## 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）

参照項目：5.3.5.4.1 A51733
5.3.5.4.13 R-8642
5.3.5.4.14 R-8645

### 2.7.6.2.1 試験計画の概要

**試験の標題**：
急性冠症候群患者におけるリバーロキサバンのアセチルサリチル酸単独又はアセチルサリチル酸とチエノピリジン系抗血小板薬との併用による安全性及び有効性を検討する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、用量漸増、用量検討試験 ― ATLAS ACS TIMI 46 試験

**実施医療機関**：
27 ヵ国 297 施設
南北アメリカ：ブラジル、カナダ、米国
東ヨーロッパ：ブルガリア、チェコ、ハンガリー、ポーランド、ロシア、スロバキア、ウクライナ
西ヨーロッパ：ベルギー、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、オランダ、ノルウェー、スペイン、スウェーデン、英国
その他：オーストラリア、中国、韓国、ニュージーランド、南アフリカ

**試験期間**：
最初の被験者の組入れ日：2006 年 11 月 17 日
最後の被験者の完了日 ：2008 年 9 月 19 日

**開発のフェーズ**：第Ⅱ相

**目的**：
主目的：
ステージ 1（用量漸増）
発症後間もない急性冠症候群（ACS）患者〔ST 上昇心筋梗塞（STEMI）、非 ST 上昇心筋梗塞（NSTEMI）又は不安定狭心症（UA）〕のうち、アセチルサリチル酸（アスピリン、ASA）単独、又は ASA とチエノピリジン系抗血小板薬の併用投与を受けるものを対象として、リバーロキサバンの安全性を検討する。ステージ 1 の結果をもとにベネフィット/リスク・プロファイルからステージ 2 の投与量、投与方法、抗血小板療法の層を選定する。有効性についてはステージ 2 で検討する。
ステージ 2*（用量確認）
発症後間もない ACS 患者（STEMI、NSTEMI 又は UA）のうち、急性期の治療として内科的治療又は経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を実施後に、ASA 単独又は ASA とチエノピリジン系抗血小板薬の併用投与を受けているものを対象として、全死亡、心筋梗塞（再発性心筋梗塞を含む）、脳卒中（虚血性、出血性、不明）又は血行再建術が必要な重度の再発性心筋虚血の複合エンドポイントの発現に関してリバーロキサバンの低減効果を検討する。

副次目的：
ステージ 1（用量漸増）
・ベネフィット/リスク評価を可能とする有効性主要評価項目及び副次評価項目について検討する。
・血漿中リバーロキサバン濃度から、リバーロキサバンの薬物動態 - 薬力学（PKPD）を評価し、血漿中リバーロキサバン濃度とプロトロンビン時間及びプロトロンビナーゼ誘発凝固時間（PiCT）の関係、並びにリバーロキサバン曝露量と安全性（臨床的に意味のある出血）の関係を検討する。
・リバーロキサバンの全般的安全性の評価
ステージ 2*（用量確認）
・6 ヵ月間の治療期間中の全死亡、心筋梗塞（再発性心筋梗塞を含む）又は脳卒中の複合エンド

ポイントの発現リスクに対するリバーロキサバンの低減効果の検討
・6ヵ月間の治療期間中の全死亡、心筋梗塞（再発性心筋梗塞を含む）、脳卒中又は重度の再発性心筋虚血の複合エンドポイントの発現リスクに対するリバーロキサバンの低減効果の検討
・6ヵ月間の治療期間中の全死亡、心筋梗塞（再発性心筋梗塞を含む）、脳卒中、血行再建術が必要な重度の再発性心筋虚血、Thrombolysis in Myocardial Infarction（TIMI）出血分類の「大出血」又は「小出血」の複合エンドポイントから、臨床的有用性を評価する。
・主要評価項目である複合エンドポイントを構成する個々のイベントの発現リスクに対するリバーロキサバンの低減効果の検討
・リバーロキサバンの全般的安全性の評価

＊：ステージ2は以下に記した理由で実施されなかったが、ステージ2で検討される予定の有効性及び安全性の解析は、ステージ1で実施されたことを示すために記載した。

当初計画されたステージ1は、1,350例を組入れる予定であった。組入れが速やかに行われたことから、第Ⅲ相試験の検討用量をより正確に推定するため、ASAとチエノピリジン系抗血小板薬を併用又は併用予定の被験者（患者層2）において1日用量として15mgの用量が追加され（患者層2のみ）、また、検討中の各投与群の例数を追加することとした。
最終的に3,491例の被験者が割付けられ、最初計画されたステージ1の1,350例とステージ2の2,100例を合わせた例数と同程度となったため、治験実施計画書を改訂し、ステージ1の最後の被験者が試験を終了した時点でATLAS ACS TIMI 46試験を終了した。したがってステージ2は実施されなかった。

**試験方法**：
本試験は、ASA単独投与（患者層1）、又はASAとチエノピリジン系抗血小板薬を併用又は併用予定（患者層2）の発症後間もないACS患者を対象に、リバーロキサバンの安全性及び有効性を検討する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、用量漸増、用量検討試験である。

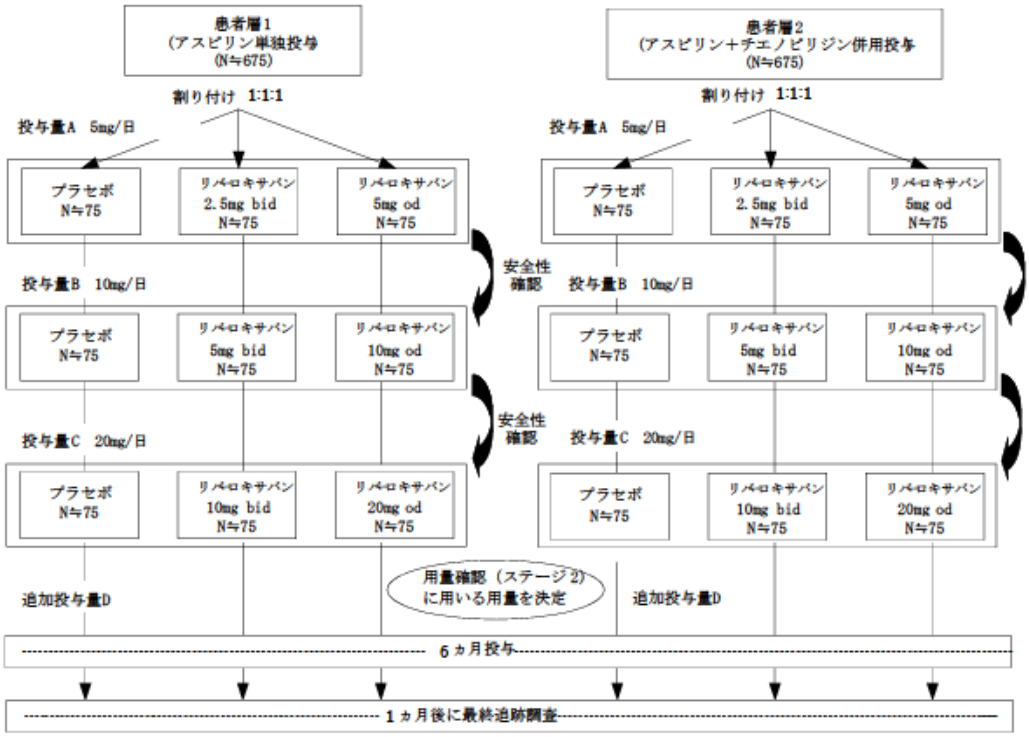
スクリーニング/ベースライン検査は、割付け前6日以内又は割付け当日（第1日）に実施した。被験者はスクリーニングで適格性を確認後、非経口抗凝固薬〔未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、直接トロンビン阻害薬（bivalirudinなど）、その他の抗凝固薬（フォンダパリヌクスなど）〕を投与中止し、速やかに割付けられた。
リバーロキサバンの初回投与は、非経口抗凝固薬の投与中止後“夜”ボトルの薬剤を投与し、2回目は翌朝、“朝”ボトルの薬剤を投与した。二重盲検治療期間は6ヵ月（180日）で、治療期終了/中止時の最終検査を実施して終了した。最終投与の約30日後に追跡来院が実施され、有害事象の追跡又は新しい有害事象の発現について調査した。全試験期間は約210日であり、すべての被験者は治験薬の投与中止の有無にかかわらず210日間調査することとした。
各患者層の被験者に対して、特段の規定がない限り、同じ来院・検査スケジュールで試験を実施した。
被験者の投与群間の偏りを避け、患者特性（人口統計学的及びベースライン特性）を均一化し、統計解析の妥当性を高めるため、無作為割付けを行った。無作為割付けは治験依頼者が本試験開始前に準備したコンピュータで発生させた割付けスケジュールに従い、置換ブロック法によりバランスをとりチエノピリジン系抗血小板薬投与予定の有無で層別化して行った。
患者層1はチエノピリジン系抗血小板薬投与が予定されていない被験者であり、患者層2は既にチエノピリジン系抗血小板薬が投与されているか、又はチエノピリジン系抗血小板薬投与が割付け後30日以内に予定されている被験者からなる。ステージ1の各患者層は当初約675例で計画されたが、その後、独立した運営委員会（OC）の承認のもと、投与量群の追加及び検討中の各投与群の例数追加が行われた。最初、各患者層の各投与量で225例が計画され、被験者はプラセボ群（75例）、1日1回投与群（75例）、1日2回投与群（75例）に1:1:1に割付けられた（1日1回投与群と1日2回投与群の1日用量は同じ）。チエノピリジン系抗血小板薬の投与量は各試験参加地域における承認用量とし、クロピドグレルの場合は1日用量として75mgを超えないこととした。チエノピリジン系抗血小板薬の使用の有無は治験責任（分担）医師の裁量としたが、各層への割付け後はチエノピリジン系抗血小板薬投与が中止されてもその層の被験者として扱った。
ステージ1の進め方を下図に示す。患者層2で1日用量15mg群を追加したが、下図には示していな

い。リバーロキサバンは低用量の 1 日 5mg 投与から開始し、異なる被験者コホートに対して 1 日 10mg、20mg が順次投与された。用量増加は患者層 1 と患者層 2 で別々に行うこととし、OC は通常 2 週ごとに非盲検下でデータを検討した。特に、各層の各投与量で 225 例中 210 例（各投与群で 75 例中 70 例）が割付けられた時点で、判定済みイベントと治験責任（分担）医師の報告によるイベントを合わせたすべてのデータを検討し、主として出血事象発現割合と重篤な有害事象を評価して、安全性が確認されれば増量の決定を行い、225 例目が割付けられた後、次の用量の被験者を割付けることとした。すべての被験者に治験薬が 6 ヵ月投与される計画であった。

患者層 1 及び 2 におけるリバーロキサバンの投与量・投与方法は以下のとおりである。

- 投与量 A（N≒450）：リバーロキサバン 5mg/日（1 回 2.5mg の 1 日 2 回、1 回 5mg の 1 日 1 回）又はプラセボ
- 投与量 B（N≒450）：リバーロキサバン 10mg/日（1 回 5mg の 1 日 2 回、1 回 10mg の 1 日 1 回）又はプラセボ
- 投与量 C（N≒450）：リバーロキサバン 20mg/日（1 回 10mg の 1 日 2 回、1 回 20mg の 1 日 1 回）又はプラセボ
- 追加投与量 D（N≒450）：患者層 2 だけで 1 日用量 15mg を検討することとした。また、OC が投与量 B の 10mg/日投与の被験者数を増やすよう勧告した。治験実施計画書では、安全性プロファイルが許容可能と判断されれば 1 日用量 30mg の検討も可能としていた（実際には実施されなかった）。

ステージ 1 の投与スケジュール：用量漸増（N≒3,600、最大 3,825）




bid：1 日 2 回投与　od：1 日 1 回投与

Source: A51733/Figure 1

前述のとおり、第Ⅲ相試験における検討用法・用量選択をより正確に行うため、ステージ 1 において投与量群の追加と検討中の各投与群の被験者数を増やすこととし、合計 3,491 例の被験者が割付けられた。予定された中間解析の前に、速報データを使用した中間解析が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に行われた。ステージ 2 の主目的は最初の中間解析報告に取り上げられ、結果に基づきステージ 2 は中止することが決定された。

薬物動態検討用の少数点採血（全被験者）を、第1日の投与前、投与1～3、3～6及び8～24時間後、第30日（又は第14～90日のうちの代替日）の投与前、第180日の投与前及び投与3±1時間後に実施した。また、多数点採血（プラセボ群、1日1回投与群、1日2回投与群の各群12例）を、第30日（又は第14～90日のうちの代替日）の投与前、投与1、2、3、4、6、9及び12時間後に実施した。薬力学検討用の採血は、薬物動態検討用の採血と同時点で実施した。

**被験薬**：
リバーロキサバン

**用法・用量**
リバーロキサバン（2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg）
1日1回又は1日2回、経口投与

**投与期間**
6ヵ月間

**対照薬**：
プラセボ

**用法・用量**
1日1回又は1日2回、経口投与

**投与期間**
6ヵ月間

選択・除外基準：
発症後間もないACS患者（STEMI、NSTEMI又はUA）で、ASA単独投与又はASAとチエノピリジン系抗血小板薬併用又は併用予定の患者

選択基準
(1) 18歳から75歳の男女。75歳を超える患者は、安全性が許容できると想定された1日用量20mg又はそれ以下の低用量群に組入れることができる。これは独立データモニタリング委員会（IDMC）委員長と協議のうえ、OCによって決定された。
(2) 女性の患者の場合は以下の条件を満たさなければならない：
- 不妊手術を受けている
- 性行為を控えているか又は性行為を行う場合は、試験に入る前から試験中を通して適切な避妊法（例：経口避妊薬、避妊注射、子宮内避妊器具、ダブルバリア法、避妊パッチ、男性側の避妊手術）を行うこと
- 妊娠可能な女性の場合、スクリーニング時の尿中ヒト絨毛性ゴナドトロピン（β-hCG）妊娠テストが陰性であること

(3) 試験の目的、内容を理解し、自主的に参加することを示す同意文書に署名したもの
(4) 当局がファーマコゲノミクス検査を承認している国では、患者は遺伝子検査に参加することに別途同意し署名しなければならない。遺伝子検査への参加は本試験で必須ではない
(5) 割付け前7日間に、安静時に少なくとも10分間続くACSを示唆する症状があること
(6) 以下の項目を少なくとも1つ含む、STEMI又はNSTEMI若しくはUAと診断されたもの
－心筋酵素の増加〔クレアチンキナーゼMB分離（CK-MB）、トロポニンI又はTなど〕
－1mm以上のST変化（上昇又は低下）
－TIMIリスクスコアが3以上

除外基準
出血のリスクを増大させる可能性のあるもの
(1) 割付け前30日以内に活動性内出血、臨床的に重大な出血、圧迫が不可能な部位からの出血又は出血性素因が認められたもの

(2) スクリーニング時の血小板数が 90,000/μL 未満のもの
(3) 偽動脈瘤があるもの
(4) 割付け前 30 日以内に、大手術、実質臓器のバイオプシー、眼手術（白内障手術、視力矯正手術を含む）、重篤な外傷があったもの
(5) 割付け前 6 ヵ月以内に臨床的に重大な消化管出血があったもの
(6) スクリーニング時のプロトロンビン時間の国際標準比（PT-INR）が 1.5 を超えるもの
(7) 割付け前 8 時間以内に abciximab のボーラス投与又は点滴静注投与を、割付け前 2 時間以内に eptifibatide 又は tirofiban のボーラス投与若しくは点滴静注投与を受けたもの
(8) その他出血のリスクを増大させることが知られている状態にあったもの

頭蓋内出血のリスクを増大させる可能性のあるもの

(9) 出血性脳卒中の既往歴があるもの、頭蓋内出血に合致する臨床症状があるもの（重度の頭痛、線溶療法後に新たに発現した神経障害など）
(10) 割付け前 30 日以内に、虚血性脳卒中、一過性脳虚血発作がみられたもの（病因は問わない）
(11) 割付け前 30 日以内に、頭部外傷がみられたもの
(12) 頭蓋内新生物、動静脈奇形、動脈瘤がみられたもの
(13) 持続するコントロール不良の高血圧がみられるもの（収縮期血圧 180mmHg 以上又は拡張期血圧 100mmHg 以上で、治療にもかかわらずスクリーニング時に 1 時間以上持続）

治療薬又は処置が必要なもの

(14) 抗凝固薬を継続して投与する必要があるもの（ワルファリンなど）
(15) チトクローム P450 3A4 の強い阻害作用を持つ薬剤の全身投与（ケトコナゾール、プロテアーゼ阻害薬など）を割付け前 4 日以内に受けた又は試験中に受ける予定のもの
(16) チトクローム P450 3A4 の強い誘導作用を持つ薬剤（リファンピン/リファンピシンなど）を割付け前 4 日以内に投与又は試験中に投与する予定のもの
(17) PCI 又は末梢動脈インターベンションが予定されているもの

重症の合併症を有するもの

(18) 心原性ショック
(19) 難治性心室性不整脈を有するもの
(20) スクリーニング時にクレアチニンクリアランス（$CL_{CR}$）（計算値）が 30mL/min 未満のもの
(21) 重大な肝障害を有するもの（例：急性肝炎、慢性活動性肝炎、肝硬変）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 3 倍を超えるもの
(22) スクリーニング時に貧血（ヘモグロビンが 10g/dL 未満）を有するもの
(23) 割付け前 7 日以内に赤血球、全血又は血小板の輸血を受けたもの
(24) スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染が判明したもの
(25) 過去 3 年以内に薬物又はアルコール依存であったもの
(26) 余命が 6 ヵ月未満と想定される重症の状態にあるもの

一般的事項

(27) ASA に対するアレルギーを有するもの
(28) リバーロキサバン又はプラセボの賦形剤（ラクトース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタンを含む）に対するアレルギー又は過敏症を有するもの
(29) 治験薬投与開始予定前の 30 日以内に他の治験薬又は治験器具を使用しているもの
(30) 妊娠、授乳又は試験中に妊娠を計画しているもの
(31) 過去に本試験を完了又は中止、若しくは他のリバーロキサバンの試験に参加したもの
(32) 本試験や、本試験と同一の治験責任（分担）医師又は治験実施医療機関の指示下で行われる他の試験に直接関与している医師や職員及びその家族

**有効性の評価項目**：

主要評価項目

6 ヵ月間の全死亡（原因を問わない）、心筋梗塞（又は再発性心筋梗塞）、脳卒中（虚血性、出血性、不明）又は血行再建術が必要な重度の再発性心筋虚血の複合エンドポイント

重要な副次評価項目

6ヵ月間の全死亡、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント

その他の主な副次評価項目

・6ヵ月間の全死亡、心筋梗塞、脳卒中又は重度の再発性心筋虚血の複合エンドポイント
・6ヵ月間の全死亡
・6ヵ月間の全死亡、心筋梗塞、脳卒中、血行再建術が必要な重度の再発性心筋虚血、TIMI 出血分類の「大出血」又は「小出血」の複合エンドポイント（総合有用性評価）

その他の副次評価項目

6ヵ月間の下記イベント（これらの評価項目についての解析は探索的で、事前に規定していない、事後解析である）

・主要評価項目の構成要素
・非致死的な初発又は再発性心筋梗塞
・死亡、非致死的な初発又は再発性心筋梗塞
・虚血性脳梗塞
・後遺症を伴う非致死的な脳卒中
・重度の再発性心筋虚血
・入院が必要な重度の再発性心筋虚血
・心血管死
・非中枢神経系全身性塞栓症
・冠動脈血行再建術

TIMI 出血分類の定義：

- 「大出血」：症候性の頭蓋内出血、又は 5g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う、臨床的に明らかな出血（画像診断により確認された出血を含む）の徴候（ヘモグロビン量の情報がない場合、ヘマトクリット値の絶対値での 15%以上の低下）
- 「小出血」：3g/dL 以上 5g/dL 未満のヘモグロビン量の低下を伴う、臨床的に明らかな出血（画像診断により確認された出血を含む）の徴候（ヘモグロビン量の情報がない場合、ヘマトクリット値の絶対値での 9%以上 15%未満の低下）
- 「臨床的に注意が必要な出血」：内科治療、外科治療又は臨床検査が必要な出血で、「大出血」及び「小出血」の判定基準に該当しない出血事象
- 「微出血」：上記判定基準のいずれにも該当しない報告された失血や出血事象
- 「臨床的に意味のある出血」：TIMI 出血分類の「大出血」、「小出血」及び「臨床的に注意が必要な出血」の複合エンドポイント

**安全性の評価項目**：

主要評価項目

「臨床的に意味のある出血」（TIMI 出血分類の「大出血」、「小出血」又は「臨床的に注意が必要な出血」の複合エンドポイント）

その他の評価

有害事象（出血事象を含む）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び肝機能検査を含む）、心電図、バイタルサイン及び身体所見

**薬物動態及び薬力学の評価項目**：

・ACS 患者における第 30 日の薬物動態パラメータ：$C_{trough}$、$C_{max}$、$C_{max,norm}$、$t_{max}$、$AUC_{\tau}$、$AUC_{\tau,norm}$、CL/F
・血漿中リバーロキサバン濃度と薬力学パラメータ（プロトロンビン時間及び PiCT）の関係
・母集団解析に基づく推定曝露量〔AUC(0-24)、$C_{max}$ 及び $C_{min}$〕と臨床的に意味のある出血との関連性

**被験者数**：

目標被験者数（ステージ 1）：

計画時：1,350 例（追加の投与群を設定する場合 2,250 例まで）
改訂後：3,600 例（追加の投与群を設定する場合 3,825 例まで）

設定根拠：
計画時のステージ1の例数は、出血事象の発現割合の予備的検討のために、臨床的判断と実施可能性から設定したもので、統計的根拠に基づいた例数ではない。改訂された例数は当初計画したステージ1とステージ2の合計例数に基づいたものであり、有効性評価を行うために設定したものではなかった。
リバーロキサバンの各投与群又はこれらを併合した群において、統計学的に有意な結果を得るために、最初の計画のステージ2では、ハザード比の30%減少（プラセボ群での発現割合を16%と想定）を80%の検出力で、有意水準片側2.5%（両側5%）で検出できるようデザインされた。これらを証明するためには、278イベントの複合エンドポイントが必要であると考えられた。本試験期間中に、主要評価項目224、重要な副次評価項目167のイベントが発現した。この事象数と有意水準両側5%に基づき、併合したリバーロキサバン群と併合したプラセボ群間でハザード比の30%減少を検出するための検出力は71%となった（副次評価項目では59%）。本試験では個々の投与量、用法、チエノピリジン系抗血小板薬併用投与の有無の差を見る上での検出力は不足していた。

**解析方法**：
解析対象集団
- 全対象集団：スクリーニングされたすべての被験者で構成される。
- intention-to-treat（ITT）解析対象集団：割付けされたすべての被験者で構成される。
- 安全性解析対象集団（SAF）：割付けされたすべての被験者のうち、少なくとも1回の治験薬投与を受けた被験者で構成される。
- 投与終了後対象集団：SAFのうち、治験薬投与終了又は中止後少なくとも1日追跡調査を行った被験者で構成される。
- 薬物動態解析対象集団（PKS）：第30日の多数点採血により血漿中リバーロキサバン濃度が得られた被験者で構成される。

有効性の解析
有効性の主要解析はITT解析対象集団で、割付けられた投与群ごとに行った。無作為割付け以後に発現したイベントを有効性解析に用いた。イベントが試験期間内に発現しなかった被験者は、最終の検査終了時点で打ち切りとした。有意水準は両側5%とした。
評価項目及びベースラインの特性は記述統計量を用いて要約した。連続変数は、平均値、中央値、標準偏差、四分位範囲、最小値、最大値の記述統計量を用いて要約した。カテゴリー変数は例数及びパーセンテージを用いて要約した。データの要約には図（箱ヒゲ図など）を用いた。時間イベントにかかわる変数については、Kaplan-Meier推定で要約し、図示した。

有効性主要評価項目の解析
有効性主要評価項目は、6ヵ月間の全死亡、心筋梗塞（再発性心筋梗塞を含む）、脳卒中（虚血性、出血性、不明）又は血行再建術が必要な重度の再発性心筋虚血の複合エンドポイントとした。主要評価項目が最初に発現した時間に関する解析はlog-rank検定を用い、チエノピリジン系抗血小板薬投与の有無で層別し、用法・用量群併合リバーロキサバン群とプラセボ群を比較した。比較は有意水準両側5%で行った。試験期間中の複合エンドポイントの累積リスクはKaplan-Meier法で投与量、患者層ごとに推定した。個々のリバーロキサバン用量群とプラセボ群の比較の検出力は十分でなかったが、探索的に個々のリバーロキサバン用量群とプラセボ群の比較を、チエノピリジン系抗血小板薬併用の有無により層別したCox比例ハザード回帰モデルを用いて行った。層別Cox比例ハザード回帰モデルはプラセボ群と比較したリバーロキサバン群のハザード比の推定及びその95%信頼区間（CI）の算出にも用いた。

有効性副次評価項目の解析
重要な有効性副次評価項目の解析には、有効性主要評価項目と同じ方法を用いた。
その他の副次評価項目に関しては、投与群ごと、患者層ごとに要約した。冠動脈心疾患及び非冠動脈心疾患による死亡も投与群ごと、患者層ごとに要約した。

部分集団解析
6ヵ月間の主要評価項目及び重要な副次評価項目について、全体の試験結果の一貫性を評価するた

め、以下の部分集団で解析した。
- 割付け時のチエノピリジン系抗血小板薬使用の有無（患者層 1、患者層 2）
- 年齢（65 歳未満、65 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 人種（アジア系、黒人、白人、その他）
- 急性冠症候群（Index イベント）（STEMI、NSTEMI、UA）
- Index イベント発現時の処置：線溶療法のみ、PCI のみ、線溶療法と PCI いずれもなし
- 地域：アメリカ、西ヨーロッパ、東ヨーロッパ、その他
- Index イベント発現時のリスクマーカーが陽性（CK-MB 濃度又はトロポニン濃度の上昇）又は陰性

安全性の解析

安全性解析は、少なくとも 1 回は治験薬投与を受けたすべての被験者を対象に行った。以下の安全性に関するイベントは投与量群ごと、チエノピリジン系抗血小板薬投与の有無による患者層ごとに要約した。

安全性に関する主解析

安全性の主要評価項目は「臨床的に意味のある出血」（TIMI 出血分類の「大出血」、「小出血」又は「臨床的に注意が必要な出血」）の複合エンドポイントとした。

投与群間の仮説検定は実施しなかった。有効性解析に用いた方法と類似した方法を安全性解析に用いた（特に Cox 比例ハザード回帰モデルを使用した）。出血と 1 日用量、投与回数、チエノピリジン系抗血小板薬投与の有無の関連性について解析した。

以下の出血事象について評価した。
- 治験薬最終投与後 2 日目までに発現した大出血又は小出血（TIMI 出血分類の「大出血」＋「小出血」）
- 治験薬最終投与後 2 日目までに発現した「臨床的に意味のある出血」
- 治験薬最終投与後 2 日目までに発現した出血（「臨床的に意味のある出血」＋「微出血」）
- 割付け後 7 日以内若しくは退院までに発現した大出血又は小出血（TIMI 出血分類の「大出血」＋「小出血」）
- 割付け後 7 日以内若しくは退院までに発現した「臨床的に意味のある出血」
- 治験薬最終投与後 2 日目までに発現した出血性脳卒中
- 治験薬最終投与後 2 日目までに発現した出血性変化を伴う虚血性脳梗塞
- 適応症間での比較が可能となるよう、他の適応症の臨床試験で採用した出血事象の分類法による要約も行った。

その他の安全性評価項目の解析

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver. 11.1 で読み替え、発現割合を示した。

薬物動態及び薬力学の解析
- 薬物動態パラメータは、第 30 日の多数点採血により得られた血漿中リバーロキサバン濃度を用いて、ノンコンパートメントモデル解析法に基づき算出した。
- 血漿中リバーロキサバン濃度と薬力学パラメータ（プロトロンビン時間及び PiCT）の関係の母集団解析については、5.3.5.4.13　R-8642/Section 4 参照。
- 母集団解析に基づく推定曝露量〔AUC(0-24)、$C_{max}$ 及び $C_{min}$〕と臨床的に意味のある出血との関連性の解析については、5.3.5.4.14　R-8645/Section 4 参照。

## 2.7.6.2.2 成績

### 2.7.6.2.2.1 試験対象集団

#### 2.7.6.2.2.1.1 被験者の内訳

本試験は、27 ヵ国 297 施設で 2006 年 11 月 17 日から 2008 年 9 月 19 日まで実施された。地域、国、治験実施医療機関及び投与群ごとの組入れ状況を A51733 の Attachment 1.1.1 及び 1.1.2 に示す。

3,576 例の患者がスクリーニングを受け、3,491 例が割付けられ、85 例がスクリーニング脱落とされた。スクリーニング脱落の患者の内訳を表 2.7.6.2-1 に示す。

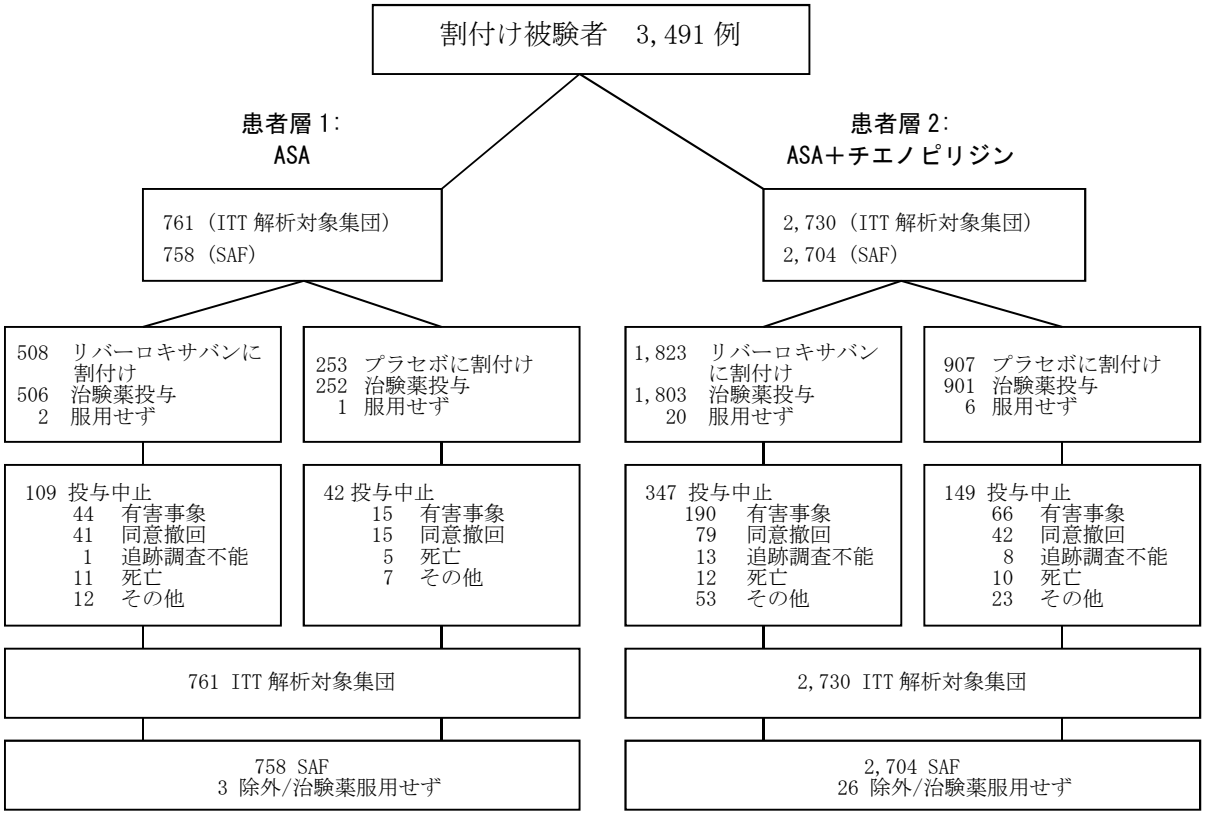
**表 2.7.6.2-1 スクリーニング脱落の主な理由（全対象集団）**

| | 合計<br>(N＝3576)<br>n (%) |
|---|---|
| 割付けられた被験者 | 3491 (97.6) |
| スクリーニング脱落 | 85 (2.4) |
| 有害事象 | 4 (0.1) |
| 同意撤回 | 24 (0.7) |
| 死亡 | 1 (＜0.1) |
| 追跡調査不能 | 2 (0.1) |
| 継続困難 | 51 (1.4) |
| その他 | 3 (0.1) |

Source: A51733/Table 5

3,491 例中 761 例が患者層 1 に、2,730 例が患者層 2 に割付けられた。患者層 1 では 3 用量（5、10 及び 20mg/日）のリバーロキサバン又はプラセボが、患者層 2 では 4 用量（5、10、15 及び 20mg/日）のリバーロキサバン又はプラセボが投与された。2,331 例がリバーロキサバン群に（1 日 1 回及び 1 日 2 回投与）、1,160 例がプラセボ群に割付けられた（図 2.7.6.2-1）。

**図 2.7.6.2-1 被験者の内訳**




ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）

Source: A51733/Figure 2

### 2.7.6.2.2.1.2 解析対象集団

割付けられた 3,491 例全例を ITT 解析対象集団とした。割付けられた被験者のうち、治験薬が投与されなかった 29 例（0.8%）は SAF から除外し、残りの 3,462 例（99.2%）を SAF とした（表 2.7.6.2-2）。

各患者層において、用量、用法ごとに、割付けられた被験者数を検討した用量順に A51733 の Attachment 1.1.3 に示す。

**表 2.7.6.2-2 解析対象集団**

| | プラセボ群 | 用法・用量群併合 リバーロキサバン群 | リバーロキサバン | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 5mg/日 | 10mg/日 | 15mg/日 | 20mg/日 |
| ITT 解析対象集団 | | | | | | |
| 患者層併合 | 1160 | 2331 | 308 | 1056 | 356 | 611 |
| 患者層 1 | 253 | 508 | 154 | 196 | - | 158 |
| 患者層 2 | 907 | 1823 | 154 | 860 | 356 | 453 |
| SAF | | | | | | |
| 患者層併合 | 1153 | 2309 | 307 | 1046 | 353 | 603 |
| 患者層 1 | 252 | 506 | 154 | 195 | - | 157 |
| 患者層 2 | 901 | 1803 | 153 | 851 | 353 | 446 |

患者層 1：ASA 単独投与、患者層 2：ASA＋チエノピリジン系抗血小板薬併用

Source: A51733/Table 6

二重盲検治療期間完了例・中止例、治験薬投与中止理由を表 2.7.6.2-3 に示す。2,815 例（81%）の被験者が二重盲検治療期間を完了し、治験薬投与中止例は 647 例（19%）であった。

治験薬投与中止例は用法・用量群併合リバーロキサバン群のほうがプラセボ群より有意水準両側 5%で統計学的に名目上有意に多かった（それぞれ 19.7%、16.6%、p＝0.013）。リバーロキサバンの 1 日用量 10mg、15mg 及び 20mg 群の治験薬投与中止例は同様にプラセボ群より多かった〔それぞれ 20.3%（p＝0.013）、21.0%（p＝0.070）、20.6%（p＝0.023）〕。リバーロキサバン 5mg/日群の治験薬投与中止例（15.0%）はプラセボ群とほぼ同じであった（p＝0.634）（A51733/Attachment 1.1.4）。

最も多かった治験薬投与中止理由は有害事象の発現であった（用法・用量群併合リバーロキサバン群 10.1%、プラセボ群 7.0%）。

## 表 2.7.6.2-3 治験薬投与中止の主な理由（SAF）

**患者層併合**

| | プラセボ | リバーロキサバン | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 5mg/日 | 10mg/日 | 15mg/日 | 20mg/日 | 合計 |
| | (N=1153) | (N=307) | (N=1046) | (N=353) | (N=603) | (N=2309) |
| 理由 | n (%) | N (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 完了 | 962 (83.4) | 261 (85.0) | 834 (79.7) | 279 (79.0) | 479 (79.4) | 1853 (80.3) |
| 治験薬投与中止 | 191 (16.6) | 46 (15.0) | 212 (20.3) | 74 (21.0) | 124 (20.6) | 456 (19.7) |
| 有害事象 | 81 (7.0) | 18 (5.9) | 106 (10.1) | 39 (11.0) | 71 (11.8) | 234 (10.1) |
| 同意撤回 | 57 (4.9) | 16 (5.2) | 65 (6.2) | 15 (4.2) | 24 (4.0) | 120 (5.2) |
| 追跡調査不能 | 8 (0.7) | 1 (0.3) | 8 (0.8) | 2 (0.6) | 3 (0.5) | 14 (0.6) |
| 死亡 | 15 (1.3) | 7 (2.3) | 6 (0.6) | 4 (1.1) | 6 (1.0) | 23 (1.0) |
| その他 | 30 (2.6) | 4 (1.3) | 27 (2.6) | 14 (4.0) | 20 (3.3) | 65 (2.8) |

**患者層 1（ASA 単独）**

| | プラセボ | リバーロキサバン | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 5mg/日 | 10mg/日 | 15mg/日 | 20mg/日 | 合計 |
| | (N=252) | (N=154) | (N=195) | - | (N=157) | (N=506) |
| 理由 | n (%) | n (%) | n (%) | | n (%) | n (%) |
| 完了 | 210 (83.3) | 126 (81.8) | 149 (76.4) | - | 122 (77.7) | 397 (78.5) |
| 治験薬投与中止 | 42 (16.7) | 28 (18.2) | 46 (23.6) | - | 35 (22.3) | 109 (21.5) |
| 有害事象 | 15 (6.0) | 9 (5.8) | 20 (10.3) | - | 15 (9.6) | 44 (8.7) |
| 同意撤回 | 15 (6.0) | 11 (7.1) | 20 (10.3) | - | 10 (6.4) | 41 (8.1) |
| 追跡調査不能 | 0 | 1 (0.6) | 0 | - | 0 | 1 (0.2) |
| 死亡 | 5 (2.0) | 5 (3.2) | 4 (2.1) | - | 2 (1.3) | 11 (2.2) |
| その他 | 7 (2.8) | 2 (1.3) | 2 (1.0) | - | 8 (5.1) | 12 (2.4) |

**患者層 2（ASA＋チエノピリジン併用）**

| | プラセボ | リバーロキサバン | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 5mg/日 | 10mg/日 | 15mg/日 | 20mg/日 | 合計 |
| | (N=901) | (N=153) | (N=851) | (N=353) | (N=446) | (N=1803) |
| 理由 | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 完了 | 752 (83.5) | 135 (88.2) | 685 (80.5) | 279 (79.0) | 357 (80.0) | 1456 (80.8) |
| 治験薬投与中止 | 149 (16.5) | 18 (11.8) | 166 (19.5) | 74 (21.0) | 89 (20.0) | 347 (19.2) |
| 有害事象 | 66 (7.3) | 9 (5.9) | 86 (10.1) | 39 (11.0) | 56 (12.6) | 190 (10.5) |
| 同意撤回 | 42 (4.7) | 5 (3.3) | 45 (5.3) | 15 (4.2) | 14 (3.1) | 79 (4.4) |
| 追跡調査不能 | 8 (0.9) | 0 | 8 (0.9) | 2 (0.6) | 3 (0.7) | 13 (0.7) |
| 死亡 | 10 (1.1) | 2 (1.3) | 2 (0.2) | 4 (1.1) | 4 (0.9) | 12 (0.7) |
| その他 | 23 (2.6) | 2 (1.3) | 25 (2.9) | 14 (4.0) | 12 (2.7) | 53 (2.9) |

ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）

Source: A51733/Table 7

ITT 解析対象集団における治験実施計画書からの主な逸脱を、カテゴリーごとに要約して表 2.7.6.2-4 に示す。逸脱の割合は用法・用量群併合リバーロキサバン群とプラセボ群でほぼ同様であった。最も多い逸脱の原因は選択・除外基準違反で、3.2％（111/3,491 例）であった（A51733/Attachment 1.4）。このうち最も多かった違反は、$CL_{CR}$ が 30mL/min 未満のもの〔0.9％（33/3,491 例）〕、PT-INR が 1.5 を超えるもの〔0.6％（20/3,491 例）〕であった。

**表 2.7.6.2-4 治験実施計画書からの主な逸脱（ITT 解析対象集団）**

| | プラセボ (N＝1160) n（%） | 用法・用量群併合リバーロキサバン (N＝2331) n（%） | 合計 (N＝3491) n（%） |
|---|---|---|---|
| 選択・除外基準違反[a] | 16（1.4） | 44（1.9） | 60（1.7） |
| 患者層違反[b] | 13（1.1） | 20（0.9） | 33（0.9） |
| 投薬違反[c] | 6（0.5） | 10（0.4） | 16（0.5） |
| その他[d] | 1（0.1） | 3（0.1） | 4（0.1） |

割合は各群の全例数を分母として算出した。
a: 割付け後に選択・除外基準違反が判明したが、試験を中止しなかった。
b: 被験者は間違った患者層に割付けられた。
c: 割り当てられていない薬剤キットからの薬剤を服用した。
d: 治験責任（分担）医師により逸脱と確認
Source: A51733/Table 9

### 2.7.6.2.2.1.3 人口統計学的及びベースライン特性

ITT 解析対象集団の人口統計学的及びベースライン特性は、用法・用量群併合リバーロキサバン群とプラセボ群及び各患者層内でよくバランスがとれていた。被験者の大部分が白人（95.2%）、男性（77.2%）であった（表 2.7.6.2-5）。

患者層 1 と患者層 2 の間では、臨床的に重要と考えられる差がみられた。患者層 1 では患者層 2 に比べて、65 歳未満の被験者は少なく（患者層 1：64.8%、患者層 2：77.8%、以下同様）、女性被験者が多かった（32.7%、20.0%）。また、組入れ時診断で STEMI の被験者（42.8%、54.8%）及び NSTEMI の被験者（23.0%、31.8%）が少なく、心筋梗塞の既往があった被験者は多く（27.7%、19.2%）、Index イベントに対する PCI を実施した被験者が少なかった（8.1%、79.0%）。

被験者背景に患者層間での差がみられたことから、チエノピリジン系抗血小板薬投与の有無による、層別解析を行うこととした。SAF でも同様の差がみられた（A51733/Attachment 1.2.1）。

ベースライン時の既往歴については、各患者層内及び用法・用量群併合リバーロキサバン群とプラセボ群の間で特記すべき差はみられなかった。最も多くみられた既往歴は治療を必要とする高血圧（57.2%）、治療を必要とする高コレステロール血症（44.1%）、冠動脈心疾患の家族歴（40.9%）、狭心症（36.2%）であった（A51733/Attachment 1.2.2）。

患者層間でみられた既往歴の差を以下に示す。

- 患者層 1 のほうが患者層 2 の被験者より多いもの：治療を要する高血圧（それぞれ 75.6%、52.1%、以下同様）、狭心症（53.1%、31.5%）、心筋梗塞（27.7%、19.2%）、うっ血性心疾患（15.0%、2.9%）、心房細動（8.0%、2.3%）（A51733/Attachment 1.2.2）。

- 患者層 2 のほうが患者層 1 の被験者より多いもの：冠動脈心疾患の家族歴（それぞれ 42.4%、35.7%、以下同様）、50%以上の狭窄がみられる冠動脈疾患（18.2%、13.1%）、PCI（16.4%、10.4%）（A51733/Attachment 1.2.2）。

リバーロキサバン群及びプラセボ群において、それぞれ 99.8%及び 100%の被験者で併用薬が投与されていた。患者層 1 ではクロピドグレルが用法・用量群併合リバーロキサバン群の 12.4%で、プラセボ群の 13.8%で併用投与されていたが、患者層 2 ではそれぞれ 97.6%及び 97.0%で併用投与されていた（A51733/Attachment 1.3.3）。全体として、ガイドラインで推奨されている薬剤（例：βブロッカー、ACE 阻害薬、スタチン系高脂血症治療薬）が予想どおり使用されていた。

## 表 2.7.6.2-5 人口統計学的及びベースライン特性（ITT 解析対象集団）

| | 患者層 1（ASA 単独） | | | 患者層 2（ASA＋チエノピリジン） | | | 患者層併合 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ | リバーロキサバン | 合計 | プラセボ | リバーロキサバン | 合計 | プラセボ | リバーロキサバン | 合計 |
| **年齢区分 n（%）** | | | | | | | | | |
| N | 253 | 508 | 761 | 907 | 1823 | 2730 | 1160 | 2331 | 3491 |
| ＜ 65 歳 | 159 (62.8) | 334 (65.7) | 493 (64.8) | 695 (76.6) | 1429 (78.4) | 2124 (77.8) | 854 (73.6) | 1763 (75.6) | 2617 (75.0) |
| 65-75 歳 | 92 (36.4) | 172 (33.9) | 264 (34.7) | 208 (22.9) | 383 (21.0) | 591 (21.6) | 300 (25.9) | 555 (23.8) | 855 (24.5) |
| ＞ 75 歳 | 2 (0.8) | 2 (0.4) | 4 (0.5) | 4 (0.4) | 11 (0.6) | 15 (0.5) | 6 (0.5) | 13 (0.6) | 19 (0.5) |
| **年齢（歳）** | | | | | | | | | |
| N | 253 | 508 | 761 | 907 | 1823 | 2730 | 1160 | 2331 | 3491 |
| 平均 | 60.28 | 59.79 | 59.95 | 57.07 | 56.47 | 56.67 | 57.77 | 57.20 | 57.39 |
| SD | 9.261 | 9.187 | 9.208 | 9.549 | 9.475 | 9.502 | 9.575 | 9.511 | 9.535 |
| 中央値 | 60.00 | 59.50 | 60.00 | 57.00 | 56.00 | 57.00 | 58.00 | 57.00 | 57.00 |
| 最小値 | 35.0 | 32.0 | 32.0 | 25.0 | 24.0 | 24.0 | 25.0 | 24.0 | 24.0 |
| 最大値 | 79.0 | 80.0 | 80.0 | 88.0 | 87.0 | 88.0 | 88.0 | 87.0 | 88.0 |
| **性別，n（%）** | | | | | | | | | |
| N | 253 | 508 | 761 | 907 | 1823 | 2730 | 1160 | 2331 | 3491 |
| 女性 | 81 (32.0) | 168 (33.1) | 249 (32.7) | 194 (21.4) | 353 (19.4) | 547 (20.0) | 275 (23.7) | 521 (22.4) | 796 (22.8) |
| 男性 | 172 (68.0) | 340 (66.9) | 512 (67.3) | 713 (78.6) | 1470 (80.6) | 2183 (80.0) | 885 (76.3) | 1810 (77.6) | 2695 (77.2) |
| **人種，n（%）** | | | | | | | | | |
| N | 253 | 508 | 761 | 907 | 1823 | 2730 | 1160 | 2331 | 3491 |
| 白人 | 246 (97.2) | 501 (98.6) | 747 (98.2) | 844 (93.1) | 1731 (95.0) | 2575 (94.3) | 1090 (94.0) | 2232 (95.8) | 3322 (95.2) |
| 黒人 | 4 (1.6) | 3 (0.6) | 7 (0.9) | 17 (1.9) | 18 (1.0) | 35 (1.3) | 21 (1.8) | 21 (0.9) | 42 (1.2) |
| アジア系 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.1) | 27 (3.0) | 39 (2.1) | 66 (2.4) | 28 (2.4) | 39 (1.7) | 67 (1.9) |
| その他 | 2 (0.8) | 4 (0.8) | 6 (0.8) | 19 (2.1) | 35 (1.9) | 54 (2.0) | 21 (1.8) | 39 (1.7) | 60 (1.7) |
| **組入れ時診断，n（%）** | | | | | | | | | |
| N | 253 | 508 | 761 | 907 | 1823 | 2730 | 1160 | 2331 | 3491 |
| STEMI | 114 (45.1) | 212 (41.7) | 326 (42.8) | 489 (53.9) | 1006 (55.2) | 1495 (54.8) | 603 (52.0) | 1218 (52.3) | 1821 (52.2) |
| NSTEMI | 58 (22.9) | 117 (23.0) | 175 (23.0) | 297 (32.7) | 570 (31.3) | 867 (31.8) | 355 (30.6) | 687 (29.5) | 1042 (29.8) |
| UA | 81 (32.0) | 179 (35.2) | 260 (34.2) | 121 (13.3) | 247 (13.5) | 368 (13.5) | 202 (17.4) | 426 (18.3) | 628 (18.0) |

2.7.6.2

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 16 of 68

| | 患者層1（ASA単独） | | | 患者層2（ASA＋チエノピリジン） | | | 患者層併合 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ | リバーロキサバン | 合計 | プラセボ | リバーロキサバン | 合計 | プラセボ | リバーロキサバン | 合計 |
| **心筋梗塞の既往，n（%）** | | | | | | | | | |
| N | 253 | 508 | 761 | 906 | 1823 | 2729 | 1159 | 2331 | 3490 |
| あり | 70（27.7） | 141（27.8） | 211（27.7） | 180（19.9） | 345（18.9） | 525（19.2） | 250（21.6） | 486（20.8） | 736（21.1） |
| **PCI*，n（%）** | | | | | | | | | |
| N | 253 | 508 | 761 | 907 | 1823 | 2730 | 1160 | 2331 | 3491 |
| あり | 21（8.3） | 41（8.1） | 62（8.1） | 724（79.8） | 1434（78.7） | 2158（79.0） | 745（64.2） | 1475（63.3） | 2220（63.6） |
| **治療を要する高血圧，n（%）** | | | | | | | | | |
| N | 253 | 508 | 761 | 906 | 1823 | 2729 | 1159 | 2331 | 3490 |
| あり | 188（74.3） | 387（76.2） | 575（75.6） | 471（52.0） | 951（52.2） | 1422（52.1） | 659（56.9） | 1338（57.4） | 1997（57.2） |
| **糖尿病，n（%）** | | | | | | | | | |
| N | 253 | 508 | 761 | 906 | 1823 | 2729 | 1159 | 2331 | 3490 |
| あり | 55（21.7） | 102（20.1） | 157（20.6） | 166（18.3） | 350（19.2） | 516（18.9） | 221（19.1） | 452（19.4） | 673（19.3） |
| **$CL_{CR}$（mL/min）** | | | | | | | | | |
| N | 242 | 492 | 734 | 853 | 1683 | 2536 | 1095 | 2175 | 3270 |
| 平均 | 87.26 | 90.09 | 89.16 | 99.90 | 102.36 | 101.53 | 97.10 | 99.59 | 98.76 |
| SD | 27.690 | 31.097 | 30.027 | 31.710 | 31.500 | 31.586 | 31.297 | 31.820 | 31.662 |
| 中央値 | 84.00 | 86.40 | 85.80 | 97.20 | 99.00 | 97.80 | 93.60 | 96.00 | 95.40 |
| 最小値 | 32.4 | 28.2 | 28.2 | 32.4 | 24.6 | 24.6 | 32.4 | 24.6 | 24.6 |
| 最大値 | 192.0 | 271.8 | 271.8 | 227.4 | 289.2 | 289.2 | 227.4 | 289.2 | 289.2 |
| **地域，n（%）** | | | | | | | | | |
| N | 253 | 508 | 761 | 907 | 1823 | 2730 | 1160 | 2331 | 3491 |
| アメリカ | 7（2.8） | 23（4.5） | 30（3.9） | 171（18.9） | 328（18.0） | 499（18.3） | 178（15.3） | 351（15.1） | 529（15.2） |
| 東ヨーロッパ | 211（83.4） | 417（82.1） | 628（82.5） | 346（38.1） | 714（39.2） | 1060（38.8） | 557（48.0） | 1131（48.5） | 1688（48.4） |
| その他 | 14（5.5） | 29（5.7） | 43（5.7） | 144（15.9） | 238（13.1） | 382（14.0） | 158（13.6） | 267（11.5） | 425（12.2） |
| 西ヨーロッパ | 21（8.3） | 39（7.7） | 60（7.9） | 246（27.1） | 543（29.8） | 789（28.9） | 267（23.0） | 582（25.0） | 849（24.3） |
| **血栓溶解薬の使用，n（%）** | | | | | | | | | |
| N | 253 | 508 | 761 | 907 | 1823 | 2730 | 1160 | 2331 | 3491 |
| あり | 54（21.3） | 94（18.5） | 148（19.4） | 95（10.5） | 181（9.9） | 276（10.1） | 149（12.8） | 275（11.8） | 424（12.1） |

ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）、STEMI：ST上昇心筋梗塞、NSTEMI：非ST上昇心筋梗塞、UA：不安定狭心症、PCI：経皮的冠動脈インターベンション

*：PCIがIndexイベントから治験薬初回投与の間に施行された場合を「あり」と規定する。

Source: A51733/Table 8

### 2.7.6.2.2.2 有効性の結果

ここでは、まず、総合有用性評価を含む有効性について記述し、投与量選定の論拠を考察するのに有用と考えられる、有効性と安全性の両者を示すグラフ（図 2.7.6.2-4～図 2.7.6.2-6）を合わせて示すこととする。

#### 2.7.6.2.2.2.1 治験薬の投与状況

計画された二重盲検治療期間は 180 日であった。治験薬投与期間の平均値±標準偏差（SD）はプラセボ群で 163.58±48.103 日、リバーロキサバン 5mg/日群で 164.47±47.121 日であった。リバーロキサバン 10mg/日群、15mg/日群及び 20mg/日群では、それぞれ 157.93±53.790 日、159.05±51.398 日及び 158.22±53.084 日であった（表 2.7.6.2-6）。

**表 2.7.6.2-6 治験薬投与期間（SAF）**

| | プラセボ | リバーロキサバン | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 5mg/日 | 10mg/日 | 15mg/日 | 20mg/日 | 合計 |
| | (N=1153) | (N=307) | (N=1046) | (N=353) | (N=603) | (N=2309) |
| 総治験薬投与期間[a]，n（%） | | | | | | |
| ＜1 週 | 30 (2.6) | 7 (2.3) | 34 (3.3) | 6 (1.7) | 12 (2.0) | 59 (2.6) |
| ≧1 週～1 ヵ月（＜30 日） | 27 (2.3) | 8 (2.6) | 38 (3.6) | 16 (4.5) | 26 (4.3) | 88 (3.8) |
| ≧1 ヵ月（30 日）～3 ヵ月（＜75 日）[b] | 53 (4.6) | 14 (4.6) | 62 (5.9) | 18 (5.1) | 39 (6.5) | 133 (5.8) |
| ≧3 ヵ月（75 日）～6 ヵ月（＜165 日）[b] | 73 (6.3) | 17 (5.5) | 74 (7.1) | 34 (9.6) | 41 (6.8) | 166 (7.2) |
| ≧6 ヵ月（≧165 日）[b] | 970 (84.1) | 261 (85.0) | 838 (80.1) | 279 (79.0) | 485 (80.4) | 1863 (80.7) |
| 総治験薬投与期間（日） | | | | | | |
| 平均（SD） | 163.58 (48.103) | 164.47 (47.121) | 157.93 (53.790) | 159.05 (51.398) | 158.22 (53.084) | 159.05 (52.412) |
| 中央値 | 181.00 | 182.00 | 181.00 | 181.00 | 181.00 | 181.00 |
| 範囲 | (1.0; 243.0) | (1.0; 204.0) | (1.0; 219.0) | (2.0; 228.0) | (1.0; 219.0) | (1.0; 228.0) |

a: 治験薬投与期間は初回投与から最終投与までの期間と規定した。
b: スケジュールより早い来院は予定の 15 日前まで許容した。
最終投与のデータが欠測の場合、最終投与日は治験薬の投与中止日、死亡日、第 199 日のいずれか早い日とする。
Source: A51733/Table 10

#### 2.7.6.2.2.2.2 有効性の解析対象集団

有効性解析は ITT 解析対象集団を対象として、無作為割付け以降、治験薬投与期間及び追跡調査期間（最終コンタクト日まで）をとおして発現したイベントについて行った。冠動脈再建術を除き、解析に用いたイベントのすべては、独立したイベント判定委員会（CEC）によって判定された。

#### 2.7.6.2.2.2.3 有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目

有効性の主要評価項目は、全死亡、心筋梗塞（再発性心筋梗塞を含む）、脳卒中（虚血性、出血性、不明）、又は血行再建術が必要な重度の再発性心筋虚血の複合エンドポイントとした。重

要な副次評価項目は、全死亡、心筋梗塞（再発性心筋梗塞を含む）又は脳卒中（虚血性、出血性、不明）の複合エンドポイントとした。

有効性の解析結果を表 2.7.6.2-7、表 2.7.6.2-8 及び表 2.7.6.2-10 に示す。有効性主要評価項目の結果については患者層併合及び患者層ごとに示し、また、重要な有効性副次評価項目、評価項目の個々の構成要素及び事前に規定していない（事後解析）心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイントの結果についても同様に示した。この心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイントは本試験では探索的な評価項目であったが、第Ⅲ相試験では有効性主要評価項目とされた。結果はイベント発現例数、割付けられた被験者数、イベント発現例の割合（発現割合）、プラセボと比較した投与群ごとのハザード比と 95%CI で示した。全体として、有効性に関するイベントの発現例数はかなり少なかったので、正確なエフェクトサイズの推定は困難であった。

用法（1 日 1 回及び 1 日 2 回投与）の違いによる治療効果について、プラセボ群と用法別の用量群併合リバーロキサバン群及び用法・用量群併合リバーロキサバン群の比較を表 2.7.6.2-7 に示す。

有効性主要評価項目の発現割合は、患者層併合において、用法・用量群併合リバーロキサバン群で 6.0%（141/2,331 例）、プラセボ群で 7.2%（83/1,160 例）であり、ハザード比は 0.84（95%CI：0.64～1.1）（相対リスクの 16%減少に相当）、log-rank 検定で p＝0.213 であった（A51733/Attachment 3.1.1）。

全死亡、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイントの発現割合は、用法・用量群併合リバーロキサバン群で 4.3%（101/2,331 例）であり、プラセボ群で 5.7%（66/1,160 例）、ハザード比 0.76（95%CI：0.55～1.03）（相対リスクの 24%減少に相当）、log-rank 検定で p＝0.076 であった（A51733/Attachment 3.1.1）。同様の傾向が心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイントでも認められた〔ハザード比 0.78（95%CI：0.57～1.07）〕。

有効性主要評価項目及び重要な有効性副次評価項目の、無作為割付けから初回発現までの時間に対する Kaplan-Meier 曲線について、患者層併合の結果を A51733 の Attachment 3.1.2 及び 3.1.3 に、患者層ごとの結果を図 2.7.6.2-2 及び図 2.7.6.2-3 に示す。

患者層併合において、有効性主要評価項目及び重要な有効性副次評価項目の累積リスクはプラセボ群よりリバーロキサバン群で低かった。この差は治験薬投与期間及び追跡調査期間をとおして持続した（A51733/Attachment 3.1.2、3.1.3）。

患者層 1 において、有効性主要評価項目及び重要な有効性副次評価項目の累積リスクはプラセボ群よりリバーロキサバン群で低かった。この差は試験中持続し、リバーロキサバン投与のベネフィットは投与開始後の早期よりみられ、持続することを示していた（図 2.7.6.2-2 及び図 2.7.6.2-3）。

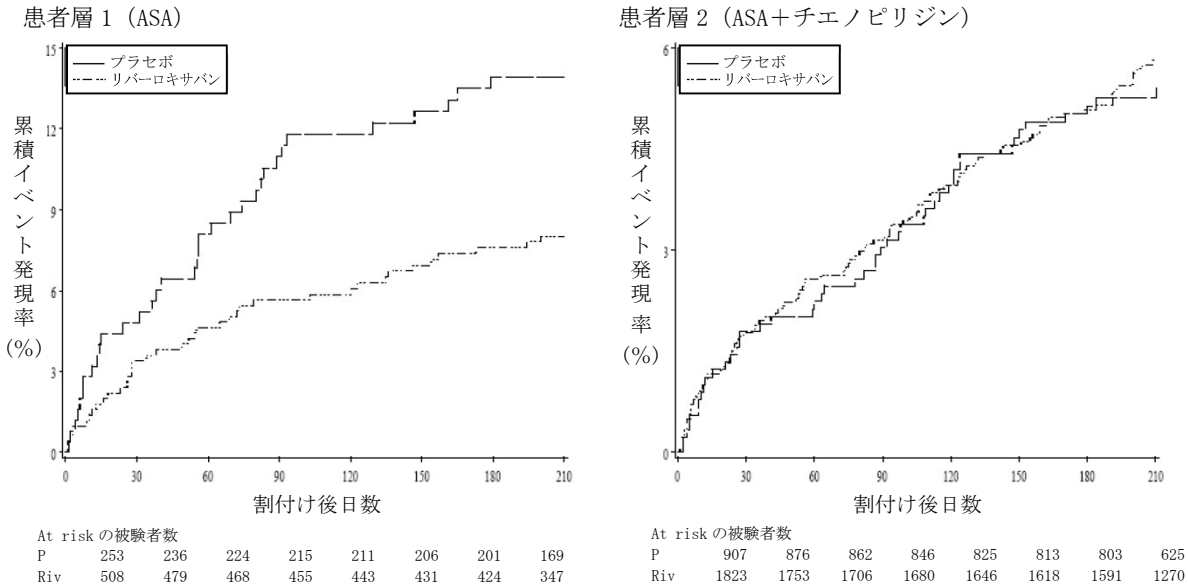
患者層 2 において、有効性主要評価項目の累積リスクは用法・用量群併合リバーロキサバン群とプラセボ群で差はみられなかったが、重要な有効性副次評価項目の累積リスクは、第 90 日時点で用法・用量群併合リバーロキサバン群はプラセボ群に比べて低く、第 210 日まで持続した（図 2.7.6.2-3）。

## 表 2.7.6.2-7 有効性主要評価項目及び重要な有効性副次評価項目（CEC 判定）の用法ごとの発現割合とハザード比（ITT 解析対象集団）

| | | プラセボ | リバーロキサバン：1 日 1 回投与（5/10/15/20mg） | | リバーロキサバン：1 日 2 回投与（5/10/15/20mg） | | 用法・用量群併合リバーロキサバン：1 日 1 回＋1 日 2 回（5/10/15/20mg） | | Wald |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 患者層 | パラメータ | K/N（%） | K/N（%） | HR（95% CI） | K/N（%） | HR（95% CI） | K/N（%） | HR（95% CI） | p-value |
| 患者層併合 | Primary | 83/1160（7.2） | 75/1166（6.4） | 0.90（0.66,1.22） | 66/1165（5.7） | 0.79（0.57,1.09） | 141/2331（6.0） | 0.84（0.64,1.1） | 0.213 |
| | Dth/MI/St | 66/1160（5.7） | 54/1166（4.6） | 0.81（0.56,1.16） | 47/1165（4.0） | 0.70（0.48,1.02） | 101/2331（4.3） | 0.76（0.55,1.03） | 0.077 |
| | Death | 18/1160（1.6） | 16/1166（1.4） | 0.89（0.45,1.75） | 17/1165（1.5） | 0.94（0.49,1.83） | 33/2331（1.4） | 0.92（0.52,1.63） | 0.766 |
| | MI | 47/1160（4.1） | 44/1166（3.8） | 0.93（0.61,1.4） | 35/1165（3.0） | 0.74（0.48,1.14） | 79/2331（3.4） | 0.83（0.58,1.19） | 0.319 |
| | Stroke | 7/1160（0.6） | 3/1166（0.3） | 0.43（0.11,1.65） | 3/1165（0.3） | 0.43（0.11,1.65） | 6/2331（0.3） | 0.43（0.14,1.27） | 0.126 |
| | SRI Rev | 18/1160（1.6） | 23/1166（2.0） | 1.28（0.69,2.37） | 23/1165（2.0） | 1.28（0.69,2.37） | 46/2331（2.0） | 1.28（0.74,2.21） | 0.375 |
| | CV-D/MI/St | 63/1160（5.4） | 54/1166（4.6） | 0.85（0.59,1.22） | 46/1165（3.9） | 0.72（0.49,1.05） | 100/2331（4.3） | 0.78（0.57,1.07） | 0.130 |
| 患者層 1 | Primary | 34/253（13.4） | 19/254（7.5） | 0.54（0.31,0.95） | 21/254（8.3） | 0.60（0.35,1.03） | 40/508（7.9） | 0.57（0.36,0.9） | 0.016 |
| | Dth/MI/St | 29/253（11.5） | 17/254（6.7） | 0.57（0.32,1.04） | 18/254（7.1） | 0.60（0.33,1.08） | 35/508（6.9） | 0.59（0.36,0.96） | 0.034 |
| | Death | 7/253（2.8） | 7/254（2.8） | 1.01（0.35,2.87） | 9/254（3.5） | 1.29（0.48,3.47） | 16/508（3.1） | 1.15（0.47,2.79） | 0.760 |
| | MI | 22/253（8.7） | 12/254（4.7） | 0.53（0.26,1.08） | 11/254（4.3） | 0.48（0.23,1） | 23/508（4.5） | 0.51（0.28,0.91） | 0.024 |
| | Stroke | 3/253（1.2） | 2/254（0.8） | 0.67（0.11,3.99） | 2/254（0.8） | 0.66（0.11,3.94） | 4/508（0.8） | 0.66（0.15,2.96） | 0.590 |
| | SRI Rev | 5/253（2.0） | 3/254（1.2） | 0.60（0.14,2.49） | 6/254（2.4） | 1.19（0.36,3.89） | 9/508（1.8） | 0.89（0.3,2.66） | 0.838 |
| | CV-D/MI/St | 29/253（11.5） | 17/254（6.7） | 0.57（0.32,1.04） | 18/254（7.1） | 0.60（0.33,1.08） | 35/508（6.9） | 0.59（0.36,0.96） | 0.034 |
| 患者層 2 | Primary | 49/907（5.4） | 56/912（6.1） | 1.14（0.78,1.68） | 45/911（4.9） | 0.92（0.61,1.38） | 101/1823（5.5） | 1.03（0.73,1.45） | 0.853 |
| | Dth/MI/St | 37/907（4.1） | 37/912（4.1） | 1.00（0.63,1.57） | 29/911（3.2） | 0.78（0.48,1.27） | 66/1823（3.6） | 0.89（0.59,1.33） | 0.568 |
| | Death | 11/907（1.2） | 9/912（1.0） | 0.82（0.34,1.97） | 8/911（0.9） | 0.72（0.29,1.79） | 17/1823（0.9） | 0.77（0.36,1.64） | 0.498 |
| | MI | 25/907（2.8） | 32/912（3.5） | 1.27（0.76,2.15） | 24/911（2.6） | 0.96（0.55,1.68） | 56/1823（3.1） | 1.12（0.7,1.79） | 0.640 |
| | Stroke | 4/907（0.4） | 1/912（0.1） | 0.25（0.03,2.22） | 1/911（0.1） | 0.25（0.03,2.25） | 2/1823（0.1） | 0.25（0.05,1.37） | 0.109 |
| | SRI Rev | 13/907（1.4） | 20/912（2.2） | 1.54（0.77,3.1） | 17/911（1.9） | 1.32（0.64,2.71） | 37/1823（2.0） | 1.43（0.76,2.69） | 0.268 |
| | CV-D/MI/St | 34/907（3.7） | 37/912（4.1） | 1.08（0.68,1.73） | 28/911（3.1） | 0.82（0.5,1.36） | 65/1823（3.6） | 0.95（0.63,1.44） | 0.818 |

Primary：全死亡、心筋梗塞、脳卒中又は血行再建術が必要な重度の再発性心筋虚血の複合エンドポイント
Dth/MI/St：全死亡、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント、SRI Rev：血行再建術が必要な重度の再発性心筋虚血、CV-D/MI/St：心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント
患者層 1：ASA 単独投与、患者層 2；ASA＋チエノピリジン系抗血小板薬併用
K/N：イベントが発現した被験者数/at risk の被験者数、HR（95%CI）：プラセボ群と比較したハザード比（95%CI）
p 値：Wald 検定によるハザード比推定の p 値（両側）
各患者層について、投与方法（プラセボ／1 日 1 回投与／1 日 2 回投与）を分類変数として、Cox 回帰モデルに加えて解析した。患者層併合については、患者層を層別変数に加えて、同様の解析を行った。用法・用量群併合リバーロキサバンに対しては、投与方法を投与群（用法・用量群併合リバーロキサバン群とプラセボ群）に置き換えた別の Cox 回帰モデルにより解析した。
1 例に 2 件以上のイベントが発現した場合、最初に発現したイベントのみをカウントする。
イベントが発現しなかった被験者では、最終コンタクト日又は死亡日のいずれか早い日を打ち切り日として用いた。
Source: A51733/Table 14

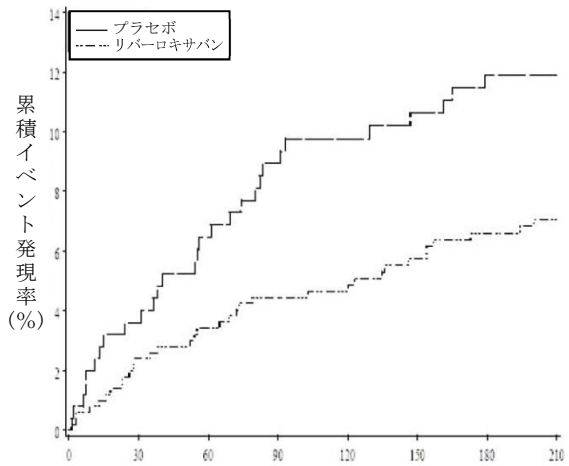
**図 2.7.6.2-2 全死亡、心筋梗塞、脳卒中又は血行再建術が必要な重度の再発性心筋虚血の複合エンドポイント（CEC 判定）の無作為割付けから初回発現までの時間に対する Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）**




ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）、P：プラセボ、Riv：リバーロキサバン
縦軸範囲は患者層で異なっている。
Source: A51733/Figure 6

**図 2.7.6.2-3 全死亡、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント（CEC 判定）の無作為割付けから初回発現までの時間に対する Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）**

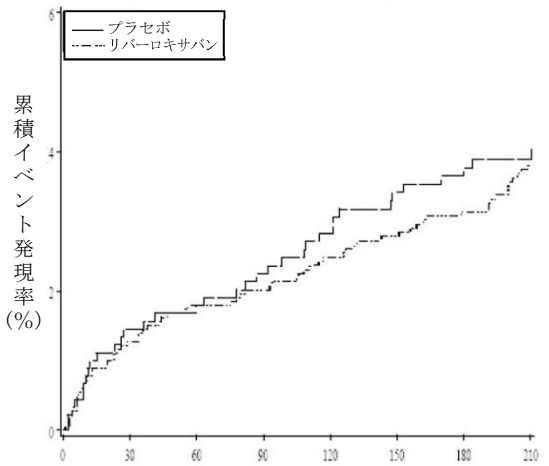
患者層 1（ASA）




At risk の被験者数

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P | 253 | 239 | 228 | 220 | 216 | 211 | 206 | 173 |
| Riv | 508 | 484 | 473 | 460 | 448 | 436 | 428 | 348 |

患者層 2（ASA＋チエノピリジン）




At risk の被験者数

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P | 907 | 879 | 866 | 853 | 835 | 824 | 814 | 634 |
| Riv | 1823 | 1762 | 1720 | 1700 | 1671 | 1648 | 1624 | 1295 |

ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）、P：プラセボ、Riv：リバーロキサバン
縦軸範囲は患者層で異なっている。
Source: A51733/Figure 7

## 用量相関

有効性主要評価項目及び重要な有効性副次評価項目について、患者層併合における 1 日用量別のリバーロキサバン群とプラセボ群の比較を表 2.7.6.2-8 に示す。有効性主要評価項目において、リバーロキサバンの 1 日用量 5mg、10mg、15mg 及び 20mg 群とプラセボ群を比較したハザード比は、それぞれ 0.85、0.75、1.28 及び 0.78 であった。また、重要な有効性副次評価項目でのハザード比は、それぞれ 0.77、0.69、1.38 及び 0.59 であった。

患者層併合では、有効性主要評価項目及び重要な有効性副次評価項目で同様な用量反応が認められた（表 2.7.6.2-8 及び図 2.7.6.2-4）。しかし、患者層間での用量反応は異なっていた（表 2.7.6.2-8、図 2.7.6.2-5 及び図 2.7.6.2-6）。

患者層 1 では有効性主要評価項目及び重要な有効性副次評価項目の発現に用量相関がみられた（図 2.7.6.2-5）。患者層 1 の、有効性主要評価項目におけるリバーロキサバン 1 日用量 5mg、10mg 及び 20mg 群のプラセボ群に対するハザード比は、それぞれ 0.65、0.64 及び 0.40 であり、重要な有効性副次評価項目においては、ハザード比はそれぞれ 0.78、0.62 及び 0.37 であった（表 2.7.6.2-8 及び表 2.7.6.2-9）。重要な有効性副次評価項目における用量間の傾向に対する検定結果は有意水準両側 5%で名目上有意であった（p＝0.01）（表 2.7.6.2-9）。

これに対し、患者層 2 では有効性主要評価項目及び重要な有効性副次評価項目の結果に明らかな用量相関はみられなかった（図 2.7.6.2-6）。患者層 2 の、有効性主要評価項目におけるリバーロキサバンの 1 日用量 5mg、10mg、15mg 及び 20mg 群とプラセボ群を比較したハザード比は、それぞれ 1.07、0.82、1.43 及び 1.10 であり、重要な有効性副次評価項目におけるハザード比は、それぞれ 0.62、0.75、1.47 及び 0.80 であった（表 2.7.6.2-8 及び表 2.7.6.2-9）。重要な有効性副次評価項目における用量間の傾向に対する検定結果は有意水準両側 5%で名目上有意でなかった（p＝0.99）（表 2.7.6.2-9）。

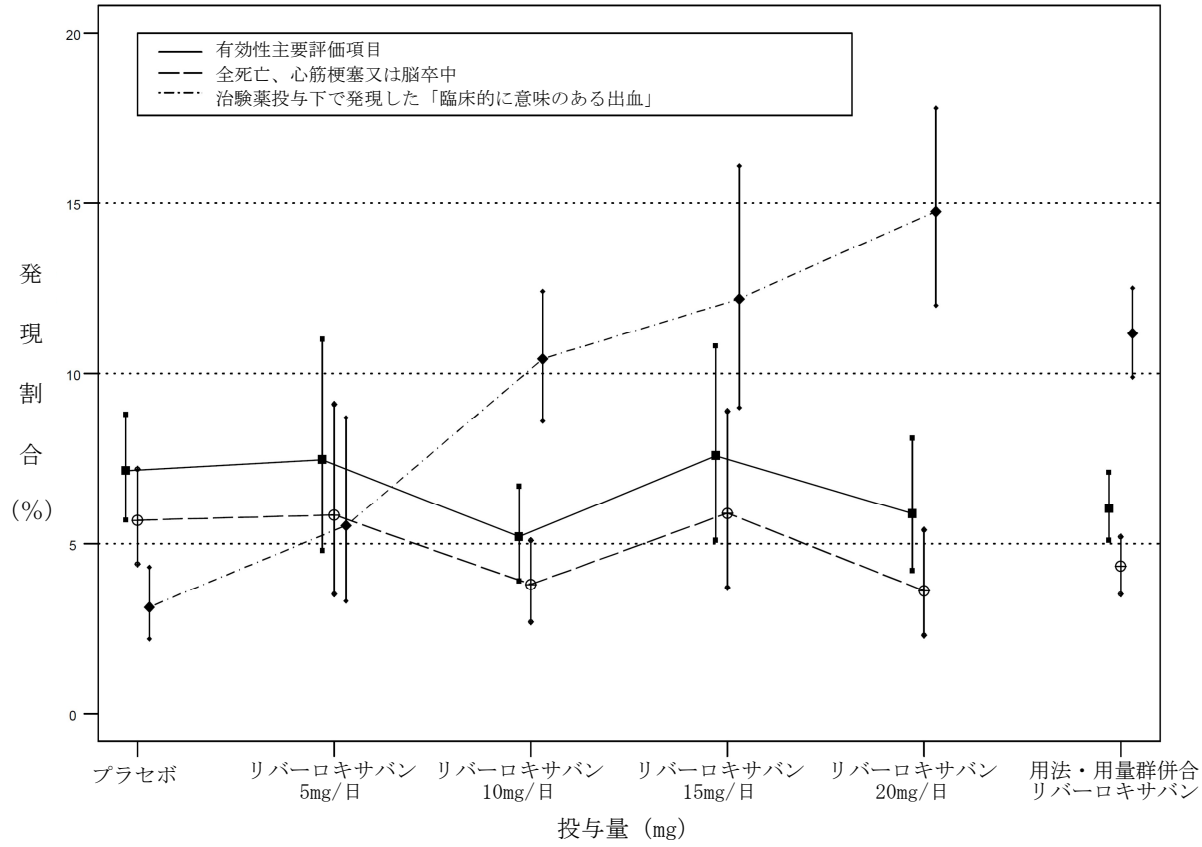
全死亡、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイントについての投与群と患者層の間には有意水準両側 5%で名目上有意な交互作用がみられた（p＝0.04）（表 2.7.6.2-9）。

**表 2.7.6.2-8 有効性主要評価項目及び重要な有効性副次評価項目（CEC 判定）の 1 日用量ごとの発現割合とハザード比（ITT 解析対象集団）**

| 患者層 | パラメータ | プラセボ K/N (%) | リバーロキサバン 5mg/日 K/N (%) | リバーロキサバン 5mg/日 HR (95%CI) | リバーロキサバン 10mg/日 K/N (%) | リバーロキサバン 10mg/日 HR (95%CI) | リバーロキサバン 15mg/日 K/N (%) | リバーロキサバン 15mg/日 HR (95%CI) | リバーロキサバン 20mg/日 K/N (%) | リバーロキサバン 20mg/日 HR (95%CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 患者層併合 | Primary | 83/1160 (7.2) | 23/308 (7.5) | 0.85 (0.53,1.36) | 55/1056 (5.2) | 0.75 (0.53,1.05) | 27/356 (7.6) | 1.28 (0.82,2) | 36/611 (5.9) | 0.78 (0.53,1.16) |
| | Dth/MI/St | 66/1160 (5.7) | 18/308 (5.8) | 0.77 (0.45,1.31) | 40/1056 (3.8) | 0.69 (0.47,1.03) | 21/356 (5.9) | 1.38 (0.83,2.3) | 22/611 (3.6) | 0.59 (0.36,0.96) |
| | Death | 18/1160 (1.6) | 11/308 (3.6) | 1.72 (0.8,3.71) | 9/1056 (0.9) | 0.58 (0.26,1.29) | 4/356 (1.1) | 1.00 (0.33,3.03) | 9/611 (1.5) | 0.89 (0.4,1.99) |
| | MI | 47/1160 (4.1) | 10/308 (3.2) | 0.61 (0.3,1.21) | 32/1056 (3.0) | 0.78 (0.5,1.22) | 19/356 (5.3) | 1.72 (0.99,3) | 18/611 (2.9) | 0.68 (0.4,1.18) |
| | Stroke | 7/1160 (0.6) | 1/308 (0.3) | 0.35 (0.04,2.92) | 4/1056 (0.4) | 0.68 (0.2,2.31) | 0/356 | 0.00 | 1/611 (0.2) | 0.25 (0.03,2.04) |
| | SRI Rev | 18/1160 (1.6) | 5/308 (1.6) | 1.04 (0.38,2.85) | 18/1056 (1.7) | 1.11 (0.58,2.13) | 7/356 (2.0) | 1.28 (0.53,3.09) | 16/611 (2.6) | 1.70 (0.86,3.33) |
| | CV-D/MI/St | 63/1160 (5.4) | 18/308 (5.8) | 0.79 (0.46,1.35) | 40/1056 (3.8) | 0.73 (0.49,1.08) | 21/356 (5.9) | 1.48 (0.88,2.47) | 21/611 (3.4) | 0.59 (0.36,0.96) |
| 患者層 1 | Primary | 34/253 (13.4) | 14/154 (9.1) | 0.65 (0.35,1.22) | 17/196 (8.7) | 0.64 (0.36,1.15) | - | - | 9/158 (5.7) | 0.40 (0.19,0.84) |
| | Dth/MI/St | 29/253 (11.5) | 14/154 (9.1) | 0.78 (0.41,1.47) | 14/196 (7.1) | 0.62 (0.33,1.18) | - | - | 7/158 (4.4) | 0.37 (0.16,0.84) |
| | Death | 7/253 (2.8) | 8/154 (5.2) | 1.89 (0.68,5.21) | 5/196 (2.6) | 0.95 (0.3,2.98) | - | - | 3/158 (1.9) | 0.68 (0.18,2.63) |
| | MI | 22/253 (8.7) | 7/154 (4.5) | 0.51 (0.22,1.2) | 11/196 (5.6) | 0.64 (0.31,1.32) | - | - | 5/158 (3.2) | 0.35 (0.13,0.92) |
| | Stroke | 3/253 (1.2) | 1/154 (0.6) | 0.54 (0.06,5.23) | 3/196 (1.5) | 1.32 (0.27,6.53) | - | - | 0/158 | 0.00 |
| | SRI Rev | 5/253 (2.0) | 0/154 | 0.00 | 6/196 (3.1) | 1.56 (0.48,5.11) | - | - | 3/158 (1.9) | 0.95 (0.23,3.97) |
| | CV-D/MI/St | 29/253 (11.5) | 14/154 (9.1) | 0.78 (0.41,1.47) | 14/196 (7.1) | 0.62 (0.33,1.18) | - | - | 7/158 (4.4) | 0.37 (0.16,0.84) |
| 患者層 2 | Primary | 49/907 (5.4) | 9/154 (5.8) | 1.07 (0.53,2.19) | 38/860 (4.4) | 0.82 (0.54,1.26) | 27/356 (7.6) | 1.43 (0.89,2.29) | 27/453 (6.0) | 1.10 (0.69,1.76) |
| | Dth/MI/St | 37/907 (4.1) | 4/154 (2.6) | 0.62 (0.22,1.73) | 26/860 (3.0) | 0.75 (0.45,1.23) | 21/356 (5.9) | 1.47 (0.86,2.51) | 15/453 (3.3) | 0.80 (0.44,1.47) |
| | Death | 11/907 (1.2) | 3/154 (1.9) | 1.56 (0.44,5.6) | 4/860 (0.5) | 0.39 (0.12,1.21) | 4/356 (1.1) | 0.95 (0.3,2.97) | 6/453 (1.3) | 1.07 (0.4,2.9) |
| | MI | 25/907 (2.8) | 3/154 (1.9) | 0.69 (0.21,2.28) | 21/860 (2.4) | 0.89 (0.5,1.6) | 19/356 (5.3) | 1.96 (1.08,3.57) | 13/453 (2.9) | 1.04 (0.53,2.03) |
| | Stroke | 4/907 (0.4) | 0/154 | 0.00 | 1/860 (0.1) | 0.27 (0.03,2.38) | 0/356 | 0.00 | 1/453 (0.2) | 0.51 (0.06,4.54) |
| | SRI Rev | 13/907 (1.4) | 5/154 (3.2) | 2.27 (0.81,6.38) | 12/860 (1.4) | 0.98 (0.45,2.16) | 7/356 (2.0) | 1.38 (0.55,3.47) | 13/453 (2.9) | 2.02 (0.94,4.37) |
| | CV-D/MI/St | 34/907 (3.7) | 4/154 (2.6) | 0.67 (0.24,1.89) | 26/860 (3.0) | 0.81 (0.49,1.35) | 21/356 (5.9) | 1.60 (0.93,2.76) | 14/453 (3.1) | 0.82 (0.44,1.52) |

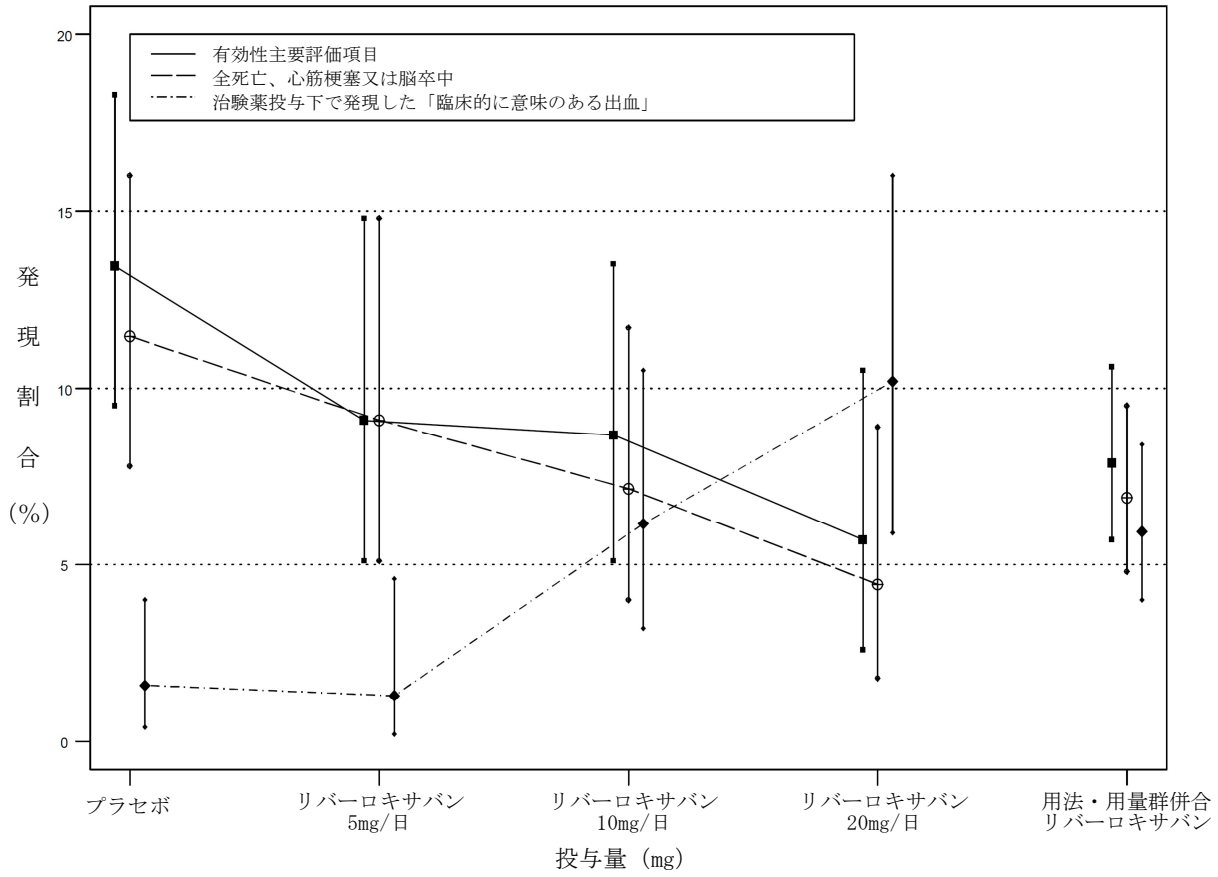
Primary：全死亡、心筋梗塞、脳卒中又は血行再建術が必要な重度の再発性心筋虚血の複合エンドポイント
Dth/MI/St：全死亡、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント、SRI Rev：血行再建術が必要な重度の再発性心筋虚血、CV-D/MI/St：心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント
患者層 1：ASA 単独投与、患者層 2：ASA＋チエノピリジン系抗血小板薬併用
K/N：イベントが発現した被験者数/at risk の被験者数、HR (95%CI) ：プラセボ群と比較したハザード比 (95%CI)
各患者層について、1 日用量 (0/5/10/15/20mg) を分類変数として、Cox 回帰モデルに加えて解析した。患者層併合については、患者層を層別変数に加えて、同様の解析を行った。
1 例に 2 件以上のイベントが発現した場合、最初に発現したイベントのみをカウントする。
イベントが発現しなかった被験者では、最終コンタクト日又は死亡日のいずれか早い日を打ち切り日として用いた。
Source: A51733/Table 15

**図 2.7.6.2-4 イベント発現割合と 95%CI（患者層併合）**



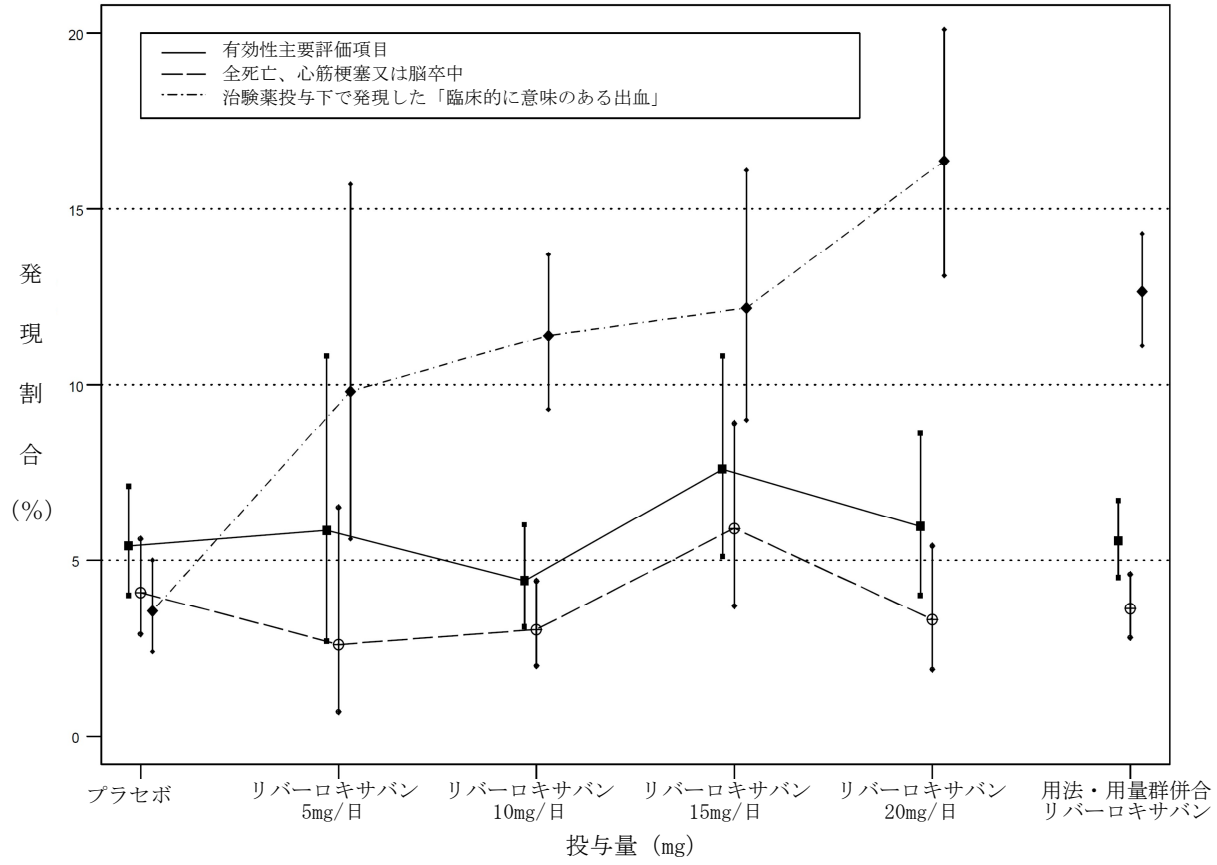

イベント発現割合：イベントが発現した被験者数/被験者数
Source: A51733/Figure 8

**図 2.7.6.2-5 イベント発現割合と 95%CI（患者層 1：ASA）**




イベント発現割合：イベントが発現した被験者数/被験者数
Source: A51733/Figure 9

図 2.7.6.2-6 イベント発現割合と 95%CI（患者層 2：ASA＋チエノピリジン）




イベント発現割合：イベントが発現した被験者数/被験者数
Source: A51733/Figure 10

表 2.7.6.2-9 患者層別の全死亡／心筋梗塞／脳卒中の発現の用量反応（ITT 解析対象集団）

| 患者層 | ハザード比（95%CI） リバーロキサバン群対プラセボ群 | | | | 用量間の傾向（SE） | p 値 | RRR/mg | 傾向の交互作用 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 5mg/日 | 10mg/日 | 15mg/日 | 20mg/日 | | | | |
| 患者層 1 | 0.78 (0.41, 1.47) | 0.62 (0.33, 1.18) | — | 0.37 (0.16, 0.84) | −0.049 (0.019) | 0.01 | 4.8% | 0.04 |
| 患者層 2 | 0.62 (0.22, 1.73) | 0.75 (0.45, 1.23) | 1.47 (0.86, 2.51) | 0.80 (0.44, 1.47) | −0.0002 (0.014) | 0.99 | 0.02% | |

患者層 1：ASA 単独投与、患者層 2：ASA＋チエノピリジン系抗血小板薬併用
ハザード比（95%CI）：Cox モデルにより、患者層 1 では 1 日用量（0/5/10/20mg）を分類変数として、患者層 2 では 1 日用量（0/5/10/15/20mg）を分類変数として算出した。
用量間の傾向（SE）：それぞれの患者層で、実際の投与量を連続変数として Cox モデルにより勾配と標準誤差（SE）を算出した。
RRR/mg：投与量 1mg 増加あたりの相対リスク減少率
傾向の交互作用：患者層間の傾向の差の p 値
イベントが発現しなかった被験者では、最終コンタクト日又は死亡日のいずれか早い日を打ち切り日として用いた。
Source: A51733/Table 16

後述するように、出血事象はリバーロキサバンの 15mg/日群及び 20mg/日群で多く発生した。本試験の主な目的は、第Ⅲ相試験の投与量を選択することである。15mg/日群及び 20mg/日群で、特に患者層 2 で、出血事象の発現割合が高く、第Ⅲ相試験での検討用量として妥当ではないと考えられた。したがって、リバーロキサバンの有効性をより詳細に推定するために、いくつかの解析ではこの 2 投与群を除外した。

リバーロキサバンの 15mg/日群及び 20mg/日群を除外して解析した結果、有効性主要評価項目及び重要な有効性副次評価項目において、リバーロキサバン群はプラセボ群に比べ相対リスク減少率（RRR）はそれぞれ 23%、29%であり（A51733/Attachment 3.1.4）、15mg/日群及び 20mg/日群を含めた場合（それぞれ 16%、24%）より、良い結果であった（表 2.7.6.2-7）。

**投与方法－1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与**

1 日 2 回投与は 1 日 1 回投与に比べて、全体的に良い結果を示した。患者層併合において、用法・用量群併合リバーロキサバン群の有効性主要評価項目について 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与を比較したハザード比は 1.14（95%CI：0.82～1.58）であった。患者層 1 では 1 日 1 回投与は 1 日 2 回投与に比べてわずかに良い結果であった〔ハザード比 0.91（95%CI：0.49～1.7）〕が、患者層 2 では 1 日 1 回投与は 1 日 2 回投与より良くない結果であった〔ハザード比 1.24（95% CI：0.84～1.84）〕（A51733/Attachment 3.1.5）。同様の結果が各リバーロキサバン投与群とプラセボ群（表 2.7.6.2-10）及び各投与量におけるプラセボ群（A51733/Attachment 3.1.6）との比較でもみられた。

前述のとおり、リバーロキサバンの 15mg/日群及び 20mg/日群は、その出血プロファイルから第Ⅲ相試験に含めることは考慮されなかったことから、第Ⅲ相試験における用量選択は 5mg/日及び 10mg/日に重点が置かれた。重要な有効性副次評価項目において、5mg/日群と 10mg/日群（1 日 1 回 5mg、10mg 投与又は 1 日 2 回 2.5mg、5mg 投与）の効果の比較では、1 日 2 回投与のほうが RRR は大きかった（表 2.7.6.2-10）。患者層併合での 2.5mg 及び 5mg 1 日 2 回投与では重要な有効性副次評価項目の RRR は、それぞれ 46%及び 37%であったが、5mg 及び 10mg 1 日 1 回投与ではそれぞれ 8%及び 24%の減少率であった。患者層 1 及び患者層 2 でも同様であった。特に患者層 2 では 2.5mg 及び 5mg 1 日 2 回投与では RRR は、それぞれ 71%及び 37%であり、5mg 及び 10mg 1 日 1 回投与ではそれぞれ 2%及び 14%であった。

重要な有効性副次評価項目において、各投与量の 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与のハザード比を表 2.7.6.2-11 に示す。患者層併合でのハザード比は 1.15（95%CI：0.78～1.70）であり、1 日 2 回投与のほうが良い結果であった。患者層 1 では 1 日 1 回投与群のほうが 1 日 2 回投与群よりわずかに良かった〔ハザード比 0.95（95%CI：0.49～1.85）〕が、患者層 2 では反対に 1 日 2 回投与のほうが良かった〔ハザード比 1.27（95%CI：0.78～2.07）〕。

発現イベントが少なかったため、各投与量及び患者層ごとの 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の比較における、95%CI が広くなった。

**表 2.7.6.2-10 有効性主要評価項目及び重要な有効性副次評価項目（CEC 判定）の投与量群ごとの発現割合とハザード比（ITT 解析対象集団）**

| 患者層 | パラメータ | 1 日投与量 (mg) | プラセボ K/N (%) | リバーロキサバン：1 日 1 回投与 K/N (%) | リバーロキサバン：1 日 1 回投与 HR (95% CI) | リバーロキサバン：1 日 2 回投与 K/N (%) | リバーロキサバン：1 日 2 回投与 HR (95% CI) | 用法群併合リバーロキサバン：(1 日 1 回＋1 日 2 回) K/N (%) | 用法群併合リバーロキサバン：(1 日 1 回＋1 日 2 回) HR (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 患者層併合 | Primary | 5 | 83/1160 (7.2) | 14/155 (9.0) | 1.00 (0.56,1.78) | 9/153 (5.9) | 0.61 (0.3,1.22) | 23/308 (7.5) | 0.80 (0.49,1.29) |
| | | 10 | 83/1160 (7.2) | 29/529 (5.5) | 0.80 (0.52,1.21) | 26/527 (4.9) | 0.71 (0.46,1.11) | 55/1056 (5.2) | 0.75 (0.54,1.06) |
| | | 15 | 83/1160 (7.2) | 16/178 (9.0) | 1.67 (0.95,2.94) | 11/178 (6.2) | 1.20 (0.62,2.31) | 27/356 (7.6) | 1.44 (0.9,2.31) |
| | | 20 | 83/1160 (7.2) | 16/304 (5.3) | 0.70 (0.41,1.19) | 20/307 (6.5) | 0.86 (0.53,1.41) | 36/611 (5.9) | 0.78 (0.53,1.15) |
| | Dth/MI/St | 5 | 66/1160 (5.7) | 11/155 (7.1) | 0.92 (0.48,1.76) | 7/153 (4.6) | 0.54 (0.25,1.2) | 18/308 (5.8) | 0.72 (0.42,1.24) |
| | | 10 | 66/1160 (5.7) | 22/529 (4.2) | 0.76 (0.47,1.24) | 18/527 (3.4) | 0.63 (0.37,1.05) | 40/1056 (3.8) | 0.69 (0.47,1.03) |
| | | 15 | 66/1160 (5.7) | 12/178 (6.7) | 1.65 (0.86,3.17) | 9/178 (5.1) | 1.30 (0.63,2.7) | 21/356 (5.9) | 1.48 (0.87,2.54) |
| | | 20 | 66/1160 (5.7) | 9/304 (3.0) | 0.48 (0.24,0.97) | 13/307 (4.2) | 0.69 (0.38,1.26) | 22/611 (3.6) | 0.59 (0.36,0.95) |
| 患者層 1 | Primary | 5 | 34/253 (13.4) | 8/77 (10.4) | 0.77 (0.35,1.66) | 6/77 (7.8) | 0.55 (0.23,1.3) | 14/154 (9.1) | 0.65 (0.35,1.22) |
| | | 10 | 34/253 (13.4) | 8/99 (8.1) | 0.60 (0.28,1.29) | 9/97 (9.3) | 0.69 (0.33,1.43) | 17/196 (8.7) | 0.64 (0.36,1.15) |
| | | 20 | 34/253 (13.4) | 3/78 (3.8) | 0.27 (0.08,0.88) | 6/80 (7.5) | 0.54 (0.22,1.27) | 9/158 (5.7) | 0.40 (0.19,0.84) |
| | Dth/MI/St | 5 | 29/253 (11.5) | 8/77 (10.4) | 0.91 (0.42,1.99) | 6/77 (7.8) | 0.65 (0.27,1.56) | 14/154 (9.1) | 0.78 (0.41,1.47) |
| | | 10 | 29/253 (11.5) | 7/99 (7.1) | 0.61 (0.27,1.4) | 7/97 (7.2) | 0.63 (0.27,1.43) | 14/196 (7.1) | 0.62 (0.33,1.17) |
| | | 20 | 29/253 (11.5) | 2/78 (2.6) | 0.21 (0.05,0.88) | 5/80 (6.3) | 0.52 (0.2,1.35) | 7/158 (4.4) | 0.37 (0.16,0.84) |
| 患者層 2 | Primary | 5 | 49/907 (5.4) | 6/78 (7.7) | 1.48 (0.63,3.47) | 3/76 (3.9) | 0.69 (0.22,2.23) | 9/154 (5.8) | 1.08 (0.53,2.19) |
| | | 10 | 49/907 (5.4) | 21/430 (4.9) | 0.92 (0.55,1.53) | 17/430 (4.0) | 0.73 (0.42,1.28) | 38/860 (4.4) | 0.82 (0.54,1.26) |
| | | 15 | 49/907 (5.4) | 16/178 (9.0) | 1.67 (0.95,2.94) | 11/178 (6.2) | 1.20 (0.62,2.31) | 27/356 (7.6) | 1.44 (0.9,2.31) |
| | | 20 | 49/907 (5.4) | 13/226 (5.8) | 1.06 (0.57,1.95) | 14/227 (6.2) | 1.13 (0.63,2.05) | 27/453 (6.0) | 1.10 (0.68,1.75) |
| | Dth/MI/St | 5 | 37/907 (4.1) | 3/78 (3.8) | 0.98 (0.3,3.18) | 1/76 (1.3) | 0.29 (0.04,2.09) | 4/154 (2.6) | 0.61 (0.22,1.71) |
| | | 10 | 37/907 (4.1) | 15/430 (3.5) | 0.86 (0.47,1.57) | 11/430 (2.6) | 0.63 (0.32,1.23) | 26/860 (3.0) | 0.75 (0.45,1.23) |
| | | 15 | 37/907 (4.1) | 12/178 (6.7) | 1.65 (0.86,3.17) | 9/178 (5.1) | 1.30 (0.63,2.7) | 21/356 (5.9) | 1.48 (0.87,2.54) |
| | | 20 | 37/907 (4.1) | 7/226 (3.1) | 0.75 (0.33,1.68) | 8/227 (3.5) | 0.85 (0.39,1.82) | 15/453 (3.3) | 0.80 (0.44,1.45) |

Primary：全死亡、心筋梗塞、脳卒中又は血行再建術が必要な重度の再発性心筋虚血の複合エンドポイント、Dth/MI/St：全死亡、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント
患者層 1：ASA 単独投与、患者層 2：ASA＋チエノピリジン系抗血小板薬併用
K/N：イベントが発現した被験者数/at risk の被験者数、HR (95%CI) ：プラセボ群併合と比較したハザード比 (95%CI)
1 例に 2 件以上のイベントが発現した場合、最初に発現したイベントのみをカウントする。
イベントが発現しなかった被験者では、最終コンタクト日又は死亡日のいずれか早い日を打ち切り日として用いた。
各投与量について、患者層ごとにプラセボ群とリバーロキサバンの 1 日 1 回投与又は 1 日 2 回投与の比較を Cox 回帰モデルを用いて解析を行い、更に、患者層併合（患者層 1 と患者層 2）については、患者層を層別変数として加えて、同様に解析を行った。投与方法を併合したリバーロキサバン群に関して、投与方法を投与群（用法群併合リバーロキサバン群とプラセボ群）に置き換えた別の Cox モデルにより、投与量ごとに解析した。
Source: A51733/Table 17

**表 2.7.6.2-11 1日1回投与と1日2回投与の重要な有効性副次評価項目のハザード比（ITT解析対象集団）**

| | ハザード比（95%CI）―1日1回投与対1日2回投与― | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | リバーロキサバン | | | | |
| | 合計 | 5mg/日 | 10mg/日 | 15mg/日 | 20mg/日 |
| 患者層併合 | 1.15（0.78～1.7） | 1.69（0.65～4.36） | 1.22（0.65～2.27） | 1.27（0.53～3.01） | 0.70（0.3～1.63） |
| 患者層1 | 0.95（0.49～1.85） | 1.41（0.49～4.05） | 0.98（0.34～2.8） | - | 0.40（0.08～2.06） |
| 患者層2 | 1.27（0.78～2.07） | 3.42（0.35～33.1） | 1.37（0.63～2.98） | 1.27（0.53～3.01） | 0.89（0.32～2.45） |

患者層1：ASA単独投与、患者層2：ASA＋チエノピリジン系抗血小板薬併用
各投与量群の値は、Coxモデルを使用し、各投与群に割付けられた全被験者を用いて算出した。患者層併合の値の算出にはチエノピリジン系抗血小板薬併用による層別モデルを用いた。
Source: A51733/Table 18

### 2.7.6.2.2.2.4 他の有効性副次評価

#### 2.7.6.2.2.2.4.1 総合有用性評価（ネット・クリニカル・ベネフィット）

第Ⅲ相試験でのリバーロキサバン投与量の選定に際し、有効性と安全性のバランスを考慮して最適な投与量を選定することが必要である。出血については後出の安全性の項で詳細を記述するが、ベネフィットとリスクの総合バランス（総合有用性評価）を以下に述べる。事前に規定した総合有用性評価である、全死亡、心筋梗塞、脳卒中、血行再建術が必要な重度の再発性心筋虚血、TIMI 出血分類の「大出血」又は「小出血」の複合エンドポイント、及び事前に規定していなかった（事後解析）全死亡、心筋梗塞、脳卒中又は TIMI 出血分類の「大出血」の複合エンドポイントの結果を表 2.7.6.2-12 に示す。全死亡、心筋梗塞、脳卒中又は TIMI 出血分類の「大出血」の複合エンドポイントは探索的評価項目であり、第Ⅲ相試験では総合有用性評価の指標として計画されている。

患者層併合での1日用量ごとの解析で、リバーロキサバン群の総合有用性評価は低用量の2群が好ましく、高用量の2群は出血事象が増加したため、有効性と安全性の好ましい均衡を示さなかった。リバーロキサバンの1日用量5mg、10mg、15mg及び20mg群のプラセボ群に対する総合有用性評価のハザード比（95%CI）は、それぞれ0.80（0.5～1.28）、0.92（0.67～1.26）、1.74（1.13～2.67）、1.00（0.7～1.43）であった。被験者数及び発現イベントが少なかったことにより、5mg/日群及び15mg/日群の95%CIの幅は広くなった。

リバーロキサバンの2.5mg及び5mg 1日2回投与が最も好ましかった。患者層併合の、2.5mg及び5mg 1日2回投与群における、事前に規定した総合有用性評価指標のRRRはそれぞれ35%〔ハザード比 0.65（95%CI：0.33～1.26）〕、14%〔ハザード比 0.86（95%CI：0.57～1.28）〕であった。一方、5mg及び10mg 1日1回投与群ではRRRはそれぞれ4%〔ハザード比0.96（95%CI：0.54～1.71）〕及び2%〔ハザード比0.98（95%CI：0.67～1.44）〕であった。

2.5mg及び5mg 1日2回投与群を合わせた、総合有用性評価の発現割合は6.3%（43/680例）であり、プラセボ群では7.6%（88/1,160例）であった〔ハザード比 0.8（95%CI：0.55～1.15）〕（A51733/Attachment 3.3.1）。

用法・用量群併合リバーロキサバン群及びプラセボ群における、事前に規定した総合有用性評価に関するKaplan-Meier曲線をA51733のAttachment 3.3.2に、患者層ごとの曲線をA51733のAttachment 3.3.3に示す。用法・用量群併合リバーロキサバン群とプラセボ群間に総合有用性評価指標の累積リスクに差はみられなかった（A51733/Attachment 3.3.2）。患者層1ではリバーロキサバン群はプラセボ群と比較して総合有用性評価指標の累積リスクは低かった。この差

は投与期間中持続しており、有用性はリバーロキサバン投与開始後の早期より認められ、長期間持続することが明らかになった。患者層 2 ではリバーロキサバン群はプラセボ群と比較して総合有用性評価指標の累積リスクは高く、この差は投与期間中持続した（A51733/Attachment 3.3.3）。しかし、低用量群、特に 2.5mg 及び 5mg 1 日 2 回投与群では、患者層 1 及び患者層 2 ともリバーロキサバン群の総合有用性評価は好ましい方向を示した（表 2.7.6.2-12）。

同様の傾向が全死亡、心筋梗塞、脳卒中又は TIMI 出血分類の「大出血」の複合エンドポイントでも認められた（表 2.7.6.2-12 及び A51733/Attachment 3.3.4～3.3.6）。

リバーロキサバンの投与法の比較（5mg 及び 10mg 1 日 1 回投与と 2.5mg 及び 5mg 1 日 2 回投与の比較）では、1 日 2 回投与のほうが、全死亡、心筋梗塞、脳卒中又は TIMI 出血分類の「大出血」の複合エンドポイントの RRR が大きかった。この効果は特に患者層 2 で顕著であり、全死亡、心筋梗塞、脳卒中又は TIMI 出血分類の「大出血」の複合エンドポイントのハザード比（95%CI）は 2.5mg 及び 5mg 1 日 2 回投与群で、それぞれ 0.55（0.13～2.29）及び 0.87（0.49～1.56）であり、5mg 及び 10mg 1 日 1 回投与群では、それぞれ 0.92（0.28～2.99）及び 1.15（0.68～1.96）であった（表 2.7.6.2-12）。

## 表 2.7.6.2-12 総合有用性評価指標（CEC 判定）の投与量ごとの発現割合とハザード比（ITT 解析対象集団）

| 患者層 | パラメータ | 1 日投与量 (mg) | プラセボ K/N (%) | リバーロキサバン 1 日 1 回投与 K/N (%) | リバーロキサバン 1 日 1 回投与 HR (95% CI) | リバーロキサバン 1 日 2 回投与 K/N (%) | リバーロキサバン 1 日 2 回投与 HR (95% CI) | 用法群併合リバーロキサバン（1 日 1 回＋1 日 2 回） K/N (%) | 用法群併合リバーロキサバン（1 日 1 回＋1 日 2 回） HR (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 患者層併合 | Net Benefit | 5 | 88/1160 (7.6) | 14/155 (9.0) | 0.96 (0.54,1.71) | 10/153 (6.5) | 0.65 (0.33,1.26) | 24/308 (7.8) | 0.80 (0.5,1.28) |
| | | 10 | 88/1160 (7.6) | 38/529 (7.2) | 0.98 (0.67,1.44) | 33/527 (6.3) | 0.86 (0.57,1.28) | 71/1056 (6.7) | 0.92 (0.67,1.26) |
| | | 15 | 88/1160 (7.6) | 20/178 (11.2) | 1.95 (1.17,3.27) | 15/178 (8.4) | 1.52 (0.85,2.69) | 35/356 (9.8) | 1.74 (1.13,2.67) |
| | | 20 | 88/1160 (7.6) | 23/304 (7.6) | 0.96 (0.61,1.52) | 25/307 (8.1) | 1.04 (0.67,1.62) | 48/611 (7.9) | 1.00 (0.7,1.43) |
| | Dth/MI/St/T1 | 5 | 68/1160 (5.9) | 11/155 (7.1) | 0.91 (0.48,1.75) | 8/153 (5.2) | 0.62 (0.29,1.3) | 19/308 (6.2) | 0.76 (0.45,1.29) |
| | | 10 | 68/1160 (5.9) | 29/529 (5.5) | 0.98 (0.63,1.51) | 24/527 (4.6) | 0.81 (0.51,1.29) | 53/1056 (5.0) | 0.89 (0.62,1.28) |
| | | 15 | 68/1160 (5.9) | 14/178 (7.9) | 1.84 (1,3.39) | 12/178 (6.7) | 1.65 (0.87,3.16) | 26/356 (7.3) | 1.75 (1.06,2.87) |
| | | 20 | 68/1160 (5.9) | 13/304 (4.3) | 0.69 (0.38,1.25) | 17/307 (5.5) | 0.90 (0.53,1.53) | 30/611 (4.9) | 0.79 (0.52,1.22) |
| 患者層 1 | Net Benefit | 5 | 35/253 (13.8) | 8/77 (10.4) | 0.74 (0.35,1.61) | 6/77 (7.8) | 0.53 (0.22,1.26) | 14/154 (9.1) | 0.63 (0.34,1.18) |
| | | 10 | 35/253 (13.8) | 9/99 (9.1) | 0.66 (0.31,1.36) | 10/97 (10.3) | 0.75 (0.37,1.51) | 19/196 (9.7) | 0.70 (0.4,1.22) |
| | | 20 | 35/253 (13.8) | 3/78 (3.8) | 0.26 (0.08,0.85) | 6/80 (7.5) | 0.52 (0.22,1.25) | 9/158 (5.7) | 0.39 (0.19,0.82) |
| | Dth/MI/St/T1 | 5 | 29/253 (11.5) | 8/77 (10.4) | 0.91 (0.42,1.99) | 6/77 (7.8) | 0.65 (0.27,1.56) | 14/154 (9.1) | 0.78 (0.41,1.47) |
| | | 10 | 29/253 (11.5) | 8/99 (8.1) | 0.71 (0.32,1.54) | 8/97 (8.2) | 0.72 (0.33,1.58) | 16/196 (8.2) | 0.71 (0.39,1.31) |
| | | 20 | 29/253 (11.5) | 2/78 (2.6) | 0.21 (0.05,0.88) | 5/80 (6.3) | 0.52 (0.2,1.35) | 7/158 (4.4) | 0.37 (0.16,0.84) |
| 患者層 2 | Net Benefit | 5 | 53/907 (5.8) | 6/78 (7.7) | 1.37 (0.59,3.18) | 4/76 (5.3) | 0.86 (0.31,2.37) | 10/154 (6.5) | 1.10 (0.56,2.17) |
| | | 10 | 53/907 (5.8) | 29/430 (6.7) | 1.18 (0.75,1.85) | 23/430 (5.3) | 0.92 (0.57,1.51) | 52/860 (6.0) | 1.05 (0.72,1.54) |
| | | 15 | 53/907 (5.8) | 20/178 (11.2) | 1.95 (1.17,3.27) | 15/178 (8.4) | 1.52 (0.85,2.69) | 35/356 (9.8) | 1.74 (1.13,2.67) |
| | | 20 | 53/907 (5.8) | 20/226 (8.8) | 1.53 (0.91,2.55) | 19/227 (8.4) | 1.44 (0.85,2.43) | 39/453 (8.6) | 1.48 (0.98,2.24) |
| | Dth/MI/St/T1 | 5 | 39/907 (4.3) | 3/78 (3.8) | 0.92 (0.28,2.99) | 2/76 (2.6) | 0.55 (0.13,2.29) | 5/154 (3.2) | 0.73 (0.29,1.85) |
| | | 10 | 39/907 (4.3) | 21/430 (4.9) | 1.15 (0.68,1.96) | 16/430 (3.7) | 0.87 (0.49,1.56) | 37/860 (4.3) | 1.01 (0.65,1.59) |
| | | 15 | 39/907 (4.3) | 14/178 (7.9) | 1.84 (1,3.39) | 12/178 (6.7) | 1.65 (0.87,3.16) | 26/356 (7.3) | 1.75 (1.06,2.87) |
| | | 20 | 39/907 (4.3) | 11/226 (4.9) | 1.13 (0.58,2.2) | 12/227 (5.3) | 1.22 (0.64,2.33) | 23/453 (5.1) | 1.17 (0.7,1.97) |

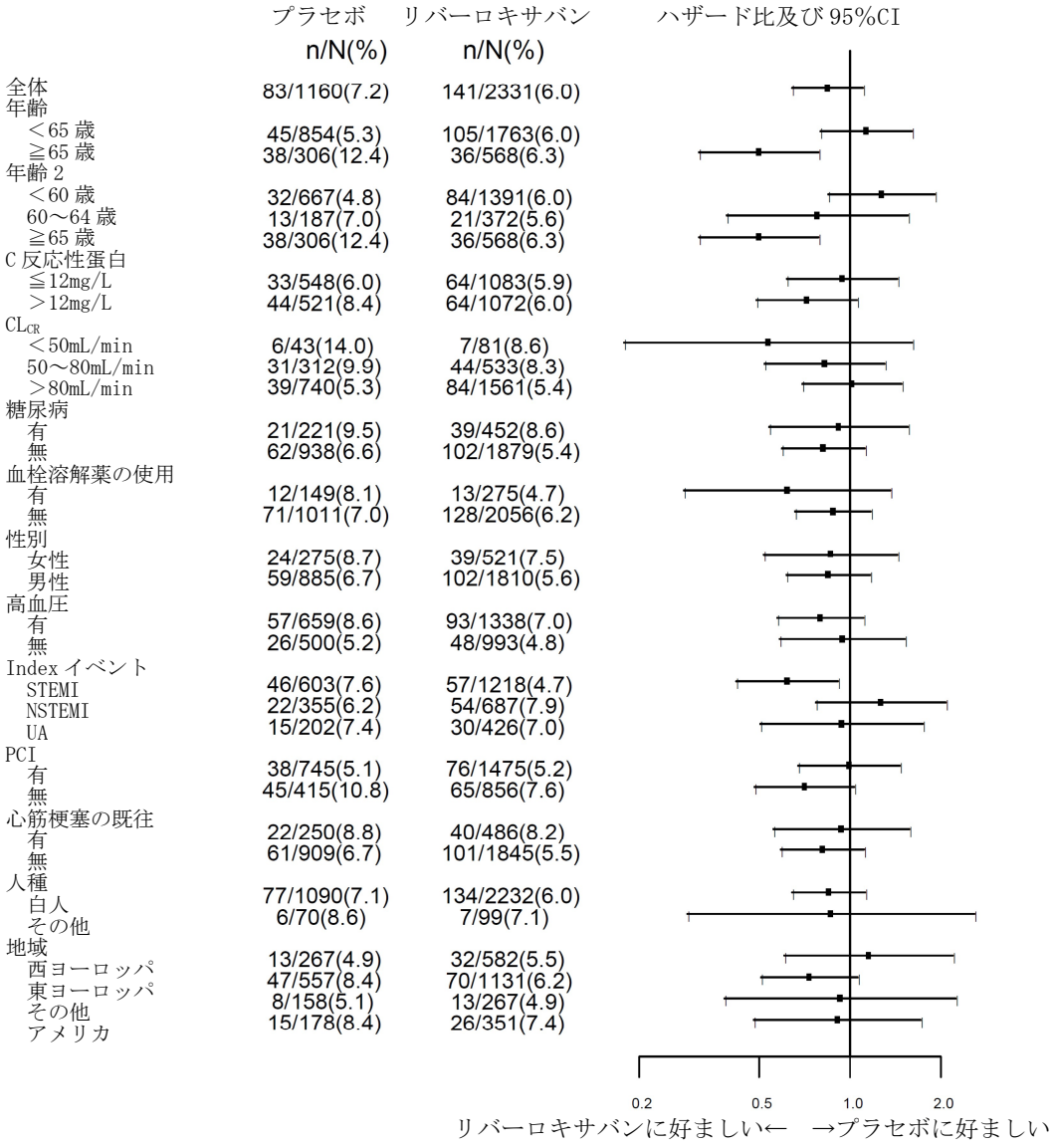
Net Benefit（総合有用性評価指標）：全死亡、心筋梗塞、脳卒中又は血行再建術が必要な重度の再発性心筋虚血、TIMI 出血分類の「大出血」又は「小出血」の複合エンドポイント；
Dth/MI/St/T1：全死亡、心筋梗塞、脳卒中又は TIMI 出血分類の「大出血」の複合エンドポイント
患者層 1：ASA 単独投与、患者層 2：ASA＋チエノピリジン系抗血小板薬併用
K/N：イベントが発現した被験者数/at risk の被験者数、HR（95%CI）：プラセボ群と比較したハザード比（95%CI）
1 例に 2 件以上のイベントが発現した場合、最初に発現したイベントのみをカウントする。
各投与量について、患者層ごとにプラセボ群とリバーロキサバンの 1 日 1 回投与又は 1 日 2 回投与の比較を Cox 回帰モデルを用いて解析を行い、更に、患者層併合（患者層 1 と患者層 2）については、患者層を層別変数として加えて、同様に解析を行った。投与方法を併合したリバーロキサバン群に関して、投与方法を投与群（用法群併合リバーロキサバン群とプラセボ群）に置き換えた別の Cox モデルにより、投与量ごとに解析した。
Source: A51733/Table 19

### 2.7.6.2.2.2.5 部分集団解析

プラセボ群と比較したリバーロキサバン群の有効性に関して、Cox 比例ハザードモデルにより、年齢、性別、人種、地域、$CL_{CR}$、Index イベントのタイプ及びその他の因子について、有効性主要評価項目（図 2.7.6.2-7）、重要な有効性副次評価項目（図 2.7.6.2-8）の部分集団解析を行った。すべての部分集団で全般的に一貫した結果が得られた。これらの結果は患者層 1 の結果が主に寄与していた（A51733/Attachment 3.5.1～3.5.4）。

それぞれの部分集団において重要な有効性副次評価項目の発現割合及びハザード比は、リバーロキサバンの 15mg/日群及び 20mg/日群を除いた場合とほぼ同様であった（A51733/Attachment 3.5.5）。

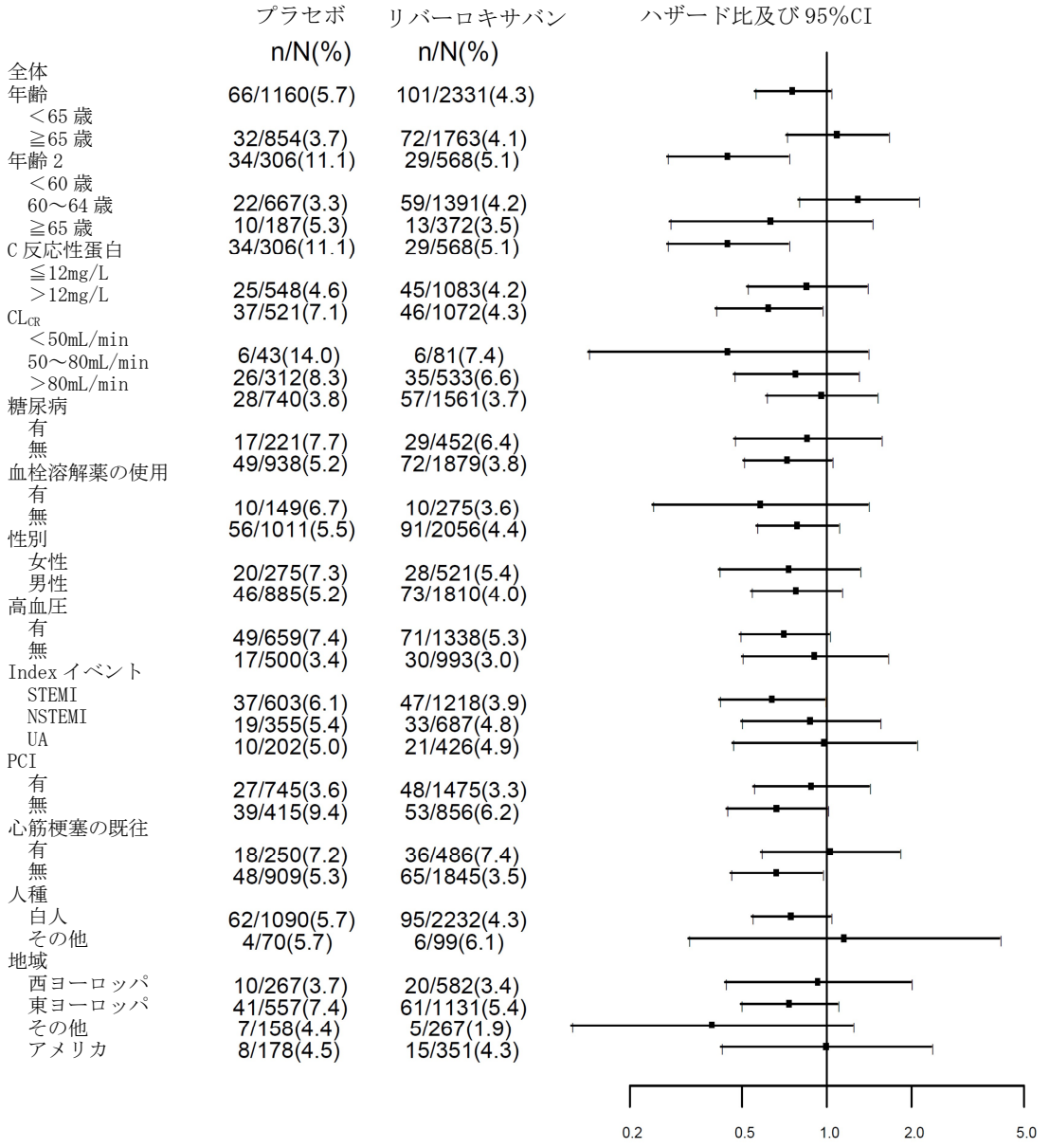
**図 2.7.6.2-7 有効性主要評価項目の部分集団解析（ITT 解析対象集団）**




STEMI：ST 上昇心筋梗塞、NSTEMI：非 ST 上昇心筋梗塞、UA：不安定狭心症、PCI：経皮的冠動脈インターベンション

Source: A51733/Figure 11

図 2.7.6.2-8 重要な有効性副次評価項目の部分集団解析（ITT 解析対象集団）




STEMI：ST 上昇心筋梗塞、NSTEMI：非 ST 上昇心筋梗塞、UA：不安定狭心症、PCI：経皮的冠動脈インターベンション

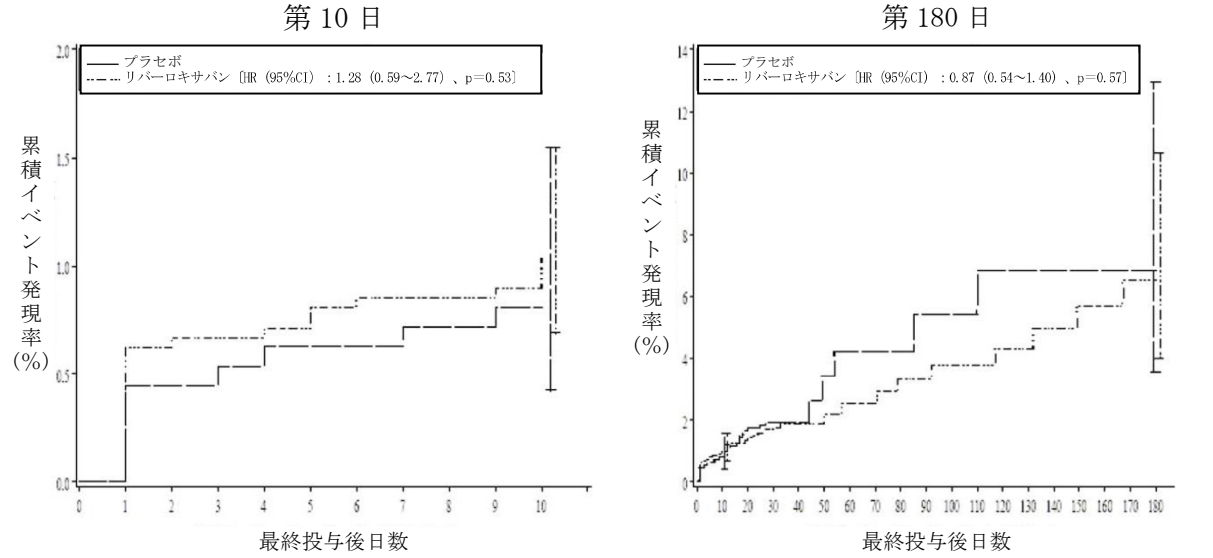
Source: A51733/Figure 12

### 2.7.6.2.2.2.6 リバウンド効果

ACS 患者では、抗血栓療法中止後の虚血性心血管イベントの発現割合が急上昇する、“リバウンド”と称される現象がある[1)]。リバーロキサバン投与中止によるリバウンドは、SAF で投与中止後少なくとも 1 日間は追跡調査された被験者において検討し、心血管イベント発現割合及び死亡率を調査した。

最終投与後に CEC によって判定された、有効性主要評価項目の発現割合について患者層を併合したものを図 2.7.6.2-9 に示す（患者層ごとについては A51733/Attachment 3.8.1～3.8.10 参照）。全体として、リバーロキサバン群及びプラセボ群とも最終投与後の有効性主要評価項目及び重要な有効性副次評価項目で同様な発現割合であった。

**図 2.7.6.2-9 有効性主要評価項目（CEC 判定）の治験薬最終投与から初回発現までの時間に対する Kaplan-Meier 曲線（リバウンド解析対象集団）**




at risk の被験者数

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P | 1121 | 1121 | 1109 | 1107 | 1104 | 1099 | 1098 | 1098 | 1096 | 1094 | 1098 |
| Riv | 2246 | 2245 | 2210 | 2203 | 2202 | 2199 | 2196 | 2186 | 2182 | 2179 | 2176 |

at risk の被験者数

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P | 1121 | 1093 | 1056 | 608 | 168 | 123 | 102 | 92 | 83 | 79 | 69 | 68 | 57 | 52 | 49 | 45 | 36 | 28 | 23 | | |
| Riv | 2246 | 2176 | 2132 | 1311 | 398 | 312 | 274 | 247 | 232 | 218 | 197 | 185 | 173 | 152 | 137 | 128 | 123 | 107 | 83 | | |

P：プラセボ、Riv：リバーロキサバン
縦軸範囲は第 10 日と第 180 日で異なっている。縦線は第 10 日又は第 180 日における 95%CI を示す。
Source: A51733/Figure 13

### 2.7.6.2.2.2.7 有効性の結論

全体として、有効性評価項目の発現イベント数は少なく、エフェクトサイズを正確に推定することは困難であった。有効性の結果を以下に示す。

- リバーロキサバンは全死亡、心筋梗塞、脳卒中又は血行再建術が必要な重度の再発性心筋虚血の複合エンドポイントの相対リスクを 16%減少させ、全死亡、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイントのリスクを 24%減少させた。

- 全体として、患者層 1（ASA 単独）のほうがより有効であったが、患者層 2（ASA＋チエノピリジン系抗血小板薬併用）のリバーロキサバンの 2.5mg 及び 5mg 1 日 2 回投与で全死亡、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイントにおける RRR はそれぞれ 71%及び 37%であった。

- リバーロキサバンの 1 日 2 回投与は、有効性主要評価項目及び重要な有効性副次評価項目において 1 日 1 回投与より、良い結果を示した。

- リバーロキサバン 2.5mg 及び 5mg 1 日 2 回投与が最も有望と考えられた。患者層併合では、2.5mg 及び 5mg 1 日 2 回投与における、事前に規定した総合有用性評価の RRR

はそれぞれ 35%及び 14%であった。患者層 2 では、全死亡、心筋梗塞、脳卒中又は TIMI 出血分類の「大出血」の複合エンドポイントの RRR は 2.5mg 及び 5mg 1 日 2 回投与でそれぞれ 45%及び 13%であった。

- リバーロキサバン最終投与後のリバウンドはみられなかった。

本試験の目的は第Ⅲ相試験の投与量を選定することであった。用量選定のためには安全性の結果を中心に評価する必要がある。安全性の結果に示すように、出血事象、出血事象の発現割合からみてリバーロキサバンの 1 日用量 15mg 及び 20mg は、ACS 患者を対象とする第Ⅲ相試験で用いるには高すぎる用量であり、有効性を含めた総合有用性評価の観点からは否定的であったことから、1 日用量として 5mg 及び 10mg が第Ⅲ相試験の投与量として望ましいと考えられた。5mg 及び 10mg 投与では、1 日 2 回投与のほうが 1 日 1 回投与より有効性は優れており、安全性は同程度であった。これらのデータを総合的に判断して、リバーロキサバンの 2.5mg 及び 5mg 1 日 2 回投与が第Ⅲ相試験の投与量として適切と考えられた。

### 2.7.6.2.2.3 安全性の結果

#### 2.7.6.2.2.3.1 安全性の解析対象集団

治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者 3,462 例（プラセボ群 1,153 例、リバーロキサバン群 2,309 例）を SAF とした。割付けられた被験者のうち治験薬を投与されなかった 29 例を安全性解析から除外した。

#### 2.7.6.2.2.3.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.2-13 に示す。

全体として、有害事象が認められた被験者の割合は用法・用量群併合リバーロキサバン群で 70.6%、プラセボ群で 69.6%であり、ほぼ同等であった。

治験薬投与下（初回投与後から最終投与後 2 日目まで）で発現した有害事象（TEAE）、重篤な有害事象、重篤な TEAE 及び死亡の発現割合は、すべての群でほぼ同様であった。

以下の有害事象は用法・用量群併合リバーロキサバン群の方がプラセボ群より多く発現した。

- 治験薬と関連のある有害事象
- 治験薬と関連のある TEAE
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象
- 治験薬と関連のある重篤な TEAE
- 出血関連 TEAE
- 治験薬と関連のある出血関連 TEAE
- 重篤な出血関連 TEAE
- 治験薬の投与中止に至った出血関連有害事象

出血関連有害事象を除けば、有害事象の発現割合は用法・用量群併合リバーロキサバン群とプラセボ群でほぼ同等であった。

## 表 2.7.6.2-13 有害事象の要約（SAF）

| | プラセボ | リバーロキサバン | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 5mg/日 | 10mg/日 | 15mg/日 | 20mg/日 | 合計 |
| | (N=1153) | (N=307) | (N=1046) | (N=353) | (N=603) | (N=2309) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 有害事象 | 802 (69.6) | 227 (73.9) | 732 (70.0) | 263 (74.5) | 407 (67.5) | 1629 (70.6) |
| TEAE | 772 (67.0) | 220 (71.7) | 704 (67.3) | 254 (72.0) | 391 (64.8) | 1569 (68.0) |
| 非出血関連 TEAE* | 753 (65.3) | 216 (70.4) | 641 (61.3) | 224 (63.5) | 351 (58.2) | 1432 (62.0) |
| 重篤な有害事象 | 278 (24.1) | 79 (25.7) | 236 (22.6) | 82 (23.2) | 144 (23.9) | 541 (23.4) |
| 重篤な TEAE | 247 (21.4) | 74 (24.1) | 208 (19.9) | 72 (20.4) | 128 (21.2) | 482 (20.9) |
| 重篤な非出血関連 TEAE* | 240 (20.8) | 71 (23.1) | 186 (17.8) | 62 (17.6) | 111 (18.4) | 430 (18.6) |
| 治験薬と関連のある有害事象 | 133 (11.5) | 37 (12.1) | 232 (22.2) | 92 (26.1) | 156 (25.9) | 517 (22.4) |
| 治験薬と関連のある TEAE | 132 (11.4) | 37 (12.1) | 232 (22.2) | 92 (26.1) | 155 (25.7) | 516 (22.3) |
| 治験薬最終投与後 3 日目以降に発現した有害事象 | 158 (13.7) | 36 (11.7) | 158 (15.1) | 57 (16.1) | 76 (12.6) | 327 (14.2) |
| 出血関連 TEAE* | 107 (9.3) | 35 (11.4) | 253 (24.2) | 115 (32.6) | 168 (27.9) | 571 (24.7) |
| 治験薬と関連のある非出血関連 TEAE* | 89 (7.7) | 23 (7.5) | 98 (9.4) | 25 (7.1) | 60 (10.0) | 206 (8.9) |
| 治験薬と関連のある出血関連 TEAE* | 50 (4.3) | 18 (5.9) | 172 (16.4) | 79 (22.4) | 117 (19.4) | 386 (16.7) |
| 治験薬の中止に至った有害事象 | 86 (7.5) | 18 (5.9) | 112 (10.7) | 43 (12.2) | 76 (12.6) | 249 (10.8) |
| 治験薬最終投与後 3 日目以降に発現した重篤な有害事象 | 54 (4.7) | 14 (4.6) | 54 (5.2) | 20 (5.7) | 26 (4.3) | 114 (4.9) |
| 死亡 | 18 (1.6) | 11 (3.6) | 9 (0.9) | 4 (1.1) | 9 (1.5) | 33 (1.4) |
| 治験薬と関連のある重篤な有害事象 | 16 (1.4) | 7 (2.3) | 31 (3.0) | 12 (3.4) | 25 (4.1) | 75 (3.2) |
| 治験薬と関連のある重篤な TEAE | 16 (1.4) | 7 (2.3) | 31 (3.0) | 12 (3.4) | 24 (4.0) | 74 (3.2) |
| 重篤な出血関連 TEAE* | 9 (0.8) | 6 (2.0) | 34 (3.3) | 15 (4.2) | 22 (3.6) | 77 (3.3) |
| 治験薬の中止に至った出血関連有害事象* | 8 (0.7) | 3 (1.0) | 60 (5.7) | 24 (6.8) | 40 (6.6) | 127 (5.5) |
| 治験薬最終投与後 3 日目以降に発現し、治験薬と関連のある有害事象 | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.1) |
| 治験薬最終投与後 3 日目以降に発現し、治験薬と関連のある重篤な有害事象 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (＜0.1) |

事象の発現数は被験者数で示し、件数を示したものではない。1 例に 2 件以上の有害事象が発現した場合、同一カテゴリーの場合は 1 と数える。同一被験者が異なるカテゴリーで数えられることがある。

*：出血関連有害事象は標準 MedDRA 標準検索式（SMQ）の用語で表され、臨床検査用語は除く。

TEAE とは、治験薬の初回投与から最終投与後 2 日目までに発現した有害事象と規定する。

Source: A51733/Table 20

### 2.7.6.2.2.3.3 有害事象

いずれかの投与群で3%以上の被験者に認められたTEAEを、器官別大分類及び基本語別に表2.7.6.2-14に要約する。

TEAEが認められた被験者の割合は、各投与群でほぼ同様であった。出血関連有害事象以外では、TEAEは各リバーロキサバン群とプラセボ群で顕著な差はみられなかった。

TEAEで多くみられたもの（用法・用量群併合リバーロキサバン群又はプラセボ群で5%以上の被験者で発現）は、用法・用量群併合リバーロキサバン群で胸痛（9.9%）、鼻出血（8.6%）、狭心症（5.2%）、歯肉出血（5.1%）で、プラセボ群では、胸痛（9.5%）、狭心症（5.6%）であった。

出血関連TEAEは、用法・用量群併合リバーロキサバン群ではプラセボ群より多かった〔鼻出血（それぞれ8.6%、2.3%）、歯肉出血（5.1%、1.1%）、血腫（3.0%、1.1%）〕。

## 表 2.7.6.2-14 TEAE（いずれかの投与群において発現割合≧3%、SAF）

| | プラセボ | リバーロキサバン | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 5mg/日 | 10mg/日 | 15mg/日 | 20mg/日 | 合計 |
| **器官別大分類** | (N=1153) | (N=307) | (N=1046) | (N=353) | (N=603) | (N=2309) |
| 基本語 | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| TEAE が発現した被験者数 | 772 (67.0) | 220 (71.7) | 704 (67.3) | 254 (72.0) | 391 (64.8) | 1569 (68.0) |
| **全身障害および投与局所様態** | **243 (21.1)** | **78 (25.4)** | **228 (21.8)** | **67 (19.0)** | **114 (18.9)** | **487 (21.1)** |
| 胸痛 | 109 (9.5) | 33 (10.7) | 111 (10.6) | 32 (9.1) | 53 (8.8) | 229 (9.9) |
| 非心臓性胸痛 | 43 (3.7) | 16 (5.2) | 33 (3.2) | 10 (2.8) | 14 (2.3) | 73 (3.2) |
| 疲労 | 42 (3.6) | 14 (4.6) | 34 (3.3) | 10 (2.8) | 19 (3.2) | 77 (3.3) |
| 胸部不快感 | 27 (2.3) | 8 (2.6) | 23 (2.2) | 13 (3.7) | 12 (2.0) | 56 (2.4) |
| **心臓障害** | **222 (19.3)** | **68 (22.1)** | **162 (15.5)** | **58 (16.4)** | **92 (15.3)** | **380 (16.5)** |
| 狭心症 | 64 (5.6) | 19 (6.2) | 59 (5.6) | 12 (3.4) | 29 (4.8) | 119 (5.2) |
| 不安定狭心症 | 44 (3.8) | 15 (4.9) | 23 (2.2) | 11 (3.1) | 22 (3.6) | 71 (3.1) |
| **呼吸器、胸郭および縦隔障害** | **142 (12.3)** | **56 (18.2)** | **185 (17.7)** | **72 (20.4)** | **103 (17.1)** | **416 (18.0)** |
| 咳嗽 | 41 (3.6) | 14 (4.6) | 34 (3.3) | 12 (3.4) | 23 (3.8) | 83 (3.6) |
| 呼吸困難 | 36 (3.1) | 11 (3.6) | 37 (3.5) | 8 (2.3) | 15 (2.5) | 71 (3.1) |
| 鼻出血 | 26 (2.3) | 11 (3.6) | 91 (8.7) | 47 (13.3) | 49 (8.1) | 198 (8.6) |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **117 (10.1)** | **48 (15.6)** | **113 (10.8)** | **34 (9.6)** | **63 (10.4)** | **258 (11.2)** |
| 背部痛 | 13 (1.1) | 11 (3.6) | 18 (1.7) | 10 (2.8) | 6 (1.0) | 45 (1.9) |
| **神経系障害** | **133 (11.5)** | **46 (15.0)** | **110 (10.5)** | **32 (9.1)** | **57 (9.5)** | **245 (10.6)** |
| 浮動性めまい | 47 (4.1) | 16 (5.2) | 32 (3.1) | 9 (2.5) | 18 (3.0) | 75 (3.2) |
| 頭痛 | 47 (4.1) | 13 (4.2) | 32 (3.1) | 10 (2.8) | 19 (3.2) | 74 (3.2) |
| **胃腸障害** | **145 (12.6)** | **44 (14.3)** | **223 (21.3)** | **80 (22.7)** | **131 (21.7)** | **478 (20.7)** |
| 下痢 | 22 (1.9) | 10 (3.3) | 26 (2.5) | 9 (2.5) | 13 (2.2) | 58 (2.5) |
| 歯肉出血 | 13 (1.1) | 4 (1.3) | 47 (4.5) | 32 (9.1) | 34 (5.6) | 117 (5.1) |
| **感染症および寄生虫症** | **139 (12.1)** | **40 (13.0)** | **139 (13.3)** | **39 (11.0)** | **83 (13.8)** | **301 (13.0)** |
| 鼻咽頭炎 | 22 (1.9) | 4 (1.3) | 29 (2.8) | 11 (3.1) | 16 (2.7) | 60 (2.6) |
| **血管障害** | **93 (8.1)** | **28 (9.1)** | **104 (9.9)** | **37 (10.5)** | **59 (9.8)** | **228 (9.9)** |
| 高血圧 | 38 (3.3) | 4 (1.3) | 34 (3.3) | 4 (1.1) | 17 (2.8) | 59 (2.6) |
| 血腫 | 13 (1.1) | 3 (1.0) | 33 (3.2) | 15 (4.2) | 18 (3.0) | 69 (3.0) |
| **臨床検査** | **91 (7.9)** | **25 (8.1)** | **90 (8.6)** | **30 (8.5)** | **36 (6.0)** | **181 (7.8)** |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 33 (2.9) | 11 (3.6) | 28 (2.7) | 7 (2.0) | 8 (1.3) | 54 (2.3) |
| **傷害、中毒および処置合併症** | **75 (6.5)** | **24 (7.8)** | **87 (8.3)** | **40 (11.3)** | **57 (9.5)** | **208 (9.0)** |
| 挫傷 | 33 (2.9) | 8 (2.6) | 41 (3.9) | 18 (5.1) | 31 (5.1) | 98 (4.2) |
| **精神障害** | **61 (5.3)** | **22 (7.2)** | **48 (4.6)** | **26 (7.4)** | **29 (4.8)** | **125 (5.4)** |
| うつ病 | 12 (1.0) | 10 (3.3) | 11 (1.1) | 5 (1.4) | 6 (1.0) | 32 (1.4) |

MedDRA version 11.1
事象の発現数は被験者数で示し、件数を示したものではない。1例に2件以上の有害事象が発現した場合、同一カテゴリーの場合は1と数える。同一被験者が異なるカテゴリーで数えられることがある。
TEAE とは、治験薬の初回投与から最終投与後2日目までに発現した有害事象と規定する。
Source: A51733/Table 21

### 2.7.6.2.2.3.4 死亡

試験中に死亡した被験者の要約を表 2.7.6.2-15 に示す。試験中に 51 例が死亡し、うちリバーロキサバン群で 33 例、プラセボ群で 18 例であったが、発現割合はリバーロキサバン群で 1.4%、プラセボ群で 1.6%であり、ほぼ同程度であった。38 例が治験薬投与中に死亡した（表 2.7.6.2-3）。試験に組入れられた被験者の原疾患から想定されるように、ほとんどの死亡が心血管死と分類された。プラセボ群の 1 例（被験者番号：[redacted]）が肝不全で死亡したと治験責任（分担）医師が報告した。

**表 2.7.6.2-15 死亡の主な原因の要約（SAF）**

| | プラセボ | リバーロキサバン | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 5mg/日 | 10mg/日 | 15mg/日 | 20mg/日 | 合計 |
| **カテゴリー** | (N=1153) | (N=307) | (N=1046) | (N=353) | (N=603) | (N=2309) |
| 死亡の主な原因 | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| **全死亡** | 18 (1.6) | 11 (3.6) | 9 (0.9) | 4 (1.1) | 9 (1.5) | 33 (1.4) |
| **心血管死** | 14 (1.2) | 11 (3.6) | 9 (0.9) | 4 (1.1) | 8 (1.3) | 32 (1.4) |
| うっ血性心不全／心原性ショック | 3 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 2 (0.1) |
| 血行再建術（CABG 又は PCI）に直接関連 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 律動異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.1) |
| 頭蓋内出血 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 心筋梗塞 | 3 (0.3) | 5 (1.6) | 3 (0.3) | 1 (0.3) | 3 (0.5) | 12 (0.5) |
| その他の心血管死 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 突然死又は目撃者のいない死亡 | 7 (0.6) | 4 (1.3) | 4 (0.4) | 2 (0.6) | 3 (0.5) | 13 (0.6) |
| **非心血管死** | 4 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (<0.1) |
| 感染 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝不全 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 悪性腫瘍 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (<0.1) |
| 自殺 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

CABG：冠動脈バイパス術、PCI：経皮的冠動脈インターベンション
死亡例が認められたら、治験責任（分担）医師は、死亡の原因を“心血管死”、“非心血管死”又は“不明”に分類して症例報告書に記載した。更に、事前に作成したリストに従って、死亡原因を細分類した。
Source: A51733/Table 22

### 2.7.6.2.2.3.5 重篤な有害事象

重篤な TEAE で、いずれかの投与群で 1%以上発現したものを器官別大分類及び基本語別に表 2.7.6.2-16 に示す。SAF において発現したすべての重篤な TEAE を、器官別大分類及び基本語別に A51733 の Attachment 4.2.4 に示す。

重篤な TEAE が認められた被験者の割合は各群でほぼ同様であった。発現割合の高かった重篤な TEAE（用法・用量群併合リバーロキサバン群又はプラセボ群で 1%超の被験者で発現）はリバーロキサバン群で、不安定狭心症（2.9%）、胸痛（1.6%）、狭心症（1.5%）、急性心筋梗塞（1.4%）であり、プラセボ群では不安定狭心症（3.6%）、急性心筋梗塞（2.4%）、胸痛（2.1%）、狭心症（1.9%）であった。これは虚血性心疾患を基礎疾患とする患者での発生率と一致している。

**表 2.7.6.2-16 重篤な TEAE（いずれかの投与群において発現割合≧1%、SAF）**

| | プラセボ | リバーロキサバン | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 5mg/日 | 10mg/日 | 15mg/日 | 20mg/日 | 合計 |
| **器官別大分類** | (N=1153) | (N=307) | (N=1046) | (N=353) | (N=603) | (N=2309) |
| 基本語 | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 重篤な TEAE が発現した被験者数 | 247 (21.4) | 74 (24.1) | 208 (19.9) | 72 (20.4) | 128 (21.2) | 482 (20.9) |
| **心臓障害** | **130 (11.3)** | **35 (11.4)** | **90 (8.6)** | **37 (10.5)** | **56 (9.3)** | **218 (9.4)** |
| 不安定狭心症 | 42 (3.6) | 12 (3.9) | 23 (2.2) | 11 (3.1) | 21 (3.5) | 67 (2.9) |
| 急性心筋梗塞 | 28 (2.4) | 6 (2.0) | 13 (1.2) | 8 (2.3) | 5 (0.8) | 32 (1.4) |
| 心房細動 | 7 (0.6) | 5 (1.6) | 6 (0.6) | 2 (0.6) | 1 (0.2) | 14 (0.6) |
| 狭心症 | 22 (1.9) | 4 (1.3) | 16 (1.5) | 4 (1.1) | 10 (1.7) | 34 (1.5) |
| うっ血性心不全 | 0 | 3 (1.0) | 1 (0.1) | 3 (0.8) | 1 (0.2) | 8 (0.3) |
| 心筋梗塞 | 5 (0.4) | 3 (1.0) | 6 (0.6) | 3 (0.8) | 8 (1.3) | 20 (0.9) |
| 心筋虚血 | 6 (0.5) | 1 (0.3) | 12 (1.1) | 1 (0.3) | 2 (0.3) | 16 (0.7) |
| **全身障害および投与局所様態** | **39 (3.4)** | **18 (5.9)** | **39 (3.7)** | **6 (1.7)** | **21 (3.5)** | **84 (3.6)** |
| 胸痛 | 24 (2.1) | 9 (2.9) | 17 (1.6) | 2 (0.6) | 9 (1.5) | 37 (1.6) |
| 非心臓性胸痛 | 11 (1.0) | 4 (1.3) | 13 (1.2) | 2 (0.6) | 5 (0.8) | 24 (1.0) |
| **呼吸器、胸郭および縦隔障害** | **18 (1.6)** | **6 (2.0)** | **12 (1.1)** | **6 (1.7)** | **7 (1.2)** | **31 (1.3)** |
| 肺水腫 | 4 (0.3) | 3 (1.0) | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.2) | 6 (0.3) |
| **胃腸障害** | **8 (0.7)** | **3 (1.0)** | **23 (2.2)** | **9 (2.5)** | **13 (2.2)** | **48 (2.1)** |
| 胃腸出血 | 2 (0.2) | 1 (0.3) | 10 (1.0) | 3 (0.8) | 6 (1.0) | 20 (0.9) |

MedDRA version 11.1
事象の発現数は被験者数で示し、件数を示したものではない。1 例に 2 件以上の有害事象が発現した場合、同一カテゴリーの場合は 1 と数える。同一被験者が異なるカテゴリーで数えられることがある。
TEAE とは、治験薬の初回投与から最終投与後 2 日目までに発現した有害事象と規定する。
Source: A51733/Table 23

## 2.7.6.2.2.3.6 その他の重要な有害事象

### 2.7.6.2.2.3.6.1 治験薬の投与中止に至った TEAE

治験薬の投与中止に至った TEAE のうち、いずれかの投与群で 1%以上発現したものを器官別大分類及び基本語別に表 2.7.6.2-17 に示す。SAF において発現したすべての治験薬の投与中止に至った TEAE を、器官別大分類及び基本語別に A51733 の Attachment 4.2.6 に示す。

**表 2.7.6.2-17 治験薬の投与中止に至った TEAE（いずれかの投与群において発現割合≧1%、SAF）**

| | プラセボ | リバーロキサバン | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 5mg/日 | 10mg/日 | 15mg/日 | 20mg/日 | 合計 |
| **器官別大分類** | (N=1153) | (N=307) | (N=1046) | (N=353) | (N=603) | (N=2309) |
| 基本語 | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者数 | 79 (6.9) | 18 (5.9) | 108 (10.3) | 42 (11.9) | 72 (11.9) | 240 (10.4) |
| **胃腸障害** | **9 (0.8)** | **3 (1.0)** | **28 (2.7)** | **11 (3.1)** | **21 (3.5)** | **63 (2.7)** |
| 歯肉出血 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 2 (0.6) | 8 (1.3) | 12 (0.5) |
| **呼吸器、胸郭および縦隔障害** | **6 (0.5)** | **1 (0.3)** | **12 (1.1)** | **8 (2.3)** | **10 (1.7)** | **31 (1.3)** |
| 鼻出血 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 10 (1.0) | 6 (1.7) | 6 (1.0) | 23 (1.0) |

MedDRA version 11.1
事象の発現数は被験者数で示し、件数を示したものではない。1 例に 2 件以上の有害事象が発現した場合、同一カテゴリーの場合は 1 と数える。同一被験者が異なるカテゴリーで数えられることがある。
TEAE とは、治験薬の初回投与から最終投与後 2 日目までに発現した有害事象と規定する。
Source: A51733/Table 24

### 2.7.6.2.2.3.6.2 注目すべき有害事象

#### 出血事象（主要安全性解析）

安全性主要評価項目は、「臨床的に意味のある出血」、すなわち TIMI 出血分類の「大出血」、「小出血」又は「臨床的に注意が必要な出血」の複合エンドポイントであった。出血に関する重要な副次評価項目は TIMI 出血分類の「大出血」又は「小出血」の複合エンドポイントであり、臨床的に重要な意味を持つ出血だけを含んでいる。これらの事象は CEC が判定した。

治験薬投与下で発現した安全性主要評価項目及び重要な副次評価項目の出血事象の発現割合を表 2.7.6.2-18 に示す。治験薬投与下で発現した「臨床的に意味のある出血」の発現割合は用法・用量群併合リバーロキサバン群のほうがプラセボ群より高く〔それぞれ 11.2%（258/2,309 例）及び 3.1%（36/1,153 例）、ハザード比 3.73（95%CI：2.63～5.28）〕、log-rank 検定で $p<0.001$ であった。この差はリバーロキサバン群で「臨床的に注意が必要な出血」の発現割合〔84%（216/258 例）〕が高かったことが要因である。また、治験薬投与下で発現した TIMI 出血分類の「大出血」又は「小出血」の複合エンドポイントの発現割合は用法・用量群併合リバーロキサバン群で 2.0%（47/2,309 例）、プラセボ群で 0.3%（3/1,153 例）であり、ハザード比は 8.00（95%CI：2.49～25.7）であった。

治験薬投与下で発現した「臨床的に意味のある出血」、TIMI 出血分類の「大出血」/「小出血」の発現割合は、個々の出血事象の発現割合と同様に、すべての投与群で患者層 2 より患者層 1 において低かった（表 2.7.6.2-18）。

2.7.6.2

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 42 of 68

## 表 2.7.6.2-18 治験薬投与下で発現した主な出血事象（CEC 判定）の発現割合及びハザード比（SAF）

| 患者層 | パラメータ | プラセボ K/N (%) | リバーロキサバン:1 日 1 回投与 (5/10/15/20mg) K/N (%) | HR (95% CI) | リバーロキサバン:1 日 2 回投与 (5/10/15/20mg) K/N (%) | HR (95% CI) | 用法・用量群併合リバーロキサバン (1 日 1 回＋1 日 2 回) (5/10/15/20mg) K/N (%) | HR (95% CI) | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 患者層併合 | Clinical sig | 36/1153 (3.1) | 136/1161 (11.7) | 3.93 (2.72,5.67) | 122/1148 (10.6) | 3.53 (2.43,5.12) | 258/2309 (11.2) | 3.73 (2.63,5.28) | 0.000 |
| | TIMI | 3/1153 (0.3) | 24/1161 (2.1) | 8.13 (2.45,27) | 23/1148 (2.0) | 7.88 (2.37,26.2) | 47/2309 (2.0) | 8.00 (2.49,25.7) | 0.000 |
| | TIMI Major | 1/1153 (＜0.1) | 16/1161 (1.4) | 16.22 (2.15,122) | 16/1148 (1.4) | 16.45 (2.18,124) | 32/2309 (1.4) | 16.33 (2.23,120) | 0.006 |
| | TIMI Minor | 2/1153 (0.2) | 8/1161 (0.7) | 4.06 (0.86,19.1) | 7/1148 (0.6) | 3.59 (0.75,17.3) | 15/2309 (0.6) | 3.82 (0.87,16.7) | 0.075 |
| | Med. attent | 33/1153 (2.9) | 112/1161 (9.6) | 3.51 (2.38,5.18) | 104/1148 (9.1) | 3.27 (2.21,4.84) | 216/2309 (9.4) | 3.39 (2.35,4.89) | 0.000 |
| 患者層 1 | Clinical sig | 4/252 (1.6) | 17/254 (6.7) | 4.47 (1.5,13.3) | 13/252 (5.2) | 3.34 (1.09,10.2) | 30/506 (5.9) | 3.90 (1.37,11.1) | 0.011 |
| | TIMI | 0/252 | 2/254 (0.8) | — | 3/252 (1.2) | — | 5/506 (1.0) | — | — |
| | TIMI Major | 0/252 | 2/254 (0.8) | — | 2/252 (0.8) | — | 4/506 (0.8) | — | — |
| | TIMI Minor | 0/252 | 0/254 | — | 1/252 (0.4) | — | 1/506 (0.2) | — | — |
| | Med. attent | 4/252 (1.6) | 15/254 (5.9) | 3.94 (1.31,11.9) | 10/252 (4.0) | 2.57 (0.81,8.2) | 25/506 (4.9) | 3.25 (1.13,9.34) | 0.029 |
| 患者層 2 | Clinical sig | 32/901 (3.6) | 119/907 (13.1) | 3.86 (2.61,5.7) | 109/896 (12.2) | 3.55 (2.4,5.27) | 228/1803 (12.6) | 3.71 (2.56,5.37) | 0.000 |
| | TIMI | 3/901 (0.3) | 22/907 (2.4) | 7.43 (2.22,24.8) | 20/896 (2.2) | 6.86 (2.04,23.1) | 42/1803 (2.3) | 7.15 (2.22,23.1) | 0.001 |
| | TIMI Major | 1/901 (0.1) | 14/907 (1.5) | 14.14 (1.86,108) | 14/896 (1.6) | 14.40 (1.89,109) | 28/1803 (1.6) | 14.27 (1.94,105) | 0.009 |
| | TIMI Minor | 2/901 (0.2) | 8/907 (0.9) | 4.05 (0.86,19.1) | 6/896 (0.7) | 3.08 (0.62,15.2) | 14/1803 (0.8) | 3.57 (0.81,15.7) | 0.092 |
| | Med. attent | 29/901 (3.2) | 97/907 (10.7) | 3.46 (2.28,5.23) | 94/896 (10.5) | 3.37 (2.22,5.11) | 191/1803 (10.6) | 3.41 (2.31,5.04) | 0.000 |

Clinical sig：TIMI 出血分類の「大出血」、「小出血」又は「臨床的に注意が必要な出血」の複合エンドポイント、TIMI：TIMI 出血分類の「大出血」又は「小出血」の複合エンドポイント、Med. attent：「臨床的に注意が必要な出血」

患者層 1：ASA 単独投与、患者層 2：ASA＋チエノピリジン系抗血小板薬併用

K/N：事象が発現した被験者数/at risk の被験者数；HR (95%CI) ：プラセボ群と比較したハザード比 (95%CI) ； p 値：ハザード比推定の p 値（両側）

各患者層について、投与方法（プラセボ／1 日 1 回投与／1 日 2 回投与）を分類変数として、Cox 回帰モデルに加えて解析した。患者層併合については、患者層を層別変数に加えて、同様の解析を行った。用法・用量群併合リバーロキサバンに対しては、投与方法を投与群（用法・用量群併合リバーロキサバン群とプラセボ群）に置き換えた別の Cox 回帰モデルにより解析した。

1 例に 2 件以上のイベントが発現した場合、最初に発現したイベントのみをカウントする。

イベントが発現しなかった被験者では、最終投与後 2 日目又は最終コンタクト日のいずれか早い日を打ち切り日として用いた。

Source: A51733/Table 25

## 用量相関

治験薬投与下で発現した出血事象について、リバーロキサバンの各 1 日用量群、プラセボ群で要約して表 2.7.6.2-19 に示す。治験薬投与下で発現した、「臨床的に意味のある出血」、TIMI 出血分類の「大出血」/「小出血」及び「臨床的に注意が必要な出血」の発現割合は、患者層 1 及び患者層 2 のリバーロキサバン群で、投与量に応じて上昇した（図 2.7.6.2-4～図 2.7.6.2-6）。

患者層 1 では、リバーロキサバンの 1 日用量 5mg、10mg 及び 20mg 群において、治験薬投与下で発現した「臨床的に意味のある出血」の発現割合はそれぞれ 1.3%、6.2%及び 10.2%で、プラセボ群では 1.6%であった。また、患者層 2 では、リバーロキサバンの 1 日用量 5mg、10mg、15mg 及び 20mg 群において、治験薬投与下で発現した「臨床的に意味のある出血」の発現割合はそれぞれ 9.8%、11.4%、12.2%及び 16.4%で、プラセボ群では 3.6%であった（表 2.7.6.2-19）。

患者層併合では、リバーロキサバン群では治験薬投与下で発現した TIMI 出血分類の「大出血」が 2,309 例中 32 例（1.4%）にみられ、このうち 31 例はリバーロキサバンの 10mg/日以上の投与群でみられたものであった。プラセボ群では 1 例（＜0.1%）のみにみられた。4 例（リバーロキサバン 10mg/日群）を除き、他の例はすべて患者層 2 の被験者であった（表 2.7.6.2-19）。

治験薬投与下で発現した「臨床的に意味のある出血」は、患者層 1 及び患者層 2 とも同じようにリバーロキサバンの投与量に応じて増加した（両患者層とも $p<0.01$）（表 2.7.6.2-20）。

## 表 2.7.6.2-19 治験薬投与下で発現した主な出血事象（CEC 判定）の 1 日用量群ごとの発現割合及びハザード比（SAF）

| 患者層 | パラメータ | プラセボ K/N (%) | リバーロキサバン 5mg/日 K/N (%) | リバーロキサバン 5mg/日 HR (95% CI) | リバーロキサバン 10mg/日 K/N (%) | リバーロキサバン 10mg/日 HR (95% CI) | リバーロキサバン 15mg/日 K/N (%) | リバーロキサバン 15mg/日 HR (95% CI) | リバーロキサバン 20mg/日 K/N (%) | リバーロキサバン 20mg/日 HR (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 患者層併合 | Clinical sig | 36/1153 (3.1) | 17/307 (5.5) | 2.14 (1.2,3.83) | 109/1046 (10.4) | 3.41 (2.34,4.97) | 43/353 (12.2) | 3.59 (2.3,5.6) | 89/603 (14.8) | 5.14 (3.49,7.57) |
| | TIMI | 3/1153 (0.3) | 2/307 (0.7) | 2.99 (0.5,18.1) | 22/1046 (2.1) | 8.13 (2.43,27.2) | 9/353 (2.5) | 8.86 (2.39,32.9) | 14/603 (2.3) | 9.46 (2.72,32.9) |
| | TIMI Major | 1/1153 (<0.1) | 1/307 (0.3) | 4.24 (0.26,68.5) | 16/1046 (1.5) | 17.80 (2.36,134) | 6/353 (1.7) | 18.35 (2.2,153) | 9/603 (1.5) | 18.11 (2.29,143) |
| | TIMI Minor | 2/1153 (0.2) | 1/307 (0.3) | 2.49 (0.22,27.8) | 6/1046 (0.6) | 3.29 (0.66,16.3) | 3/353 (0.8) | 4.17 (0.69,25) | 5/603 (0.8) | 5.11 (0.99,26.4) |
| | Med. attent | 33/1153 (2.9) | 17/307 (5.5) | 2.35 (1.3,4.23) | 88/1046 (8.4) | 3.00 (2.01,4.47) | 35/353 (9.9) | 3.16 (1.96,5.1) | 76/603 (12.6) | 4.76 (3.16,7.17) |
| 患者層 1 | Clinical sig | 4/252 (1.6) | 2/154 (1.3) | 0.84 (0.15,4.57) | 12/195 (6.2) | 4.11 (1.33,12.8) | － | － | 16/157 (10.2) | 6.71 (2.24,20.1) |
| | TIMI | 0/252 | 0/154 | － | 4/195 (2.1) | － | － | － | 1/157 (0.6) | － |
| | TIMI Major | 0/252 | 0/154 | － | 4/195 (2.1) | － | － | － | 0/157 | － |
| | TIMI Minor | 0/252 | 0/154 | － | 0/195 | － | － | － | 1/157 (0.6) | － |
| | Med. attent | 4/252 (1.6) | 2/154 (1.3) | 0.84 (0.15,4.57) | 8/195 (4.1) | 2.74 (0.83,9.11) | － | － | 15/157 (9.6) | 6.29 (2.09,18.9) |
| 患者層 2 | Clinical sig | 32/901 (3.6) | 15/153 (9.8) | 2.78 (1.5,5.13) | 97/851 (11.4) | 3.33 (2.24,4.97) | 43/353 (12.2) | 3.55 (2.25,5.61) | 73/446 (16.4) | 4.90 (3.24,7.43) |
| | TIMI | 3/901 (0.3) | 2/153 (1.3) | 3.81 (0.64,22.8) | 18/851 (2.1) | 6.50 (1.91,22.1) | 9/353 (2.5) | 7.85 (2.12,29) | 13/446 (2.9) | 9.06 (2.58,31.8) |
| | TIMI Major | 1/901 (0.1) | 1/153 (0.7) | 5.72 (0.36,91.4) | 12/851 (1.4) | 12.95 (1.68,99.6) | 6/353 (1.7) | 15.69 (1.89,130) | 9/446 (2.0) | 18.82 (2.38,149) |
| | TIMI Minor | 2/901 (0.2) | 1/153 (0.7) | 2.86 (0.26,31.5) | 6/851 (0.7) | 3.25 (0.66,16.1) | 3/353 (0.8) | 3.91 (0.65,23.4) | 4/446 (0.9) | 4.16 (0.76,22.7) |
| | Med. attent | 29/901 (3.2) | 15/153 (9.8) | 3.06 (1.64,5.71) | 80/851 (9.4) | 3.03 (1.98,4.63) | 35/353 (9.9) | 3.17 (1.94,5.19) | 61/446 (13.7) | 4.49 (2.88,6.98) |

Clinical sig：TIMI 出血分類の「大出血」、「小出血」又は「臨床的に注意が必要な出血」の複合エンドポイント、TIMI：TIMI 出血分類の「大出血」又は「小出血」の複合エンドポイント、Med. attent：「臨床的に注意が必要な出血」

患者層 1：ASA 単独投与、患者層 2：ASA＋チエノピリジン系抗血小板薬併用

K/N：イベントが発現した被験者数/at risk の被験者数、HR (95%CI) ：プラセボ群と比較したハザード比 (95%CI)

各患者層について、1 日投与量 (0/5/10/15/20mg) を分類変数として、Cox 回帰モデルに加えて解析した。患者層併合については、患者層を層別変数に加えて、同様の解析を行った。

イベントが発現しなかった被験者では、最終投与後 2 日目又は最終コンタクト日のいずれか早い日を打ち切り日として用いた。

1 例に 2 件以上のイベントが発現した場合、最初に発現したイベントのみをカウントする。

Source: A51733/Table 26

**表 2.7.6.2-20 治験薬投与下で発現した「臨床的に意味のある出血」の用量相関（SAF）**

| 患者層 | ハザード比（95% CI）リバーロキサバン vs. プラセボ | | | | 投与量の傾向（SE） | p 値 | RRR/mg | 傾向の交互作用 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 5mg/日 | 10mg/日 | 15mg/日 | 20mg/日 | | | | |
| 患者層 1 | 0.84 | 4.11 | - | 6.71 | 0.096 | ＜0.01 | -10.0% | 0.28 |
| | (0.15,4.57) | (1.33,12.8) | | (2.24,20.1) | (0.023) | | | |
| 患者層 2 | 2.78 | 3.33 | 3.55 | 4.9 | 0.069 | ＜0.01 | -7.1% | |
| | (1.5,5.13) | (2.24,4.97) | (2.25,5.61) | (3.24,7.43) | (0.009) | | | |

患者層 1：ASA 単独投与、患者層 2：ASA＋チエノピリジン系抗血小板薬併用
ハザード比（95%CI）：患者層 1 では、1 日用量（0/5/10/20mg）を分類変数として、患者層 2 では 1 日用量（0/5/10/15/20mg）を分類変数として Cox モデルにより解析した。
投与量の傾向（SE）：それぞれの患者層で、実際の投与量を連続変数として Cox モデルにより勾配及び標準誤差（SE）を算出した。
RRR/mg：投与量 1mg 増加あたりの相対リスクの減少率
傾向の交互作用：患者層間の傾向の差の p 値
イベントが発現しなかった被験者では、最終コンタクト日又は死亡日のいずれか早い方の日を打ち切り日として用いた。
Source: A51733/Table 27

## 投与方法－1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与

治験薬投与下で発現した安全性主要評価項目及び重要な副次評価項目の出血事象について、リバーロキサバンの各投与量群とプラセボ群の比較を表 2.7.6.2-21 及び A51733 の Attachment 4.3.6 に示す。治験薬投与下で発現した出血に関して、1 日 1 回投与群と 1 日 2 回投与群との間に明らかな差はみられなかった。

## 表 2.7.6.2-21 治験薬投与下で発現した主な出血事象（CEC 判定）の 1 日用量、1 日投与回数ごとの発現割合及びハザード比（SAF）

| 患者層 | パラメータ | 1 日用量 (mg) | プラセボ K/N (%) | リバーロキサバン 1 日 1 回投与 K/N (%) | リバーロキサバン 1 日 1 回投与 HR (95% CI) | リバーロキサバン 1 日 2 回投与 K/N (%) | リバーロキサバン 1 日 2 回投与 HR (95% CI) | 用法群併合リバーロキサバン (1 日 1 回＋1 日 2 回) K/N (%) | 用法群併合リバーロキサバン (1 日 1 回＋1 日 2 回) HR (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 患者層併合 | Clinical sig | 5 | 36/1153 (3.1) | 11/155 (7.1) | 3.10 (1.56,6.14) | 6/152 (3.9) | 1.68 (0.7,4.01) | 17/307 (5.5) | 2.38 (1.32,4.3) |
| | | 10 | 36/1153 (3.1) | 55/527 (10.4) | 3.44 (2.26,5.24) | 54/519 (10.4) | 3.40 (2.23,5.18) | 109/1046 (10.4) | 3.42 (2.34,4.98) |
| | | 15 | 36/1153 (3.1) | 22/178 (12.4) | 3.59 (2.09,6.18) | 21/175 (12.0) | 3.50 (2.02,6.06) | 43/353 (12.2) | 3.54 (2.24,5.6) |
| | | 20 | 36/1153 (3.1) | 48/301 (15.9) | 5.54 (3.59,8.53) | 41/302 (13.6) | 4.71 (3.01,7.37) | 89/603 (14.8) | 5.12 (3.48,7.55) |
| | TIMI | 5 | 3/1153 (0.3) | 0/155 | 0.00 | 2/152 (1.3) | 7.66 (1.28,45.9) | 2/307 (0.7) | 3.79 (0.63,22.7) |
| | | 10 | 3/1153 (0.3) | 13/527 (2.5) | 9.73 (2.77,34.1) | 9/519 (1.7) | 6.80 (1.84,25.1) | 22/1046 (2.1) | 8.27 (2.48,27.7) |
| | | 15 | 3/1153 (0.3) | 4/178 (2.2) | 6.88 (1.54,30.7) | 5/175 (2.9) | 9.01 (2.15,37.7) | 9/353 (2.5) | 7.92 (2.14,29.2) |
| | | 20 | 3/1153 (0.3) | 7/301 (2.3) | 9.67 (2.5,37.4) | 7/302 (2.3) | 9.69 (2.5,37.5) | 14/603 (2.3) | 9.68 (2.78,33.7) |
| 患者層 1 | Clinical sig | 5 | 4/252 (1.6) | 2/77 (2.6) | 1.71 (0.31,9.35) | 0/77 | 0.00 | 2/154 (1.3) | 0.84 (0.15,4.57) |
| | | 10 | 4/252 (1.6) | 7/99 (7.1) | 4.73 (1.38,16.2) | 5/96 (5.2) | 3.41 (0.92,12.7) | 12/195 (6.2) | 4.07 (1.31,12.6) |
| | | 20 | 4/252 (1.6) | 8/78 (10.3) | 6.84 (2.06,22.7) | 8/79 (10.1) | 6.65 (2,22.1) | 16/157 (10.2) | 6.74 (2.25,20.2) |
| | TIMI | 5 | 0/252 | 0/77 | — | 0/77 | — | 0/154 | — |
| | | 10 | 0/252 | 2/99 (2.0) | — | 2/96 (2.1) | — | 4/195 (2.1) | — |
| | | 20 | 0/252 | 0/78 | — | 1/79 (1.3) | — | 1/157 (0.6) | — |
| 患者層 2 | Clinical sig | 5 | 32/901 (3.6) | 9/78 (11.5) | 3.33 (1.59,6.98) | 6/75 (8.0) | 2.23 (0.93,5.33) | 15/153 (9.8) | 2.78 (1.51,5.13) |
| | | 10 | 32/901 (3.6) | 48/428 (11.2) | 3.30 (2.11,5.16) | 49/423 (11.6) | 3.38 (2.17,5.28) | 97/851 (11.4) | 3.34 (2.24,4.98) |
| | | 15 | 32/901 (3.6) | 22/178 (12.4) | 3.59 (2.09,6.18) | 21/175 (12.0) | 3.50 (2.02,6.06) | 43/353 (12.2) | 3.54 (2.24,5.6) |
| | | 20 | 32/901 (3.6) | 40/223 (17.9) | 5.37 (3.38,8.55) | 33/223 (14.8) | 4.44 (2.73,7.22) | 73/446 (16.4) | 4.91 (3.24,7.43) |
| | TIMI | 5 | 3/901 (0.3) | 0/78 | 0.00 | 2/75 (2.7) | 7.66 (1.28,45.9) | 2/153 (1.3) | 3.79 (0.63,22.7) |
| | | 10 | 3/901 (0.3) | 11/428 (2.6) | 7.92 (2.21,28.4) | 7/423 (1.7) | 5.10 (1.32,19.7) | 18/851 (2.1) | 6.51 (1.92,22.1) |
| | | 15 | 3/901 (0.3) | 4/178 (2.2) | 6.88 (1.54,30.7) | 5/175 (2.9) | 9.01 (2.15,37.7) | 9/353 (2.5) | 7.92 (2.14,29.2) |
| | | 20 | 3/901 (0.3) | 7/223 (3.1) | 9.80 (2.53,37.9) | 6/223 (2.7) | 8.42 (2.11,33.7) | 13/446 (2.9) | 9.11 (2.6,32) |

Clinical sig：TIMI 出血分類の「大出血」、「小出血」又は「臨床的に注意が必要な出血」の複合エンドポイント、TIMI：TIMI 出血分類の「大出血」又は「小出血」の複合エンドポイント

患者層 1：ASA 単独投与、患者層 2：ASA＋チエノピリジン系抗血小板薬併用

K/N：イベントが発現した被験者数/at risk の被験者数、HR (95%CI) ：プラセボ群と比較したハザード比 (95%CI)

各投与量について、患者層ごとにプラセボ群とリバーロキサバンの 1 日 1 回投与又は 1 日 2 回投与の比較を Cox 回帰モデルを用いて解析を行い、更に、患者層併合（患者層 1 と患者層 2）については、患者層を層別変数として加えて、同様に解析を行った。投与方法を併合したリバーロキサバン群に関して、投与方法を投与群（用法群併合リバーロキサバン群とプラセボ群）に置き換えた別の Cox モデルにより、投与量ごとに解析した。

1 例に 2 件以上のイベントが発現した場合、最初に発現したイベントのみをカウントする。

イベントが発現しなかった被験者では最終投与後 2 日目又は最終コンタクト日のいずれか早い日を打ち切り日として用いた。

Source: A51733/Table 28

**部位別の出血関連有害事象**

出血関連 TEAE を器官別大分類及び基本語別に要約して表 2.7.6.2-22 に示す。

全体として、出血関連 TEAE が認められた被験者の割合は、用法・用量群併合リバーロキサバン群でプラセボ群より高かった（それぞれ 24.7%及び 9.3%）。出血関連 TEAE の発現割合は、5mg/日群では 11.4%、プラセボ群では 9.3%であり、ほぼ同じであったが、10mg/日以上の投与群での発現割合はプラセボ群より高かった（10mg/日群：24.2%、15mg/日群：32.6%、20mg/日群：27.9%）。

最も多く発現した出血関連 TEAE は、用法・用量群併合リバーロキサバン群では鼻出血（8.6%）、歯肉出血（5.1%）、血腫（3.0%）であり、プラセボ群では鼻出血（2.3%）、歯肉出血（1.1%）、血腫（1.1%）であった。

2.7.6.2

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 48 of 68

## 表 2.7.6.2-22 出血関連 TEAE (SAF)

| | | リバーロキサバン | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ | 5mg/日 | 10mg/日 | 15mg/日 | 20mg/日 | 合計 |
| **器官別大分類** | (N＝1153) | (N＝307) | (N＝1046) | (N＝353) | (N＝603) | (N＝2309) |
| 基本語 | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 出血関連 TEAE が発現した被験者数 | 107 (9.3) | 35 (11.4) | 253 (24.2) | 115 (32.6) | 168 (27.9) | 571 (24.7) |
| **呼吸器、胸郭および縦隔障害** | **27 (2.3)** | **12 (3.9)** | **94 (9.0)** | **48 (13.6)** | **57 (9.5)** | **211 (9.1)** |
| 鼻出血 | 26 (2.3) | 11 (3.6) | 91 (8.7) | 47 (13.3) | 49 (8.1) | 198 (8.6) |
| 血胸 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (＜0.1) |
| 喀血 | 2 (0.2) | 0 | 5 (0.5) | 3 (0.8) | 9 (1.5) | 17 (0.7) |
| 咽頭出血 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (＜0.1) |
| **胃腸障害** | **31 (2.7)** | **8 (2.6)** | **97 (9.3)** | **47 (13.3)** | **64 (10.6)** | **216 (9.4)** |
| 歯肉出血 | 13 (1.1) | 4 (1.3) | 47 (4.5) | 32 (9.1) | 34 (5.6) | 117 (5.1) |
| 痔出血 | 1 (0.1) | 2 (0.7) | 7 (0.7) | 3 (0.8) | 3 (0.5) | 15 (0.6) |
| 直腸出血 | 6 (0.5) | 2 (0.7) | 11 (1.1) | 3 (0.8) | 3 (0.5) | 19 (0.8) |
| 胃腸出血 | 3 (0.3) | 1 (0.3) | 10 (1.0) | 4 (1.1) | 7 (1.2) | 22 (1.0) |
| 腹壁血腫 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (＜0.1) |
| 肛門出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (＜0.1) |
| 血性下痢 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.1) |
| 胃出血 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (＜0.1) |
| 出血性胃潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (＜0.1) |
| 吐血 | 2 (0.2) | 0 | 2 (0.2) | 0 | 0 | 2 (0.1) |
| 血便排泄 | 4 (0.3) | 0 | 2 (0.2) | 3 (0.8) | 3 (0.5) | 8 (0.3) |
| 腸出血 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 2 (0.3) | 4 (0.2) |
| 口唇血腫 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (＜0.1) |
| 口唇出血 | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.3) | 0 | 1 (0.2) | 4 (0.2) |

2.7.6.2



| | | リバーロキサバン | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ | 5mg/日 | 10mg/日 | 15mg/日 | 20mg/日 | 合計 |
| **器官別大分類** | (N＝1153) | (N＝307) | (N＝1046) | (N＝353) | (N＝603) | (N＝2309) |
| 基本語 | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 下部消化管出血 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 2 (0.6) | 0 | 3 (0.1) |
| マロリー・ワイス症候群 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (＜0.1) |
| メレナ | 0 | 0 | 3 (0.3) | 6 (1.7) | 1 (0.2) | 10 (0.4) |
| 口腔内出血 | 2 (0.2) | 0 | 5 (0.5) | 0 | 8 (1.3) | 13 (0.6) |
| 食道出血 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 出血性消化性潰瘍 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (＜0.1) |
| 後腹膜血腫 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (＜0.1) |
| 小腸出血 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (＜0.1) |
| 舌出血 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (＜0.1) |
| 歯槽出血 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (＜0.1) |
| 上部消化管出血 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (＜0.1) |
| **血管障害** | **17 (1.5)** | **6 (2.0)** | **45 (4.3)** | **21 (5.9)** | **24 (4.0)** | **96 (4.2)** |
| 血腫 | 13 (1.1) | 3 (1.0) | 33 (3.2) | 15 (4.2) | 18 (3.0) | 69 (3.0) |
| 出血 | 4 (0.3) | 3 (1.0) | 11 (1.1) | 6 (1.7) | 5 (0.8) | 25 (1.1) |
| 創傷出血 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.1) |
| **傷害、中毒および処置合併症** | **6 (0.5)** | **3 (1.0)** | **18 (1.7)** | **4 (1.1)** | **3 (0.5)** | **28 (1.2)** |
| 処置後出血 | 1 (0.1) | 2 (0.7) | 5 (0.5) | 1 (0.3) | 1 (0.2) | 9 (0.4) |
| 処置後血腫 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.2) | 3 (0.1) |
| 切開部位血腫 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 術中出血 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (＜0.1) |
| 眼窩周囲血腫 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 0 | 2 (0.1) |
| 皮下血腫 | 3 (0.3) | 0 | 5 (0.5) | 1 (0.3) | 0 | 6 (0.3) |
| 硬膜下血腫 | 0 | 0 | 3 (0.3) | 0 | 0 | 3 (0.1) |
| 外傷性血腫 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.1) |
| 外傷性出血 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (＜0.1) |
| 血管偽動脈瘤破裂 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (＜0.1) |
| **生殖系および乳房障害** | **4 (0.3)** | **3 (1.0)** | **11 (1.1)** | **5 (1.4)** | **10 (1.7)** | **29 (1.3)** |
| 月経過多 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 5 (0.5) | 1 (0.3) | 7 (1.2) | 14 (0.6) |
| 不正子宮出血 | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.2) | 2 (0.6) | 1 (0.2) | 6 (0.3) |

2.7.6.2

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 50 of 68

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=1153)<br>n (%) | リバーロキサバン<br>5mg/日<br>(N=307)<br>n (%) | <br>10mg/日<br>(N=1046)<br>n (%) | <br>15mg/日<br>(N=353)<br>n (%) | <br>20mg/日<br>(N=603)<br>n (%) | 合計<br>(N=2309)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 陰茎出血 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 2 (0.1) |
| 性器出血 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血精液症 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 0 | 2 (0.1) |
| 機能性子宮出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (<0.1) |
| 腟出血 | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) | 5 (0.2) |
| **皮膚および皮下組織障害** | **14 (1.2)** | **3 (1.0)** | **15 (1.4)** | **6 (1.7)** | **14 (2.3)** | **38 (1.6)** |
| 挫傷発生の増加傾向 | 3 (0.3) | 2 (0.7) | 6 (0.6) | 0 | 4 (0.7) | 12 (0.5) |
| 斑状出血 | 9 (0.8) | 1 (0.3) | 8 (0.8) | 3 (0.8) | 5 (0.8) | 17 (0.7) |
| 皮下出血 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 爪床出血 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 点状出血 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) | 1 (0.2) | 3 (0.1) |
| 紫斑 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.1) |
| 皮膚出血 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 3 (0.5) | 5 (0.2) |
| **眼障害** | **8 (0.7)** | **2 (0.7)** | **7 (0.7)** | **2 (0.6)** | **10 (1.7)** | **21 (0.9)** |
| 結膜出血 | 5 (0.4) | 1 (0.3) | 3 (0.3) | 1 (0.3) | 9 (1.5) | 14 (0.6) |
| 強膜出血 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 角膜出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (<0.1) |
| 眼出血 | 2 (0.2) | 0 | 4 (0.4) | 0 | 2 (0.3) | 6 (0.3) |
| 硝子体出血 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **全身障害および投与局所様態** | **5 (0.4)** | **2 (0.7)** | **9 (0.9)** | **1 (0.3)** | **5 (0.8)** | **17 (0.7)** |
| カテーテル留置部位血腫 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.2) | 3 (0.1) |
| 血管穿刺部位血腫 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 2 (0.2) | 1 (0.3) | 2 (0.3) | 6 (0.3) |
| カテーテル留置部位出血 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 注射部位血腫 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 穿刺部位出血 | 3 (0.3) | 0 | 3 (0.3) | 0 | 2 (0.3) | 5 (0.2) |
| 血管穿刺部位出血 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| **腎および尿路障害** | **3 (0.3)** | **2 (0.7)** | **17 (1.6)** | **9 (2.5)** | **18 (3.0)** | **46 (2.0)** |
| 血尿 | 3 (0.3) | 2 (0.7) | 15 (1.4) | 7 (2.0) | 16 (2.7) | 40 (1.7) |
| 出血性膀胱炎 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (<0.1) |

| | | リバーロキサバン | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ | 5mg/日 | 10mg/日 | 15mg/日 | 20mg/日 | 合計 |
| **器官別大分類** | (N＝1153) | (N＝307) | (N＝1046) | (N＝353) | (N＝603) | (N＝2309) |
| 基本語 | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 尿路出血 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 2 (0.3) | 4 (0.2) |
| 腎出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (＜0.1) |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **0** | **1 (0.3)** | **1 (0.1)** | **0** | **0** | **2 (0.1)** |
| 出血性関節症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 2 (0.1) |
| **外科および内科処置** | **0** | **1 (0.3)** | **0** | **0** | **0** | **1 (＜0.1)** |
| 止血 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (＜0.1) |
| **血液およびリンパ系障害** | **2 (0.2)** | **0** | **1 (0.1)** | **1 (0.3)** | **4 (0.7)** | **6 (0.3)** |
| 出血性貧血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (＜0.1) |
| 出血性素因 | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.1) |
| 特発性血腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.3) | 3 (0.1) |
| **耳および迷路障害** | **1 (0.1)** | **0** | **0** | **2 (0.6)** | **1 (0.2)** | **3 (0.1)** |
| 耳出血 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 1 (0.2) | 3 (0.1) |
| **臨床検査** | **2 (0.2)** | **0** | **2 (0.2)** | **1 (0.3)** | **2 (0.3)** | **5 (0.2)** |
| 尿中血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (＜0.1) |
| 尿中血陽性 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (＜0.1) |
| 便潜血陽性 | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.2) | 3 (0.1) |
| **神経系障害** | **0** | **0** | **2 (0.2)** | **0** | **0** | **2 (0.1)** |
| 頭蓋内出血 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (＜0.1) |
| 出血性卒中 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (＜0.1) |
| くも膜下出血 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (＜0.1) |

MedDRA version 11.1

事象の発現数は被験者数で示し、件数を示したものではない。1例に2件以上の有害事象が発現した場合、同一カテゴリーの場合は1と数える。同一被験者が異なるカテゴリーで数えられることがある。

TEAEとは、治験薬の初回投与から最終投与後2日目までに発現した有害事象と規定する。

出血関連有害事象：MedDRA標準検索式（SMQ）で出血障害に含まれる基本語により同定された出血有害事象。臨床検査用語を除く。

Source: A51733/Attachment 4.4.1

重篤な出血関連 TEAE を、表 2.7.6.2-23 に示す。全体として、重篤な出血関連 TEAE の発現割合は、用法・用量群併合リバーロキサバン群の方がプラセボ群より高かった（それぞれ 3.3%、0.8%）。

重篤な出血関連 TEAE のうち、発現割合が高かったものは、リバーロキサバン群では胃腸出血（0.9%）、鼻出血（0.5%）、メレナ（0.2%）であり、プラセボ群では鼻出血（0.2%）、胃腸出血（0.2%）であった。

2.7.6.2

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 53 of 68

## 表 2.7.6.2-23 重篤な出血関連 TEAE (SAF)

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=1153)<br>n (%) | リバーロキサバン<br>5mg/日<br>(N=307)<br>n (%) | <br>10mg/日<br>(N=1046)<br>n (%) | <br>15mg/日<br>(N=353)<br>n (%) | <br>20mg/日<br>(N=603)<br>n (%) | 合計<br>(N=2309)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 重篤な出血関連 TEAE が発現した被験者数 | 9 (0.8) | 6 (2.0) | 34 (3.3) | 15 (4.2) | 22 (3.6) | 77 (3.3) |
| **胃腸障害** | **5 (0.4)** | **5 (0.4)** | **2 (0.7)** | **17 (1.6)** | **9 (2.5)** | **9 (1.5)** |
| 胃腸出血 | 2 (0.2) | 1 (0.3) | 10 (1.0) | 3 (0.8) | 6 (1.0) | 20 (0.9) |
| 直腸出血 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 2 (0.1) |
| 出血性胃潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (<0.1) |
| 歯肉出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (<0.1) |
| 吐血 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 痔出血 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 0 | 2 (0.1) |
| 腸出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) | 2 (0.1) |
| 下部消化管出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (<0.1) |
| メレナ | 0 | 0 | 1 (0.1) | 3 (0.8) | 0 | 4 (0.2) |
| 食道出血 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 出血性消化性潰瘍 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 後腹膜血腫 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 小腸出血 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 上部消化管出血 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| **眼障害** | **2 (0.2)** | **1 (0.3)** | **1 (0.1)** | **0** | **1 (0.2)** | **3 (0.1)** |
| 結膜出血 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 眼出血 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.1) |
| 硝子体出血 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **傷害、中毒および処置合併症** | **0** | **1 (0.3)** | **3 (0.3)** | **1 (0.3)** | **1 (0.2)** | **6 (0.3)** |
| 処置後血腫 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 硬膜下血腫 | 0 | 0 | 3 (0.3) | 0 | 0 | 3 (0.1) |
| 外傷性血腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (<0.1) |
| 血管偽動脈瘤破裂 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (<0.1) |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **0** | **1 (0.3)** | **1 (0.1)** | **0** | **0** | **2 (0.1)** |
| 出血性関節症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 2 (0.1) |

2.7.6.2

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 54 of 68

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=1153)<br>n (%) | リバーロキサバン<br>5mg/日<br>(N=307)<br>n (%) | <br>10mg/日<br>(N=1046)<br>n (%) | <br>15mg/日<br>(N=353)<br>n (%) | <br>20mg/日<br>(N=603)<br>n (%) | <br>合計<br>(N=2309)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **生殖系および乳房障害** | **0** | **1 (0.3)** | **1 (0.1)** | **2 (0.6)** | **2 (0.3)** | **6 (0.3)** |
| 不正子宮出血 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 2 (0.6) | 0 | 3 (0.1) |
| 機能性子宮出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (<0.1) |
| 月経過多 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (<0.1) |
| 膣出血 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| **呼吸器、胸郭および縦隔障害** | **2 (0.2)** | **1 (0.3)** | **5 (0.5)** | **3 (0.8)** | **5 (0.8)** | **14 (0.6)** |
| 血胸 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 鼻出血 | 2 (0.2) | 0 | 4 (0.4) | 3 (0.8) | 4 (0.7) | 11 (0.5) |
| 喀血 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.1) |
| **血液およびリンパ系障害** | **0** | **0** | **0** | **0** | **1 (0.2)** | **1 (<0.1)** |
| 出血性貧血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (<0.1) |
| **全身障害および投与局所様態** | **0** | **0** | **4 (0.4)** | **0** | **1 (0.2)** | **5 (0.2)** |
| カテーテル留置部位出血 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 穿刺部位出血 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.2) | 3 (0.1) |
| 血管穿刺部位出血 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| **神経系障害** | **0** | **0** | **2 (0.2)** | | **0** | **2 (0.1)** |
| 頭蓋内出血 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 出血性卒中 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| くも膜下出血 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| **腎および尿路障害** | **0** | **0** | **1 (0.1)** | **1 (0.3)** | **3 (0.5)** | **5 (0.2)** |
| 出血性膀胱炎 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 血尿 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.5) | 3 (0.1) |
| 腎出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (<0.1) |
| **血管障害** | **0** | **0** | **0** | **0** | **1 (0.2)** | **1 (<0.1)** |
| 血腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (<0.1) |

MedDRA version 11.1

事象の発現数は被験者数で示し、件数を示したものではない。1例に2件以上の有害事象が発現した場合、同一カテゴリーの場合は1と数える。同一被験者が異なるカテゴリーで数えられることがある。

TEAEとは、治験薬の初回投与から最終投与後2日目までに発現した有害事象と規定する。

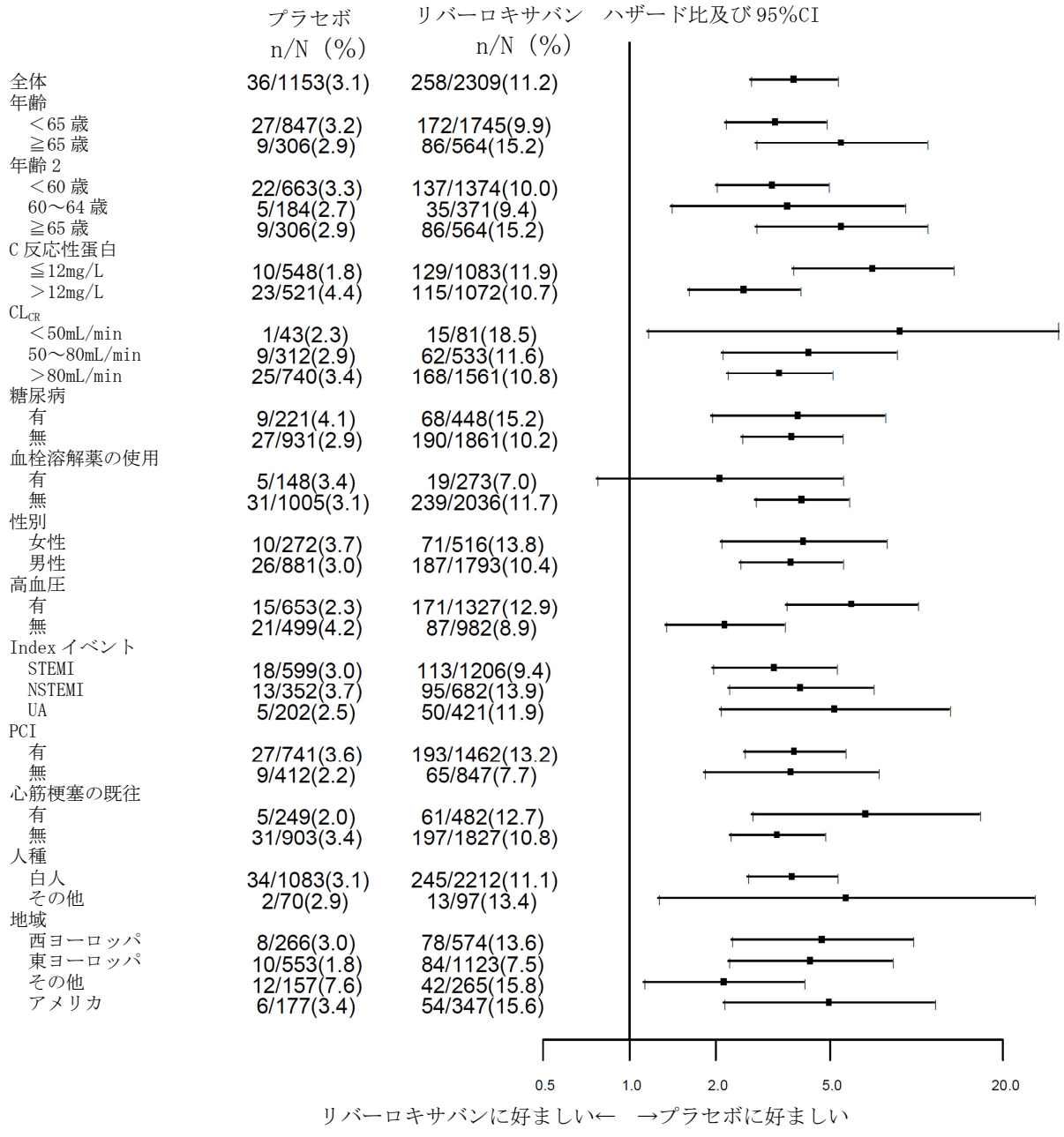
出血関連有害事象：MedDRA標準検索式（SMQ）で出血障害に含まれる基本語により同定された出血有害事象。臨床検査用語を除く。

Source: A51733/Attachment 4.4.2

## 部分集団解析

部分集団における治験薬投与下で発現した「臨床的に意味のある出血」の発現割合を図2.7.6.2-10に示す（患者層1、2については、A51733/Attachment 4.4.6、4.4.7参照）。主要な部分集団における発現割合はいずれもリバーロキサバン群が高かった。

**図 2.7.6.2-10 部分集団における治験薬投与下で発現した「臨床的に意味のある出血」のハザード比と発現割合（SAF）**




Source: A51733/Figure 15

**肝臓関連事象**

重要な肝臓関連事象として、肝疾患関連有害事象及び臨床検査値異常があり、以下に両者の有害事象について記述する。

肝疾患関連有害事象及び臨床検査値異常の要約を表 2.7.6.2-24 に示す。肝疾患関連有害事象は MedDRA 標準検索式（SMQ）により抽出した（A51733/Attachment 4.6.1～4.6.4）。全体として、肝疾患関連有害事象の発現割合はリバーロキサバン群とプラセボ群で同様であった。肝疾患関連 TEAE の発現割合は用法・用量群併合リバーロキサバン群（3.5%）とプラセボ群（3.9%）で同様であった（A51733/Attachment 4.6.1）。発現割合の高かった肝疾患関連 TEAE は、用法・用量群併合リバーロキサバン群とプラセボ群のいずれも、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加であった〔それぞれ 2.3%（54/2309 例）及び 2.9%（33/1153 例）〕（A51733/Attachment 4.6.2）。

重篤な肝疾患関連 TEAE は、プラセボ群の 5 例（0.4%）及び用法・用量群併合リバーロキサバン群の 4 例（0.2%）（5mg/日群で 2 例、10mg/日群及び 20mg/日群で各 1 例）であった（A51733/Attachment 4.6.1、4.6.3）。

**表 2.7.6.2-24 肝臓関連事象の要約*（SAF）**

| 項目 | リバーロキサバン n/N（%） | プラセボ n/N（%） | 差% (95%CI) |
|---|---|---|---|
| ALT＞3xULN、総ビリルビン＞2xULN[c]の同時発現 | 0/2270（0.00） | 3/1134（0.26） | -0.26（-0.56,0.03） |
| ALT＞8xULN[d] | 4/2270（0.18） | 6/1134（0.53） | -0.35（-0.81,0.10） |
| ALT＞3xULN[a, d]で投与中止 | 21/2270（0.93） | 17/1134（1.50） | -0.57（-1.38,0.24） |
| 死亡前[b, d]に ALT＞3xULN | 0/2270（0.00） | 1/1134（0.09） | -0.09（-0.26,0.08） |
| 治験薬の投与中止に至った肝疾患関連有害事象[e] | 13/2309（0.56） | 14/1153（1.21） | -0.65（-1.35,0.05） |
| 重篤な肝疾患関連有害事象[e] | 4/2309（0.17） | 6/1153（0.52） | -0.35（-0.80,0.10） |
| 同時発現ではない ALT＞3xULN、総ビリルビン＞2xULN[c] | 2/2270（0.09） | 1/1134（0.09） | -0.00（-0.21,0.21） |

ULN：基準値上限
* 中央検査機関及び治験実施医療機関における測定値に基づく。
a 投与を中止し、最終投与前 45 日以内又は最終投与後に ALT＞3xULN が認められた。
b ALT＞3xULN が死亡前の 30 日以内に認められた。
c 被験者数は、治験薬投与開始日及び開始時刻以降に 1 回以上の ALT 及び総ビリルビンの測定値があるものとした。
d 被験者数は、治験薬投与開始日及び開始時刻以降に 1 回以上の ALT の測定値があるものとした。
e 被験者数は、SAF に基づく。
Source: A51733/Table 29

ALT 増加及び総ビリルビン増加（治験薬投与下及び治験薬投与開始日以降）の発現割合はリバーロキサバン群及びプラセボ群とも低かった（表 2.7.6.2-25）。ALT 増加及び総ビリルビン増加の発現割合、治験薬投与中の各値の時間推移はリバーロキサバン群とプラセボ群で同様であった（A51733/Attachment 4.6.8、4.6.9）。

プラセボ群の 3 例（[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）では、治験薬投与開始日以降から ALT が基準値上限（ULN）の 3 倍（3×ULN）を超え、ビリルビンが 2×ULN を超えて増加した（検査は中央検査機関及び治験実施医療機関で実施）（表 2.7.6.2-26）。

3例〔リバーロキサバン群2例（[redacted]及び[redacted]）、プラセボ群1例（[redacted]）〕でベースライン時に、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が3×ULN、ビリルビンが2×ULNを同時点で超える高値を示した。プラセボ群の4例（[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）、リバーロキサバン群の1例（[redacted]）では、治験薬投与開始日以降の同時点で、ASTが3×ULN、ビリルビンが2×ULNを超えて増加した（表2.7.6.2-26）。

**表 2.7.6.2-25 肝機能検査値異常の発現割合（ALT 及び総ビリルビン）（SAF － 施設[redacted]を除外*）**

| | プラセボ | リバーロキサバン | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 5mg/日 | 10mg/日 | 15mg/日 | 20mg/日 | 合計 |
| | (N=1149) | (N=307) | (N=1045) | (N=353) | (N=597) | (N=2302) |
| 項目 | n/J（%） | n/J（%） | n/J（%） | n/J（%） | n/J（%） | n/J（%） |
| **ALT** | | | | | | |
| **ベースライン時** | | | | | | |
| >3xULN | 23/1099 (2.1) | 10/293 (3.4) | 25/984 (2.5) | 7/338 (2.1) | 16/576 (2.8) | 58/2191 (2.6) |
| >5xULN | 3/1099 (0.3) | 4/293 (1.4) | 5/984 (0.5) | 0/338 (0.0) | 4/576 (0.7) | 13/2191 (0.6) |
| >8xULN | 0/1099 (0.0) | 1/293 (0.3) | 0/984 (0.0) | 0/338 (0.0) | 1/576 (0.2) | 2/2191 (0.1) |
| >10xULN | 0/1099 (0.0) | 0/293 (0.0) | 0/984 (0.0) | 0/338 (0.0) | 0/576 (0.0) | 0/2191 (0.0) |
| >20xULN | 0/1099 (0.0) | 0/293 (0.0) | 0/984 (0.0) | 0/338 (0.0) | 0/576 (0.0) | 0/2191 (0.0) |
| **治験薬投与開始日以降** | | | | | | |
| >3xULN | 52/1133 (4.6) | 12/304 (3.9) | 44/1026 (4.3) | 11/350 (3.1) | 18/590 (3.1) | 85/2270 (3.7) |
| >5xULN | 16/1133 (1.4) | 2/304 (0.7) | 12/1026 (1.2) | 1/350 (0.3) | 3/590 (0.5) | 18/2270 (0.8) |
| >8xULN | 4/1133 (0.4) | 1/304 (0.3) | 1/1026 (0.1) | 0/350 (0.0) | 2/590 (0.3) | 4/2270 (0.2) |
| >10xULN | 3/1133 (0.3) | 1/304 (0.3) | 1/1026 (0.1) | 0/350 (0.0) | 1/590 (0.2) | 3/2270 (0.1) |
| >20xULN | 0/1133 (0.0) | 0/304 (0.0) | 0/1026 (0.0) | 0/350 (0.0) | 0/590 (0.0) | 0/2270 (0.0) |
| **治験薬投与下で発現** | | | | | | |
| >3xULN | 37/1056 (3.5) | 7/280 (2.5) | 30/935 (3.2) | 8/326 (2.5) | 10/552 (1.8) | 55/2093 (2.6) |
| >5xULN | 12/1076 (1.1) | 2/286 (0.7) | 7/954 (0.7) | 1/333 (0.3) | 2/564 (0.4) | 12/2137 (0.6) |
| >8xULN | 3/1079 (0.3) | 1/288 (0.3) | 0/958 (0.0) | 0/333 (0.0) | 1/567 (0.2) | 2/2146 (0.1) |
| >10xULN | 2/1079 (0.2) | 1/289 (0.3) | 0/958 (0.0) | 0/333 (0.0) | 0/568 (0.0) | 1/2148 (<0.1) |
| >20xULN | 0/1079 (0.0) | 0/289 (0.0) | 0/958 (0.0) | 0/333 (0.0) | 0/568 (0.0) | 0/2148 (0.0) |
| **総ビリルビン** | | | | | | |
| **ベースライン時** | | | | | | |
| >1.5xULN | 8/1113 (0.7) | 2/295 (0.7) | 7/991 (0.7) | 5/344 (1.5) | 4/579 (0.7) | 18/2209 (0.8) |
| >2xULN | 2/1113 (0.2) | 0/295 (0.0) | 2/991 (0.2) | 1/344 (0.3) | 0/579 (0.0) | 3/2209 (0.1) |
| >3xULN | 0/1113 (0.0) | 0/295 (0.0) | 0/991 (0.0) | 0/344 (0.0) | 0/579 (0.0) | 0/2209 (0.0) |
| >5xULN | 0/1113 (0.0) | 0/295 (0.0) | 0/991 (0.0) | 0/344 (0.0) | 0/579 (0.0) | 0/2209 (0.0) |
| >8xULN | 0/1113 (0.0) | 0/295 (0.0) | 0/991 (0.0) | 0/344 (0.0) | 0/579 (0.0) | 0/2209 (0.0) |
| **治験薬投与開始日以降** | | | | | | |
| >1.5xULN | 22/1133 (1.9) | 4/304 (1.3) | 13/1026 (1.3) | 4/350 (1.1) | 6/590 (1.0) | 27/2270 (1.2) |
| >2xULN | 5/1133 (0.4) | 0/304 (0.0) | 4/1026 (0.4) | 0/350 (0.0) | 2/590 (0.3) | 6/2270 (0.3) |
| >3xULN | 1/1133 (0.1) | 0/304 (0.0) | 0/1026 (0.0) | 0/350 (0.0) | 0/590 (0.0) | 0/2270 (0.0) |
| >5xULN | 1/1133 (0.1) | 0/304 (0.0) | 0/1026 (0.0) | 0/350 (0.0) | 0/590 (0.0) | 0/2270 (0.0) |
| >8xULN | 0/1133 (0.0) | 0/304 (0.0) | 0/1026 (0.0) | 0/350 (0.0) | 0/590 (0.0) | 0/2270 (0.0) |
| **治験薬投与下で発現** | | | | | | |
| >1.5xULN | 11/1084 (1.0) | 1/289 (0.3) | 10/957 (1.0) | 2/335 (0.6) | 4/568 (0.7) | 17/2149 (0.8) |
| >2xULN | 4/1090 (0.4) | 0/291 (0.0) | 4/962 (0.4) | 0/339 (0.0) | 1/571 (0.2) | 5/2163 (0.2) |
| >3xULN | 0/1092 (0.0) | 0/291 (0.0) | 0/964 (0.0) | 0/340 (0.0) | 0/571 (0.0) | 0/2166 (0.0) |
| >5xULN | 0/1092 (0.0) | 0/291 (0.0) | 0/964 (0.0) | 0/340 (0.0) | 0/571 (0.0) | 0/2166 (0.0) |
| >8xULN | 0/1092 (0.0) | 0/291 (0.0) | 0/964 (0.0) | 0/340 (0.0) | 0/571 (0.0) | 0/2166 (0.0) |

n：イベント発現の例数、ベースライン時のJ：ベースライン時の検査値がある例数、治験薬投与開始日以降のJ：治験薬投与開始日以降の検査値がある例数、治験薬投与下で発現のJ：ベースライン時が正常値で治験薬投与開始日以降の検査値がある例数

ベースライン時：初回投与前及び初回投与日の検査値

治験薬投与下で発現：初回投与後からカットオフ時点以前で、最終投与後2日目までに発現

* 施設[redacted]では、採取予定の被験者とは別の被験者から血液採取されたことが確認されたため、本施設の臨床検査データは解析から除外された。

Source: A51733/Table 31

**表 2.7.6.2-26 臨床検査値異常の発現割合（ALT/AST＞3xULN 及び総ビリルビン＞2xULN の同時発現*）
－ 中央検査機関及び治験実施医療機関測定（SAF － 施設 [redacted] を除外**）**

| | プラセボ | リバーロキサバン | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 5mg/日 | 10mg/日 | 15mg/日 | 20mg/日 | 合計 |
| | (N＝1149) | (N＝307) | (N＝1045) | (N＝353) | (N＝597) | (N＝2302) |
| 臨床検査値 | n/J（%） | n/J（%） | n/J（%） | n/J（%） | n/J（%） | n/J（%） |
| **ベースライン時** | | | | | | |
| ALT＞3xULN 及び総ビリルビン＞2xULN | 0/1103 | 0/296 | 0/996 | 0/344 | 0/579 | 0/2215 |
| AST＞3xULN 及び総ビリルビン＞2xULN | 1/1054（0.1） | 0/284 | 1/940（0.1） | 1/330（0.3） | 0/566 | 2/2120（0.1） |
| **治験薬投与開始日以降** | | | | | | |
| ALT＞3xULN 及び総ビリルビン＞2xULN | 3/1134（0.3） | 0/304 | 0/1026 | 0/350 | 0/590 | 0/2270 |
| AST＞3xULN 及び総ビリルビン＞2xULN | 4/162（2.5） | 0/85 | 0/122 | 0/26 | 1/69（1.4） | 1/302（0.3） |
| **治験薬投与下で発現** | | | | | | |
| ALT＞3xULN 及び総ビリルビン＞2xULN | 2/1082（0.2） | 0/292 | 0/969 | 0/340 | 0/571 | 0/2172 |
| AST＞3xULN 及び総ビリルビン＞2xULN | 3/131（2.3） | 0/69 | 0/92 | 0/20 | 1/50（2.0） | 1/231（0.4） |

n：イベント発現の例数、ベースライン時の J：ベースライン時の検査値がある例数、治験薬投与開始日以降の J：治験薬投与開始日以降の検査値がある例数、治験薬投与下で発現の J：ベースライン時が正常値で治験薬投与開始日以降の検査値がある例数
ベースライン時：初回投与前及び初回投与日の検査値
治験薬投与下で発現：初回投与後からカットオフ時点以前で、最終投与後 2 日目までに発現

* 同一日に採取された試料の検査値

** 施設 [redacted] では、採取予定の被験者とは別の被験者から血液採取されたことが確認されたため、本施設の臨床検査データは解析から除外された。

Source: A51733/Table 32

### 2.7.6.2.2.3.7 臨床検査

血液生化学検査値及び血液学的検査値（肝機能検査値を除く）の平均値及びベースラインからの平均変化量について、リバーロキサバン群とプラセボ群を比較した（A51733/Attachment 4.7）。両群ともベースラインからの平均変化量は小さく、臨床的に意味はないと考えられた。

クレアチニン、尿素窒素（BUN）の平均値はプラセボ群と用法・用量群併合リバーロキサバン群で同様であり、試験期間を通して安定しており、また、リバーロキサバン投与群間においても明らかな差はみられなかった。すべての投与群において、ベースラインからの変化量はおおむね小さく、臨床的に意味はないと考えられた。

肝機能検査については、肝臓関連事象の項に示した。全体として、肝臓関連の臨床検査値異常の発現はリバーロキサバン群とプラセボ群で同様であった。

### 2.7.6.2.2.3.8 安全性の結論

安全性解析の結果から、以下の結論が得られた。

**出血に関する安全性**

- 患者層、投与群を通して、出血事象はリバーロキサバン群でプラセボ群より多く発現した。
- 全体として、治験薬投与下で発現した「臨床的に意味のある出血」の 84%が「臨床的に注意が必要な出血」であった。
- リバーロキサバンの各投与量群の出血リスクが上昇し、両患者層で用量相関がみられた。特に、患者層 2 で TIMI 出血分類の「大出血」は、15mg/日群（1.7%）及び 20mg/日群（2.0%）であり、プラセボ群（0.1%）より多く発現した。
- 治験薬投与下で発現した出血の発現割合は 1 日 1 回投与群と 1 日 2 回投与群でほぼ同じであった。
- リバーロキサバン群で出血により治験薬の投与中止に至った被験者は、プラセボ群より多かった。

**出血以外に関する安全性**

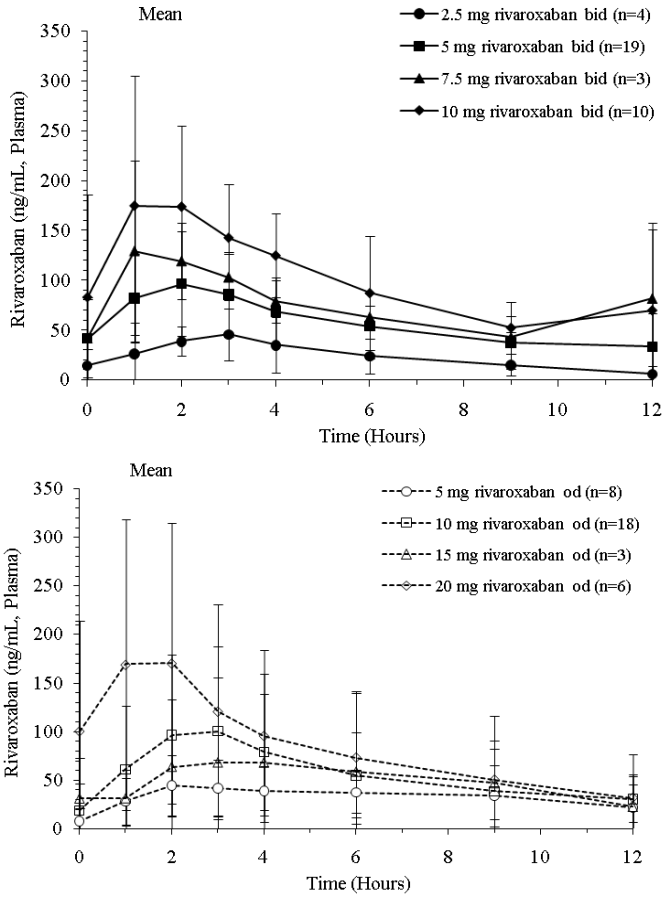
- 出血を除いた重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、リバーロキサバン群とプラセボ群で同様であった。
- 全死亡率はリバーロキサバン群とプラセボ群で差はみられなかった。
- ALT 増加（＞3×、5×、8×、10×及び 20×ULN）の発現割合はリバーロキサバン群とプラセボ群でほぼ同じであった（表 2.7.6.2-25）。同時に ALT が 3×ULN、総ビリルビンが 2×ULN を超えて増加した例がプラセボ群で 3 例にみられたが、リバーロキサバン群ではみられなかった。
- 出血の発現割合の増加を除いて、安全性に関するプロファイルはリバーロキサバン群とプラセボ群で同様であった。

## 2.7.6.2.2.4 薬物動態及び薬力学の成績

### 2.7.6.2.2.4.1 ノンコンパートメント解析

定常状態における血漿中リバーロキサバン濃度 - 時間推移を投与群ごとに図 2.7.6.2-11 に示す。少数例の投与群があるものの、1 日用量が同じ場合、血漿中リバーロキサバン濃度 - 時間推移は 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与で同様であった。

**図 2.7.6.2-11 定常状態における血漿中リバーロキサバン濃度 - 時間推移（第 30 日）（平均値±SD）（PKS）**




Source: A51733/Attachment 2.5

リバーロキサバンの薬物動態パラメータを投与群ごとに表 2.7.6.2-27 に要約した。第 30 日の血液検体は投与 12 時間後までしか採取されていないため、$AUC_{\tau}$〔＝AUC (0-24)〕及び CL/F の計算には $C_{trough}$（第 30 日の投与前値）を 1 日 1 回投与の被験者の C(24)として使用した。

3 例を超えるデータがある投与群で、血漿中濃度 - 時間推移及び薬物動態パラメータは用量に応じて増加していたが、統計解析は実施しなかった。$t_{max}$ はリバーロキサバンの用法・用量によって影響を受けず（$t_{max}$ の中央値は 0～2.5 時間）、また、クリアランスも用法・用量によって変化しなかった。

**表 2.7.6.2-27 定常状態における血漿中リバーロキサバンの薬物動態パラメータ（第 30 日）（PKS）**

| 投与量 | n | $C_{trough}$ (ng/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $C_{max,norm}$[a] (ng/mL) | $t_{max}$ (h) | $AUC_{\tau}$[b] (ng·h/mL) | $AUC_{\tau,norm}$[ab] (ng·h/mL) | CL/F (L/h) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5mg od | 8 | 7.93±13.4<br>2.08 (0.930-40.0) | 65.6±19.7<br>64.8 (40.0-95.6) | 131±39.4<br>130 (80.0-191) | －<br>2.01 (0.00-9.27) | 588±290<br>484 (296-1010) | 1180±580<br>968 (592-2030) | 10.3±4.45<br>10.7 (4.93-16.9) |
| 2.5mg bid | 4 | 15.1±16.5<br>8.54 (4.12-39.3) | 56.2±25.5<br>57.5 (25.7-84.2) | 112±51.0<br>115 (51.4-168) | －<br>2.50 (1.02-3.00) | 290±171<br>236 (156-534) | 581±342<br>471 (313-1070) | 10.7±4.96<br>11.0 (4.68-16.0) |
| 10mg od | 18 | 19.1±27.2<br>10.8 (1.20-113) | 118±90.4<br>117 (1.94-352) | 118±90.4<br>117 (1.94-352) | －<br>2.00 (0.00-3.05) | 986±818<br>972 (16.0-2990) | 986±818<br>972 (16.0-2990) | 63.8±149<br>10.3 (3.35-627) |
| 5mg bid | 19 | 41.8±41.4<br>34.6 (BQL-140) | 109±47.9<br>112 (30.3-229) | 109±47.9<br>112 (30.3-229) | －<br>2.00 (0.00-12.0) | 689±363<br>598 (117-1400) | 689±363<br>598 (117-1400) | 10.2±7.07<br>8.37 (3.57-28.3) |
| 15mg od | 3 | 31.5±41.0<br>12.2 (3.69-78.6) | 84.8±84.3<br>78.6 (3.69-172) | 56.5±56.2<br>52.4 (2.46-115) | －<br>0.00 (0.00-4.00) | 932±909<br>861 (60.4-1870) | 621±606<br>574 (40.3-1250) | 91.3±136<br>17.4 (8.00-248) |
| 7.5mg bid | 3 | 42.1±39.3<br>29.7 (10.6-86.1) | 145±79.1<br>122 (79.8-233) | 96.6±52.8<br>81.3 (53.2-155) | －<br>2.00 (1.00-2.00) | 903±340<br>855 (589-1260) | 602±226<br>570 (393-842) | 9.15±3.41<br>8.77 (5.94-12.7) |
| 20mg od | 6 | 100±114<br>48.9 (17.4-308) | 221±159<br>232 (45.4-437) | 111±79.5<br>116 (22.7-219) | －<br>0.50 (0.00-2.00) | 1820±1030<br>1950 (513-3130) | 912±515<br>973 (256-1560) | 16.5±12.8<br>10.6 (6.40-39.0) |
| 10mg bid | 10 | 83.1±103<br>33.1 (5.70-340) | 213±106<br>168 (96.8-395) | 107±52.8<br>83.8 (48.4-198) | －<br>1.00 (0.00-4.08) | 1200±620<br>959 (570-2530) | 601±310<br>479 (285-1260) | 10.3±4.70<br>10.4 (3.96-17.5) |

上段：平均値±SD、下段：中央値（最小値 - 最大値）、BQL：定量下限未満

a: 投与量を 10mg 1 日 1 回又は 5mg 1 日 2 回投与に換算した値

b: $\tau$ = 24 時間（1 日 1 回投与の場合）、12 時間（1 日 2 回投与の場合）

Source: A51733/Attachment 2.3

### 2.7.6.2.2.4.2 母集団解析

参照項目： 5.3.5.4.13 R-8642
5.3.5.4.14 R-8645

本試験で得られたデータを基に母集団解析の手法を用い、ACS 患者における薬物動態、薬物動態と薬力学パラメータの関係及び曝露量と安全性の関連性について検討した。

**薬物動態**

ACS 患者におけるリバーロキサバンの薬物動態は、一次吸収及び一次消失を伴う経口 1-コンパートメントモデルにより示された。吸収速度定数（$K_a$）に対する個体間変動（IIV）及び見かけの全身クリアランス（CL/F）に対する時期間変動（IOV）をモデルに含めた。代表的な患者〔年齢 57 歳、血清クレアチニン（SCR）0.95μmol/L、除脂肪体重（LBM）60.7kg〕におけるリバーロキサバンの CL/F は 6.48L/h（IIV 31.3%、IOV 32.4%）、終末相における見かけの分布容積（$V_z/F$）は約 57.9L（IIV 10.0%）及び $K_a$ は 1.24$h^{-1}$（IIV 139%）と算出された（5.3.5.4.13 R-8642/Table 1, 3）。

共変量として、CL/F に対する年齢及び腎機能（SCR により評価）の影響、並びに $V_z/F$ に対する体重（LBM として表示）及び年齢の影響がモデルに含まれた。

相対的バイオアベイラビリティは用量に依存し、2.5mg と比較して 10mg 以下の用量では約 15%減少し、10mg を超える用量では約 29%減少した（5.3.5.4.13 R-8642/Table 5）。この結果は、他の適応症の第Ⅰ相試験結果と類似していた。

下式に i 番目の被験者の CL/F 及び $V_z/F$ と各共変量との関係を示した。

$$CL/F_i = 6.48 \cdot [1 - 0.011 \cdot (Age - 57) - 0.15 \cdot (SCR - 0.95)] \cdot e^{\eta i}$$

$$V_z/F_i = 57.9 \cdot [1 + 0.0083 \cdot (LBM - 60.7) - 0.0071 \cdot (Age - 57)] \cdot e^{\eta i}$$

ここで、$\eta_i$ は個体間変動を示す。

これらの共変量及び薬物動態パラメータは、国外ではすべて既承認の適応症である静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制、心房細動患者における脳卒中の発症抑制（SPAF）、深部静脈血栓症の治療（DVT-T）のためにリバーロキサバン投与を受けた患者を対象とした母集団解析と同様の値及び傾向であった。更に、曝露量に対するモデルの共変量〔年齢、腎機能（$CL_{CR}$）及び LBM〕の妥当性について、本試験の ACS 患者（n = 2,290）にリバーロキサバン 2.5mg を 1 日 2 回経口投与した際の個々の患者の曝露量（$C_{max}$、$C_{min}$ 及び AUC：posthoc 値）を評価した。リバーロキサバン 2.5mg を 1 日 2 回投与したと仮定して推定した際の曝露量パラメータの中央値、5 及び 95 パーセンタイルを表 2.7.6.2-28 に示す。

75 歳を超える患者における推定 AUC は、50 歳未満の患者と比較して約 43%高く、年齢の影響を評価した第Ⅰ相試験〔試験 11569、イグザレルト錠 15mg 及び同 10mg 初回承認時申請資料（以下、初回承認時 CTD）の 2.7.6.15 参照〕の結果と類似していた。

$CL_{CR}$ が 50mL/min 未満の中等度腎機能障害患者の推定 AUC が正常腎機能患者の 1.5 倍であり、腎機能の影響を評価した第Ⅰ相試験（試験 11002、初回承認時 CTD の 2.7.6.16 参照）の結果と類似していた。

ACS 患者にリバーロキサバン 2.5mg を 1 日 2 回投与した際の定常状態下におけるリバーロキサバンの曝露量を LBM で層別したところ、LBM の影響の程度は 20%以下であり、おおむね小さかった。

**表 2.7.6.2-28 ACS 患者にリバーロキサバン 2.5mg を 1 日 2 回投与した際の定常状態下におけるリバーロキサバンの曝露量（腎機能、年齢及び LBM で層別）**

| パラメータ | 腎機能（$CL_{CR}$） 50mL/min 未満 | 50mL/min 以上 80mL/min 未満 | 80mL/min 以上 | 比（50mL/min 未満／80mL/min 以上） |
|---|---|---|---|---|
| AUC (ng·h/mL) | 542(295 - 865) | 426(221 - 653) | 361(209 - 589) | 1.50 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 63.3(38.9 - 90.3) | 51(31.1 - 72.1) | 44(27.6 - 66.2) | 1.44 |
| $C_{min}$ (ng/mL) | 27.9(8.54 - 53.3) | 19.7(6.15 - 38.2) | 16.4(5.95 - 33.5) | 1.70 |
| | 年齢 | | | |
| | 50 歳未満 | 50 歳以上 75 歳以下 | 75 歳超 | 比（75 歳超／50 歳未満） |
| AUC (ng·h/mL) | 328(183 - 527) | 397(226 - 654) | 469(277 - 901) | 1.43 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 39.9(23.9 - 56.9) | 48(30.3 - 72) | 51.3(38.9 - 92.9) | 1.29 |
| $C_{min}$ (ng/mL) | 14(5.18 - 30.1) | 18.3(6.52 - 38) | 22.6(7.7 - 49.9) | 1.61 |
| | LBM | | | |
| | 53kg 未満 | 53kg 以上 66kg 未満 | 66kg 以上 | 比（53kg 未満／66kg 以上） |
| AUC (ng·h/mL) | 394(215 - 671) | 373(210 - 630) | 365(216 - 588) | 1.08 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 50.4(31.2 - 77.4) | 45.1(27.7 - 68) | 43.4(28.1 - 63.4) | 1.16 |
| $C_{min}$ (ng/mL) | 16.8(5.3 - 36.4) | 17(6.17 - 37.4) | 17.5(6.74 - 34.9) | 0.96 |

中央値（5 - 95 パーセンタイル）

Source: 5.3.5.4.13 R-8642/Table 4

## PKPD の関係

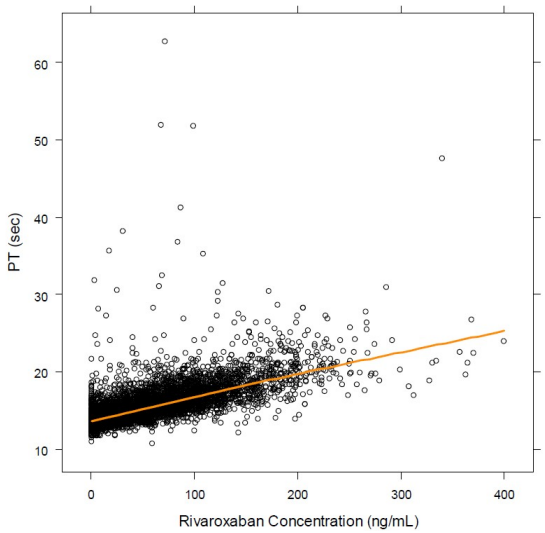
ACS 患者の血漿中リバーロキサバン濃度とプロトロンビン時間の関係はほぼ直線関係を示した（図 2.7.6.2-12）。定常状態におけるプロトロンビン時間のベースライン値は 13.9sec と推定され、血漿中リバーロキサバン濃度とプロトロンビン時間の傾きは 100ng/mL あたり 3.2sec であった。ベースライン及び傾きの濃度依存的な減少を示す係数における IIV はそれぞれ 9.32%及び 6.61%であった。残差変動は 7.58%であった（5.3.5.4.13 R-8642/Table 6）。

本解析結果から得られた薬物動態とプロトロンビン時間の関係は、他の患者集団の解析結果と類似していた。ACS 患者の血漿中リバーロキサバン濃度とプロトロンビン時間の傾きの平均値（100ng/mL あたり 3.2sec）は、外国人 DVT-T 患者（100ng/mL あたり 3.6sec）、外国人 SPAF 患者（100ng/mL あたり 4.3sec）及び日本人 SPAF 患者（100ng/mL あたり 4.7sec）でみられた傾きと類似していた（5.3.5.4.13 R-8642/Table 7 及び初回承認時 CTD の表 2.7.2.2-135）。

ACS 患者の血漿中リバーロキサバン濃度と PiCT の関係はほぼ直線関係を示した（図 2.7.6.2-13）。定常状態における PiCT のベースライン値は 13.1sec と推定され、血漿中リバーロキサバン濃度と PiCT の傾きは 100ng/mL あたり 16.5sec であった。ベースライン及び傾きの濃度依存的な減少を示す係数における IIV はそれぞれ 24.0%及び 8.09%であった。残差変動は 19.4%であった（5.3.5.4.13 R-8642/Table 8）。

本解析結果から得られた薬物動態と PiCT の関係は、他の患者集団（SPAF 患者）の解析結果とおおむね同様であった（5.3.5.4.13 R-8642/Table 9）。ACS 患者の PiCT のベースライン値は SPAF 患者よりも高値であったが、これはおそらく患者集団の違いによるものであった。慢性心不全患者の PiCT のベースライン値は約 14sec であり[2)]、ACS 患者の値と類似していた。

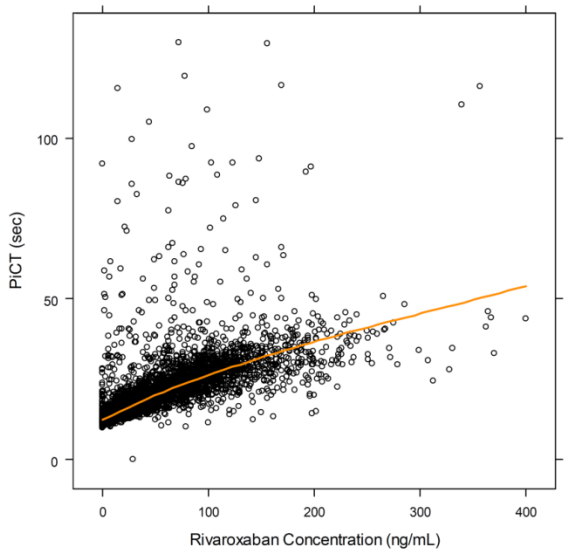
図 2.7.6.2-12 定常状態における ACS 患者のプロトロンビン時間（PT）と血漿中リバーロキサバン濃度の関係




The orange lines represent a LOWESS smoother.

Source: 5.3.5.4.13 R-8642/Figure 10

図 2.7.6.2-13 定常状態における ACS 患者の PiCT と血漿中リバーロキサバン濃度の関係




The orange lines represent a LOWESS smoother.

Source: 5.3.5.4.13 R-8642/Figure 11

## 曝露量と安全性の関連性

曝露量と安全性の関連性を評価する際には、上述の母集団解析に基づく個々の患者の推定曝露量〔AUC(0-24)、$C_{max}$ 及び $C_{min}$〕を曝露量の指標とし、臨床的に意味のある出血を安全性評価項目とした。

臨床的に意味のある出血に対するリバーロキサバン曝露量の影響を、3 つの曝露群（プラセボ群、リバーロキサバン低曝露群及びリバーロキサバン高曝露群）でみられた出血事象の発現割合により示すことで評価した（表 2.7.6.2-29）。臨床的に意味のある出血事象の発現割合が患者層 2 と比較して患者層 1 では総じて低く、いずれの患者層においても AUC(0-24)が高値を示す被験者でより多くの出血事象を引き起こす可能性が示唆された。同様の傾向が $C_{max}$ 及び $C_{min}$ に関してもみられた。患者層 1 では、出血事象の発現割合はリバーロキサバン低曝露群とプラセボ群間で同様であるが、リバーロキサバン高曝露群ではより高かった。患者層 2 では、出血事象の発現割合が曝露量の増加に伴い上昇する傾向を示した。この結果は Kaplan-Meier 曲線によっても確認された（図 2.7.6.2-14、5.3.5.4.14 R-8645/Figure 2, 3）。Log-rank 検定から、両患者層の各群間の生存率分布が同等でない（$P<0.0001$）ことが示唆された。

出血リスクに対するリバーロキサバン曝露量の影響は、Cox 比例ハザード回帰モデルにより評価した。患者層、年齢、$CL_{CR}$、収縮期血圧、糖尿病状態及び心筋梗塞既往歴など臨床的に意味のある共変量に加え、曝露量の指標〔AUC(0-24)、$C_{max}$ 及び $C_{min}$〕も臨床的に意味のある出血に対する予測因子である可能性が示された。曝露量の指標のうち、AUC(0-24)は臨床的に意味のある出血に対して最も関連性が高い予測因子であることが判明した。リバーロキサバンを投与された患者で、AUC(0-24)が 1,000ng･h/mL 増加すると出血リスクが約 38%上昇することがモデルで予測された。更に AUC(0-24)と臨床的に意味のある出血発現の関連性について、1 日 1 回投与及び 1 日 2 回投与による影響を検討したが、1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与処方で出血リスクに差はなかった。比例ハザード仮説はこれらのデータに対して頑健であることが示された。

**表 2.7.6.2-29 各患者層におけるリバーロキサバン曝露量パラメータ別の臨床的に意味のある出血事象**

| | 患者層 1（ASA） | | | 患者層 2（ASA + チエノピリジン） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 曝露量パラメータ | 出血事象の発現件数[a] | 全被験者数 | 出血事象の発現割合[a]（%） | 出血事象の発現件数[a] | 全被験者数 | 出血事象の発現割合[a]（%） |
| プラセボ | 4 | 242 | 1.7 | 31 | 850 | 3.6 |
| Lower AUC(0-24)[b] | 4 | 243 | 1.6 | 82 | 834 | 9.8 |
| Higher AUC(0-24)[c] | 26 | 244 | 11 | 131 | 835 | 16 |
| Lower $C_{max}$[b] | 2 | 243 | 0.82 | 86 | 834 | 10 |
| Higher $C_{max}$[c] | 28 | 244 | 11 | 127 | 835 | 15 |
| Lower $C_{min}$[b] | 7 | 243 | 2.9 | 86 | 834 | 10 |
| Higher $C_{min}$[c] | 23 | 244 | 9.4 | 127 | 835 | 15 |
| 合計 | 34 | 729 | 4.7 | 244 | 2519 | 9.7 |

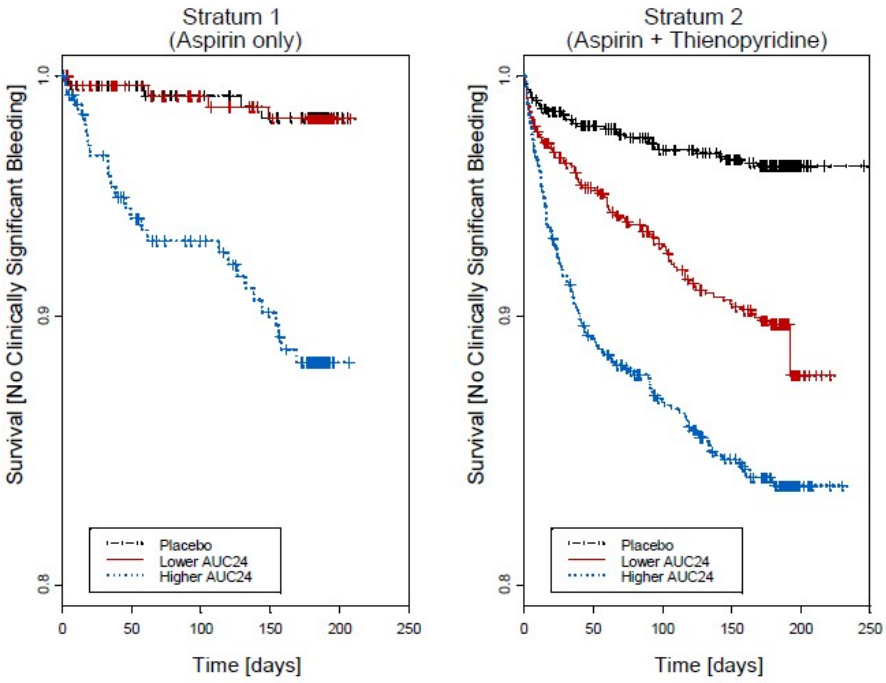
a: CEC によって判定された臨床的に意味のある出血

b: リバーロキサバン低曝露群：リバーロキサバンを投与された被験者のうち中央値より低く予測された AUC(0-24)、$C_{max}$ 又は $C_{min}$ を示す被験者

c: リバーロキサバン高曝露群：リバーロキサバンを投与された被験者のうち中央値と同等又はより高いと予測された AUC(0-24)、$C_{max}$ 又は $C_{min}$ を示す被験者

Source: 5.3.5.4.14 R-8645/Table 4, 6, 8

図 2.7.6.2-14 各患者層におけるリバーロキサバン曝露量別の臨床的に意味のある出血事象の Kaplan-Meier 曲線




Lower AUC24：リバーロキサバンを投与された被験者のうち中央値より低く予測された AUC(0-24)を示す被験者
Higher AUC24：リバーロキサバンを投与された被験者のうち中央値と同等又はより高いと予測された AUC(0-24)を示す被験者

Source: 5.3.5.4.14 R-8645/Figure 1

### 2.7.6.2.3 次相の臨床試験における投与量選定に関する、本試験の有用性

抗血小板療法への上乗せ療法として、リバーロキサバンの 1 日用量 10mg 以下が ACS 患者の第Ⅲ相試験の投与量として最も好ましいと考えられる。推定値の CI が広いため、最終的な結論を下すのは困難であるが、有効性の成績からみて 1 日 2 回投与が 1 日 1 回投与より好ましいと考えられる。2.5mg 及び 5mg 1 日 2 回投与の RRR は、それぞれ 46%〔ハザード比 0.54（95%CI：0.25～1.2）〕及び 37%〔ハザード比 0.63（95%CI：0.37～1.05）〕であり、全死亡、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイントの発現リスクを減少させた。この効果は患者層 1 及び患者層 2 でみられ、特に患者層 2 では 2.5mg 及び 5mg 1 日 2 回投与の死亡、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイントの RRR は、それぞれ 71%〔ハザード比 0.29（95%CI：0.04～2.09）〕、37%〔ハザード比 0.63（95%CI：0.32～1.23）〕であり、5mg 及び 10mg 1 日 1 回投与ではそれぞれ 2%〔ハザード比 0.98（95%CI：0.3～3.18）〕及び 14%〔ハザード比 0.86（95%CI：0.47～1.57）〕であった（表 2.7.6.2-30）。

これらの群の事象発現の例数は少なく、RRR は、最終的な第Ⅲ相試験の検出力より過大に見積もっている可能性はあるが、第Ⅲ相試験の投与量選定には有用である。また、ACS 患者のように、体循環の動脈側で発現する血栓に対しては、薬物動態/薬力学成績からみて、1 日 2 回投与のほうが 1 日 1 回投与より優れていると思われる。リバーロキサバンの高用量投与は、少なくとも患者層 2 では、低用量投与に比べて有効性に関しての利点はなかった。

**表 2.7.6.2-30 患者層 2 における全死亡／心筋梗塞／脳卒中の複合エンドポイントのハザード比（95%CI）（SAF）**

| リバーロキサバン投与量 | 患者層 2 における全死亡／心筋梗塞／脳卒中の複合エンドポイントのハザード比（95%CI） |
|---|---|
| 2.5mg 1 日 2 回投与 | 0.29（0.04～2.09） |
| 5mg 1 日 2 回投与 | 0.63（0.32～1.23） |
| 5mg 1 日 1 回投与 | 0.98（0.3～3.18） |
| 10mg 1 日 1 回投与 | 0.86（0.47～1.57） |

Source: A51733/Table 17

### 2.7.6.2.4 結論

本試験は大規模な第Ⅱ相、用量選択試験で、3,491 例が割付けられた。

リバーロキサバンは出血及び肝障害事象の発現リスクを踏まえた安全性プロファイルが許容可能であり、有用性が高い薬剤と考えられた。

1 日用量が 5mg 及び 10mg による出血の発現割合は高用量よりも少なく、安全性は許容できるものであった。2.5mg 及び 5mg 1 日 2 回投与は 1 日 1 回投与よりも有効であり、全体の有用性評価はより好ましかった。これらの成績は第Ⅲ相試験の実施を支持し、リバーロキサバンは ASA 単独又は ASA とチエノピリジン系抗血小板薬に上乗せ投与した場合、重大な心血管イベントの発現を減少させることが期待される。一方、出血リスクの増加は許容可能なものであると考えられる。

## 参考文献一覧

1) Theroux P et al., N Engl J Med 1992:327:141-145

2) Gheorghiade M et al., J Heart Lung Transplant 2011:30:218-226