーロキサバン群 59.5%、プラセボ群 61.0%）が 24 ヵ月を超えて治験薬を投与された。最長投与期間はリバーロキサバン群で 1,450 日、プラセボ群で 1,499 日であった。試験用 ASA の平均投与期間は、リバーロキサバン群で 757.0 日（中央値 806.0 日）、プラセボ群で 766.1 日（中央値 812.0 日）であった。

表 2.7.6.1-14 治験薬の投与期間（全体集団、SAF）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3256 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3248 (100%)
Total rivaroxaban/rivaroxaban placebo treatment duration (months)		
≤ 3	300 (9.2%)	263 (8.1%)
> 3 - ≤ 6	166 (5.1%)	128 (3.9%)
> 6 - ≤ 9	121 (3.7%)	110 (3.4%)
> 9 - ≤ 12	70 (2.1%)	83 (2.6%)
> 12 - ≤ 18	144 (4.4%)	181 (5.6%)
> 18 - ≤ 24	518 (15.9%)	501 (15.4%)
> 24	1937 (59.5%)	1982 (61.0%)
Total rivaroxaban/rivaroxaban placebo treatment duration (days)		
n	3256	3248
Mean	730.7	745.7
SD	368.2	356.4
Min	1	1
Median	782.0	796.0
Max	1450	1499
Time on rivaroxaban/rivaroxaban placebo (excluding days off study drug, days)		
n	3256	3248
Mean	713.3	728.2
SD	366.8	353.7
Min	1	1
Median	764.0	779.0
Max	1450	1499
Total ASA treatment duration (months)		
≤ 3	269 (8.3%)	241 (7.4%)
> 3 - ≤ 6	129 (4.0%)	114 (3.5%)
> 6 - ≤ 9	103 (3.2%)	90 (2.8%)
> 9 - ≤ 12	60 (1.8%)	80 (2.5%)
> 12 - ≤ 18	141 (4.3%)	156 (4.8%)
> 18 - ≤ 24	510 (15.7%)	501 (15.4%)
> 24	2040 (62.7%)	2063 (63.5%)
Total ASA treatment duration (days)		
n	3252	3245
Mean	757.0	766.1
SD	356.6	348.6
Min	1	1
Median	806.0	812.0
Max	1449	1499

		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3256 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3248 (100%)
Time on ASA (excluding days off study ASA, days)			
	n	3252	3245
	Mean	742.6	753.2
	SD	355.2	346.3
	Min	1	1
	Median	791.0	799.0
	Max	1449	1499

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

日本人集団の結果は、17454_J_analysis/Table 14.1.5/1 及び 14.1.5/3 を参照のこと。

2.7.6.1.2.3.2 有害事象の要約

本試験では有害事象の収集方法が日本と国外で異なるため、有害事象の集計の多くは、外国人集団及び日本人集団を分けて実施した。日本と国外との有害事象の収集方法の違いについては 2.7.6.1.1 試験計画の概要の「安全性の評価項目」を参照のこと。本報告書では、有害事象について主に外国人集団の結果を示す。全体集団におけるすべての TEAE、治験薬と関連のある TEAE、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE については付表 2.7.6.1.a.1-2～付表 2.7.6.1.a.1-5 を参照のこと。

外国人集団及び全体集団における有害事象の要約を表 2.7.6.1-15 及び表 2.7.6.1-16 に示す。

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

表 2.7.6.1-15 有害事象の要約（外国人集団、SAF）

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

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

表 2.7.6.1-16 有害事象の要約（全体集団、SAF）

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

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

日本人集団の結果は、PH-40164/Table 14.3.1.2/1 を参照のこと。

2.7.6.1.2.3.3 有害事象

2.7.6.1.2.3.3.1 TEAE

外国人集団におけるいずれかの群で 1.0%以上に発現した TEAE を表 2.7.6.1-17 に示す。すべての TEAE は付表 2.7.6.1.a.1-6 を参照のこと。

TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 44.0%（1,331/3,027 例）、プラセボ群で 44.8%（1,352/3,019 例）であった。発現割合が高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」が 12.0%（362 例）及び 12.0%（361 例）、「血管障害」が 11.6%（351 例）及び 12.3%（370 例）であり、各投与群で同様であった（PH-40164/Table 14.3.1.2/2）。発現割合が高かった PT 別の TEAE は、末梢動脈閉塞性疾患が 3.2%（98 例）及び 3.1%（94 例）、間欠性跛行が 2.5%（76 例）及び 3.0%（91 例）、四肢痛が 1.7%（52 例）及び 2.1%（64 例）であった。

表 2.7.6.1-17 いずれかの群で 1.0%以上に発現した TEAE（外国人集団、SAF）

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

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

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

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

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

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

日本人集団の結果は付表 2.7.6.1.a.1-8 を参照のこと。

2.7.6.1.2.3.3.2 治験薬と関連のある TEAE

外国人集団における、いずれかの群で 0.1%以上に発現した治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.6.1-18 に示す。すべての治験薬と関連のある TEAE は付表 2.7.6.1.a.1-6 を参照のこと。

治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 3.6%（109/3,027 例）、プラセボ群で 3.1%（93/3,019 例）であった。発現割合が高かった SOC は、「胃腸障害」が 1.1%（32 例）及び 0.7%（21 例）、「皮膚および皮下組織障害」が 0.7%（21 例）及び 0.9%（28 例）、「血液およびリンパ系障害」が 0.5%（15 例）及び 0.3%（9 例）であり、各投与群で同様であった（PH-40164/Table 14.3.1.2/4）。発現割合が高かった PT 別の治験薬と関連のある TEAE は、貧血が 0.4%（13 例）及び 0.2%（6 例）、発疹が 0.3%（8 例）及び 0.4%（11 例）、下痢が 0.2%（7 例）及び 0.1%（4 例）であった。

表 2.7.6.1-18 いずれかの群で 0.1%以上に発現した治験薬と関連のある TEAE（外国人集団、SAF）

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

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

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

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

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

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

日本人集団の結果は、付表 2.7.6.1.a.1-8 を参照のこと。

2.7.6.1.2.3.3.3 TEAE の重症度及び転帰

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

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

日本人集団の結果は、PH-40164/Table 14.3.1.2/10、14.3.1.2/14 及び 14.3.1.2/16 を参照のこと。

2.7.6.1.2.3.3.4 治験薬投与終了後に認められた有害事象

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

日本人集団の結果は、PH-40164/Table 14.3.1.2/9 を参照のこと。

2.7.6.1.2.3.4 死亡

本試験では、心血管死は有効性主要評価項目の構成要素、全死亡は有効性副次評価項目の 1 つとして評価したため、有害事象として収集しなかった。一方、日本人集団については、出血と関連のある心血管死は当局への緊急報告対象とし、有害事象として記録した。有効性評価項目として評価した心血管死については 2.7.6.1.2.2.2.1、全死亡については 2.7.6.1.2.2.3.6 に示した。

全体集団において、全試験期間に、死亡に至った有害事象（転帰が「死亡」であった有害事象）は、リバーロキサバン群で 4.5%（145/3,256 例）、プラセボ群で 4.4%（143/3,248 例）に認められた（表 2.7.6.1-16）。

全体集団における On-treatment 期間に認められた全死亡を表 2.7.6.1-19 に示す。全死亡はリバーロキサバン群で 3.1%（102/3,256 例）、プラセボ群で 3.8%（124/3,248 例）に認められた。ICAC によって判定された死因の内訳として、心血管死は 1.6%（52 例）及び 1.9%（61 例）、非心血管死は 0.7%（23 例）及び 1.1%（37 例）に認められた。心血管死のうち、冠動脈性心疾患死が 1.4%（44 例）及び 1.5%（50 例）に認められ、そのうち最も割合の高かった事象は心突然死〔両投与群共に 1.1%（37 例）〕であった。

表 2.7.6.1-19 On-treatment 期間に認められた全死亡（全体集団、SAF）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3256 (100%)	Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3248 (100%)	Total N=6504 (100%)
Any death	102 (3.1%)	124 (3.8%)	226 (3.5%)
Cardiovascular Death	52 (1.6%)	61 (1.9%)	113 (1.7%)
Coronary Heart Disease Death	44 (1.4%)	50 (1.5%)	94 (1.4%)
Sudden Cardiac arrest	37 (1.1%)	37 (1.1%)	74 (1.1%)
Acute Myocardial Infarction	4 (0.1%)	12 (0.4%)	16 (0.2%)
Cardiovascular cause of death within 30 days of an acute MI, related to the immediate consequences of the MI (e.g., heart failure, arrhythmia)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Complications from a coronary revascularization procedure	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Non-Coronary Heart Disease Death	8 (0.2%)	11 (0.3%)	19 (0.3%)
Cardiogenic Shock (not related to acute MI)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Chronic Heart Failure	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Immediate complications from a non-coronary CV procedure	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)	4 (<0.1%)
Mesenteric Ischemia	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Other thromboembolic event	0	0	0
Peripheral Arterial Disease	0	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Pulmonary Embolism	0	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Stroke (Ischemic or Unknown Types only)	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)	4 (<0.1%)
Non-Cardiovascular Death	23 (0.7%)	37 (1.1%)	60 (0.9%)
Death of unknown cause	27 (0.8%)	26 (0.8%)	53 (0.8%)

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

日本人集団の結果は、PH-40164/Table 14.3.1.2/24 を参照のこと。

2.7.6.1.2.3.5 重篤な有害事象

外国人集団におけるいずれかの群で 0.5%以上に発現した重篤な TEAE を表 2.7.6.1-20 に示す。すべての重篤な TEAE については付表 2.7.6.1.a.1-7 を参照のこと。

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

外国人集団における治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 0.6%（19/3,027 例）、プラセボ群で 0.4%（12/3,019 例）であった。リバーロキサバン群で 2

例以上に認められたPT別の治験薬と関連のある重篤なTEAEは、貧血（リバーロキサバン群6例、プラセボ群 3 例）、血管ステント狭窄（リバーロキサバン群のみに 2 例）であった（PH-40164/Table 14.3.1.2/5）。

表 2.7.6.1-20 いずれかの群で0.5%以上に発現した重篤なTEAE（外国人集団、SAF）

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

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

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

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

TESAEs with frequency larger than or equal to 0.5% in any treatment arm are displayed.

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

Source: PH-40164/Table 14.3.1.2/3, 14.3.1.2/20

日本人集団の結果は、付表 2.7.6.1.a.1-9 及び PH-40164/Table 14.3.1.2/5 を参照のこと。

2.7.6.1.2.3.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.1.2.3.6.1 治験薬の投与中止に至った TEAE

外国人集団における治験薬の投与中止に至った TEAE を表 2.7.6.1-21 に示す。

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

表 2.7.6.1-21 治験薬の投与中止に至った TEAE（外国人集団、SAF）

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

Primary system organ class Preferred Term		Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3027 (100%)	Rivaroxaban Placebo bid + ASA 100 mg od N=3019 (100%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (<0.1%)	0
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	1 (<0.1%)	0

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

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

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

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

Source: PH-40164/Table 14.3.1.2/7

日本人集団の結果は、PH-40164/Table 14.3.1.2/7 を参照のこと。

2.7.6.1.2.3.6.2 非重篤な TEAE

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

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

報告された非重篤な TEAE は各投与群で同様であり、リバーロキサバン投与による新たな安全性シグナルは確認されなかった。

日本人集団の結果は、PH-40164/Table 14.3.1.2/6 を参照のこと。

2.7.6.1.2.3.7 妊娠

本試験において、妊娠は報告されなかった（PH-40164/Listing 16.2.8.1/3）。

2.7.6.1.2.3.8 臨床検査

本試験では、適格性確認に必要な臨床検査（クレアチニン及び eGFR）をスクリーニング時に各医療機関で実施し、更なる臨床検査は試験の検査項目として実施せず、各医療機関の標準治療で実施された結果を記録した。臨床検査の一覧は PH-40164/Listing 16.2.8.1/1 及び 16.2.8.1/2 を参照のこと。