2.7.6.3 【国際共同試験】急性冠症候群患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験：試験 13194（報告書番号 R-8673）

参照項目：5.3.5.4.2 R-8673
5.3.5.4.3 13194_J_analysis

2.7.6.3.1 試験計画の概要

試験の標題：
発症後間もない急性冠症候群患者におけるリバーロキサバンの有効性及び安全性を検討する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、イベント主導型、多施設共同試験 ― ATLAS ACS 2 TIMI 51 試験

実施医療機関：
44 ヵ国 766 施設

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：2008 年 11 月 26 日
最後の被験者の完了日 ：2011 年 9 月 19 日

開発のフェーズ：第Ⅲ相

目的：
主目的：
本試験の主目的は、発症後間もない急性冠症候群（ACS）患者を対象として、心血管死、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に対する標準治療へのリバーロキサバン上乗せ投与の低減効果について、標準治療にプラセボを上乗せした場合と比較検討することである。
副次目的：

- 発症後間もない ACS 患者における、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に対するリバーロキサバンの低減効果を、プラセボを対照に比較検討する。
- 心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は Thrombolysis in Myocardial Infarction（TIMI）出血分類の「大出血〔冠動脈バイパス術（CABG）関連出血を除く〕」の複合エンドポイントと定義する総合有用性評価指標に対するリバーロキサバンの効果を検討する。
- 発症後間もない ACS 患者における心血管死、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発現リスクに対するリバーロキサバンの低減効果を、プラセボを対照に比較検討する。
- 発症後間もない ACS 患者における心血管死、心筋梗塞、脳卒中又は入院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リスクに対するリバーロキサバンの低減効果を、プラセボを対照に比較検討する。

試験方法：
本試験は、6 日間のスクリーニング期、二重盲検治療期と追跡調査期の 3 つの期間で構成される。無作為割付けは、低用量アセチルサリチル酸（ASA）（75～100mg/日）に加えて、標準治療として併用されるチエノピリジン系抗血小板薬の使用予定の有無によって患者層 1（ASA 単独投与）及び患者層 2（ASA＋チエノピリジン系抗血小板薬の併用）に層別して実施した。被験者をそれぞれの患者層の中で、リバーロキサバン 1 回 2.5mg の 1 日 2 回投与、リバーロキサバン 1 回 5mg の 1 日 2 回投与、又はプラセボ 1 日 2 回投与に 1：1：1 の割合で無作為に割付けた（図 2.7.6.3-1）。被験者には、治験薬を 1 日 2 回（朝夕）経口投与した（約 12 時間間隔）。被験者を、中央判定された有効性主要評価項目のイベント数が試験全体であらかじめ規定した数に達するまで 12 週間ごとに来院させることとした（日本では、第 2、4、6、8、12 週に来院させ、以後 12 週間ごとに来院させることとした）。中央判定されたイベント数が規定の数、すなわち患者層 2 において 728 件以上、かつ両患者層（患者層 1 と患者層 2）を合わせて 983 件以上に達した時点で、治療期終了時/中止時の来院・検査を行い、更にその 30 日後、有効性及び安全性評価のために試験終了時の来院を行うこととした。あらかじめ規定した有効性主要評価項目のイベント数に達する前に治験薬投与を中止した被験者では、投与中止時に治療期終了時/中止時の来院・検査を実施した。これらの被験者に対して、その約 30 日後、更にその後は試験終了まで 12 週ごとに、有効性及び安全性評価のための連絡を取る

こととした。想定される治験薬投与期間は最長 33 ヵ月であるが、被験者の組入れ速度や有効性主要評価項目のイベント発現割合によっては最長 36 ヵ月まで延長することとした。本試験は、上述のとおり、有効性主要評価項目の中央判定されたイベント数が、患者層 2 で 728 件以上、かつ両患者層の合計で 983 件以上に達した時点で終了することとした。

診断と選択基準：

発症後間もない ACS 患者

選択基準

(1) 18 歳以上の男女

(2) ASA（75～100mg/日）単独又はチエノピリジン系抗血小板薬（クロピドグレル又はチクロピジンの投与量は実施国の承認用量に従う）との併用治療中のもの

(3) 病院到着前 48 時間以内に発症し、安静時に 10 分間以上持続する ACS を疑う徴候のために入院したものか、ACS 以外の疾患による入院中に ACS を発症したもので、以下の診断を受けたもの：

-ST 上昇心筋梗塞（STEMI）：

心筋壊死を示すバイオマーカー（CK-MB 又はトロポニン）の上昇が認められ、隣接する 2 誘導以上で 0.1mV 以上の ST 上昇、又は新たに生じた左脚ブロック、若しくは後壁梗塞が明らかであり右側前胸部誘導 V1-V4 の 2 誘導以上において 0.1mV 以上の ST 低下がみられる

-非 ST 上昇心筋梗塞（NSTEMI）：

心筋壊死を示すバイオマーカー（CK-MB 又はトロポニン）の上昇が認められ、かつ以下に示す項目のうち少なくとも 1 つに該当するもの

・心筋虚血を示す一過性の ST 上昇、又は ST 低下、若しくは T 波の変化がみられる

又は

・冠動脈造影で最近生じた活動性冠動脈内アテローム血栓症を示唆する所見（例：血栓や潰瘍化動脈硬化性プラークなど）を示す責任血管が同定されたもの

-不安定狭心症（UA）

以下に示す項目のうち、少なくとも 1 つ以上該当するもの：

・1 誘導以上に一過性又は持続性の 0.1mV 以上の ST 変化がみられる

又は

・TIMI リスクスコアが 4 以上

(4) 18～54 歳の患者では ACS のイベントに加えて、糖尿病又は心筋梗塞の既往があるもの

(5) 女性は以下の条件のいずれかを満たさなければならない：

- 閉経後である（2 年以上）
- 不妊手術を受けている（子宮摘出、両卵巣摘出、卵管結紮又はその他の不妊手術）
- 性行為を控えている〔治験責任（分担）医師の指示、試験実施地域の規制による〕
- 性行為を継続している場合は、試験期間中をとおして試験実施地域で承認されている、同一の方法による効果的な避妊の実施に同意するもの（例：経口避妊薬、避妊注射、避妊パッチ、子宮内避妊器具、ダブルバリア法、男性側の避妊手術）

(6) 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（hCG）妊娠テストが陰性であるもの（地域の規制要件に応じて、血清妊娠テストを実施する）

(7) 試験の内容を理解し、試験への参加に先立って、文書により試験参加の同意が得られたもの

除外基準

出血リスク：

(1) 抗凝固療法が禁忌、又は許容できないほどの以下のような出血リスクが想定される状態であると治験責任（分担）医師が判断したもの：

- 新たな内出血、臨床的に明らかな出血、圧迫が不可能な部位からの出血又は無作為割付け 30 日以内に出血性素因が判明したもの
- スクリーニング時の血小板数が 90,000/μL 未満のもの

- 頭蓋内出血の既往があるもの
- 無作為割付け前 30 日以内に大手術、実質臓器のバイオプシー、又は重篤な外傷（頭部外傷を含む）の既往があるもの
- 無作為割付け前 12 ヵ月以内に臨床的に明らかな消化管出血がみられたもの
- 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
- 無作為割付け前 8 時間以内に abciximab の静注若しくは点滴静注を受けたもの、無作為割付け前 2 時間以内に eptifibatide 又は tirofiban の静注若しくは点滴静注を受けたもの（注：本邦では、いずれも未承認薬である）
- その他、出血リスクが高い状態にあるもの

以下のような重症の合併症があるもの：

(2) 無作為割付け時に心原性ショックが認められるもの
(3) 無作為割付け時に治療抵抗性の心室性不整脈が認められるもの
(4) スクリーニング時の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
(5) 臨床的に重要な肝疾患のあるもの（例えば、急性肝炎、慢性活動性肝炎、肝硬変）、又は治験薬投与を中止しなければならないような肝機能検査異常が認められるもの（繰り返し検査で、基準値範囲上限の 5 倍を超えるアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇が認められるもの、又は基準値範囲上限の 3 倍を超える ALT 上昇、かつ基準値範囲上限の 2 倍を超える総ビリルビン上昇が認められるもの）
(6) 患者層 2（ASA に加えてチエノピリジン系抗血小板薬の投与を受ける患者層）に層別される予定の患者で、虚血性脳卒中又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往のあるもの（注：虚血性脳卒中又は TIA の既往のあるものは、ASA 単独治療を受ける患者のみ選択基準に適合）。出血性脳卒中の既往のあるものは患者層に関わらずこれを除外する。
(7) スクリーニング時に貧血（ヘモグロビン値：10g/dL 未満）が認められるもの
(8) スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染が判明しているもの
(9) 過去 6 ヵ月以内に薬物濫用（麻薬又はアルコール）の経歴があるもの
(10) 生命予後が 6 ヵ月以内と想定される重症患者

一般的事項：

(11) 強力な CYP3A4 阻害薬及び P-糖タンパク（P-gp）阻害薬（例：ケトコナゾールのような特定の経口アゾール系抗真菌薬又はリトナビルのような HIV プロテアーゼ阻害薬）による全身的治療を受けているもの
(12) リバーロキサバン又はプラセボ賦形剤（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、チタン酸化物）にアレルギー又は過敏症のあるもの
(13) ASA にアレルギーのあるもの
(14) 心房細動を合併するもの。60 歳未満で、臨床的又は心エコー上認められる心肺疾患の合併がなく、2 年以上前に単発の心房細動発作を経験しているのみの場合は組入れ可能
(15) 抗凝固薬（例えば、ワルファリン）の投与が必要な他の病態のあるもの
(16) 除外治療又は併用禁止療法を受けているもの
(17) 本試験開始予定の 30 日以内に他の治験薬、又は開発中の医療機器が使用されたもの、若しくは現在試験に参加中のもの
(18) 非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）による継続的な治療（4 週間以上）が必要であると予想されるもの
(19) 妊娠中、授乳中又は本試験中に妊娠を計画しているもの
(20) 過去に本試験を完了若しくは中止したもの
(21) その他、患者の健康や本試験の良好な状態を障害する、又は患者が本試験の必要項目を実施することを妨げる要因があると、治験責任（分担）医師が判断した場合
(22) 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予定の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

心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント

副次評価項目

- 全死亡、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント（副次評価項目 1）
- 心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」の複合エンドポイントと定義する総合有用性評価指標（副次評価項目 2）
- 心血管死、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（副次評価項目 3）
- 心血管死、心筋梗塞、脳卒中又は入院が必要な重度の再発性心筋虚血の複合エンドポイント（副次評価項目 4）

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

上記「大出血」のうち「大出血（CABG 関連出血を除く）」を次項の安全性主要評価項目に設定した。

安全性の評価項目：

主要評価項目

TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」

その他の評価

重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、特に注目すべき有害事象及び臨床検査値（日本においては、すべての有害事象を収集した）

被験者数：

目標被験者数：

約 13,570 例（有効性主要評価項目のイベント発現割合、イベント数により最大 16,000 例まで許容される）

設定根拠：

本試験はイベント主導型試験である。2 用量群を併合したリバーロキサバン群とプラセボ群（両投与群とも患者層 1、2 を併合する）との比較で 22.5%の相対リスク減少（ハザード比で 0.775 に相当する）を検出するためには、有効性主要評価項目のイベント数として全体で 983 件集積すれば、検出力約 96%となる。有意水準両側 5%を用いて、各患者層内において、2 用量群を併合したリバーロキサバン群（1 回 2.5mg の 1 日 2 回投与と 1 回 5mg の 1 日 2 回投与）とプラセボ群の比較において、患者層 1 で 35%の相対リスク減少（有効性主要評価項目のイベント数として 255 件が必要とされる）、また患者層 2 において 22.5%の相対リスク減少（728 件が必要とされる）を各患者層で検出力約 90%で検出するのに必要なイベント数を基にして、全体で 983 件が必要であると推定した。リバーロキサバンの各投与群とプラセボ群の比較を行うために必要とされる有効性主要評価項目のイベント数は、3 群比較試験で必要とされる全体のイベント数の 2/3 と推定される。患者層 1、2 を併合した各投与群は、全体の相対リスク減少 22.5%（655 件が必要とされる）を達成するのに、約

90%の検出力を有する。本試験では、各投与群内、各患者層内において、想定される相対リスク減少（患者層 1 において 35%、患者層 2 において 22.5%）を達成するための検出力は約 80%となる。

本試験は有効性主要評価項目の中央判定されたイベント数が少なくとも両患者層の合計で 983 件、かつ患者層 2 で 728 件に達した時点で終了する。患者層 1 の組入れが行われている間は、患者層 2 の組入れを継続する。

全体の被験者数は、上記で述べた中央判定での予測イベント数と以下の想定に基づいて推定した。
- ATLAS ACS-TIMI 46 試験（試験 11898）と同様の登録割合、プラセボでのイベント発現割合（患者層 1 において初年度 12%、患者層 2 において初年度 6%）
- 登録期間：約 27 ヵ月
- 治療期間：約 33～34 ヵ月
- 年間中止・脱落率（同意撤回、追跡不能、治験薬投与中止等）：各群 10%

用量群併合リバーロキサバン群（1 回 2.5mg 1 日 2 回投与と 1 回 5mg 1 日 2 回投与）とプラセボ群とで目標とする検出力を有する比較を行うためには、予想される有効性主要評価項目のイベント数を得るのに、約 13,570 例の被験者（患者層 1 において 2,079 例、患者層 2 において 11,491 例）が必要とされる。しかし、最終的な被験者数は多くの要因、例えば被験者の組入れ速度や有効性主要評価項目のイベント発現割合、予定された試験期間に集積されるべき有効性主要評価項目のイベント数の予測などに依存する。したがって、盲検下におけるレビューの結果、計画時の想定と異なった場合、被験者数は 16,000 例まで増やす可能性もある。

解析時：15,526 例（無作為化例）
有効性解析対象集団：15,342 例
安全性解析対象集団：15,350 例

解析方法：

解析対象集団

- 有効性解析対象集団：すべての無作為割付けされた被験者のうち、重大な試験実施違反の 3 施設の被験者を除外した被験者で構成された。
- 安全性解析対象集団：すべての無作為割付けされた被験者のうち、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た。

有効性主要評価項目の解析

有効性の主要評価項目は心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイントである。主要な有効性の解析は有効性解析対象集団に対して、mITT 解析を行った。有効性解析対象集団における、無作為割付けから、試験全体の治療終了日、治験薬投与の中止後 30 日目、無作為割付けされたが治験薬を服用していない被験者での無作為割付け後 30 日目のいずれか早い時点までの期間に発現したイベントについて、イベントが発現するまでの時間に対して解析を行った。

有効性主要評価項目に対して、以下の 2 種類の解析を同時に実施した。

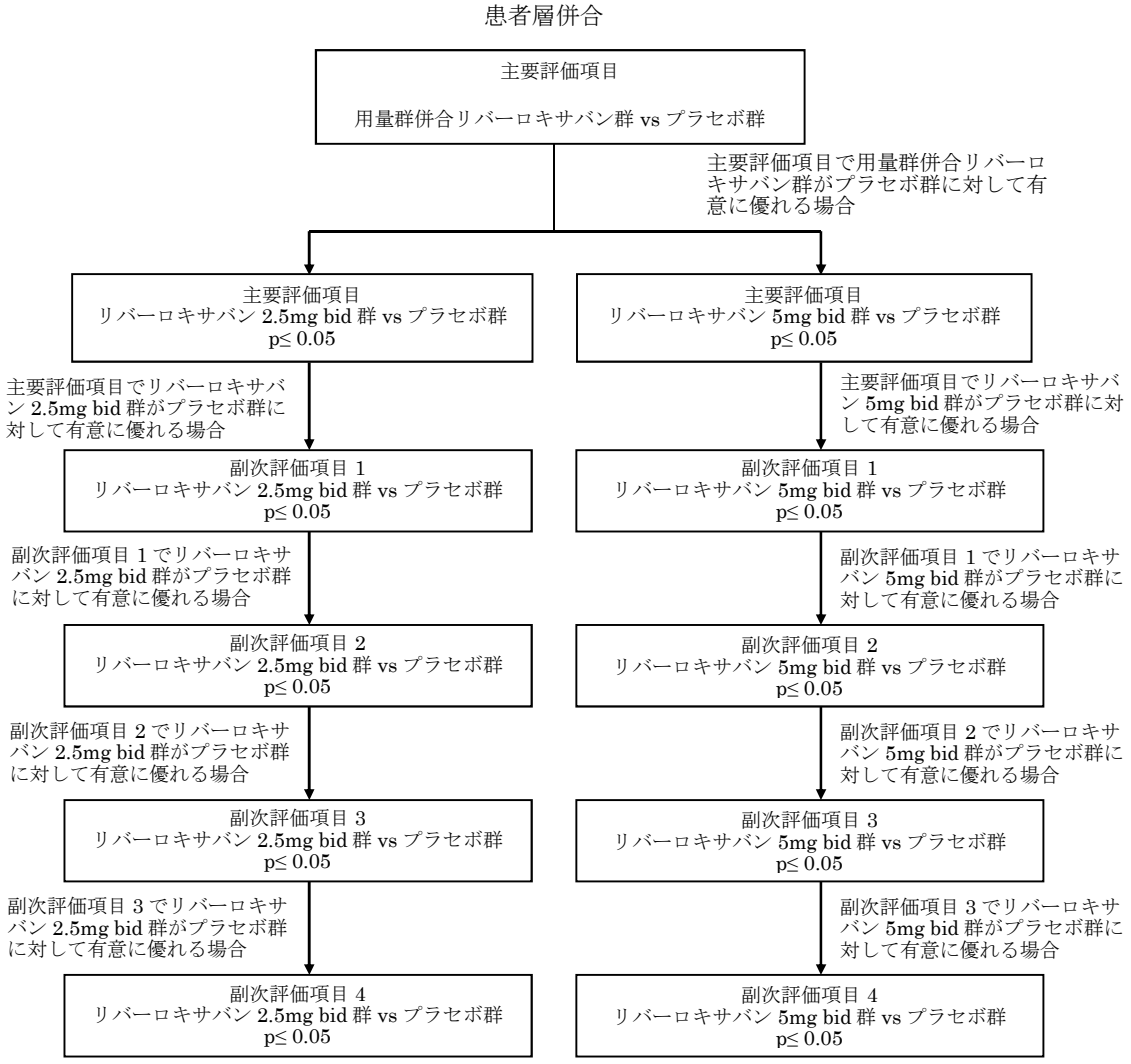
- 患者層併合データの解析計画
  主要な解析は、標準治療として ASA に加えて用いるチエノピリジン系抗血小板薬の使用予定の有無により層別した層別 log-rank 検定に基づいて、用量群併合リバーロキサバン群とすべてのプラセボ群との比較を有意水準 5%で実施した。もし、統計学的に有意な結果がリバーロキサバンに好ましい方向に出た場合、試験は成功したとみなし、閉検定手順に基づいて有意水準 5%でリバーロキサバンの各投与群とプラセボ群との比較を同時に行った。主要な解析と同様に、個々の用量比較はチエノピリジン系抗血小板薬併用の有無により層別した層別 log-rank 検定に基づいて行った。治療効果の均一性を調べるために、重要な部分集団（チエノピリジン系抗血小板薬併用の有無も含む）を考慮した解析を行った。
- 事前に規定された個々の層別解析計画
  前述した患者層併合データの解析と同時に、患者層 2 においても同様の方法で解析した。患者層 2 に対してのみ、log-rank 検定に基づいて用量群併合リバーロキサバン群とプラセボ群との比較を有意水準 5%で実施した。もし、統計学的に有意な結果がリバーロキサバンに好ましい方

向に出た場合、試験により患者層 2 においてリバーロキサバン投与の利点が示されたとみなし、閉検定手順に基づいて有意水準 5%でリバーロキサバンの各投与群とプラセボ群との比較を同時に行った。

投与群を共変量とした相対リスク減少率〔RRR、RRR=100×（1－ハザード比）〕に関して、点推定値、及びその 95%信頼区間（CI）を算出するために、層別（チエノピリジン系抗血小板薬併用の有無）Cox 比例ハザードモデル、若しくは層別しない（患者層 2 のみを用いた）Cox 比例ハザードモデルを使用した。有効性の解析には、イベント判定委員会（CEC）による中央判定結果を用いた。投与群ごとのイベントの累積発現率を把握するために、Kaplan-Meier 曲線を使用した。

有効性副次評価項目の解析

有効性主要評価項目において、リバーロキサバンの投与群で優越性が検証できた場合には、次の仮説として、優越性が検証できたリバーロキサバンの投与群における標準治療への上乗せ投与の効果に関して、プラセボ群に対する優越性を、重要な有効性副次評価項目について以下に示す階層手順で逐次的に検定した。すなわち、順序付けられた逐次的な方法により、前に検定された副次評価項目において有意であった場合に限り、次の副次評価項目に対して検定を実施した。もし、その個々の検定で統計学的に有意な結果が得られなかった場合、更なる検定が継続されるかもしれないが、これらの有意性は主張できない。



階層的解析手順のダイアグラム

bid：1 日 2 回投与

Source: R-8673/Figure 2

安全性の解析

・ 安全性主要評価項目及び他の出血事象の解析

安全性の主要評価項目は TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」の発現である。安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象に行った。

主要な安全性解析は、治験薬投与下（治験薬投与開始から治験薬の投与中止後 2 日目まで）での最初の評価イベント発現までの時間に対して、投与群を併合し、チエノピリジン系抗血小板薬併用予定の有無で層別して解析した。しかし、出血はリバーロキサバンの用量若しくは患者層に関連する可能性もあるため、主要な（投与群と患者層の）併合解析結果に関わらず、投与群ごと及び患者層ごとに追加解析を行った。

初回投与日から安全性評価項目における治験薬投与下での最初の評価イベント発現までの時間に対して、投与群を共変量とした層別（チエノピリジン系抗血小板薬併用予定の有無）Cox 比例ハザードモデル若しくは層別しない（各患者層に対して）Cox 比例ハザードモデルを使用した。「臨床的に意味のある出血」に対して（部分集団の結果を評価するのに、TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」の発現数が十分得られない可能性があるため）、すべての被験者や、部分集団

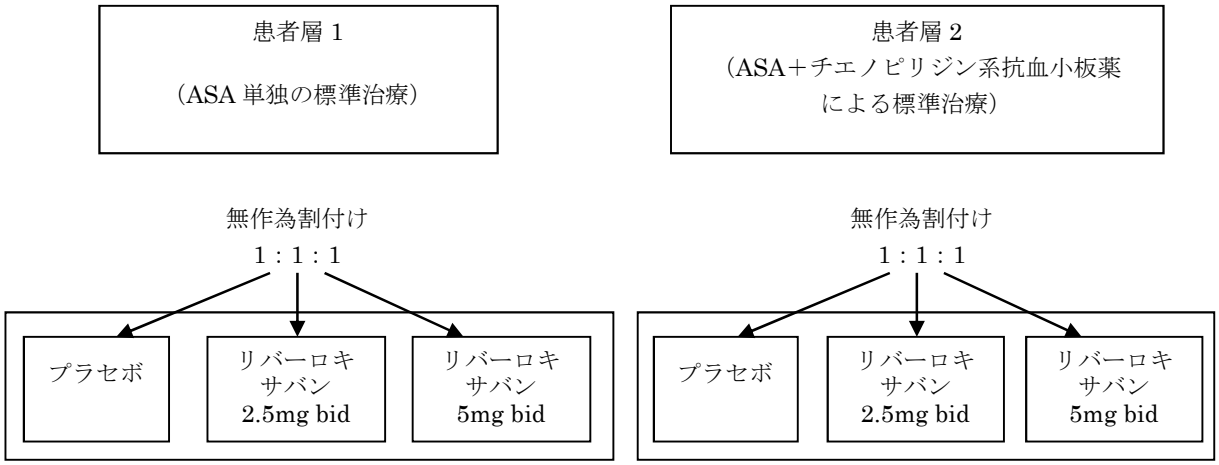
解析で事前に定められた部分集団ごとに、プラセボに対するリバーロキサバンの相対リスク比の点推定値及び両側 95%CI を算出した。治験薬投与下か否かに関わらず認められたイベントに対して、Kaplan-Meier 法を用いて、累積発現率を求めた。

また、感度分析として、TIMI 出血分類の「大出血」及び/又は「小出血」、「臨床的に意味のある出血」について、それらが治験薬投与開始から二重盲検治療期の完了若しくは治験薬投与の中止から 30 日後まで、及び二重盲検治療期と追跡調査期を合わせた期間のそれぞれに対して解析した。

・ その他の評価項目の解析

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver. 14.0 で読み替え、発現割合を示した。

図 2.7.6.3-1 試験デザイン



ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）、bid：1 日 2 回投与

Source: R-8673/Figure 1

2.7.6.3.2 成績

2.7.6.3.2.1 試験対象集団

2.7.6.3.2.1.1 被験者の内訳

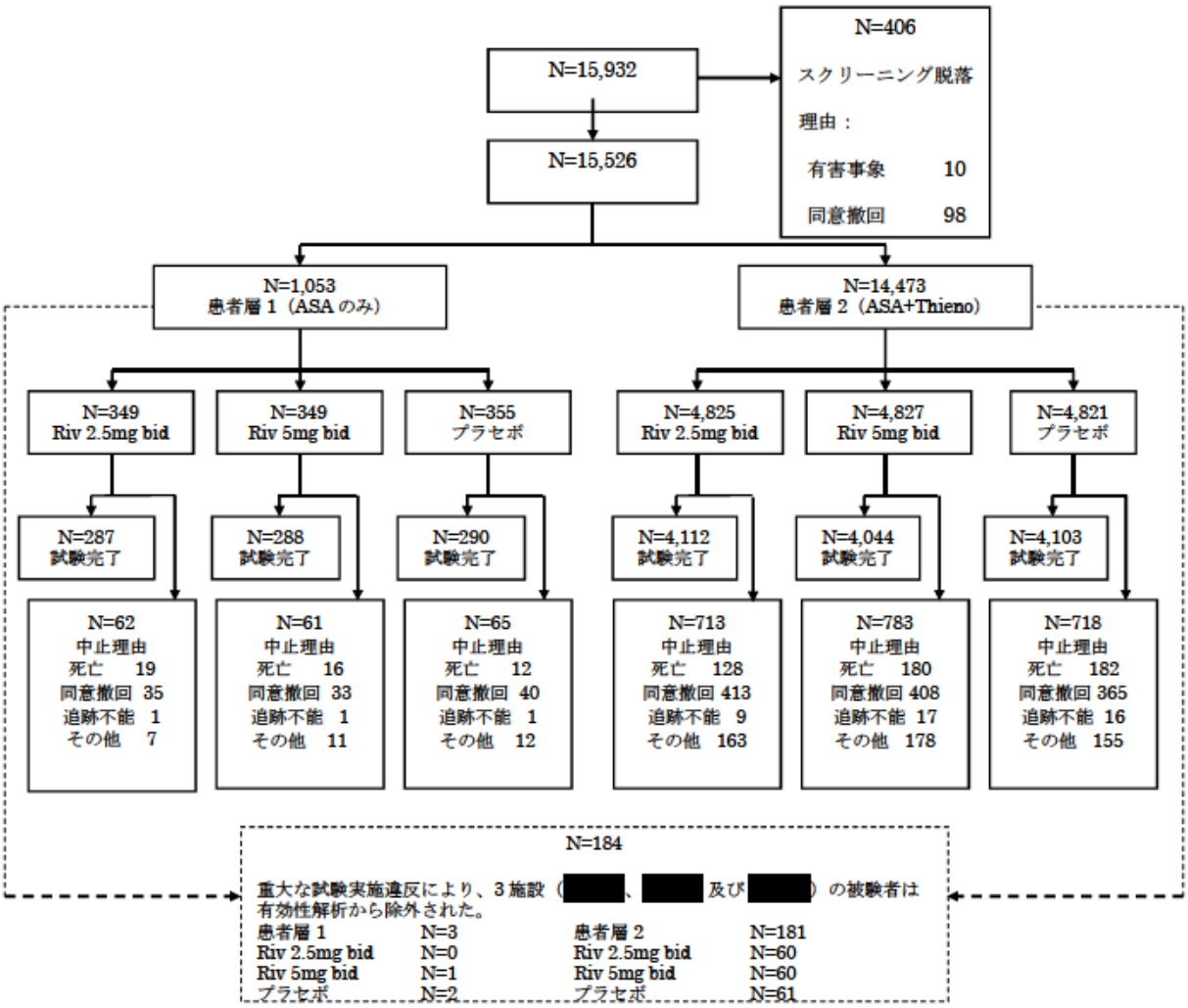
44 ヵ国、766 施設で 15,932 例が試験に組入れられてスクリーニングを受け、このうち 406 例（2.5%）が脱落となり、15,526 例（97.5%）が割付けられた。スクリーニング期間に脱落となった主な理由は不適格 247 例（1.6%）、次いで同意撤回 98 例（0.6%）であった。大多数の被験者が患者層 2 に割付けられ、各患者層でリバーロキサバン 2.5mg bid 群（以下、2.5mg bid 群）、リバーロキサバン 5mg bid 群（以下、5mg bid 群）又はプラセボ群のいずれかに均等に割付けされた。

試験を完了した被験者数及び試験を中止した被験者数は、いずれの患者層でも投与群間で均衡がとれていた。

3 施設（施設番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）の 184 例は重大な試験実施違反によりすべての有効性解析から除外された。除外された被験者数は各患者層において投与群間でほぼ同じであった。

被験者の内訳を図 2.7.6.3-2 に示す。

図 2.7.6.3-2 被験者の内訳



Riv：リバーロキサバン、bid：1 日 2 回投与
ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）、Thieno：チエノピリジン系抗血小板薬
Source: R-8673/Figure 3

治験薬投与終了時又は投与中止時の来院後、すべての被験者は追跡調査期間に移行した。二重盲検治療期を完了した被験者は試験終了時の追跡調査来院を治験薬最終投与約 30 日後に予定された。試験全体の治療終了以前に治験薬の投与中止に至った被験者では、その 30 日後に追跡調査の来院が予定され、その後試験全体の終了時点まで 12 週間ごとに追跡調査が継続された。追跡調査期間を完了した被験者を、試験完了例と定義した。

すべての無作為割付けされた被験者における、試験完了例及び試験中止例、並びに中止理由を表 2.7.6.3-1 に示す。無作為割付けされた 15,526 例のうち 13,124 例（84.5%）が試験を完了し、11,026 例（71.0%）が二重盲検治療期及び試験の両方を完了した。試験を完了した被験者の割合は、各投与群で同程度であった。

患者層併合では、無作為割付けされた 15,526 例のうち 2,402 例（15.5%）が試験を中止した。この中止率は、ACS の被験者集団において、この期間の試験としては予想し得るものであった。また、本試験と同時期に実施されている ACS を対象とした他の試験では、試験完了の定義には、

二重盲検治療期を完了した被験者、死亡した被験者、及び試験を中止したが追跡調査が行われ、試験終了時に生存状況が確認されている被験者が含まれていた。これに対して、本試験では、死亡した被験者又は生存状況のみが調査された被験者は試験の中止例に含まれた。

試験を完了しなかった主な理由で最も多かったものは、同意撤回〔1,294 例（8.3%）〕であった。患者層併合では、同意撤回の被験者はプラセボ群に比べて 2.5mg bid 群で 43 例、5mg bid 群で 36 例多かった。患者層 2 でも同様の傾向がみられた。しかしながら、患者層 1 では反対に、同意撤回の被験者は、リバーロキサバン群のほうがプラセボ群よりも数値上少なかった（R-8673/Table 8）。

日本人被験者の試験完了例及び試験中止例、並びに中止理由は、13194_J_analysis/Output DSUB08A-J を参照。

表 2.7.6.3-1 試験の中止の主な理由（無作為割付けされた被験者集団）

患者層併合

	リバーロキサバン				
	2.5mg bid	5mg bid	用量群併合	プラセボ	合計
終了・中止状況	(N=5174)	(N=5176)	(N=10350)	(N=5176)	(N=15526)
中止理由	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
完了	4399 (85.0)	4332 (83.7)	8731 (84.4)	4393 (84.9)	13124 (84.5)
二重盲検治療期完了	3711 (71.7)	3570 (69.0)	7281 (70.3)	3745 (72.4)	11026 (71.0)
治療期未完了	688 (13.3)	762 (14.7)	1450 (14.0)	648 (12.5)	2098 (13.5)
試験の中止	775 (15.0)	844 (16.3)	1619 (15.6)	783 (15.1)	2402 (15.5)
死亡	147 (2.8)	196 (3.8)	343 (3.3)	194 (3.7)	537 (3.5)
同意撤回	448 (8.7)	441 (8.5)	889 (8.6)	405 (7.8)	1294 (8.3)
追跡不能	10 (0.2)	18 (0.3)	28 (0.3)	17 (0.3)	45 (0.3)
その他	170 (3.3)	189 (3.7)	359 (3.5)	167 (3.2)	526 (3.4)
試験全体の終了／来院せず	37 (0.7)	38 (0.7)	75 (0.7)	42 (0.8)	117 (0.8)
長期旅行／転居／生活保護	12 (0.2)	15 (0.3)	27 (0.3)	15 (0.3)	42 (0.3)
医学的理由／盲検解除／併用禁止薬	25 (0.5)	26 (0.5)	51 (0.5)	16 (0.3)	67 (0.4)
治験薬を服用せず	2 (＜0.1)	3 (0.1)	5 (＜0.1)	4 (0.1)	9 (0.1)
適格性基準に合致せず	25 (0.5)	21 (0.4)	46 (0.4)	16 (0.3)	62 (0.4)
被験者の希望／服薬不遵守	69 (1.3)	86 (1.7)	155 (1.5)	74 (1.4)	229 (1.5)

bid：1 日 2 回投与
割合は各投与群の被験者数を分母として算出。
中止被験者には試験終了（試験全体の治療終了時点＋30 日）まで追跡調査されなかった被験者が含まれる。
Source: R-8673/Table 8

安全性解析対象集団における、二重盲検治療期の完了例及び治験薬の投与中止例、並びに中止理由を表 2.7.6.3-2 に示す。

治験実施計画書では、治験薬投与の中止理由の 1 つに死亡を定義しており、試験全体の治療終了日以前に死亡した被験者が中止例に含まれていることは留意すべきである。患者層併合では、安全性解析対象集団 15,350 例のうち 11,119 例（72.4%）が二重盲検治療期を完了した〔2.5mg bid 群 3,739 例（73.1%）、5mg bid 群 3,606 例（70.6%）、プラセボ群 3,774 例（73.6%）〕。治験薬投与の中止例は 2.5mg bid 群 1,376 例（26.9%）、5mg bid 群 1,504 例（29.4%）、プラセボ群 1,351 例（26.4%）であった。

死亡により治験薬投与を中止した被験者は、2.5mg bid 群〔90 例(1.8%)〕では、5mg bid 群〔132 例(2.6%)〕又はプラセボ群〔138 例(2.7%)〕に比べて少なかった。これは、2.5mg bid 群において心血管死及び全死亡の頻度が少なかったことに合致している（表 2.7.6.3-13）。

患者層 2 では、患者層併合に類似していた。患者層 1 では、有害事象により治験薬投与を中止した被験者は 2.5mg bid 群〔24 例（7.0%）〕とプラセボ群〔24 例（6.8%）〕で同様であったが、5mg bid 群〔27 例（7.9%）〕ではプラセボ群に比べて数値上多かった。また、患者層 1 では、患者層 2 に比べて、同意撤回の割合が高く〔患者層 1：59/1037 例（5.7%）、患者層 2：624/14313 例（4.4%）〕、患者層 1 の中では 2.5mg bid 群〔22 例（6.4%）〕又はプラセボ群〔24 例（6.8%）〕に比べて 5mg bid 群〔13 例（3.8%）〕の同意撤回の割合が低かった。

なお、日本人被験者における二重盲検治療期の完了例及び治験薬の投与中止例、並びに中止理由は 13194_J_analysis/Output DSUB07B-J を参照。

表 2.7.6.3-2 二重盲検治療期における中止の主な理由（安全性解析対象集団）

患者層	リバーロキサバン				
終了・中止状況 中止理由	2.5mg bid n (%)	5mg bid n (%)	用量群併合 n (%)	プラセボ n (%)	合計 n (%)
患者層併合	5115	5110	10225	5125	15350
二重盲検治療期完了	3739 (73.1)	3606 (70.6)	7345 (71.8)	3774 (73.6)	11119 (72.4)
治験薬投与の中止	1376 (26.9)	1504 (29.4)	2880 (28.2)	1351 (26.4)	4231 (27.6)
有害事象	448 (8.8)	559 (10.9)	1007 (9.8)	374 (7.3)	1381 (9.0)
死亡	90 (1.8)	132 (2.6)	222 (2.2)	138 (2.7)	360 (2.3)
同意撤回	241 (4.7)	222 (4.3)	463 (4.5)	220 (4.3)	683 (4.4)
追跡不能	8 (0.2)	16 (0.3)	24 (0.2)	16 (0.3)	40 (0.3)
その他	589 (11.5)	575 (11.3)	1164 (11.4)	603 (11.8)	1767 (11.5)
患者層 1：ASA 単独	343	342	685	352	1037
二重盲検治療期完了	247 (72.0)	255 (74.6)	502 (73.3)	254 (72.2)	756 (72.9)
治験薬投与の中止	96 (28.0)	87 (25.4)	183 (26.7)	98 (27.8)	281 (27.1)
有害事象	24 (7.0)	27 (7.9)	51 (7.4)	24 (6.8)	75 (7.2)
死亡	9 (2.6)	8 (2.3)	17 (2.5)	8 (2.3)	25 (2.4)
同意撤回	22 (6.4)	13 (3.8)	35 (5.1)	24 (6.8)	59 (5.7)
追跡不能	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)
その他	40 (11.7)	38 (11.1)	78 (11.4)	41 (11.6)	119 (11.5)
患者層 2：ASA＋チエノピリジン	4772	4768	9540	4773	14313
二重盲検治療期完了	3492 (73.2)	3351 (70.3)	6843 (71.7)	3520 (73.7)	10363 (72.4)
治験薬投与の中止	1280 (26.8)	1417 (29.7)	2697 (28.3)	1253 (26.3)	3950 (27.6)
有害事象	424 (8.9)	532 (11.2)	956 (10.0)	350 (7.3)	1306 (9.1)
死亡	81 (1.7)	124 (2.6)	205 (2.1)	130 (2.7)	335 (2.3)
同意撤回	219 (4.6)	209 (4.4)	428 (4.5)	196 (4.1)	624 (4.4)
追跡不能	7 (0.1)	15 (0.3)	22 (0.2)	15 (0.3)	37 (0.3)
その他	549 (11.5)	537 (11.3)	1086 (11.4)	562 (11.8)	1648 (11.5)

bid：1 日 2 回投与
割合は各患者層の各投与群の被験者数を分母として算出。
Source: R-8673/Table 7

2.7.6.3.2.1.2 解析対象集団

有効性解析対象集団は、治験薬投与の有無に関わらず、施設番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted] の 3 施設を除く無作為割付けされたすべての被験者とした。有効性解析対象集団は、有効性主要評価項目の解析〔修正 ITT（mITT）解析〕に用い、感度分析では ITT 解析及び ITT-Total 解析手法を用いた。これらの解析手法は、評価可能な有効性のイベント判定に関する打ち切り規定が異なる（表 2.7.6.3-3）。安全性解析対象集団は、無作為割付けされ、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての被験者とした。安全性解析対象集団は、安全性主要評価項目の解析（治験薬投与下での安全性解析）に用い、mITT 安全性解析及び安全性解析手法に基づく安全性副次評価項目の解析にも用いた。この場合も解析手法は、評価可能な安全性のイベント判定に関する打ち切り規定が異なる（表 2.7.6.3-4）。

無作為割付けされた被験者数及び有効性と安全性の解析対象集団に含められた被験者数を投与群別、患者層別に表 2.7.6.3-5 に示す。

有効性解析対象集団には、無作為割付けされた 15,526 例の被験者のうち、重大な試験実施違反がみられた 3 施設（施設番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）の被験者を除く、2.5mg bid 群 5,114 例、5mg bid 群 5,115 例及びプラセボ群 5,113 例が含まれた。安全性解析対象集団には、無作為割付けされた被験者のうち、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた 15,350 例（98.9%）（2.5mg bid 群 5,115 例、5mg bid 群 5,110 例、プラセボ群 5,125 例）が含まれた。

なお、日本人被験者における解析対象集団の被験者数は 13194_J_analysis/Output DSUB00-J を参照。

表 2.7.6.3-3 有効性の解析対象

解析	集団	イベントに基づく打ち切り規定
有効性の主解析に用いた解析対象		
mITT	施設[redacted]、[redacted]及び[redacted]の被験者を除く、すべての無作為割付けされた被験者	無作為割付け時点から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の現地時間午前[redacted]:[redacted]（試験全体の治療終了日）、治験薬の最終投与後30日目（治験薬早期投与中止例）又は割付け後30日目（割付けされたが治験薬を服用していない被験者）のいずれか早い時点までに発現した評価イベント
有効性の感度分析に用いた解析対象		
ITT	施設[redacted]、[redacted]及び[redacted]の被験者を除く、すべての無作為割付けされた被験者	無作為割付け時点から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の現地時間の午前[redacted]:[redacted]（試験全体の治療終了日）までに発現した評価イベント
ITT-Total	施設[redacted]、[redacted]及び[redacted]の被験者を除く、すべての無作為割付けされた被験者	無作為割付け時点から各被験者の最終コンタクト日までに発現した評価イベント
Treatment-Emergent Safety	安全性集団（施設[redacted]、[redacted]及び[redacted]の被験者を除く、治験薬を少なくとも1回服用した無作為割付けされた被験者）	治験薬投与開始から最終投与後2日目までに発現した評価イベント
Per Protocol (mITT)	施設[redacted]、[redacted]及び[redacted]の被験者及び以下の重大な治験実施計画書からの逸脱があった被験者を除く、すべての無作為割付けされた被験者： - 誤った薬剤セットを受け取った被験者 - 割付けられたが治験薬を服用していない被験者 - 治験実施計画書に従った中止が行われなかった被験者	mITT解析と同じ打ち切り規定

Source: R-8673/Table 3

表 2.7.6.3-4 安全性の解析対象

解析	集団	イベントに基づく打ち切り規定
安全性主要評価項目の解析対象		
Treatment-Emergent Safety	安全性の解析対象（すべての無作為割付けされた被験者のうち、治験薬を少なくとも1回服用したもの）	治験薬投与開始から最終投与後2日目までに発現した評価イベント
副次的安全性の解析対象		
mITT approach safety	安全性の解析対象（すべての無作為割付けされた被験者のうち、治験薬を少なくとも1回服用したもの）	無作為割付け時点から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の現地時間午前[redacted]:[redacted]（試験全体の治療終了日）、又は治験薬の最終投与後30日目（治験薬早期投与中止例）のいずれか早い時点までに発現した評価イベント
Safety－Observational period	安全性の解析対象（すべての無作為割付けされた被験者のうち、治験薬を少なくとも1回服用したもの）	治験薬投与開始から各被験者の最終コンタクト日までに発現した評価イベント
Per Protocol（TE-Safety）	安全性の解析対象（すべての無作為割付けされた被験者のうち、治験薬を少なくとも1回服用したもの）で、以下の重大な治験実施計画書からの逸脱があった被験者を除く： - 誤った薬剤セットを受け取った被験者 - 治験実施計画書に従った中止が行われなかった被験者	治験薬投与開始から最終投与後2日目までに発現した評価イベント

Source: R-8673/Table 4

表 2.7.6.3-5 解析対象集団の被験者数（無作為割付けされた被験者集団）

患者層 集団	リバーロキサバン 2.5mg bid n (%)	 5mg bid n (%)	 用量群併合 n (%)	プラセボ n (%)	合計 n (%)
患者層併合	5174	5176	10350	5176	15526
無作為割付けされた被験者集団	5174 (100)	5176 (100)	10350 (100)	5176 (100)	15526 (100)
有効性解析対象集団（特定施設*の被験者を除く無作為割付けされた被験者集団）	5114 (98.8)	5115 (98.8)	10229 (98.8)	5113 (98.8)	15342 (98.8)
安全性解析対象集団	5115 (98.9)	5110 (98.7)	10225 (98.8)	5125 (99.0)	15350 (98.9)
患者層 1（ASA 単独）	349	349	698	355	1053
無作為割付けされた被験者集団	349 (100)	349 (100)	698 (100)	355 (100)	1053 (100)
有効性解析対象集団（特定施設*の被験者を除く無作為割付けされた被験者集団）	349 (100)	348 (99.7)	697 (99.9)	353 (99.4)	1050 (99.7)
安全性解析対象集団	343 (98.3)	342 (98.0)	685 (98.1)	352 (99.2)	1037 (98.5)
患者層 2（ASA＋チエノピリジン）	4825	4827	9652	4821	14473
無作為割付けされた被験者集団	4825 (100)	4827 (100)	9652 (100)	4821 (100)	14473 (100)
有効性解析対象集団（特定施設*の被験者を除く無作為割付けされた被験者集団）	4765 (98.8)	4767 (98.8)	9532 (98.8)	4760 (98.7)	14292 (98.7)
安全性解析対象集団	4772 (98.9)	4768 (98.8)	9540 (98.8)	4773 (99.0)	14313 (98.9)

bid：1 日 2 回投与、ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）
割合は各患者層の各投与群の被験者数を分母として算出。
安全性解析対象集団は少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての被験者とした。
* 施設 [redacted]、[redacted] 及び [redacted] の被験者を除く。
Source: R-8673/Table 5

治験実施計画書からの重大な逸脱について、患者層併合での結果を投与群別に表 2.7.6.3-6 に示す。

以下の基準が重大な逸脱としてあらかじめ定義された。

- 選択・除外基準に合致せず、無作為割付けされた被験者
- 誤った薬剤セットを受け取った被験者
- 誤った患者層に割付けられた被験者
- 被験者の治験薬投与の中止が治験実施計画書に従って実施されなかった、又は中止基準を満たしていなかった被験者
  例えば
  - ASA 投与が早期に中止されている
  - 被験者の同意撤回があったが、治験実施医療機関がこの被験者のデータ収集と報告を継続した
  - 治験薬が連続して 28 日を超えて投与されていなかった（その後に治験薬が再開された場合）

- その他
  - この分類での重大な逸脱は、無作為割付けされたが治験薬を服用していない被験者

患者層併合で、無作為割付けされた被験者 15,526 例のうち 992 例（6.4%）に重大な逸脱が認められた。重大な逸脱の分布は各投与群で類似していた。全体として、患者層 2 では 14,473 例のうち 639 例（4.4%）、患者層 1 では 1,053 例のうち 27 例（2.6%）が治験実施計画書で規定された選択・除外基準を満たさなかった（表 2.7.6.3-6 及び R-8673/Table 19）。

患者層併合では、無作為割付けされたが治験薬を 1 回も服用しなかった被験者は 176 例（1.1%）であり（表 2.7.6.3-6 の「その他」の項）、誤った薬剤セットを受け取った被験者は 78 例（0.5%）、治験実施計画書に従った中止が行われなかった被験者は 70 例（0.5%）であった。治験実施計画書からの逸脱の分布は各投与群でおおむね類似していた。

なお、日本人被験者における治験実施計画書からの重大な逸脱は 13194_J_analysis/Output DSUB14-J を参照。

表 2.7.6.3-6 重大な治験実施計画書からの逸脱（無作為割付けされた被験者集団）

患者層併合	リバーロキサバン			プラセボ	合計
	2.5mg bid	5mg bid	用量群併合		
	(N=5174)	(N=5176)	(N=10350)	(N=5176)	(N=15526)
治験実施計画書からの逸脱内容	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
重大な逸脱	342 (6.6)	329 (6.4)	671 (6.5)	321 (6.2)	992 (6.4)
選択・除外基準に合致せず	224 (4.3)	224 (4.3)	448 (4.3)	218 (4.2)	666 (4.3)
誤った薬剤セットを受け取った（処方とは異なる薬剤セットに割り振られた）	29 (0.6)	19 (0.4)	48 (0.5)	30 (0.6)	78 (0.5)
誤った治験薬を受け取った	13 (0.3)	11 (0.2)	24 (0.2)	18 (0.3)	42 (0.3)
誤った患者層に割付けられた	17 (0.3)	11 (0.2)	28 (0.3)	14 (0.3)	42 (0.3)
治験実施計画書に従った中止が行われなかった	25 (0.5)	22 (0.4)	47 (0.5)	23 (0.4)	70 (0.5)
その他	59 (1.1)	66 (1.3)	125 (1.2)	51 (1.0)	176 (1.1)

bid：1 日 2 回投与
割合は各投与群の被験者数を分母として算出。
1 人の被験者で 1 つ以上の逸脱がある場合、1 つのカテゴリーで 1 回のみカウントする。
「その他」には、無作為割付けされたが、治験薬を 1 回も服用しなかった被験者のみが含まれる。
Source: R-8673/Table 19

2.7.6.3.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

無作為割付けされたすべての被験者における人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.3-7 に示す。

人口統計学的及びベースライン特性は、中等度から高度のリスクを有する ACS 患者集団に想定される特徴を示していた。無作為割付けされた 15,526 例の患者層併合では、約 3/4 が男性（74.7%）で、平均年齢（範囲）は、61.8 歳（22～98 歳）であった。65 歳以上は 5,661 例（36.5%）、75 歳以上は 1,405 例（9.0%）であった。大部分の被験者は白人（73.5%）であり、アジア人は 20.8%であった。黒人は少なく〔107 例（0.7%）〕、アメリカ原住民又はアラスカ原住民は 8 例（0.1%）、ハワイ原住民又は太平洋諸島民は 5 例（＜0.1%）であった。CL_{CR} 値が 50mL/min 未満の中等度から高度の腎機能障害患者は比較的少なかった〔1,086 例（7.1%）〕。大部分の被験者では、高血圧、糖尿病、心筋梗塞（MI）の既往歴などの心血管イベント発現リス

ク因子を有していた。この規模の試験で予想されたとおり、人口統計学的及びベースライン特性の分布に重大な不均衡は認められなかった。

無作為割付けされた被験者の約半数が STEMI であり、残りの半数は STEMI 以外（NSTEMI 及び UA）の Index イベントを有する被験者であった。NSTEMI 及び UA がそれぞれ、ACS Index イベントの約 25%を占めていた。被験者は平均して Index イベント発現 4.7 日後に無作為割付けされた。9,387 例（60.5%）の被験者が Index イベントに対する血行再建術を受けており、その大部分は経皮的冠動脈インターベンション（PCI）であった。全体として、糖尿病の合併は 4,964 例（32.0%）、MI の既往は 4,181 例（26.9%）、高血圧の合併は 10,463 例（67.4%）にみられた。これらのリスク因子は投与群間でバランス良く分布しており、発症後間もない ACS を有する被験者のリスク因子として予測できる範囲のものであった。治験実施計画書では、出血性脳卒中の既往のある被験者を除外し、虚血性脳卒中又は TIA の既往のある患者は患者層 1 にのみ割付け可能と規定したことから予想されたとおり、脳卒中及び TIA の既往のある被験者は少なかった。

患者層 2 の人口統計学的及びベースライン特性は患者層併合と類似していた。しかし、患者層 1 と患者層 2 を比較すると重要な差が認められた。患者層 2 に比べて、患者層 1 ではより高齢（平均年齢 64.1 歳）であり、女性〔478 例（45.4%）〕の割合が高かった。患者層 1 の 1,053 例での Index イベントは、多くが UA〔621 例（59.0%）〕であり、NSTEMI は 250 例（23.7%）、STEMI は 182 例（17.3%）であった。患者層 2 に比べて、患者層 1 では Index イベントに対する血行再建術を受けていた被験者は明らかに少なく〔70 例（6.6%）〕、血行再建術の一環として CABG を受けた被験者の割合〔19 例（27.1%）〕が高かった（表 2.7.6.3-8）。患者層 1 では、心筋梗塞の既往あり〔395 例（37.5%）〕、糖尿病の合併あり〔418 例（39.7%）〕、高血圧の合併あり〔898 例（85.3%）〕の被験者割合が患者層 2 よりも高かった。治験実施計画書の除外基準に基づいて予想したとおり、患者層 2 では脳卒中〔127 例（0.9%）〕及び TIA〔94 例（0.6%）〕の割合が患者層 1〔脳卒中 159 例（15.1%）、TIA 47 例（4.5%）〕に比べて非常に低かった。

なお、日本人被験者における人口統計学的及びベースライン特性は 13194_J_analysis/Output DSUB04A-J を参照。

表 2.7.6.3-7 人口統計学的及びベースライン特性（無作為割付けされた被験者集団）

患者層併合	リバーロキサバン			プラセボ	合計
	2.5mg bid (N=5174)	5mg bid (N=5176)	用量群併合 (N=10350)	(N=5176)	(N=15526)
性別、n（%）					
N	5174	5176	10350	5176	15526
女性	1299 (25.1)	1333 (25.8)	2632 (25.4)	1294 (25.0)	3926 (25.3)
男性	3875 (74.9)	3843 (74.2)	7718 (74.6)	3882 (75.0)	11600 (74.7)
人種、n（%）					
N	5174	5176	10350	5176	15526
白人	3798 (73.4)	3815 (73.7)	7613 (73.6)	3796 (73.3)	11409 (73.5)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	34 (0.7)	34 (0.7)	68 (0.7)	39 (0.8)	107 (0.7)
アジア人	1099 (21.2)	1055 (20.4)	2154 (20.8)	1075 (20.8)	3229 (20.8)
アメリカ先住民又はアラスカ原住民	0	3 (0.1)	3 (<0.1)	5 (0.1)	8 (0.1)
ハワイ原住民又は太平洋諸島民	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (0.1)	5 (<0.1)
その他	243 (4.7)	267 (5.2)	510 (4.9)	258 (5.0)	768 (4.9)
年齢（歳）					
N	5174	5176	10350	5176	15526
平均	61.8	61.9	61.9	61.5	61.8
SD	9.23	9.03	9.13	9.39	9.22
中央値	61.0	61.0	61.0	61.0	61.0
最小値	25	26	25	22	22
最大値	91	93	93	98	98
年齢（歳）、n（%）					
N	5174	5176	10350	5176	15526
≧75	466 (9.0)	441 (8.5)	907 (8.8)	498 (9.6)	1405 (9.0)
≧65	1905 (36.8)	1921 (37.1)	3826 (37.0)	1835 (35.5)	5661 (36.5)
≧55	4298 (83.1)	4326 (83.6)	8624 (83.3)	4216 (81.5)	12840 (82.7)
＜55	876 (16.9)	850 (16.4)	1726 (16.7)	960 (18.5)	2686 (17.3)
ベースライン CL_{CR}（mL/min）、n（%）					
N	5111	5104	10215	5120	15335
＜30	25 (0.5)	22 (0.4)	47 (0.5)	30 (0.6)	77 (0.5)
≧30～＜50	344 (6.7)	315 (6.2)	659 (6.5)	350 (6.8)	1009 (6.6)
≧50～≦80	1779 (34.8)	1847 (36.2)	3626 (35.5)	1748 (34.1)	5374 (35.0)
＞80	2963 (58.0)	2920 (57.2)	5883 (57.6)	2992 (58.4)	8875 (57.9)
組入れ時の診断名、n（%）					
N	5174	5176	10350	5176	15526
STEMI	2601 (50.3)	2584 (49.9)	5185 (50.1)	2632 (50.9)	7817 (50.3)
NSTEMI	1321 (25.5)	1335 (25.8)	2656 (25.7)	1323 (25.6)	3979 (25.6)
UA	1252 (24.2)	1257 (24.3)	2509 (24.2)	1221 (23.6)	3730 (24.0)
Index イベント発現から無作為割付けまでの時間（日）					
N	5174	5176	10350	5176	15526
平均	4.7	4.6	4.7	4.7	4.7
SD	1.78	1.77	1.78	1.79	1.78
中央値	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7
最小値	0	0	0	0	0
最大値	15	13	15	19	19

患者層併合	リバーロキサバン 2.5mg bid (N=5174)	リバーロキサバン 5mg bid (N=5176)	リバーロキサバン 用量群併合 (N=10350)	プラセボ (N=5176)	合計 (N=15526)
Index イベントに対する血行再建術、n (%)					
N	5174	5175	10349	5176	15525
有	3138 (60.6)	3123 (60.3)	6261 (60.5)	3126 (60.4)	9387 (60.5)
Index イベントに対するベースラインの PCI、n (%)					
N	5174	5175	10349	5176	15525
有	3117 (60.2)	3106 (60.0)	6223 (60.1)	3101 (59.9)	9324 (60.1)
糖尿病の合併、n (%)					
N	5174	5176	10350	5176	15526
有	1669 (32.3)	1648 (31.8)	3317 (32.0)	1647 (31.8)	4964 (32.0)
MI の既往、n (%)					
N	5174	5176	10350	5176	15526
有	1363 (26.3)	1403 (27.1)	2766 (26.7)	1415 (27.3)	4181 (26.9)
脳卒中の既往、n (%)					
N	5174	5176	10350	5176	15526
有	100 (1.9)	98 (1.9)	198 (1.9)	88 (1.7)	286 (1.8)
TIA の既往、n (%)					
N	5174	5176	10350	5176	15526
有	42 (0.8)	52 (1.0)	94 (0.9)	47 (0.9)	141 (0.9)
高血圧の合併、n (%)					
N	5174	5176	10350	5174	15524
有	3470 (67.1)	3499 (67.6)	6969 (67.3)	3494 (67.5)	10463 (67.4)

患者層1（ASA単独）	リバーロキサバン 2.5mg bid (N=349)	リバーロキサバン 5mg bid (N=349)	リバーロキサバン 用量群併合 (N=698)	プラセボ (N=355)	合計 (N=1053)
性別、n（%）					
N	349	349	698	355	1053
女性	168 (48.1)	157 (45.0)	325 (46.6)	153 (43.1)	478 (45.4)
男性	181 (51.9)	192 (55.0)	373 (53.4)	202 (56.9)	575 (54.6)
人種、n（%）					
N	349	349	698	355	1053
白人	276 (79.1)	275 (78.8)	551 (78.9)	276 (77.7)	827 (78.5)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (0.6)	4 (1.1)	6 (0.9)	7 (2.0)	13 (1.2)
アジア人	42 (12.0)	41 (11.7)	83 (11.9)	47 (13.2)	130 (12.3)
アメリカ先住民又はアラスカ原住民	0	0	0	0	0
ハワイ原住民又は太平洋諸島民	0	0	0	0	0
その他	29 (8.3)	29 (8.3)	58 (8.3)	25 (7.0)	83 (7.9)
年齢（歳）					
N	349	349	698	355	1053
平均	64.4	63.3	63.8	64.7	64.1
SD	10.00	9.36	9.70	10.74	10.06
中央値	63.0	63.0	63.0	65.0	64.0
最小値	35	26	26	22	22
最大値	89	88	89	93	93
年齢（歳）、n（%）					
N	349	349	698	355	1053
≧75	55 (15.8)	37 (10.6)	92 (13.2)	75 (21.1)	167 (15.9)
≧65	167 (47.9)	154 (44.1)	321 (46.0)	179 (50.4)	500 (47.5)
≧55	301 (86.2)	294 (84.2)	595 (85.2)	298 (83.9)	893 (84.8)
＜55	48 (13.8)	55 (15.8)	103 (14.8)	57 (16.1)	160 (15.2)
ベースライン CL_{CR}（mL/min）、n（%）					
N	343	341	684	352	1036
＜30	5 (1.5)	2 (0.6)	7 (1.0)	8 (2.3)	15 (1.4)
≧30～＜50	44 (12.8)	30 (8.8)	74 (10.8)	57 (16.2)	131 (12.6)
≧50～≦80	119 (34.7)	146 (42.8)	265 (38.7)	124 (35.2)	389 (37.5)
＞80	175 (51.0)	163 (47.8)	338 (49.4)	163 (46.3)	501 (48.4)
組入れ時の診断名、n（%）					
N	349	349	698	355	1053
STEMI	77 (22.1)	47 (13.5)	124 (17.8)	58 (16.3)	182 (17.3)
NSTEMI	77 (22.1)	78 (22.3)	155 (22.2)	95 (26.8)	250 (23.7)
UA	195 (55.9)	224 (64.2)	419 (60.0)	202 (56.9)	621 (59.0)
Indexイベント発現から無作為割付けまでの時間（日）					
N	349	349	698	355	1053
平均	4.9	4.7	4.8	4.8	4.8
SD	1.69	1.68	1.69	1.75	1.71
中央値	5.0	4.9	5.0	4.9	4.9
最小値	1	1	1	1	1
最大値	10	13	13	11	13

患者層 1 (ASA 単独)	リバーロキサバン 2.5mg bid (N=349)	リバーロキサバン 5mg bid (N=349)	リバーロキサバン 用量群併合 (N=698)	プラセボ (N=355)	合計 (N=1053)
Index イベントに対する血行再建術、n (%)					
N	349	349	698	355	1053
有	24 (6.9)	13 (3.7)	37 (5.3)	33 (9.3)	70 (6.6)
Index イベントに対するベースラインの PCI、n (%)					
N	349	349	698	355	1053
有	20 (5.7)	8 (2.3)	28 (4.0)	23 (6.5)	51 (4.8)
糖尿病の合併、n (%)					
N	349	349	698	355	1053
有	139 (39.8)	137 (39.3)	276 (39.5)	142 (40.0)	418 (39.7)
MI の既往、n (%)					
N	349	349	698	355	1053
有	134 (38.4)	143 (41.0)	277 (39.7)	118 (33.2)	395 (37.5)
脳卒中の既往、n (%)					
N	349	349	698	355	1053
有	57 (16.3)	53 (15.2)	110 (15.8)	49 (13.8)	159 (15.1)
TIA の既往、n (%)					
N	349	349	698	355	1053
有	13 (3.7)	14 (4.0)	27 (3.9)	20 (5.6)	47 (4.5)
高血圧の合併、n (%)					
N	349	349	698	355	1053
有	290 (83.1)	298 (85.4)	588 (84.2)	310 (87.3)	898 (85.3)

患者層2 （ASA＋チエノピリジン）	リバーロキサバン 2.5mg bid (N=4825)	 5mg bid (N=4827)	 用量群併合 (N=9652)	プラセボ (N=4821)	合計 (N=14473)
性別、n（%）					
N	4825	4827	9652	4821	14473
女性	1131 (23.4)	1176 (24.4)	2307 (23.9)	1141 (23.7)	3448 (23.8)
男性	3694 (76.6)	3651 (75.6)	7345 (76.1)	3680 (76.3)	11025 (76.2)
人種、n（%）					
N	4825	4827	9652	4821	14473
白人	3522 (73.0)	3540 (73.3)	7062 (73.2)	3520 (73.0)	10582 (73.1)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	32 (0.7)	30 (0.6)	62 (0.6)	32 (0.7)	94 (0.6)
アジア人	1057 (21.9)	1014 (21.0)	2071 (21.5)	1028 (21.3)	3099 (21.4)
アメリカ先住民又はアラスカ原住民	0	3 (0.1)	3 (＜0.1)	5 (0.1)	8 (0.1)
ハワイ原住民又は太平洋諸島民	0	2 (＜0.1)	2 (＜0.1)	3 (0.1)	5 (＜0.1)
その他	214 (4.4)	238 (4.9)	452 (4.7)	233 (4.8)	685 (4.7)
年齢（歳）					
N	4825	4827	9652	4821	14473
平均	61.7	61.8	61.7	61.3	61.6
SD	9.15	9.00	9.07	9.24	9.13
中央値	61.0	61.0	61.0	61.0	61.0
最小値	25	29	25	30	25
最大値	91	93	93	98	98
年齢（歳）、n（%）					
N	4825	4827	9652	4821	14473
≧75	411 (8.5)	404 (8.4)	815 (8.4)	423 (8.8)	1238 (8.6)
≧65	1738 (36.0)	1767 (36.6)	3505 (36.3)	1656 (34.3)	5161 (35.7)
≧55	3997 (82.8)	4032 (83.5)	8029 (83.2)	3918 (81.3)	11947 (82.5)
＜55	828 (17.2)	795 (16.5)	1623 (16.8)	903 (18.7)	2526 (17.5)
ベースライン CL_{CR}（mL/min）、n（%）					
N	4768	4763	9531	4768	14299
＜30	20 (0.4)	20 (0.4)	40 (0.4)	22 (0.5)	62 (0.4)
≧30～＜50	300 (6.3)	285 (6.0)	585 (6.1)	293 (6.1)	878 (6.1)
≧50～≦80	1660 (34.8)	1701 (35.7)	3361 (35.3)	1624 (34.1)	4985 (34.9)
＞80	2788 (58.5)	2757 (57.9)	5545 (58.2)	2829 (59.3)	8374 (58.6)
組入れ時の診断名、n（%）					
N	4825	4827	9652	4821	14473
STEMI	2524 (52.3)	2537 (52.6)	5061 (52.4)	2574 (53.4)	7635 (52.8)
NSTEMI	1244 (25.8)	1257 (26.0)	2501 (25.9)	1228 (25.5)	3729 (25.8)
UA	1057 (21.9)	1033 (21.4)	2090 (21.7)	1019 (21.1)	3109 (21.5)
Indexイベント発現から無作為割付けまでの時間（日）					
N	4825	4827	9652	4821	14473
平均	4.7	4.6	4.7	4.7	4.7
SD	1.78	1.78	1.78	1.79	1.78
中央値	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7
最小値	0	0	0	0	0
最大値	15	13	15	19	19

患者層 2 (ASA＋チエノピリジン)	リバーロキサバン 2.5mg bid (N=4825)	リバーロキサバン 5mg bid (N=4827)	リバーロキサバン 用量群併合 (N=9652)	プラセボ (N=4821)	合計 (N=14473)
Index イベントに対する血行再建術、n (%)					
N	4825	4826	9651	4821	14472
有	3114 (64.5)	3110 (64.4)	6224 (64.5)	3093 (64.2)	9317 (64.4)
Index イベントに対するベースラインの PCI、n (%)					
N	4825	4826	9651	4821	14472
有	3097 (64.2)	3098 (64.2)	6195 (64.2)	3078 (63.8)	9273 (64.1)
糖尿病の合併、n (%)					
N	4825	4827	9652	4821	14473
有	1530 (31.7)	1511 (31.3)	3041 (31.5)	1505 (31.2)	4546 (31.4)
MI の既往、n (%)					
N	4825	4827	9652	4821	14473
有	1229 (25.5)	1260 (26.1)	2489 (25.8)	1297 (26.9)	3786 (26.2)
脳卒中の既往、n (%)					
N	4825	4827	9652	4821	14473
有	43 (0.9)	45 (0.9)	88 (0.9)	39 (0.8)	127 (0.9)
TIA の既往、n (%)					
N	4825	4827	9652	4821	14473
有	29 (0.6)	38 (0.8)	67 (0.7)	27 (0.6)	94 (0.6)
高血圧の合併、n (%)					
N	4825	4827	9652	4819	14471
有	3180 (65.9)	3201 (66.3)	6381 (66.1)	3184 (66.1)	9565 (66.1)

bid：1 日 2 回投与、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、MI：心筋梗塞、TIA：一過性脳虚血発作、PCI：経皮的冠動脈インターベンション
割合は各患者層の各投与群の被験者数を分母として算出。
Source: R-8673/Table 12

すべての無作為割付けされた被験者における、ACS の Index イベント（STEMI、NSTEMI 又は UA）ごとの分布を患者層別に表 2.7.6.3-8 に示す。全体として、ベースラインの ACS Index イベントについては、各投与群で均等に分布していた。患者層併合では、無作為割付けされた被験者の約半数が STEMI であり、NSTEMI 及び UA がそれぞれ約 25%を占めていた。UA を有する被験者では、3/4 以上が TIMI 出血分類のリスクスコアが 3 又は 4 であった。全体として、9,387 例（60.5%）が Index イベントに対する治療として血行再建術が行われており、そのうちの 99.3%が PCI であった。無作為割付けされた被験者で、Index イベントに対する治療として CABG が行われた被験者はかなり少なかった〔63 例（0.7%）〕。Index イベントが STEMI の被験者のうち、2,003 例（25.6%）が線溶療法を受けていた。全体として、82.1%の被験者で Index イベント発現時の心臓のバイオマーカー上昇がみられた。

患者層 1 での Index イベントの分布は患者層 2 と著しく異なっていた。患者層 1（1,053 例）では患者層 2（14,473 例）に比べて、UA の割合が高く〔それぞれ 621 例（59.0%）、3,109 例（21.5%）〕、STEMI の割合が低かった〔それぞれ 182 例（17.3%）、7,635 例（52.8%）〕。患者層 1 では患者層 2 に比べて、Index イベントに対する治療として血行再建術を行った被験者の割合が非常に低かったが、血行再建術の約 1/4 は CABG であった。患者層 1 の約半数の被験者で Index イベント発現時の心臓のバイオマーカー上昇がみられた。

なお、日本人被験者における、ACS の Index イベント（STEMI、NSTEMI 又は UA）ごとの分布は 13194_J_analysis/Output DSUB06A-J を参照。

表 2.7.6.3-8 ACS Index イベント（無作為割付けされた被験者集団）

患者層併合	リバーロキサバン			プラセボ	合計
	2.5mg bid (N=5174) n (%)	5mg bid (N=5176) n (%)	用量群併合 (N=10350) n (%)	(N=5176) n (%)	(N=15526) n (%)
Index イベント	5174	5176	10350	5176	15526
STEMI	2601 (50.3)	2584 (49.9)	5185 (50.1)	2632 (50.9)	7817 (50.3)
NSTEMI	1321 (25.5)	1335 (25.8)	2656 (25.7)	1323 (25.6)	3979 (25.6)
UA	1252 (24.2)	1257 (24.3)	2509 (24.2)	1221 (23.6)	3730 (24.0)
UA	1252	1257	2509	1221	3730
TIMI リスクスコア 0～2	48 (3.8)	49 (3.9)	97 (3.9)	48 (3.9)	145 (3.9)
TIMI リスクスコア 3～4	998 (79.7)	985 (78.4)	1983 (79.0)	952 (78.0)	2935 (78.7)
TIMI リスクスコア≧5	206 (16.5)	223 (17.7)	429 (17.1)	221 (18.1)	650 (17.4)
Index イベントに対する血行再建術*	3138	3123	6261	3126	9387
CABG	21 (0.7)	17 (0.5)	38 (0.6)	25 (0.8)	63 (0.7)
PCI	3117 (99.3)	3106 (99.5)	6223 (99.4)	3101 (99.2)	9324 (99.3)
PTCA/バルーン血管形成	180 (5.7)	194 (6.2)	374 (6.0)	199 (6.4)	573 (6.1)
PCI BMS 留置	1265 (40.3)	1162 (37.2)	2427 (38.8)	1178 (37.7)	3605 (38.4)
PCI DES 留置	722 (23.0)	764 (24.5)	1486 (23.7)	759 (24.3)	2245 (23.9)
PCI BMS 留置/PTCA/バルーン血管形成の併用	544 (17.3)	598 (19.1)	1142 (18.2)	545 (17.4)	1687 (18.0)
PCI DES 留置/PTCA/バルーン血管形成の併用	408 (13.0)	388 (12.4)	796 (12.7)	420 (13.4)	1216 (13.0)
Index イベント発現時の心臓バイオマーカー上昇	5170	5173	10343	5174	15517
有	4228 (81.8)	4222 (81.6)	8450 (81.7)	4289 (82.9)	12739 (82.1)
STEMI の被験者における線溶療法	2600	2584	5184	2632	7816
有	674 (25.9)	634 (24.5)	1308 (25.2)	695 (26.4)	2003 (25.6)
Index イベント発現時のベースライン CABG**	5174	5175	10349	5176	15525
有	21 (0.4)	17 (0.3)	38 (0.4)	25 (0.5)	63 (0.4)
Index イベント発現時のベースライン PCI**	5174	5175	10349	5176	15525
有	3117 (60.2)	3106 (60.0)	6223 (60.1)	3101 (59.9)	9324 (60.1)

患者層1（ASA単独）	リバーロキサバン 2.5mg bid (N=349) n (%)	リバーロキサバン 5mg bid (N=349) n (%)	リバーロキサバン 用量群併合 (N=698) n (%)	プラセボ (N=355) n (%)	合計 (N=1053) n (%)
Indexイベント	349	349	698	355	1053
STEMI	77 (22.1)	47 (13.5)	124 (17.8)	58 (16.3)	182 (17.3)
NSTEMI	77 (22.1)	78 (22.3)	155 (22.2)	95 (26.8)	250 (23.7)
UA	195 (55.9)	224 (64.2)	419 (60.0)	202 (56.9)	621 (59.0)
UA	195	224	419	202	621
TIMI リスクスコア0～2	5 (2.6)	5 (2.2)	10 (2.4)	8 (4.0)	18 (2.9)
TIMI リスクスコア3～4	151 (77.4)	180 (80.4)	331 (79.0)	147 (72.8)	478 (77.0)
TIMI リスクスコア≧5	39 (20.0)	39 (17.4)	78 (18.6)	47 (23.3)	125 (20.1)
Indexイベントに対する血行再建術*	24	13	37	33	70
CABG	4 (16.7)	5 (38.5)	9 (24.3)	10 (30.3)	19 (27.1)
PCI	20 (83.3)	8 (61.5)	28 (75.7)	23 (69.7)	51 (72.9)
PTCA/バルーン血管形成	8 (33.3)	6 (46.2)	14 (37.8)	12 (36.4)	26 (37.1)
PCI BMS留置	4 (16.7)	2 (15.4)	6 (16.2)	4 (12.1)	10 (14.3)
PCI DES留置	3 (12.5)	0	3 (8.1)	2 (6.1)	5 (7.1)
PCI BMS留置/PTCA/バルーン血管形成の併用	2 (8.3)	0	2 (5.4)	3 (9.1)	5 (7.1)
PCI DES留置/PTCA/バルーン血管形成の併用	3 (12.5)	0	3 (8.1)	2 (6.1)	5 (7.1)
Indexイベント発現時の心臓バイオマーカー上昇	349	349	698	355	1053
有	182 (52.1)	155 (44.4)	337 (48.3)	198 (55.8)	535 (50.8)
STEMIの被験者における線溶療法	77	47	124	58	182
有	24 (31.2)	14 (29.8)	38 (30.6)	14 (24.1)	52 (28.6)
Indexイベント発現時のベースラインCABG**	349	349	698	355	1053
有	4 (1.1)	5 (1.4)	9 (1.3)	10 (2.8)	19 (1.8)
Indexイベント発現時のベースラインPCI**	349	349	698	355	1053
有	20 (5.7)	8 (2.3)	28 (4.0)	23 (6.5)	51 (4.8)

患者層 2 （ASA＋チエノピリジン）	リバーロキサバン 2.5mg bid (N=4825) n (%)	 5mg bid (N=4827) n (%)	 用量群併合 (N=9652) n (%)	プラセボ (N=4821) n (%)	合計 (N=14473) n (%)
Index イベント	4825	4827	9652	4821	14473
STEMI	2524 (52.3)	2537 (52.6)	5061 (52.4)	2574 (53.4)	7635 (52.8)
NSTEMI	1244 (25.8)	1257 (26.0)	2501 (25.9)	1228 (25.5)	3729 (25.8)
UA	1057 (21.9)	1033 (21.4)	2090 (21.7)	1019 (21.1)	3109 (21.5)
UA	1057	1033	2090	1019	3109
TIMI リスクスコア 0～2	43 (4.1)	44 (4.3)	87 (4.2)	40 (3.9)	127 (4.1)
TIMI リスクスコア 3～4	847 (80.1)	805 (77.9)	1652 (79.0)	805 (79.0)	2457 (79.0)
TIMI リスクスコア≧5	167 (15.8)	184 (17.8)	351 (16.8)	174 (17.1)	525 (16.9)
Index イベントに対する血行再建術*	3114	3110	6224	3093	9317
CABG	17 (0.5)	12 (0.4)	29 (0.5)	15 (0.5)	44 (0.5)
PCI	3097 (99.5)	3098 (99.6)	6195 (99.5)	3078 (99.5)	9273 (99.5)
PTCA/バルーン血管形成	172 (5.5)	188 (6.0)	360 (5.8)	187 (6.0)	547 (5.9)
PCI BMS 留置	1261 (40.5)	1160 (37.3)	2421 (38.9)	1174 (38.0)	3595 (38.6)
PCI DES 留置	719 (23.1)	764 (24.6)	1483 (23.8)	757 (24.5)	2240 (24.0)
PCI BMS 留置/PTCA/バルーン血管形成の併用	542 (17.4)	598 (19.2)	1140 (18.3)	542 (17.5)	1682 (18.1)
PCI DES 留置/PTCA/バルーン血管形成の併用	405 (13.0)	388 (12.5)	793 (12.7)	418 (13.5)	1211 (13.0)
Index イベント発現時の心臓バイオマーカー上昇	4821	4824	9645	4819	14464
有	4046 (83.9)	4067 (84.3)	8113 (84.1)	4091 (84.9)	12204 (84.4)
STEMI の被験者における線溶療法	2523	2537	5060	2574	7634
有	650 (25.8)	620 (24.4)	1270 (25.1)	681 (26.5)	1951 (25.6)
Index イベント発現時のベースライン CABG**	4825	4826	9651	4821	14472
有	17 (0.4)	12 (0.2)	29 (0.3)	15 (0.3)	44 (0.3)
Index イベント発現時のベースライン PCI**	4825	4826	9651	4821	14472
有	3097 (64.2)	3098 (64.2)	6195 (64.2)	3078 (63.8)	9273 (64.1)

bid：1 日 2 回投与、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、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、PTCA：経皮的冠動脈形成術、BMS：ベアメタルステント、DES：薬剤溶出ステント
発現割合は各患者層の各投与群の被験者数を分母として算出。
* あらゆる血行再建術施行被験者の総数
** Index イベント発現に伴う血行再建術を受けていないと回答した被験者を含む、データがある被験者数
Source: R-8673/Table 13

すべての被験者が経口抗血小板薬の低用量 ASA（75～100mg/日）を服用することになっており、チエノピリジン系抗血小板薬治療が適切でないと考えられる被験者以外では、ACS 患者の標準治療として、チエノピリジン系抗血小板薬（クロピドグレル又はチクロピジンのみ。国際的又は地

域の用法・用量に従い投与）が投与された。被験者は治験責任（分担）医師により抗血小板薬併用投与予定（患者層 2）又は ASA 単独投与（患者層 1）に層別された。

二重盲検治療期（治験薬初回投与から最終投与までの間）における、ASA 及びチエノピリジン系抗血小板薬併用状況を表 2.7.6.3-9 に示す。治験薬を少なくとも 1 回投与された 15,350 例のうち、10 例（すべて患者層 2）のみが二重盲検治療期に ASA 治療を受けなかった。患者層 2 では、99.4%の被験者がチエノピリジン系抗血小板薬を投与され、大部分はクロピドグレル〔14,143 例（98.8%）〕であり、チクロピジン〔122 例（0.9%）〕及び他のチエノピリジン系抗血小板薬〔60 例（0.4%）〕投与例は少なかった。全体として患者層 1 では、チエノピリジン系抗血小板薬投与は予想どおり患者層 2 よりも少なく〔141 例（13.6%）〕、また、投与日数の中央値は短く（244.0 日）（R-8673/Table 18）、実際は一時的使用であった。患者層 1 におけるチエノピリジン系抗血小板薬併用は 5mg bid 群〔40 例（11.7%）〕で最も少なく、次いで 2.5mg bid 群〔48 例（14.0%）〕及びプラセボ群〔53 例（15.1%）〕であった。

なお、日本人被験者における、二重盲検治療期の ASA 及びチエノピリジン系抗血小板薬の併用状況は 13194_J_analysis/Output DSUB26B-J を参照。

表 2.7.6.3-9 治験薬初回投与から最終投与までの ASA 及びチエノピリジン系抗血小板薬併用（安全性解析対象集団）

	リバーロキサバン				
患者層	2.5mg bid	5mg bid	用量群併合	プラセボ	合計
薬剤カテゴリー	(N=5115)	(N=5110)	(N=10225)	(N=5125)	(N=15350)
報告薬剤又は療法名	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
患者層併合	5115	5110	10225	5125	15350
ASA 併用	5114 (>99.9)	5107 (99.9)	10221 (>99.9)	5119 (99.9)	15340 (99.9)
ASA	5114 (>99.9)	5107 (99.9)	10221 (>99.9)	5119 (99.9)	15340 (99.9)
チエノピリジン系抗血小板薬併用	4795 (93.7)	4788 (93.7)	9583 (93.7)	4791 (93.5)	14374 (93.6)
クロピドグレル	4758 (93.0)	4760 (93.2)	9518 (93.1)	4765 (93.0)	14283 (93.0)
チクロピジン	36 (0.7)	48 (0.9)	84 (0.8)	38 (0.7)	122 (0.8)
その他（チエノピリジン）	21 (0.4)	19 (0.4)	40 (0.4)	21 (0.4)	61 (0.4)
患者層 1（ASA 単独）	343	342	685	352	1037
ASA 併用	343 (100)	342 (100)	685 (100)	352 (100)	1037 (100)
ASA	343 (100)	342 (100)	685 (100)	352 (100)	1037 (100)
チエノピリジン系抗血小板薬併用	48 (14.0)	40 (11.7)	88 (12.8)	53 (15.1)	141 (13.6)
クロピドグレル	47 (13.7)	40 (11.7)	87 (12.7)	53 (15.1)	140 (13.5)
その他（チエノピリジン）	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
患者層 2（ASA＋チエノピリジン）	4772	4768	9540	4773	14313
ASA 併用	4771 (>99.9)	4765 (99.9)	9536 (>99.9)	4767 (99.9)	14303 (99.9)
ASA	4771 (>99.9)	4765 (99.9)	9536 (>99.9)	4767 (99.9)	14303 (99.9)
チエノピリジン系抗血小板薬併用	4747 (99.5)	4748 (99.6)	9495 (99.5)	4738 (99.3)	14233 (99.4)
クロピドグレル	4711 (98.7)	4720 (99.0)	9431 (98.9)	4712 (98.7)	14143 (98.8)
チクロピジン	36 (0.8)	48 (1.0)	84 (0.9)	38 (0.8)	122 (0.9)
その他（チエノピリジン）	20 (0.4)	19 (0.4)	39 (0.4)	21 (0.4)	60 (0.4)

bid：1 日 2 回投与、ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）
割合は各患者層の各投与群の被験者数を分母として算出。
Source: R-8673/Table 16

2.7.6.3.2.2 有効性の結果

2.7.6.3.2.2.1 服薬状況

安全性解析対象集団における治験薬の服薬状況を表 2.7.6.3-10 に要約する。

投与群間及び患者層間をとおして、服薬状況は非常に良好であった。安全性解析対象集団 15,350 例のうち 14,456 例(94.2%)が、試験期間中の服薬率 85%以上であった。各患者層の約 4～5%の被験者では服薬率は 60%以上 85%未満であり、60%未満の被験者は 1%をわずかに上回るのみであった。

なお、日本人被験者における治験薬の服薬状況は 13194_J_analysis/Output DSUB20-J を参照。

表 2.7.6.3-10 服薬状況（安全性解析対象集団）

患者層 服薬率	リバーロキサバン 2.5mg bid (N=5115) n (%)	 5mg bid (N=5110) n (%)	 用量群併合 (N=10225) n (%)	プラセボ (N=5125) n (%)	合計 (N=15350) n (%)
患者層併合	5115	5110	10225	5125	15350
＜60	72 (1.4)	60 (1.2)	132 (1.3)	65 (1.3)	197 (1.3)
60～＜85	240 (4.7)	246 (4.8)	486 (4.8)	211 (4.1)	697 (4.5)
≧85	4803 (93.9)	4804 (94.0)	9607 (94.0)	4849 (94.6)	14456 (94.2)
患者層 1（ASA 単独）	343	342	685	352	1037
＜60	6 (1.7)	3 (0.9)	9 (1.3)	2 (0.6)	11 (1.1)
60～＜85	13 (3.8)	19 (5.6)	32 (4.7)	24 (6.8)	56 (5.4)
≧85	324 (94.5)	320 (93.6)	644 (94.0)	326 (92.6)	970 (93.5)
患者層 2（ASA＋チエノピリジン）	4772	4768	9540	4773	14313
＜60	66 (1.4)	57 (1.2)	123 (1.3)	63 (1.3)	186 (1.3)
60～＜85	227 (4.8)	227 (4.8)	454 (4.8)	187 (3.9)	641 (4.5)
≧85	4479 (93.9)	4484 (94.0)	8963 (94.0)	4523 (94.8)	13486 (94.2)

bid：1 日 2 回投与
割合は各患者層の各投与群の被験者数を分母として算出。
服薬率＝100×（治験薬処方回数合計×60－返却錠数合計）/（2×全投与期間）
Source: R-8673/Table 20

安全性解析対象集団において、治験薬の全投与期間（投与中断期間を含む）を表 2.7.6.3-11 に示す。

患者層併合では、全投与期間（途中投与中断期間を含む、治験薬の初回投与から最終投与まで）の中央値は 2.5mg bid 群で 397.0 日、5mg bid 群で 376.5 日であり、プラセボ群では 399.0 日であった。

本試験はイベント主導型試験であることから、被験者が割付けられる時期により投与期間が異なってくる。すべての投与群で、治験薬の曝露期間は 75%を超える被験者が 6 ヵ月以上、半数以上の被験者が 12 ヵ月以上、約 1/3 の被験者が 18 ヵ月以上であった。総曝露量は 2.5mg bid 群、5mg bid 群及びプラセボ群で、それぞれ 5542.4 患者年、5394.8 患者年及び 5611.2 患者年であった。5mg bid 群で治験薬の曝露量がやや低かったが、二重盲検治療期での治験薬の投与中止率が他の投与群に比べて高かったことによるためと考えられる（表 2.7.6.3-2）。患者層併合と同様の結果が患者層 2 でもみられた。患者層 1 では、2.5mg bid 群及びプラセボ群で総曝露期間がわずかに短かったが、これも本患者層における二重盲検治療期での治験薬投与中止パターンに関連している。

なお、日本人被験者における治験薬投与期間（投与中断期間を含む）は 13194_J_analysis/Output DSUB17-J を参照。

表 2.7.6.3-11 治験薬投与期間（治験薬投与中断期間を含む）（安全性解析対象集団）

	リバーロキサバン				
	2.5mg bid (N=5115)	5mg bid (N=5110)	用量群併合 (N=10225)	プラセボ (N=5125)	合計 (N=15350)
患者層併合					
N	5115	5110	10225	5125	15350
平均	395.8	385.6	390.7	399.9	393.8
SD	233.28	237.28	235.33	232.55	234.44
中央値	397.0	376.5	386.0	399.0	390.5
最小値	1	1	1	1	1
最大値	927	929	929	932	932
総曝露量					
（患者年）	5542.4	5394.8	10937.2	5611.2	16548.5
累積投与期間、n（%）					
N	5115	5110	10225	5125	15350
≧3ヵ月	4449（87.0）	4342（85.0）	8791（86.0）	4465（87.1）	13256（86.4）
≧6ヵ月	4054（79.3）	3942（77.1）	7996（78.2）	4109（80.2）	12105（78.9）
≧12ヵ月	2785（54.4）	2657（52.0）	5442（53.2）	2816（54.9）	8258（53.8）
≧18ヵ月	1574（30.8）	1547（30.3）	3121（30.5）	1624（31.7）	4745（30.9）
≧24ヵ月	509（10.0）	498（ 9.7）	1007（ 9.8）	508（ 9.9）	1515（ 9.9）
患者層1（ASA単独）					
N	343	342	685	352	1037
平均	378.0	383.4	380.7	370.2	377.1
SD	235.65	234.36	234.85	236.51	235.35
中央値	350.0	364.0	351.0	348.5	351.0
最小値	1	1	1	2	1
最大値	864	909	909	882	909
総曝露量					
（患者年）	354.9	359.0	713.9	356.8	1070.7
累積投与期間、n（%）					
N	343	342	685	352	1037
≧3ヵ月	292（85.1）	294（86.0）	586（85.5）	295（83.8）	881（85.0）
≧6ヵ月	262（76.4）	269（78.7）	531（77.5）	264（75.0）	795（76.7）
≧12ヵ月	170（49.6）	171（50.0）	341（49.8）	173（49.1）	514（49.6）
≧18ヵ月	102（29.7）	105（30.7）	207（30.2）	104（29.5）	311（30.0）
≧24ヵ月	32（9.3）	29（8.5）	61（8.9）	28（8.0）	89（8.6）
患者層2（ASA＋チエノピリジン）					
N	4772	4768	9540	4773	14313
平均	397.1	385.8	391.4	402.1	395.0
SD	233.08	237.51	235.36	232.13	234.34
中央値	399.0	377.5	388.0	401.0	392.0
最小値	1	1	1	1	1
最大値	927	929	929	932	932
総曝露量					
（患者年）	5187.5	5035.8	10223.3	5254.4	15477.7
累積投与期間、n（%）					
N	4772	4768	9540	4773	14313
≧3ヵ月	4157（87.1）	4048（84.9）	8205（86.0）	4170（87.4）	12375（86.5）
≧6ヵ月	3792（79.5）	3673（77.0）	7465（78.2）	3845（80.6）	11310（79.0）
≧12ヵ月	2615（54.8）	2486（52.1）	5101（53.5）	2643（55.4）	7744（54.1）
≧18ヵ月	1472（30.8）	1442（30.2）	2914（30.5）	1520（31.8）	4434（31.0）
≧24ヵ月	477（10.0）	469（ 9.8）	946（ 9.9）	480（10.1）	1426（10.0）

bid：1日2回投与、ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）
割合は各患者層の各投与群の被験者数を分母として算出。
総投与期間（治験薬投与中断の日数を含む）＝最終投与日－初回投与日＋1
期間の単位は日
Source: R-8673/Table 21

2.7.6.3.2.2.2 解析対象集団

統計解析計画書（R-8673/Appendix 9）であらかじめ定義したとおり、有効性の解析対象集団は治験薬投与の有無に関わらず無作為割付けされたすべての被験者とした。データ固定前に、重大な試験実施違反により 3 施設（施設番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）の被験者を有効性の解析対象集団から除外することが統計解析計画書第 2 版で規定された。有効性の解析対象集団は、2.5mg bid 群 5,114 例、5mg bid 群 5,115 例及びプラセボ群 5,113 例であった（表 2.7.6.3-5）。

無作為割付け後のイベントは、治験薬の投与の有無に関わらず有効性の解析に含められた。CEC が、CEC 手順書に含まれる定義を適用し、有効性主要評価項目及び副次評価項目に関連するすべてのイベントについて中央判定を行い分類した。特に明記しない限り、すべての有効性の解析は CEC 判定に基づくものである。

治験実施計画書及び統計解析計画書であらかじめ規定したとおり、mITT 解析は主要な有効性の解析である。無作為割付けされたすべての被験者（施設番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted] を除く）における、無作為割付けから、試験全体の治療終了日、治験薬投与の中止後 30 日目、及び無作為割付けされたが治験薬を服用していない被験者では無作為割付け後 30 日目のいずれか早い時点までに発現したイベントを解析した。打ち切り規定を含む有効性の主要解析対象及び副次解析対象の定義を表 2.7.6.3-3 に示す。

事前に規定した階層検定手順以外のすべての有効性の解析（事前及び事後解析を含む）には、多重性の調整を行わない名目上の p 値を用いた。

2.7.6.3.2.2.3 有効性の階層検定手順による解析

統計解析計画書（R-8673/Appendix 9）であらかじめ規定したように、有効性の解析では、国外規制当局の助言の違いにより患者層併合及び患者層 2 のデータに基づく 2 つの検定手順の枠組みを用いた。その際、患者層併合及び患者層 2 のみの両解析では、有効性主要評価項目及び副次評価項目の解析に、事前に規定した階層検定手順に基づき log-rank 検定（患者層併合ではチエノピリジン系抗血小板薬の使用予定により層別）を行った（2.7.6.3.1 試験計画の概要「階層的解析手順のダイアグラム」参照）。

統計解析計画書に事前に定義した階層検定手順に従った解析結果を表 2.7.6.3-12 に示す。

患者層併合の検定手順では、発症後間もない ACS の被験者において、用量群併合リバーロキサバン群では、有効性主要評価項目のイベント発現割合（心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント）は、プラセボ群より低下しており、標準治療へ上乗せ投与した場合の、リバーロキサバンのプラセボに対する優越性が示された〔ハザード比 0.84（95%CI：0.74～0.96）、p＝0.008〕。更に、患者層併合では、2.5mg bid 群と 5mg bid 群のいずれも有効性主要評価項目のイベント発現割合が低下しており、標準治療への上乗せでプラセボ群より優れていた。2.5mg bid 群で、心血管死の発現割合に統計学的に名目上有意な低下がみられた。一方、5mg bid 群でも心血管死亡率の数値上わずかな低下がみられた（表 2.7.6.3-13）。

更に、患者層併合では、リバーロキサバン 2.5mg bid 群と 5mg bid 群の両群において、有効性の副次評価項目 1（全死亡、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント）のイベント発現が減少し、標準治療への上乗せでプラセボ群より優れていた。しかし、副次評価項目 2〔心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」の複合エンドポイント〕に関しては、プラセボ群と比較して、2.5mg bid 群と 5mg bid 群のいずれでも発現割合に統計学的に有意な低下は認められなかった。この結果から、残る副次評価項目に対する患者層併合での階層検定は中止された。

患者層 2 の検定手順で得られた結果は、患者層併合の結果と非常に類似していた。有効性主要評価項目のイベント発現割合は低下しており、用量群併合リバーロキサバン群は標準治療への上乗せでプラセボ群より優れていた〔ハザード比 0.86（95%CI：0.75～0.98）、p＝0.024〕。投与群別では、プラセボ群に対して 2.5mg bid 群のみで統計学的に有意差が認められた。これは患者層併合で認められた結果と一致しており、心血管死の発現割合に統計学的に名目上有意な低下がみられた（表 2.7.6.3-13）。一方、5mg bid 群ではプラセボ群よりも良好な数値上の低下を示したものの統計学的に有意ではなく、5mg bid 群の副次評価項目に対する解析は正式には実施されなかった。

更に、患者層 2 では、2.5mg bid 群において、有効性副次評価項目 1（全死亡、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント）のイベント発現が減少し、標準治療への上乗せでプラセボ群より優れていた。全死亡の発現割合は統計学的に名目上有意な減少がみられた。2.5mg bid 群では、プラセボ群に比べて、心筋梗塞の発現割合の数値上の低下及び脳卒中の発現割合の数値上の上昇も認められた。患者層併合の結果と同様、2.5mg bid 群では、副次評価項目 2〔心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」の複合エンドポイント〕ではプラセボ群に対して統計学的に有意差が認められなかったことから、残る副次評価項目に対する階層検定は中止された。

なお、日本人被験者における有効性評価項目の結果は 13194_J_analysis/Output DEFF01A-J を参照。

表 2.7.6.3-12 階層検定手順における有効性評価項目の発現割合、発現率、ハザード比及び95%CI（有効性解析対象集団、mITT 解析）

患者層併合 パラメータ 投与群	n/N	イベント発現割合 (%)	イベント発現率 (100 患者年)	プラセボとの比較 HR (95%CI)	Log-rank p 値	有意差 Y/N
有効性主要評価項目						
用量群併合リバーロキサバン群	626/10229	6.1	5.97	0.84 (0.74,0.96)	0.008	Yes
プラセボ群	376/5113	7.4	7.04			
有効性主要評価項目						
2.5mg bid 群	313/5114	6.1	5.92	0.84 (0.72,0.97)	0.020	Yes
プラセボ群	376/5113	7.4	7.04			
有効性副次評価項目 1						
2.5mg bid 群	320/5114	6.3	6.05	0.83 (0.72,0.97)	0.016	Yes
プラセボ群	386/5113	7.5	7.23			
有効性副次評価項目 2						
2.5mg bid 群	361/5114	7.1	6.85	0.93 (0.81,1.07)	0.320	No
プラセボ群	391/5113	7.6	7.32			
有効性副次評価項目 3						
2.5mg bid 群	437/5114	8.5	8.44	0.92 (0.80,1.04)	0.185	No
プラセボ群	481/5113	9.4	9.15			
有効性副次評価項目 4						
2.5mg bid 群	372/5114	7.3	7.12	0.84 (0.73,0.96)	0.011	No
プラセボ群	447/5113	8.7	8.47			
有効性主要評価項目						
5mg bid 群	313/5115	6.1	6.03	0.85 (0.73,0.98)	0.028	Yes
プラセボ群	376/5113	7.4	7.04			
有効性副次評価項目 1						
5mg bid 群	321/5115	6.3	6.18	0.84 (0.73,0.98)	0.025	Yes
プラセボ群	386/5113	7.5	7.23			
有効性副次評価項目 2						
5mg bid 群	366/5115	7.2	7.07	0.95 (0.83,1.10)	0.508	No
プラセボ群	391/5113	7.6	7.32			
有効性副次評価項目 3						
5mg bid 群	421/5115	8.2	8.24	0.89 (0.78,1.01)	0.081	No
プラセボ群	481/5113	9.4	9.15			
有効性副次評価項目 4						
5mg bid 群	388/5115	7.6	7.55	0.88 (0.77,1.01)	0.070	No
プラセボ群	447/5113	8.7	8.47			

患者層 2（ASA＋チエノピリジン）		イベント	イベント	プラセボとの比較		
パラメータ		発現割合	発現率		Log-rank	有意差
投与群	n/N	(%)	(100 患者年)	HR (95%CI)	p 値	Y/N
有効性主要評価項目						
用量群併合リバーロキサバン群	575/9532	6.0	5.87	0.86 (0.75,0.98)	0.024	Yes
プラセボ群	340/4760	7.1	6.79			
有効性主要評価項目						
2.5mg bid 群	286/4765	6.0	5.78	0.85 (0.72,0.99)	0.039	Yes
プラセボ群	340/4760	7.1	6.79			
有効性副次評価項目 1						
2.5mg bid 群	292/4765	6.1	5.90	0.84 (0.72,0.98)	0.028	Yes
プラセボ群	350/4760	7.4	6.99			
有効性副次評価項目 2						
2.5mg bid 群	333/4765	7.0	6.75	0.95 (0.82,1.10)	0.473	No
プラセボ群	355/4760	7.5	7.09			
有効性副次評価項目 3						
2.5mg bid 群	406/4765	8.5	8.39	0.93 (0.81,1.06)	0.276	No
プラセボ群	442/4760	9.3	8.98			
有効性副次評価項目 4						
2.5mg bid 群	340/4765	7.1	6.95	0.85 (0.73,0.98)	0.022	No
プラセボ群	405/4760	8.5	8.18			
有効性主要評価項目						
5mg bid 群	289/4767	6.1	5.96	0.87 (0.74,1.01)	0.075	No
プラセボ群	340/4760	7.1	6.79			
有効性副次評価項目 1						
5mg bid 群	297/4767	6.2	6.13	0.87 (0.74,1.01)	0.068	No
プラセボ群	350/4760	7.4	6.99			
有効性副次評価項目 2						
5mg bid 群	341/4767	7.2	7.06	0.98 (0.85,1.14)	0.818	No
プラセボ群	355/4760	7.5	7.09			
有効性副次評価項目 3						
5mg bid 群	393/4767	8.2	8.25	0.91 (0.79,1.04)	0.164	No
プラセボ群	442/4760	9.3	8.98			
有効性副次評価項目 4						
5mg bid 群	358/4767	7.5	7.47	0.90 (0.78,1.04)	0.159	No
プラセボ群	405/4760	8.5	8.18			

bid：1 日 2 回投与、ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）、HR：ハザード比
有効性主要評価項目：心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の最初の発現
有効性副次評価項目 1：全死亡、心筋梗塞又は脳卒中の最初の発現
有効性副次評価項目 2（総合有用性評価指標）：心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」の発現
有効性副次評価項目 3：心血管死、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最初の発現
有効性副次評価項目 4：心血管死、心筋梗塞、脳卒中又は入院が必要な重度の再発性心筋虚血の最初の発現
イベント発現率（100 患者年）：追跡調査での 100 患者年当たりのイベント数
HR（95%CI）：プラセボ群との比較によるハザード比（95%CI）は Cox 比例ハザードモデル（層別、患者層併合のみ）に基づく。
Log-rank p 値：プラセボ群との比較による p 値（両側）は Log-rank 検定（層別、患者層併合のみ）に基づく。
統計学的有意差の判定は、治験実施計画書に従った事前の規定に基づく。
Source: R-8673/Table 23

2.7.6.3.2.2.4 有効性主要評価項目の解析

国外規制当局の助言に従い試験開始前に定めたように、有効性の主要解析は、心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイントの初回発現に対して mITT 解析を実施した。有効性の主要解析の結果を投与群別及び患者層別に表 2.7.6.3-13 及び図 2.7.6.3-3 に示す。

患者層併合における有効性主要評価項目のイベント発現割合は、プラセボ群に比べて、用量群併合リバーロキサバン群で統計学的に有意な低下が認められた〔用量群併合リバーロキサバン群 6.1%、プラセボ群 7.4%、ハザード比 0.84（95%CI：0.74～0.96）、p＝0.008〕。更に、2.5mg bid 群と 5mg bid 群のいずれの群でも有効性主要評価項目のイベント発現割合は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に低かった〔2.5mg bid 群；ハザード比 0.84（95%CI：0.72～0.97）、p＝0.020、5mg bid 群；ハザード比 0.85（95%CI：0.73～0.98）、p＝0.028〕。患者層併合において、2.5mg bid 群の有効性主要評価項目に対する効果は心血管死の減少によるところが大きかった〔ハザード比 0.66（95%CI：0.51～0.86）〕のに対して、5mg bid 群では心筋梗塞の発現割合の低下によるところが大きかった〔ハザード比 0.79（95%CI：0.65～0.97）〕。

患者層 2 における用量群併合リバーロキサバン群の結果は患者層併合と類似しており、心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイントの発現割合が低下し、用量群併合リバーロキサバン群はプラセボ群より統計学的に有意に優れていた〔用量群併合リバーロキサバン群 6.0%、プラセボ群 7.1%、ハザード比 0.86（95%CI：0.75～0.98）、p＝0.024〕。患者層 2 では、2.5mg bid 群の有効性主要評価項目のイベント発現割合はプラセボ群と比較して統計学的に有意に低かった〔2.5mg bid 群 6.0%、プラセボ群 7.1%、ハザード比 0.85（95%CI：0.72～0.99）、p＝0.039〕。5mg bid 群では、イベント発現割合は数値上プラセボ群よりも低かった（5mg bid 群 6.1%、プラセボ群 7.1%）が、統計学的有意差には達しなかった〔ハザード比 0.87（95%CI：0.74～1.01）、p＝0.075〕。患者層 2 における、2.5mg bid 群の有効性主要評価項目に対する効果は、主に心血管死の減少によるところが大きかった〔ハザード比 0.62（95%CI：0.47～0.82）〕。

患者層併合と患者層 2 において、脳卒中の発現割合は、リバーロキサバン群のほうがプラセボ群よりも数値上高かった。有効性主要評価項目とした複合エンドポイントにはすべての脳卒中（虚血性、出血性及び不明）が含まれており、出血性脳卒中の発現割合がプラセボ群に比べて高かったことの影響とも考えられる。このほか、虚血性脳卒中の発現リスクにはリバーロキサバン投与の影響は認められなかった。患者層併合において、虚血性脳卒中の発現例数は 2.5mg bid 群、5mg bid 群及びプラセボ群でそれぞれ 30 例、35 例及び 34 例であった（R-8673/Attachment DEFF00A）。

患者層 1 においては、有効性主要評価項目のイベント発現割合は、プラセボ群〔36 例（10.2%）〕に比べて 2.5mg bid 群〔27 例（7.7%）〕及び 5mg bid 群〔24 例（6.9%）〕で数値上低かった（R-8673/Attachment DEFFPH03）。患者層 1 では、リバーロキサバンの効果は、主として 5mg bid 群における心筋梗塞の発現割合が低く〔ハザード比 0.44（95%CI：0.21～0.93）〕、2.5mg bid 群でも数値上低かった〔ハザード比 0.72（95%CI：0.38～1.37）〕ことによるところが大きかった。また、2.5mg bid 群及びプラセボ群ともに脳卒中の発現例数は少なかったが、発現割合は 2.5mg bid 群のほうがプラセボ群よりも数値上低かった〔2.5mg bid 群：2/349 例（0.6%）、プラセボ群：7/353 例（2.0%）、ハザード比 0.28（95%CI：0.06～1.37）〕。

有効性主要評価項目は、心血管死、心筋梗塞又は脳卒中のうち最初に発現したイベントの発現と定義していることから、ある被験者では１つ以上のイベントが発現することもあり得る。主要評価項目の複合エンドポイントの一因となっている個々のイベントの分布を調べるため、主要評

価項目に寄与しているイベント（主要評価項目の事象が発現した各被験者において、各構成要素で最初に発現したイベントのみを集計）のみについて記述的分析を行った（R-8673/Attachment DEFF00A）。その結果、リバーロキサバンのいずれの投与群でも、主要評価項目の複合エンドポイントに対するリバーロキサバンの効果は、主として心血管死と心筋梗塞の発現割合の低下によるものであることが確認された。

なお、日本人被験者における CEC 判定による有効性の主要解析の結果は 13194_J_analysis/Output DEFF02A-J を参照。

表 2.7.6.3-13 CEC 判定による有効性主要評価項目（心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント）に関するリバーロキサバンの効果（プラセボとの比較）（有効性解析対象集団、mITT 解析）

患者層 パラメータ	リバーロキサバン 2.5mg bid (N=5114) n (%)	 5mg bid (N=5115) n (%)	 用量群併合 (N=10229) n (%)	プラセボ (N=5113) n (%)	- 2.5mg bid vs プラセボ - HR (95% CI)	 Log-rank p 値	- 5mg bid vs プラセボ - HR (95% CI)	 Log-rank p 値	- 用量群併合 vs プラセボ - HR (95% CI)	 Log-rank p 値
患者層併合	5114	5115	10229	5113						
Primary	313 (6.1)	313 (6.1)	626 (6.1)	376 (7.4)	0.84 (0.72,0.97)	0.020	0.85 (0.73,0.98)	0.028	0.84 (0.74,0.96)	0.008
CV_Dth	94 (1.8)	132 (2.6)	226 (2.2)	143 (2.8)	0.66 (0.51,0.86)	0.002	0.94 (0.75,1.20)	0.633	0.80 (0.65,0.99)	0.038
MI	205 (4.0)	179 (3.5)	384 (3.8)	229 (4.5)	0.90 (0.75,1.09)	0.270	0.79 (0.65,0.97)	0.020	0.85 (0.72,1.00)	0.047
Stroke	46 (0.9)	54 (1.1)	100 (1.0)	41 (0.8)	1.13 (0.74,1.73)	0.562	1.34 (0.90,2.02)	0.151	1.24 (0.86,1.78)	0.246
患者層 1（ASA 単独）	349	348	697	353						
Primary	27 (7.7)	24 (6.9)	51 (7.3)	36 (10.2)	0.74 (0.45,1.22)	0.234	0.64 (0.38,1.07)	0.089	0.69 (0.45,1.05)	0.084
CV_Dth	12 (3.4)	9 (2.6)	21 (3.0)	10 (2.8)	1.20 (0.52,2.77)	0.673	0.89 (0.36,2.20)	0.805	1.04 (0.49,2.21)	0.913
MI	16 (4.6)	10 (2.9)	26 (3.7)	22 (6.2)	0.72 (0.38,1.37)	0.310	0.44 (0.21,0.93)	0.026	0.58 (0.33,1.02)	0.053
Stroke	2 (0.6)	8 (2.3)	10 (1.4)	7 (2.0)	0.28 (0.06,1.37)	0.095	1.13 (0.41,3.12)	0.812	0.71 (0.27,1.86)	0.483
患者層 2（ASA＋チエノピリジン）	4765	4767	9532	4760						
Primary	286 (6.0)	289 (6.1)	575 (6.0)	340 (7.1)	0.85 (0.72,0.99)	0.039	0.87 (0.74,1.01)	0.075	0.86 (0.75,0.98)	0.024
CV_Dth	82 (1.7)	123 (2.6)	205 (2.2)	133 (2.8)	0.62 (0.47,0.82)	<0.001	0.95 (0.74,1.21)	0.669	0.78 (0.63,0.97)	0.028
MI	189 (4.0)	169 (3.5)	358 (3.8)	207 (4.3)	0.92 (0.75,1.12)	0.401	0.83 (0.68,1.02)	0.077	0.88 (0.74,1.04)	0.131
Stroke	44 (0.9)	46 (1.0)	90 (0.9)	34 (0.7)	1.31 (0.84,2.05)	0.238	1.39 (0.89,2.16)	0.144	1.35 (0.91,2.00)	0.135

bid：1 日 2 回投与、ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）、CV_Dth：心血管死、MI：心筋梗塞、HR：ハザード比

有効性解析対象集団（すべての無作為割付けされた被験者から施設 [redacted]、[redacted] 及び [redacted] の被験者を除いた集団）について、無作為割付けから、試験全体の治療終了日、治験薬投与の中止後 30 日目、無作為割付けされたが治験薬を服用していない被験者では無作為割付け後 30 日目、のいずれか早い時点までの期間に最初に発現したイベントを示す。

1 人の被験者で 1 つ以上の事象が発現する場合がある。

%＝100×n/N

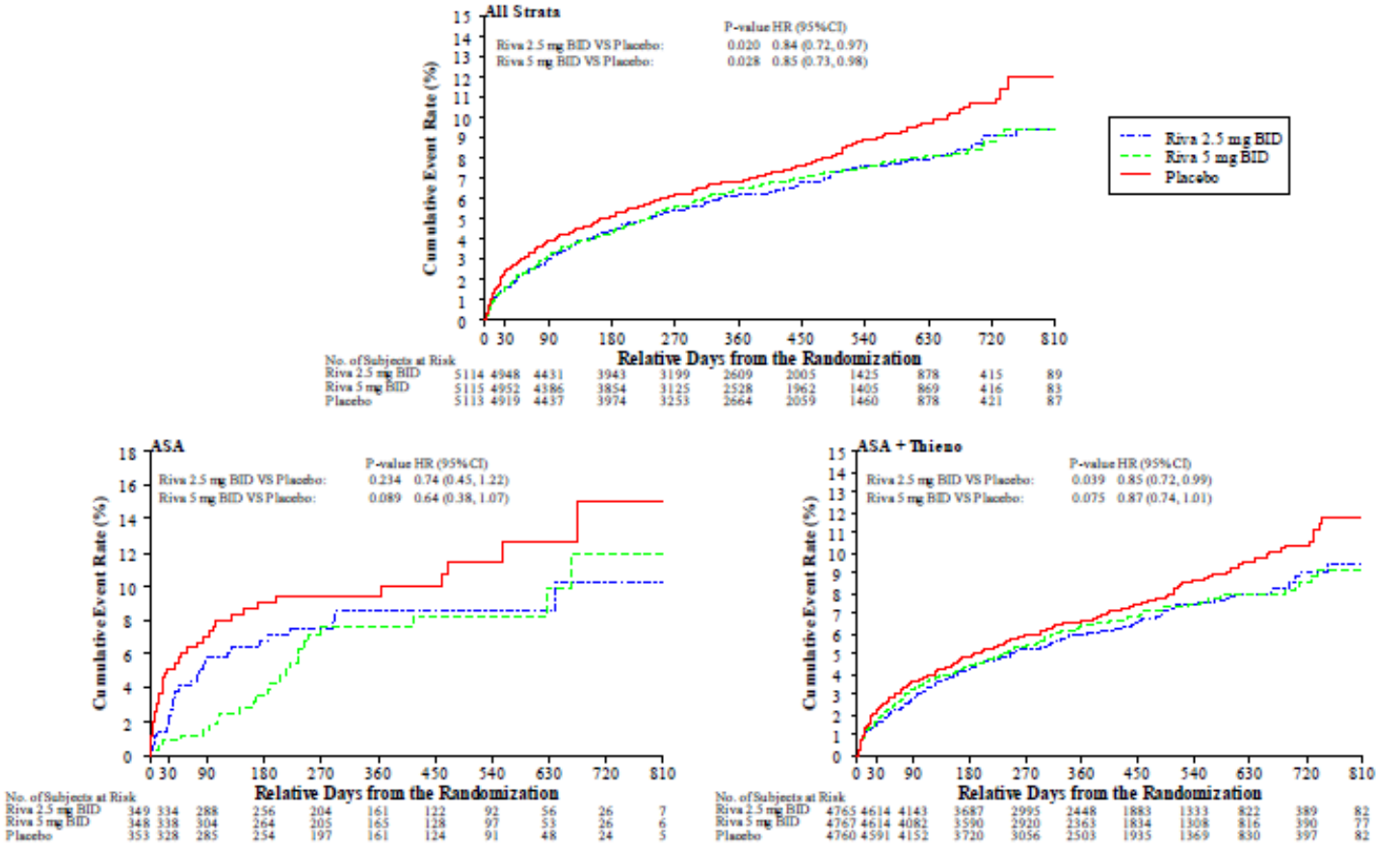
Primary：心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の最初の発現

HR（95%CI）：プラセボ群との比較によるハザード比（95%CI）は Cox 比例ハザードモデル（層別、患者層併合のみ）に基づく。

Log-rank p 値：プラセボ群との比較による p 値（両側）は Log-rank 検定（層別、患者層併合のみ）に基づく。

Source: R-8673/Table 24

図 2.7.6.3-3 有効性主要評価項目（心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント）に関する Kaplan-Meier 推定（有効性解析対象集団、mITT 解析）



Note: The data shown are for all randomized subjects and the endpoint events occurring at or after randomization and the earliest date of the global treatment end date, 30 days after study drug was prematurely discontinued and 30 days after randomization for those subjects who were randomized but not treated.
Note: P-value is based on (stratified, only for all strata) log-rank test and HR (95% CI) is based on (stratified, only for all strata) Cox proportional hazards model.
Note: KM curves for all treatment groups are not displayed when number of subjects at risk in any treatment group reaches less than 50 or 1 percent of that at the starting time point whichever is less.

Source: R-8673/Figure 5

有効性主要評価項目に関する結果の要約

- 患者層併合では、用量群併合リバーロキサバン群、2.5mg bid 群及び 5mg bid 群のいずれにおいても、有効性主要評価項目とした複合エンドポイントの発現割合の低下が認められ、標準治療への上乗せ効果はプラセボ群よりも優れていた。

- 患者層 2 では、用量群併合リバーロキサバン群及び 2.5mg bid 群は、有効性主要評価項目とした複合エンドポイントの発現割合の低下が認められ、標準治療への上乗せ効果はプラセボ群よりも優れていた。

- 患者層併合における 2.5mg bid 群の有効性主要評価項目に対する統計学的に有意な効果は、主として、心血管死の発現割合が統計学的に名目上有意に低下したことによるところが大きかった。一方、5mg bid 群の有効性主要評価項目に対する統計学的に有意な効果は、主に、心筋梗塞の発現割合の低下によるところが大きかった。5mg bid 群の心筋梗塞の発現数は 2.5mg bid 群に比べて数値上少なかったが、5mg bid 群では致死的な心筋梗塞の発現割合が高く、このことが 5mg bid 群において心血管死の発現割合が高くなる一因になったものと思われる。虚血性脳卒中のリスクは、リバーロキサバンのいずれの用量によっても改善されなかった。

- 患者層 1 では、イベント発現数は少なかったが、有効性主要評価項目の複合エンドポイントの発現割合は、数値上リバーロキサバンが好ましい結果であった。この有用性は、5mg bid 群における心筋梗塞の発現割合の低下〔ハザード比 0.44（95%CI：0.21～0.93）〕及び 2.5mg bid 群における心筋梗塞〔ハザード比 0.72（95%CI：0.38～1.37）〕と脳卒中〔ハザード比 0.28（95%CI：0.06～1.37）〕の発現割合の数値上の低下によるところが大きかった。

有効性主要評価項目に関する感度分析

患者層併合における用量群併合リバーロキサバン群をプラセボ群と比較した、有効性主要評価項目に関する感度分析の結果を図 2.7.6.3-4 及び R-8673 の Attachment DEFF02 に示す。

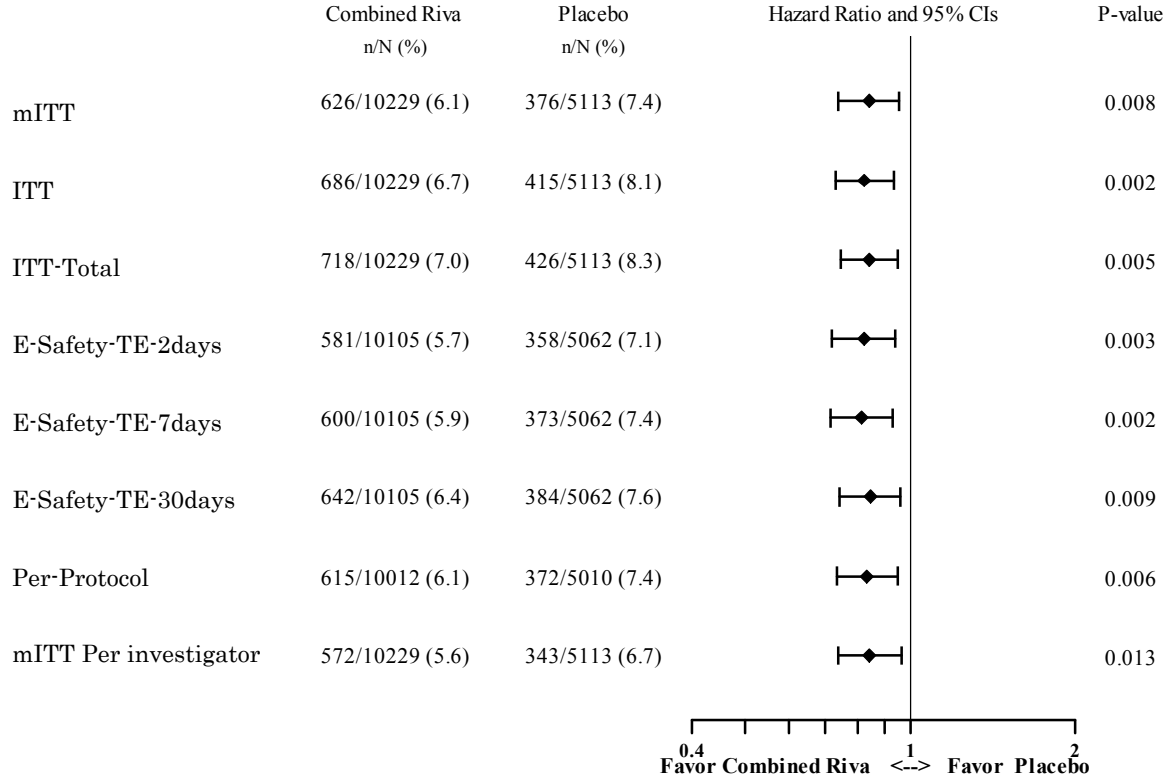
有効性主要評価項目の主要解析で実施した mITT 解析と同様の方法で、有効性解析対象集団に対して ITT 解析、ITT-Total 解析を用いた有効性主要評価項目の解析を行った（定義については表 2.7.6.3-3 参照）。また、有効性解析対象集団から重大な治験実施計画書逸脱例を除いた対象集団について per protocol 解析を実施した。更に、有効性解析対象集団のうち治験薬投与が行われた集団については、各被験者について、治験薬の投与開始日から最終投与後 2 日目まで(E-Safety-TE-2days)、最終投与後 7 日目まで(E-Safety-TE-7days)、及び最終投与後 30 日目まで（E-Safety-TE-30days）に発現した事象についての解析も行った。最後に、治験責任（分担）医師の報告に基づく最初に発現した事象（CEC 判定に関わらず）を用いた mITT 解析についても感度分析を行った。

患者層併合、患者層 1 及び患者層 2 での感度分析の結果は概して有効性主要評価項目の主要解析結果と一致しており、mITT 解析における結果と比べても、ITT 解析及び ITT-Total 解析でもリバーロキサバンのほうが好ましい結果であった。

治験責任（分担）医師の報告による最初に発現した事象（CEC 判定に関わらず）を用いた場合（mITT Per Investigator 解析）でも、全体として CEC 判定での結果と一致していた。用量群併合リバーロキサバン群における治験責任（分担）医師の報告による心血管死、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、患者層併合及び患者層 2 のいずれにおいてもプラセボ群

に比べて統計学的に名目上有意に低かった〔患者層併合：ハザード比 0.84（95%CI：0.74～0.96）；患者層 2：ハザード比 0.85（95%CI：0.74～0.98）〕（R-8673/Attachment DEFF03）。更に、2.5mg bid 群でも、治験責任（分担）医師の報告による複合エンドポイントの発現割合は、プラセボ群に比べて統計学的に名目上有意に低かった〔患者層併合：ハザード比 0.81（95% CI：0.69～0.94）；患者層 2：ハザード比 0.81（95%CI：0.68～0.95）〕。CEC 判定の場合と同様に、治験責任（分担）医師の報告による有効性主要評価項目に対する 2.5mg bid 群の効果は、患者層併合及び患者層 2 のいずれでも心血管死の減少によるところが大きかった〔患者層併合：ハザード比 0.65（95%CI：0.50～0.85）；患者層 2：ハザード比 0.61（95%CI：0.46～0.80）（R-8673/Attachment DEFF03）〕。

図 2.7.6.3-4 有効性主要評価項目に関する用量群併合リバーロキサバン群とプラセボ群との比較 - 患者層併合 -



adjudicated by CEC.
Note: P-value is based on stratified log-rank test and HR (95% confidence interval) is based on stratified Cox proportional hazards model.
Note: Scale of X axis was based on log transformation of the ratio. Tick labels of X axis are in the original ratio scale.

Source: R-8673/Figure 6

2.7.6.3.2.2.5 有効性副次評価項目の解析

統計解析の項の有効性の階層検定手順に記載したように、有効性主要評価項目で有意な結果が得られた場合に、副次評価項目に対する継続解析が実施できる。患者層併合において、有効性主要評価項目に関して 2.5mg bid 群及び 5mg bid 群のいずれもプラセボ群よりも統計学的に有意に優れていたことから、これらの両群について副次評価項目の解析を実施した。

患者層 2 では、2.5mg bid 群のみで有効性主要評価項目を達成できたことから、副次評価項目の正式な解析は 2.5mg bid 群のみで行った。

mITT 解析における 4 つの副次評価項目と個々の構成要素の結果を表 2.7.6.3-14 に要約する。

なお、日本人被験者における 4 つの副次評価項目と個々の構成要素の結果は 13194_J_analysis/Output DEFF05A-J を参照。

2.7.6.3.2.2.5.1 有効性副次評価項目 1：全死亡、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント

mITT 解析における有効性副次評価項目 1（全死亡、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント）とその構成要素について、投与群別の結果を表 2.7.6.3-14 に示す。

患者層併合において、用量群併合リバーロキサバン群及びリバーロキサバンの各投与群は、プラセボ群に比べて、有効性副次評価項目 1 の発現割合を統計学的に有意に低下させた〔用量群併合リバーロキサバン群：ハザード比 0.84（95%CI：0.74～0.95）、p＝0.006；2.5mg bid 群：ハザード比 0.83（95%CI：0.72～0.97）、p＝0.016；5mg bid 群：ハザード比 0.84（95%CI：0.73～0.98）、p＝0.025〕。患者層併合におけるリバーロキサバン投与の有効性副次評価項目 1 に対する効果は、主に、2.5mg bid 群における全死亡の統計学的に名目上有意な減少〔ハザード比 0.68（95%CI：0.53～0.87）〕及び 5mg bid 群における心筋梗塞の統計学的に名目上有意な減少〔ハザード比 0.79（95%CI：0.65～0.97）〕によるところが大きかった。

患者層 2 においては、2.5mg bid 群での有効性副次評価項目 1 の発現割合は、プラセボ群に比べて統計学的に有意な低下が認められた〔ハザード比 0.84（95%CI：0.72～0.98）、p＝0.028〕。患者層 2 における 2.5mg bid 群の有効性副次評価項目 1 に対する効果は、2.5mg bid 群の全死亡の統計学的に名目上有意な減少によるものが大きいと思われた〔ハザード比 0.64（95%CI：0.49～0.83）〕。

有効性主要評価項目と有効性副次評価項目 1 の結果は一致していた。これら 2 つの複合評価項目間での唯一の違いは、有効性副次評価項目 1 には構成要素として非心血管死が追加されていることであった。2.5mg bid 群では、患者層併合及び患者層 2 のいずれでも心血管死及び全死亡の発現割合が統計学的に名目上有意に低下した。

mITT 解析における有効性副次評価項目 1 の発現割合の累積リスクに関する Kaplan-Meier 推定について、投与群及び患者層ごとに図 2.7.6.3-5 に示す。患者層併合、患者層 2 及び患者層 1 のいずれにおいても、Kaplan-Meier プロットは有効性主要評価項目の解析結果に非常に良く類似していた。

2.7.6.3.2.2.5.2 有効性副次評価項目 2：心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」の複合エンドポイント

総合有用性評価指標（有効性副次評価項目 2）は心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」の複合エンドポイントと定義されている。解析結果を表 2.7.6.3-14 に示す。

患者層併合及び患者層 2 において、用量群併合リバーロキサバン群及びリバーロキサバンの各投与群でハザード比は数値上リバーロキサバンが良い値であったものの、複合エンドポイントの

発現割合はプラセボ群に比べて統計学的に名目上有意な低下は認められなかった。TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」の発現割合はすべてのリバーロキサバン群で統計学的に名目上有意な増加がみられた〔用量群併合リバーロキサバン群：ハザード比 3.40（95%CI：2.19～5.26）、p＜0.001；2.5mg bid 群：ハザード比 2.99（95%CI：1.86～4.80）、p＜0.001；5mg bid 群：ハザード比 3.81（95%CI：2.40～6.04）、p＜0.001〕。

有効性副次評価項目 2 で統計学的に有意な結果が得られなかったことから、有効性副次評価項目 3 及び 4 の正式な検定は行われなかった。

mITT 解析における総合有用性評価指標の発現割合の累積リスクに関する Kaplan-Meier 推定について、投与群及び患者層ごとに図 2.7.6.3-6 及び R-8673 の Attachment DEFF09 に示す。患者層併合及び患者層 2 のいずれにおいても、2.5mg bid 群及び 5mg bid 群の累積リスクはプラセボ群に対して統計学的に名目上有意な差はみられなかった。

表 2.7.6.3-14 CEC 判定による有効性副次評価項目及びその構成要素の発現割合及びハザード比（有効性解析対象集団、mITT 解析）

	リバーロキサバン									
	2.5mg bid	5mg bid	用量群併合	プラセボ	- 2.5mg bid vs プラセボ -		- 5mg bid vs プラセボ -		- 用量群併合 vs プラセボ -	
患者層	(N=5114)	(N=5115)	(N=10229)	(N=5113)		Log-rank		Log-rank		Log-rank
パラメータ	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	HR (95%CI)	p 値	HR (95%CI)	p 値	HR (95%CI)	p 値
患者層併合	5114	5115	10229	5113						
Dth/MI/St	320 (6.3)	321 (6.3)	641 (6.3)	386 (7.5)	0.83 (0.72,0.97)	0.016	0.84 (0.73,0.98)	0.025	0.84 (0.74,0.95)	0.006
Net Clin. Outcome	361 (7.1)	366 (7.2)	727 (7.1)	391 (7.6)	0.93 (0.81,1.07)	0.320	0.95 (0.83,1.10)	0.508	0.94 (0.83,1.06)	0.337
CV_Dth/MI/St/SRIR	437 (8.5)	421 (8.2)	858 (8.4)	481 (9.4)	0.92 (0.80,1.04)	0.185	0.89 (0.78,1.01)	0.081	0.90 (0.81,1.01)	0.074
CV_Dth/MI/St/SRIH	372 (7.3)	388 (7.6)	760 (7.4)	447 (8.7)	0.84 (0.73,0.96)	0.011	0.88 (0.77,1.01)	0.070	0.86 (0.76,0.97)	0.011
CV_Dth	94 (1.8)	132 (2.6)	226 (2.2)	143 (2.8)	0.66 (0.51,0.86)	0.002	0.94 (0.75,1.20)	0.633	0.80 (0.65,0.99)	0.038
Death	103 (2.0)	142 (2.8)	245 (2.4)	153 (3.0)	0.68 (0.53,0.87)	0.002	0.95 (0.76,1.19)	0.662	0.81 (0.66,1.00)	0.044
MI	205 (4.0)	179 (3.5)	384 (3.8)	229 (4.5)	0.90 (0.75,1.09)	0.270	0.79 (0.65,0.97)	0.020	0.85 (0.72,1.00)	0.047
Stroke	46 (0.9)	54 (1.1)	100 (1.0)	41 (0.8)	1.13 (0.74,1.73)	0.562	1.34 (0.90,2.02)	0.151	1.24 (0.86,1.78)	0.246
Ischemic Stroke	30 (0.6)	35 (0.7)	65 (0.6)	34 (0.7)	0.89 (0.55,1.45)	0.643	1.05 (0.65,1.68)	0.844	0.97 (0.64,1.47)	0.886
NonCABG TIMI Maj.	68 (1.3)	85 (1.7)	153 (1.5)	23 (0.4)	2.99 (1.86,4.80)	＜0.001	3.81 (2.40,6.04)	＜0.001	3.40 (2.19,5.26)	＜0.001
SRI_Revas	132 (2.6)	122 (2.4)	254 (2.5)	121 (2.4)	1.10 (0.86,1.41)	0.445	1.03 (0.80,1.33)	0.798	1.07 (0.86,1.32)	0.557
SRI_Hosp	74 (1.4)	93 (1.8)	167 (1.6)	99 (1.9)	0.75 (0.56,1.02)	0.063	0.96 (0.73,1.28)	0.798	0.86 (0.67,1.10)	0.223
患者層 1（ASA 単独）	349	348	697	353						
Dth/MI/St	28 (8.0)	24 (6.9)	52 (7.5)	36 (10.2)	0.77 (0.47,1.26)	0.291	0.64 (0.38,1.07)	0.089	0.70 (0.46,1.07)	0.101
Net Clin. Outcome	28 (8.0)	25 (7.2)	53 (7.6)	36 (10.2)	0.77 (0.47,1.26)	0.290	0.67 (0.40,1.11)	0.120	0.72 (0.47,1.09)	0.120
CV_Dth/MI/St/SRIR	31 (8.9)	28 (8.0)	59 (8.5)	39 (11.0)	0.78 (0.49,1.26)	0.313	0.69 (0.43,1.13)	0.136	0.74 (0.49,1.10)	0.138
CV_Dth/MI/St/SRIH	32 (9.2)	30 (8.6)	62 (8.9)	42 (11.9)	0.75 (0.47,1.19)	0.219	0.69 (0.43,1.09)	0.112	0.72 (0.48,1.06)	0.093
CV_Dth	12 (3.4)	9 (2.6)	21 (3.0)	10 (2.8)	1.20 (0.52,2.77)	0.673	0.89 (0.36,2.20)	0.805	1.04 (0.49,2.21)	0.913
Death	13 (3.7)	9 (2.6)	22 (3.2)	10 (2.8)	1.30 (0.57,2.96)	0.533	0.89 (0.36,2.20)	0.805	1.09 (0.52,2.31)	0.814
MI	16 (4.6)	10 (2.9)	26 (3.7)	22 (6.2)	0.72 (0.38,1.37)	0.310	0.44 (0.21,0.93)	0.026	0.58 (0.33,1.02)	0.053
Stroke	2 (0.6)	8 (2.3)	10 (1.4)	7 (2.0)	0.28 (0.06,1.37)	0.095	1.13 (0.41,3.12)	0.812	0.71 (0.27,1.86)	0.483
Ischemic Stroke	1 (0.3)	5 (1.4)	6 (0.9)	6 (1.7)	0.17 (0.02,1.38)	0.059	0.82 (0.25,2.70)	0.749	0.50 (0.16,1.54)	0.216
NonCABG TIMI Maj.	2 (0.6)	4 (1.1)	6 (0.9)	0		0.160		0.046		0.085
SRI_Revas	4 (1.1)	4 (1.1)	8 (1.1)	4 (1.1)	1.00 (0.25,4.01)	0.995	1.00 (0.25,3.99)	0.997	1.00 (0.30,3.32)	0.999
SRI_Hosp	6 (1.7)	7 (2.0)	13 (1.9)	8 (2.3)	0.74 (0.26,2.13)	0.574	0.87 (0.31,2.39)	0.779	0.80 (0.33,1.94)	0.627

2.7.6.3

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 45 of 129

患者層 パラメータ	リバーロキサバン 2.5mg bid (N=5114) n (%)	 5mg bid (N=5115) n (%)	 用量群併合 (N=10229) n (%)	プラセボ (N=5113) n (%)	－2.5mg bid vs プラセボ－ HR (95%CI)	 Log-rank p値	－5mg bid vs プラセボ－ HR (95%CI)	 Log-rank p値	－用量群併合 vs プラセボ－ HR (95%CI)	 Log-rank p値
患者層2（ASA＋チエノピリジン）	4765	4767	9532	4760						
Dth/MI/St	292 (6.1)	297 (6.2)	589 (6.2)	350 (7.4)	0.84 (0.72,0.98)	0.028	0.87 (0.74,1.01)	0.068	0.85 (0.75,0.97)	0.019
Net Clin. Outcome	333 (7.0)	341 (7.2)	674 (7.1)	355 (7.5)	0.95 (0.82,1.10)	0.473	0.98 (0.85,1.14)	0.818	0.96 (0.85,1.10)	0.585
CV_Dth/MI/St/SRIR	406 (8.5)	393 (8.2)	799 (8.4)	442 (9.3)	0.93 (0.81,1.06)	0.276	0.91 (0.79,1.04)	0.164	0.92 (0.82,1.03)	0.149
CV_Dth/MI/St/SRIH	340 (7.1)	358 (7.5)	698 (7.3)	405 (8.5)	0.85 (0.73,0.98)	0.022	0.90 (0.78,1.04)	0.159	0.87 (0.77,0.99)	0.031
CV_Dth	82 (1.7)	123 (2.6)	205 (2.2)	133 (2.8)	0.62 (0.47,0.82)	＜0.001	0.95 (0.74,1.21)	0.669	0.78 (0.63,0.97)	0.028
Death	90 (1.9)	133 (2.8)	223 (2.3)	143 (3.0)	0.64 (0.49,0.83)	＜0.001	0.95 (0.75,1.21)	0.698	0.79 (0.64,0.98)	0.030
MI	189 (4.0)	169 (3.5)	358 (3.8)	207 (4.3)	0.92 (0.75,1.12)	0.401	0.83 (0.68,1.02)	0.077	0.88 (0.74,1.04)	0.131
Stroke	44 (0.9)	46 (1.0)	90 (0.9)	34 (0.7)	1.31 (0.84,2.05)	0.238	1.39 (0.89,2.16)	0.144	1.35 (0.91,2.00)	0.135
Ischemic Stroke	29 (0.6)	30 (0.6)	59 (0.6)	28 (0.6)	1.05 (0.62,1.76)	0.864	1.10 (0.66,1.84)	0.723	1.07 (0.68,1.68)	0.760
NonCABG TIMI Maj.	66 (1.4)	81 (1.7)	147 (1.5)	23 (0.5)	2.90 (1.81,4.67)	＜0.001	3.64 (2.29,5.78)	＜0.001	3.27 (2.10,5.07)	＜0.001
SRI_Revas	128 (2.7)	118 (2.5)	246 (2.6)	117 (2.5)	1.10 (0.86,1.42)	0.438	1.03 (0.80,1.34)	0.794	1.07 (0.86,1.33)	0.551
SRI_Hosp	68 (1.4)	86 (1.8)	154 (1.6)	91 (1.9)	0.75 (0.55,1.03)	0.077	0.97 (0.72,1.31)	0.853	0.86 (0.66,1.12)	0.259

bid：1日2回投与、ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）、HR：ハザード比

Dth/MI/St：全死亡、心筋梗塞又は脳卒中の最初の発現、Net Clin. Outcome：詳細不明の死亡を含む心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又はTIMI出血分類の「大出血（CABG関連出血を除く）」の最初の発現、CV_Dth/MI/St/SRIR：詳細不明の死亡を含む心血管死、心筋梗塞、虚血性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最初の発現、CV_Dth/MI/St/SRIH：詳細不明の死亡を含む心血管死、心筋梗塞、脳卒中又は入院が必要な重度の再発性心筋虚血の最初の発現、NonCABG TIMI Maj.：TIMI出血分類の「大出血（CABG関連出血を除く）」、SRI_Revas：血行再建術が必要な重度の再発性心筋虚血、SRI_Hosp：入院が必要な重度の再発性心筋虚血

有効性解析対象集団（すべての無作為割付けされた被験者から施設[redacted]、[redacted]及び[redacted]の被験者を除いた集団）について、 無作為割付けから、試験全体の治療終了日、治験薬投与の中止後30日目、無作為割付けされたが治験薬を服用していない被験者では無作為割付け後30日目、のいずれか早い時点までの期間に最初に発現したイベントを示す。

1人の被験者で1つ以上の事象が発現する場合がある。

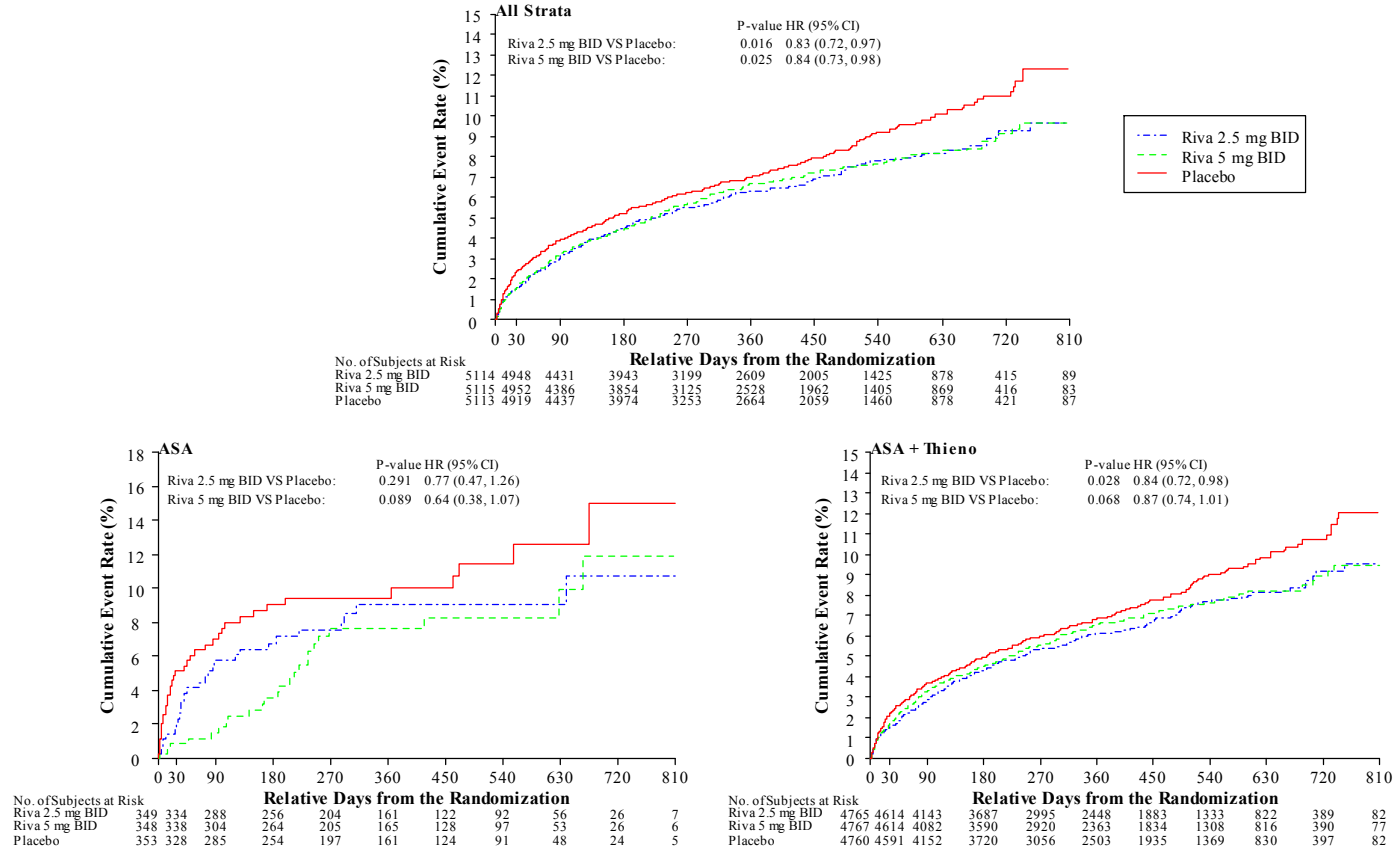
％＝100×n/N

HR（95%CI）：プラセボ群との比較によるハザード比（95%CI）はCox比例ハザードモデル（層別、患者層併合のみ）に基づく。

Log-rank p値：プラセボ群との比較によるp値（両側）はLog-rank検定（層別、患者層併合のみ）に基づく。

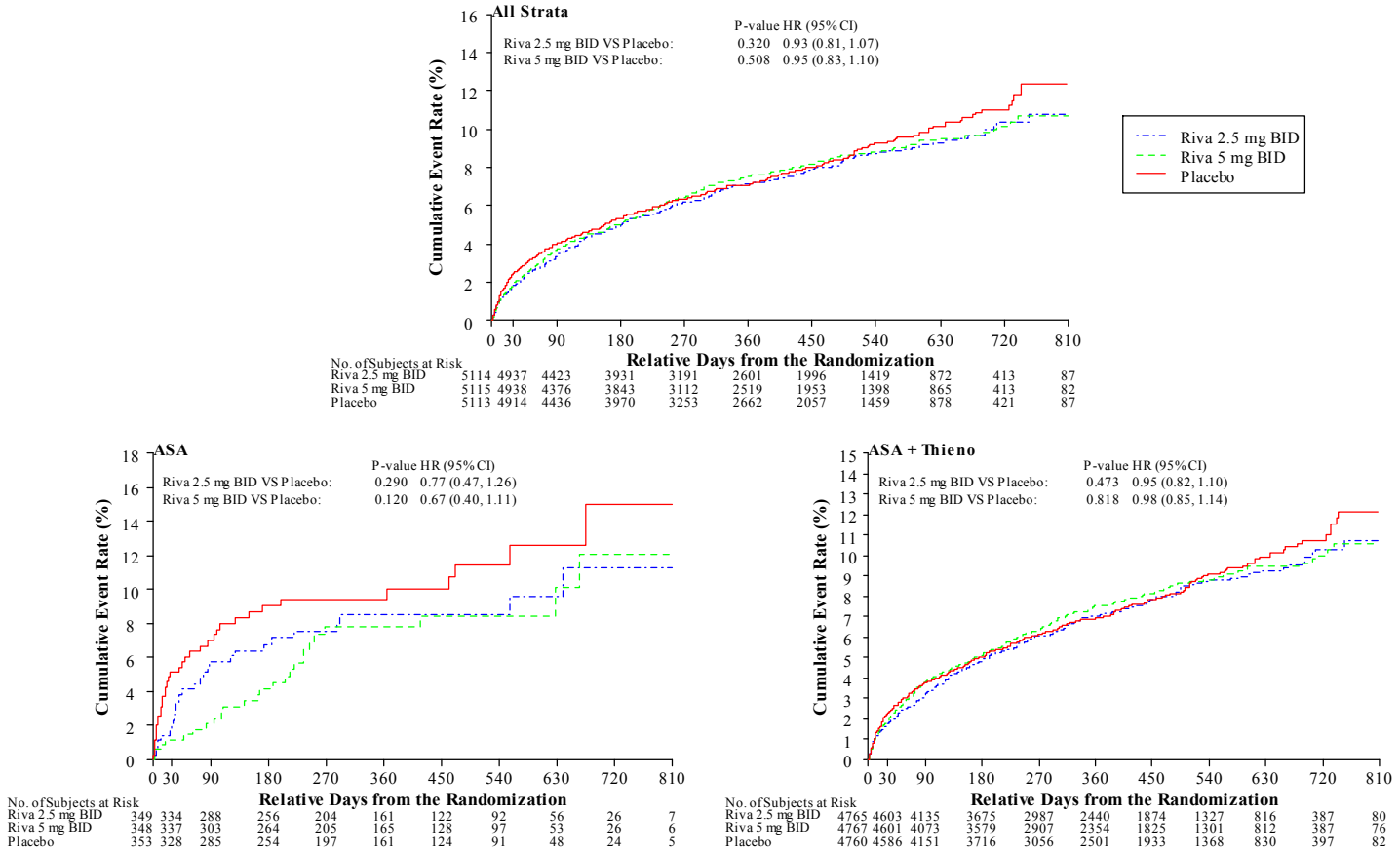
Source: R-8673/Table 25、26、28

図 2.7.6.3-5 CEC 判定による有効性副次評価項目 1 に関する Kaplan-Meier 推定（有効性解析対象集団、mITT 解析）



Note: The data shown are for all randomized subjects and the endpoint events occurring at or after randomization and the earliest date of the global treatment end date, 30 days after study drug was prematurely discontinued and 30 days after randomization for those subjects who were randomized but not treated.
Note: P-value is based on (stratified, only for all strata) log-rank test and HR (95% CI) is based on (stratified, only for all strata) Cox proportional hazards model.
Note: KM curves for all treatment groups are not displayed when number of subjects at risk in any treatment group reaches less than 50 or 1 percent of that at the starting time point whichever is less.
Source: R-8673/Figure 7

図 2.7.6.3-6 CEC 判定による総合有用性評価指標に関する Kaplan-Meier 推定（有効性解析対象集団、mITT 解析）



Note: The data shown are for all randomized subjects and the endpoint events occurring at or after randomization and the earliest date of the global treatment end date, 30 days after study drug was prematurely discontinued and 30 days after randomization for those subjects who were randomized but not treated.
Note: P-value is based on (stratified, only for all strata) log-rank test and HR (95% CI) is based on (stratified, only for all strata) Cox proportional hazards model.
Note: KM curves for all treatment groups are not displayed when number of subjects at risk in any treatment group reaches less than 50 or 1 percent of that at the starting time point whichever is less.

Source: R-8673/Figure 8

2.7.6.3.2.2.6 有効性評価項目の構成要素

2.7.6.3.2.2.6.1 心血管死

心血管死は有効性主要評価項目の構成要素の一つである。mITT 解析における心血管死に関するリバーロキサバンとプラセボとの比較を、患者層別に表 2.7.6.3-13 に示す。

患者層併合では、用量群併合リバーロキサバン群は心血管死の発現割合の減少に関して、プラセボ群に比べて統計学的に名目上有意だった。〔ハザード比 0.80（95%CI：0.65～0.99）、p＝0.038〕。心血管死の発現割合は、2.5mg bid 群で 1.8%、5mg bid 群で 2.6%及びプラセボ群で 2.8%であり、2.5mg bid 群はプラセボ群に比べて統計学的に名目上有意に心血管死を減少させた〔ハザード比 0.66（95%CI：0.51～0.86）、p＝0.002〕。5mg bid 群の心血管死の発現割合は、プラセボ群と統計学的に名目上有意な差はみられなかった〔ハザード比 0.94（95%CI：0.75～1.20）〕。

患者層 2 での結果は、患者層併合と一致していた。用量群併合リバーロキサバン群は、プラセボ群に比べて、心血管死の発現割合を統計学的に名目上有意に低下させた〔ハザード比 0.78（95%CI：0.63～0.97）、p＝0.028〕。とりわけ、2.5mg bid 群ではプラセボ群に比べて、顕著な心血管死の減少がみられた〔ハザード比 0.62（95%CI：0.47～0.82）、p＜0.001〕が、5mg bid 群の心血管死の発現割合は、プラセボ群との統計学的に名目上有意な差はみられなかった〔ハザード比 0.95（95%CI：0.74～1.21）〕。

患者層 1 では、リバーロキサバンの用量群併合及び各用量群は、プラセボ群に比べて心血管死の減少に数値上の有用性が認められた。

5mg bid 群では、心血管死を指標として生存率についての有用性は示唆されなかったが、2.5mg bid 群による治療は心血管死の明確な減少を示した（表 2.7.6.3-13）。この異なった結果のメカニズムは明らかではないが、個々の心血管死の原因を分析することにより、何らかの見解が得られる可能性がある。

CEC 判定による主原因別の心血管死の mITT 解析について、投与群別及び患者層別に表 2.7.6.3-15 に要約する。すべての心血管死のうちで最も多かった原因は突然死又は目撃者のいない死亡であり、それに続いて心筋梗塞及び心不全/心原性ショックが多かった。患者層併合では、突然死又は目撃者のいない死亡は、2.5mg bid 群〔55 例（1.1%）〕及び 5mg bid 群〔59 例（1.2%）〕であり、いずれもプラセボ群〔81 例（1.6%）〕よりも少なかった。2.5mg bid 群における心筋梗塞による死亡〔18 例（0.4%）〕はプラセボ群〔23 例（0.4%）〕と同程度であり、5mg bid 群〔30 例（0.6%）〕では数値上多かった。死因としての心不全/心原性ショックは、2.5mg bid 群〔8 例（0.2%）〕で少なく、次いでプラセボ群〔17 例（0.3%）〕であり、5mg bid 群〔19 例（0.4%）〕で最も多かった。出血関連の死亡原因については、頭蓋内出血かそれ以外かでは 2.5mg bid 群とプラセボ群で均等に分布していたが、5mg bid 群では非頭蓋内出血がプラセボ群よりも数値上多かった（5mg bid 群：5/5,115 例、プラセボ群：1/5,113 例）。5mg bid 群で心不全/心原性ショック、心筋梗塞及び非頭蓋内出血などが死因として多かったことが、心血管死を減少させるという点で 5mg bid 群が 2.5mg bid 群に比べて効果が弱かったことに寄与している可能性がある。

なお、日本人被験者における mITT 解析における CEC 判定による心血管死に関するリバーロキサバンとプラセボとの比較及び CEC 判定による主原因別の心血管死の要約は 13194_J_analysis/Output DAE9916A-J を参照。

表 2.7.6.3-15 主原因別の心血管死（CEC 判定）の要約（有効性解析対象集団、mITT 解析）

	リバーロキサバン			
	2.5mg bid n（%）	5mg bid n（%）	用量群併合 n（%）	プラセボ n（%）
患者層併合	5114	5115	10229	5113
心血管死	92（1.8）	129（2.5）	221（2.2）	142（2.8）
非出血性脳卒中	1（＜0.1）	3（0.1）	4（＜0.1）	3（0.1）
頭蓋内出血	5（0.1）	6（0.1）	11（0.1）	4（0.1）
アテローム性血管疾患（冠動脈を除く）	1（＜0.1）	1（＜0.1）	2（＜0.1）	1（＜0.1）
うっ血性心不全／心原性ショック	8（0.2）	19（0.4）	27（0.3）	17（0.3）
血行再建術（CABG 又は PCI）に直接関連	3（0.1）	2（＜0.1）	5（＜0.1）	4（0.1）
心不整脈	1（＜0.1）	4（0.1）	5（＜0.1）	5（0.1）
肺塞栓症	0	0	0	3（0.1）
突然死又は目撃者のいない死亡	55（1.1）	59（1.2）	114（1.1）	81（1.6）
非頭蓋内出血	0	5（0.1）	5（＜0.1）	1（＜0.1）
心筋梗塞	18（0.4）	30（0.6）	48（0.5）	23（0.4）
その他の心血管死	0	0	0	0
不明	2（＜0.1）	3（0.1）	5（＜0.1）	1（＜0.1）
患者層 1（ASA 単独）	349	348	697	353
心血管死	12（3.4）	8（2.3）	20（2.9）	10（2.8）
非出血性脳卒中	0	0	0	1（0.3）
頭蓋内出血	1（0.3）	0	1（0.1）	0
アテローム性血管疾患（冠動脈を除く）	0	0	0	0
心不全／心原性ショック	1（0.3）	1（0.3）	2（0.3）	2（0.6）
血行再建術（CABG 又は PCI）に直接関連	0	0	0	1（0.3）
心不整脈	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	1（0.3）
突然死又は目撃者のいない死亡	9（2.6）	4（1.1）	13（1.9）	4（1.1）
非頭蓋内出血	0	0	0	0
心筋梗塞	1（0.3）	3（0.9）	4（0.6）	1（0.3）
その他の心血管死	0	0	0	0
不明	0	1（0.3）	1（0.1）	0
患者層 2（ASA＋チエノピリジン）	4765	4767	9532	4760
心血管死	80（1.7）	121（2.5）	201（2.1）	132（2.8）
非出血性脳卒中	1（＜0.1）	3（0.1）	4（＜0.1）	2（＜0.1）
頭蓋内出血	4（0.1）	6（0.1）	10（0.1）	4（0.1）
アテローム性血管疾患（冠動脈を除く）	1（＜0.1）	1（＜0.1）	2（＜0.1）	1（＜0.1）
心不全／心原性ショック	7（0.1）	18（0.4）	25（0.3）	15（0.3）
血行再建術（CABG 又は PCI）に直接関連	3（0.1）	2（＜0.1）	5（0.1）	3（0.1）
心不整脈	1（＜0.1）	4（0.1）	5（0.1）	5（0.1）
肺塞栓症	0	0	0	2（＜0.1）
突然死又は目撃者のいない死亡	46（1.0）	55（1.2）	101（1.1）	77（1.6）
非頭蓋内出血	0	5（0.1）	5（0.1）	1（＜0.1）
心筋梗塞	17（0.4）	27（0.6）	44（0.5）	22（0.5）
その他の心血管死	0	0	0	0
不明	2（＜0.1）	2（＜0.1）	4（＜0.1）	1（＜0.1）

bid：1 日 2 回投与、ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）、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

発現割合は各患者層の各投与群の被験者数を分母として算出。

有効性解析対象集団（すべての無作為割付けされた被験者から施設 [redacted]、[redacted] 及び [redacted] の被験者を除いた集団）について、無作為割付けから、試験全体の治療終了日、治験薬投与の中止後 30 日目、無作為割付けさ

れたが治験薬を服用していない被験者では無作為割付け後 30 日目、のいずれか早い時点までの期間に最初に発現した死亡イベントを示す。
Source: R-8673/Table 29

2.7.6.3.2.2.6.2 心筋梗塞

心筋梗塞は有効性主要評価項目の構成要素の一つである。有効性解析対象集団の mITT 解析におけるすべての心筋梗塞について、プラセボと比較したリバーロキサバンの効果を、患者層別に表 2.7.6.3-13 に要約する。

5mg bid 群における心筋梗塞の発現割合の低下は、2.5mg bid 群よりも大きかったが、5mg bid 群では、致死的な心筋梗塞の割合が数値上高かった。R-8673 の Attachment DEFF00A に示すように、患者層併合では、5mg bid 群では心筋梗塞が発現した 179 例のうち 29 例（16.2%）において致死的転帰であったことが治験責任（分担）医師により報告されているが、2.5mg bid 群では 205 例中 16 例（7.8%）及びプラセボ群では 229 例中 18 例（7.9%）であった。患者層 2 でも同様の傾向であり、5mg bid 群での致死的な心筋梗塞の割合が高かったことが、心血管死の発現割合が高いことの一因になっていた。

2.7.6.3.2.2.6.3 脳卒中

脳卒中（虚血性、出血性及び不明を含む）は有効性主要評価項目の構成要素の一つである。mITT 解析における脳卒中（虚血性、出血性及び不明を含む）について、プラセボと比較したリバーロキサバンの効果を、患者層別に表 2.7.6.3-13 に要約する。

患者層併合では、リバーロキサバン群の被験者でプラセボ群よりも脳卒中が数値上高い頻度で発現した（2.5mg bid 群：0.9%、5mg bid 群：1.1%、プラセボ群：0.8%）。

患者層 2 では、患者層併合と同様の結果であり、プラセボ群に比べて脳卒中の発現割合は高かった（2.5mg bid 群：0.9%、5mg bid 群：1.0%、プラセボ群：0.7%）。

患者層 1 では、脳卒中の発現割合は 2.5mg bid 群 0.6%、5mg bid 群 2.3%、プラセボ群 2.0%であった。

リバーロキサバン群でプラセボ群よりも脳卒中の発現割合が全体として高かったのは、出血性脳卒中での不均衡によるものであった。R-8673 の Attachment DEFF00A に示すように、患者層併合において、2.5mg bid 群では脳卒中 46 例のうち 14 例が出血性脳卒中であり、5mg bid 群では 54 例中 18 例、プラセボ群では 41 例中 5 例であった。出血性脳卒中の発現割合はプラセボ群（0.1%）に比べてリバーロキサバン群（2.5mg bid 群 0.3%及び 5mg bid 群 0.4%）が数値上高かった。更に、外傷による出血性脳卒中が、プラセボ群では 0 例であったが、用量群併合リバーロキサバン群では合計 11 例にみられ、このうち 7 例は原発性実質内出血（くも膜下出血を含む）であり、4 例は出血性硬膜下血腫であった。同様の不均衡が患者層 2 でもみられた。一方、有効性解析対象集団における mITT 解析では、虚血性脳卒中が発現した被験者数は、2.5mg bid 群 30 例、5mg bid 群 35 例及びプラセボ群 34 例であった。

致死的であった脳卒中の発現割合は、2.5mg bid 群及びプラセボ群では数値上は均等に分布しており、5mg bid 群で高かった（R-8673/Attachment DEFF00A）。患者層併合において、5mg bid 群で脳卒中が発現した 54 例のうち 11 例（20.4%）が致死的脳卒中であったことが治験責任（分担）医師により報告されているが、2.5mg bid 群では 46 例中 8 例（17.4%）及びプラセボ群では 41 例中 7 例（17.1%）であった。患者層 2 でも同様の傾向であった。

2.7.6.3.2.2.7 ステント血栓症

CEC 手順書（R-8673/Appendix 1）で規定されているように、CEC 判定を要するすべての心血管死及び心虚血イベントについて、ステント血栓症の可能性が Academic Research Consortium（ARC）の定義に従って判定された。

ARC の定義による血栓症の可能性を“definite/confirmed”、“probable”又は“possible”と分類されたステント血栓症の発現割合について ITT-Total 解析を行った。投与群ごとに、患者層併合及びチエノピリジン系抗血小板薬の併用予定により層別して、R-8673 の Attachment DEFF28 に要約する。

患者層併合では、2.5mg bid 群では 61 例（1.2%）、5mg bid 群では 61 例（1.2%）が ARC の定義による“definite/confirmed”、“probable”又は“possible”と判定されたステント血栓症であり、これに対して、プラセボ群では 87 例（1.7%）であった。事前に規定された記述的解析に加えて実施された事後解析による検定の結果、ITT-Total 解析において、患者層併合ではプラセボ群と比較したステント血栓症の発現割合の差は、2.5mg bid 群〔ハザード比 0.70（95% CI：0.51～0.97）〕及び 5mg bid 群〔ハザード比 0.70（95%CI：0.51～0.98）〕で統計学的に名目上有意であった（表 2.7.6.3-16）。ARC の定義による“definite/confirmed”又は“probable”に限定した場合は、その発現割合は 2.5mg bid 群及び 5mg bid 群でそれぞれ 0.7%及び 0.8%、プラセボ群で 1.2%であった（R-8673/Attachment DEFF28）。

患者層 2 でも同様に、リバーロキサバン群ではプラセボ群に比べてステント血栓症の発現割合の低下が認められた。ITT-Total 解析では、2.5mg bid 群のステント血栓症の発現割合〔58 例（1.2%）〕はプラセボ群〔85 例（1.8%）〕よりも統計学的に名目上有意に低かった〔ハザード比 0.68（95%CI：0.49～0.95）〕（表 2.7.6.3-16）。同様に、プラセボ群でのステント血栓症の発現例数は 85 例（1.8%）に対して、5mg bid 群では 60 例（1.3%）であった〔ハザード比 0.71（95%CI：0.51～0.99）〕。ARC の定義による“definite/confirmed”又は“probable”に限定した場合は、その発現割合は 2.5mg bid 群及び 5mg bid 群でそれぞれ 0.7%及び 0.8%、プラセボ群で 1.2%であった（R-8673/Attachment DEFF28）。

なお、日本人被験者における、CEC 判定によるステント血栓症の発現割合は 13194_J_analysis/Output DEFF28-J を参照。

表 2.7.6.3-16 CEC 判定によるステント血栓症の発現割合及びハザード比（有効性解析対象集団、ITT-Total 解析）

	リバーロキサバン									
	2.5mg bid	5mg bid	用量群併合	プラセボ	- 2.5mg bid vs プラセボ -		- 5mg bid vs プラセボ -		- 用量群併合 vs プラセボ -	
患者層	(N=5114)	(N=5115)	(N=10229)	(N=5113)		Log-rank		Log-rank		Log-rank
パラメータ	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	HR (95%CI)	p値	HR (95%CI)	p値	HR (95%CI)	p値
患者層併合	5114	5115	10229	5113						
ステント血栓症	61 (1.2)	61 (1.2)	122 (1.2)	87 (1.7)	0.70 (0.51,0.97)	0.033	0.70 (0.51,0.98)	0.034	0.70 (0.53,0.92)	0.011
患者層 1（ASA 単独）	349	348	697	353						
ステント血栓症	3 (0.9)	1 (0.3)	4 (0.6)	2 (0.6)	1.50 (0.25,8.99)	0.653	0.50 (0.05,5.51)	0.563	1.00 (0.18,5.45)	0.998
患者層 2（ASA＋チエノピリジン）	4765	4767	9532	4760						
ステント血栓症	58 (1.2)	60 (1.3)	118 (1.2)	85 (1.8)	0.68 (0.49,0.95)	0.024	0.71 (0.51,0.99)	0.040	0.70 (0.53,0.92)	0.010

bid：1 日 2 回投与、ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）
有効性解析対象集団（すべての無作為割付けされた被験者から施設[redacted]、[redacted]及び[redacted]の被験者を除いた集団）について、無作為割付けから最終コンタクト日までに発現した評価イベントを示す。
1 人の被験者で、1 つ以上の事象が発現する場合がある。
%＝100×n/N
HR（95%CI）：プラセボ群との比較によるハザード比（95%CI）は Cox 比例ハザードモデル（層別、患者層併合のみ）に基づく。
Log-rank p 値：プラセボとの比較による p 値（両側）は Log-rank 検定（層別、患者層併合のみ）に基づく。
Source: R-8673/Table 31

2.7.6.3.2.2.8 部分集団解析

2.7.6.3.2.2.8.1 有効性主要評価項目の部分集団解析

患者層併合における用量群併合リバーロキサバン群、2.5mg bid 群及び 5mg bid 群それぞれとプラセボ群との比較に関する部分集団解析結果（mITT 解析）を図 2.7.6.3-7～図 2.7.6.3-9 に示す。また、患者層 2 における用量群併合リバーロキサバン群、2.5mg bid 群及び 5mg bid 群それぞれとプラセボ群との比較に関する部分集団解析結果（mITT 解析）を図 2.7.6.3-10～図 2.7.6.3-12 に示す。更に、R-8673 の Attachment DEFF21A、DEFF21B 及び DEFF21C にこれらの要約表を示す。

全般的に、リバーロキサバン群はすべての主要な部分集団において、有効性主要評価項目について一貫して改善を示した。大部分の部分集団では、プラセボに対するハザード比は用量群併合リバーロキサバン群、2.5mg bid 群及び 5mg bid 群のいずれでも、リバーロキサバンに好ましい結果であった。大部分の解析において、交互作用の p 値は＞0.05 であった（R-8673/Attachment DEFF21A、DEFF21B 及び DEFF21C）。

有効性主要評価項目の結果には地域との統計学的に名目上有意な交互作用は認められず、すべての地域をとおして、プラセボ群に比べてリバーロキサバン群のほうが優れていた。

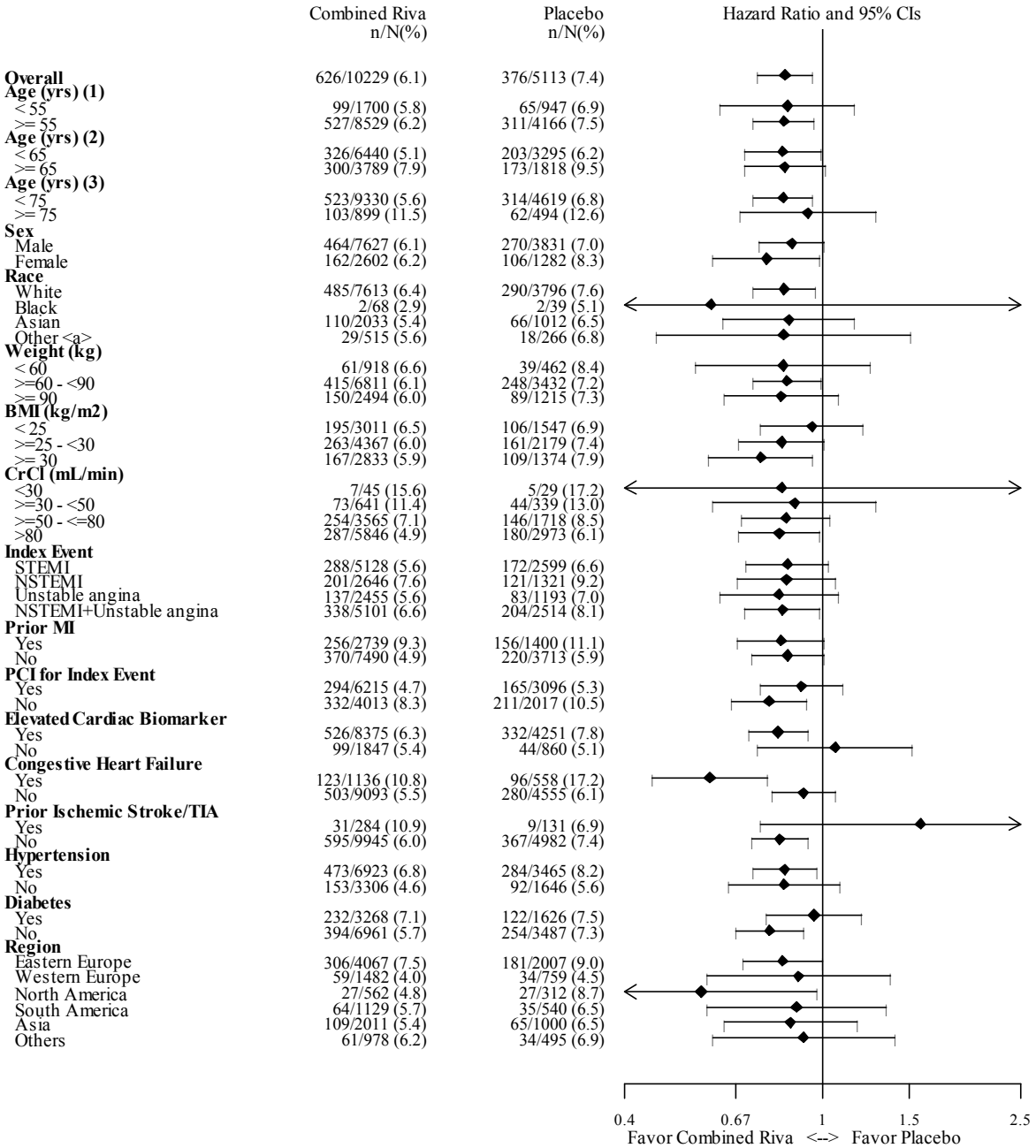
STEMI、NSTEMI 及び UA のいずれの Index イベントでもリバーロキサバンは一貫して優れていた。

心不全の既往に関しては、統計学的に名目上有意な交互作用が認められ、心不全の既往のある被験者では患者層併合及び患者層 2 のいずれにおいても、心不全の既往のない被験者と比べてリバーロキサバンの効果は大きくなった。

反対に、虚血性脳卒中又は TIA の既往を有する被験者では、これらの既往のない被験者に比べて、リバーロキサバン投与の効果がみられなかった。2.5mg bid 群では患者層併合において、プラセボ群と比較した場合、統計学的に名目上有意な交互作用がみられた。

患者層 2 の結果は患者層併合の結果と同様であった。

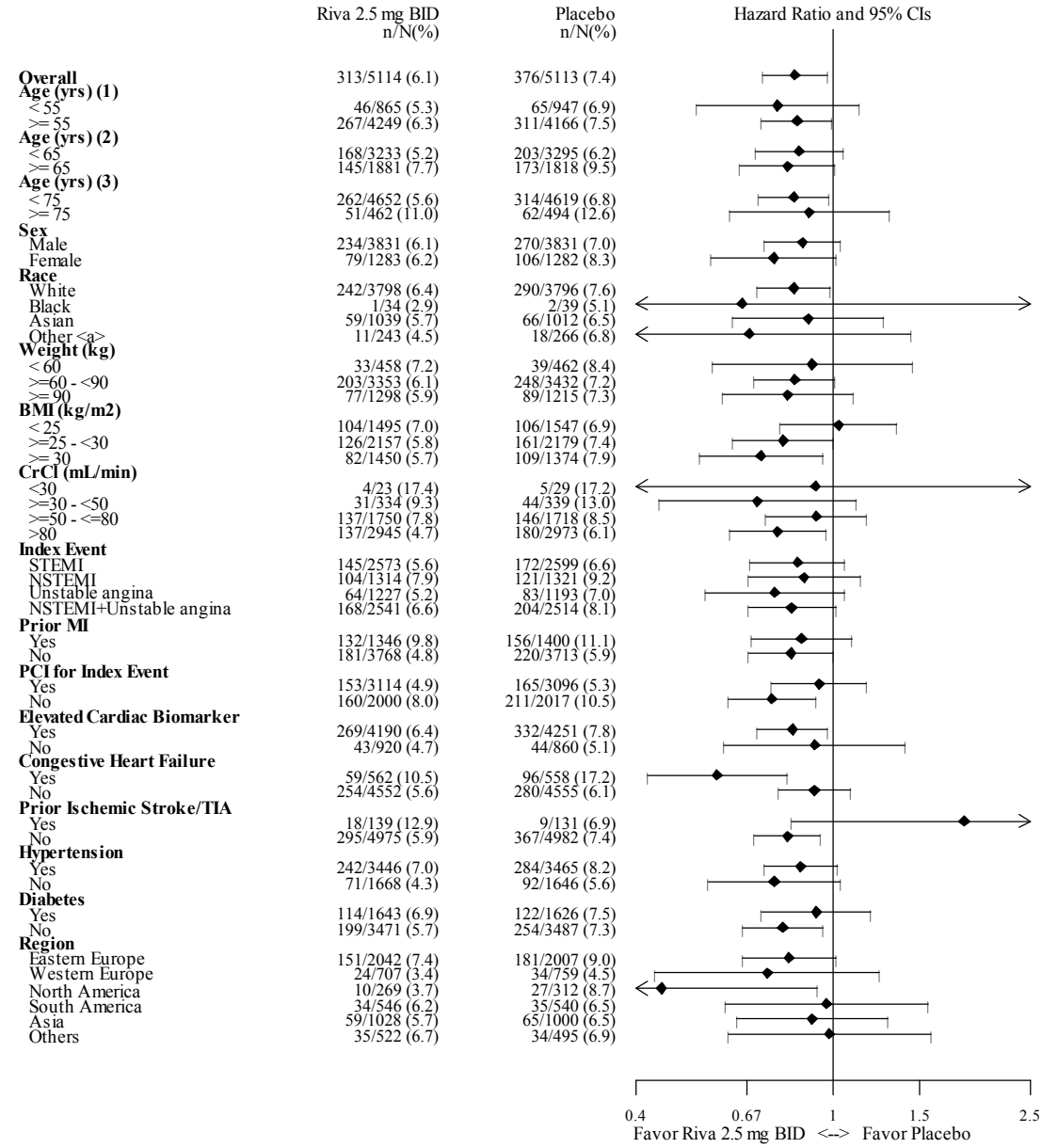
図 2.7.6.3-7 各部分集団における有効性主要評価項目に関するハザード比及び発現割合
－ 患者層併合における用量群併合リバーロキサバン群と
プラセボ群の比較 －（有効性解析対象集団、mITT 解析）



Note: Hazard Ratio and 95% confidence interval as compared to placebo arm is based on the stratified Cox proportional hazards model.
Note: Scale of X axis was based on log transformation of the ratio. Tick labels of X axis are in the original ratio scale.
Note: <a> Including 'American Indian or Alaska Native', 'Native Hawaiian or Other Pacific Islander' and 'Other' per CRF.
Note: Arrow (< or >) of a line indicates that the confidence interval limit exceeds the X-axis range.

Source: R-8673/Figure 14

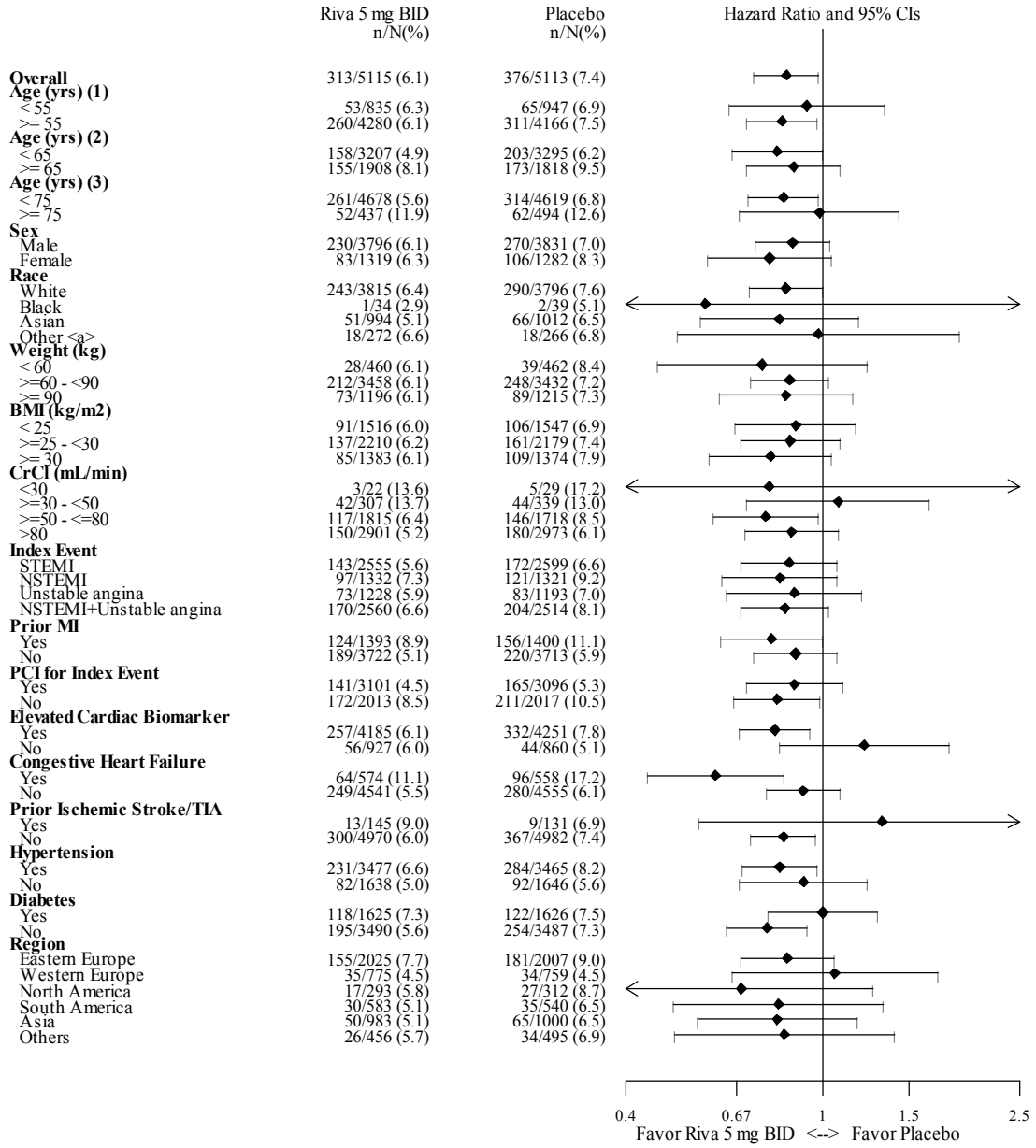
図 2.7.6.3-8 各部分集団における有効性主要評価項目に関するハザード比及び発現割合
- 患者層併合におけるリバーロキサバン 2.5mg bid 群とプラセボ群の比較 -
（有効性解析対象集団、mITT 解析）



Note: Hazard Ratio and 95% confidence interval as compared to placebo arm is based on the stratified Cox proportional hazards model.
Note: Scale of X axis was based on log transformation of the ratio. Tick labels of X axis are in the original ratio scale.
Note: <a> Including 'American Indian or Alaska Native', 'Native Hawaiian or Other Pacific Islander' and 'Other' per CRF.
Note: Arrow (< or >) of a line indicates that the confidence interval limit exceeds the X-axis range.

Source: R-8673/Figure 15

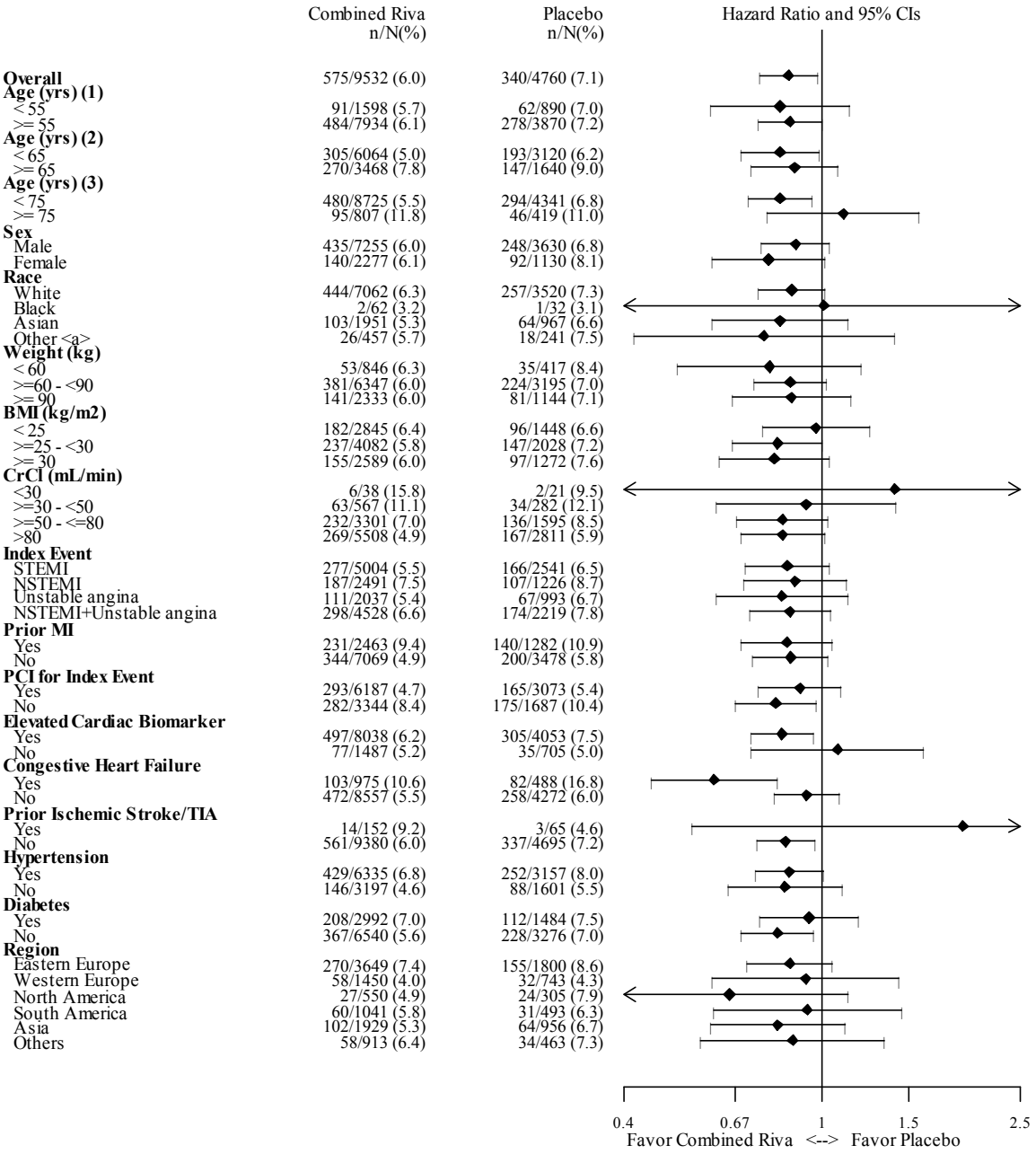
図 2.7.6.3-9 各部分集団における有効性主要評価項目に関するハザード比及び発現割合
- 患者層併合におけるリバーロキサバン 5mg bid 群とプラセボ群の比較 -
（有効性解析対象集団、mITT 解析）



Note: Hazard Ratio and 95% confidence interval as compared to placebo arm is based on the stratified Cox proportional hazards model.
Note: Scale of X axis was based on log transformation of the ratio. Tick labels of X axis are in the original ratio scale.
Note: <a> Including 'American Indian or Alaska Native', 'Native Hawaiian or Other Pacific Islander' and 'Other' per CRF.
Note: Arrow (< or >) of a line indicates that the confidence interval limit exceeds the X-axis range.

Source: R-8673/Figure 16

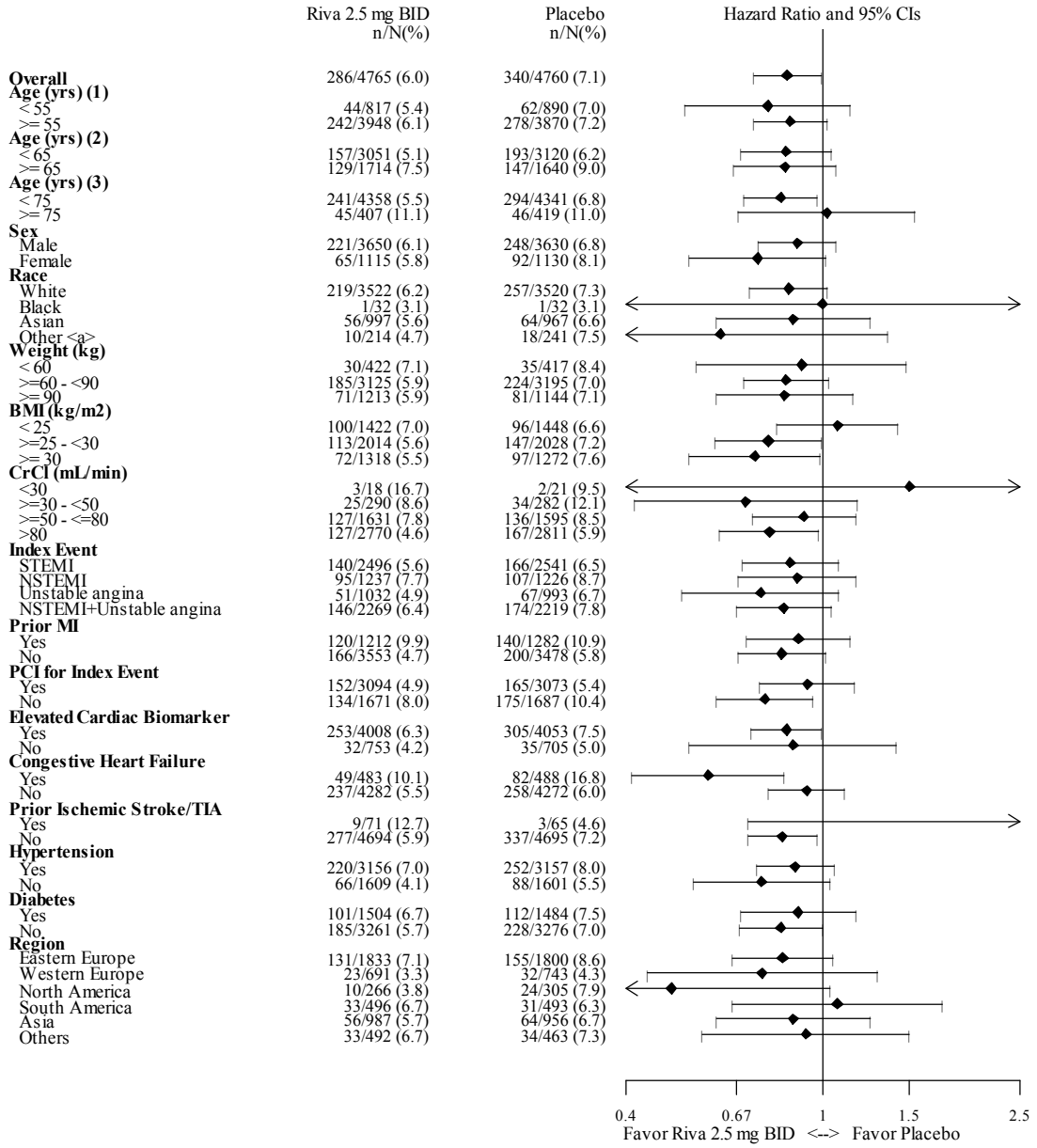
図 2.7.6.3-10 各部分集団における有効性主要評価項目に関するハザード比及び発現割合
- 患者層 2 における用量群併合リバーロキサバン群とプラセボ群の比較 -
（有効性解析対象集団、mITT 解析）



Note: Hazard Ratio and 95% confidence interval as compared to placebo arm is based on the unstratified Cox proportional hazards model.
Note: Scale of X axis was based on log transformation of the ratio. Tick labels of X axis are in the original ratio scale.
Note: <a> Including 'American Indian or Alaska Native', 'Native Hawaiian or Other Pacific Islander' and 'Other' per CRF.
Note: Arrow (< or >) of a line indicates that the confidence interval limit exceeds the X-axis range.

Source: R-8673/Figure 17

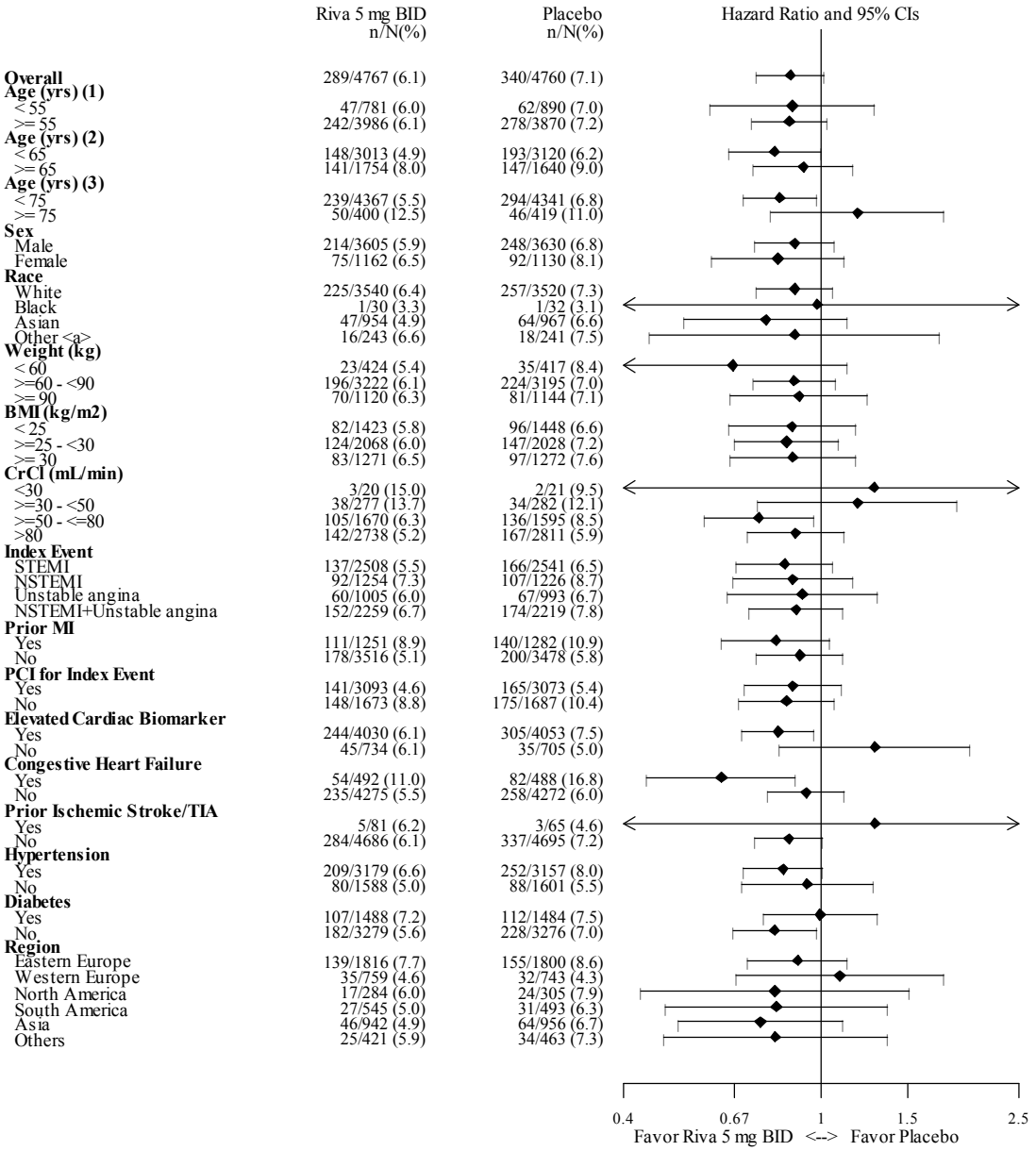
図 2.7.6.3-11 各部分集団における有効性主要評価項目に関するハザード比及び発現割合
- 患者層 2 におけるリバーロキサバン 2.5mg bid 群とプラセボ群の比較 -
（有効性解析対象集団、mITT 解析）



Note: Hazard Ratio and 95% confidence interval as compared to placebo arm is based on the unstratified Cox proportional hazards model.
Note: Scale of X axis was based on log transformation of the ratio. Tick labels of X axis are in the original ratio scale.
Note: <a> Including 'American Indian or Alaska Native', 'Native Hawaiian or Other Pacific Islander' and 'Other' per CRF.
Note: Arrow (< or >) of a line indicates that the confidence interval limit exceeds the X-axis range.

Source: R-8673/Figure 18

図 2.7.6.3-12 各部分集団における有効性主要評価項目に関するハザード比及び発現割合
－ 患者層 2 におけるリバーロキサバン 5mg bid 群とプラセボ群の比較 －
（有効性解析対象集団、mITT 解析）



Note: Hazard Ratio and 95% confidence interval as compared to placebo arm is based on the unstratified Cox proportional hazards model.
Note: Scale of X axis was based on log transformation of the ratio. Tick labels of X axis are in the original ratio scale.
Note: <a> Including 'American Indian or Alaska Native', 'Native Hawaiian or Other Pacific Islander' and 'Other' per CRF.
Note: Arrow (< or >) of a line indicates that the confidence interval limit exceeds the X-axis range.

Source: R-8673/Figure 19

2.7.6.3.2.2.9 治療終了後のイベント

事前の規定に従って、治療終了後解析が、治験薬投与が行われた被験者のうち、治験薬最終投与後、少なくとも 1 日以上追跡調査がなされた被験者を対象に、治験薬投与終了後に発現した評価項目としたイベントについて実施された。治療終了後解析の対象集団には以下の被験者が含まれた：

- 治験実施計画書に定められた二重盲検治療期を完了した被験者（「完了例」）、及び
- 治験薬の投与を中止した被験者

治験薬最終投与後に発現した有効性主要評価項目、有効性副次評価項目 1 及び各構成要素の発現割合を表 2.7.6.3-17 に示す。

全体として、治験薬の最終投与後 3 日～30 日目に発現した心血管イベントは、リバーロキサバン及びプラセボの各投与群をとおして均等に分布していた。リバーロキサバンの最終投与後 30 日目まで、治療終了後における心血管イベントの発現リスクを増加させる徴候は認められなかった。試験のいずれかの時期に中止した被験者及び二重盲検治療期を完了した被験者でも、一致した結果であった。

治療終了後解析対象集団のすべての被験者（「完了例」及び「投与中止例」）において、患者層併合及び患者層 2 のいずれでも、評価項目としたイベントの発現割合は 3 投与群をとおして全体的に均衡がとれていた。2.5mg bid 群はプラセボ群に比べて、一貫して心血管イベントの発現割合は数値上低かったが、5mg bid 群では、最終投与後の期間に関わらず、心血管イベントの発現割合はプラセボ群よりも、一貫して数値上高かった。

治験実施計画書に従った二重盲検治療期を完了した被験者（「完了例」）では、患者層併合及び患者層 2 のいずれでも、評価項目としたイベントの発現割合は全体として非常に低く（0.1～0.5%）、2.5mg bid 群では心筋梗塞を除いて、心血管イベントの発現割合はプラセボ群に比べて同じか又は数値上低かったが、5mg bid 群では、最終投与後の期間に関わらず、心血管イベントの発現割合はプラセボ群よりも、一貫して数値上高かった。

なお、日本人被験者における治験薬最終投与後に発現した有効性主要評価項目、有効性副次評価項目及び各構成要素の発現割合は 13194_J_analysis/Output DEFF33-J を参照。

表 2.7.6.3-17 治療終了後の有効性主要評価項目及び副次評価項目（CEC 判定）の発現割合（治療終了後解析対象集団）

患者層併合

対象	リバーロキサバン			プラセボ
	2.5mg bid	5mg bid	用量群併合	
期間	(N=4940)	(N=4924)	(N=9864)	(N=4910)
パラメータ	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
安全性全例				
最終投与後 1 日～2 日目				
CV_Dth/MI/St	53/4940 (1.1)	80/4924 (1.6)	133/9864 (1.3)	63/4910 (1.3)
Dth/MI/St	57/4940 (1.2)	82/4924 (1.7)	139/9864 (1.4)	65/4910 (1.3)
Death	37/4940 (0.7)	52/4924 (1.1)	89/9864 (0.9)	48/4910 (1.0)
CV_Dth	33/4940 (0.7)	49/4924 (1.0)	82/9864 (0.8)	46/4910 (0.9)
MI	18/4940 (0.4)	25/4924 (0.5)	43/9864 (0.4)	11/4910 (0.2)
Stroke	7/4940 (0.1)	15/4924 (0.3)	22/9864 (0.2)	10/4910 (0.2)
最終投与後 1 日～10 日目				
CV_Dth/MI/St	67/4940 (1.4)	109/4924 (2.2)	176/9864 (1.8)	87/4910 (1.8)
Dth/MI/St	73/4940 (1.5)	114/4924 (2.3)	187/9864 (1.9)	92/4910 (1.9)
Death	50/4940 (1.0)	75/4924 (1.5)	125/9864 (1.3)	68/4910 (1.4)
CV_Dth	44/4940 (0.9)	69/4924 (1.4)	113/9864 (1.1)	63/4910 (1.3)
MI	26/4940 (0.5)	36/4924 (0.7)	62/9864 (0.6)	17/4910 (0.3)
Stroke	7/4940 (0.1)	19/4924 (0.4)	26/9864 (0.3)	15/4910 (0.3)
最終投与後 3 日～10 日目				
CV_Dth/MI/St	14/4845 (0.3)	29/4798 (0.6)	43/9643 (0.4)	24/4810 (0.5)
Dth/MI/St	16/4845 (0.3)	32/4798 (0.7)	48/9643 (0.5)	27/4810 (0.6)
Death	13/4865 (0.3)	23/4828 (0.5)	36/9693 (0.4)	20/4827 (0.4)
CV_Dth	11/4865 (0.2)	20/4828 (0.4)	31/9693 (0.3)	17/4827 (0.4)
MI	8/4851 (0.2)	11/4807 (0.2)	19/9658 (0.2)	6/4817 (0.1)
Stroke	0/4859	4/4816 (0.1)	4/9675 (＜0.1)	5/4820 (0.1)
最終投与後 3 日～30 日目				
CV_Dth/MI/St	32/4845 (0.7)	50/4798 (1.0)	82/9643 (0.9)	39/4810 (0.8)
Dth/MI/St	37/4845 (0.8)	57/4798 (1.2)	94/9643 (1.0)	46/4810 (1.0)
Death	25/4865 (0.5)	45/4828 (0.9)	70/9693 (0.7)	33/4827 (0.7)
CV_Dth	19/4865 (0.4)	38/4828 (0.8)	57/9693 (0.6)	26/4827 (0.5)
MI	15/4851 (0.3)	17/4807 (0.4)	32/9658 (0.3)	13/4817 (0.3)
Stroke	4/4859 (0.1)	7/4816 (0.1)	11/9675 (0.1)	7/4820 (0.1)
最終投与後随時				
CV_Dth/MI/St	120/4940 (2.4)	173/4924 (3.5)	293/9864 (3.0)	148/4910 (3.0)
Dth/MI/St	140/4940 (2.8)	199/4924 (4.0)	339/9864 (3.4)	167/4910 (3.4)
Death	100/4940 (2.0)	137/4924 (2.8)	237/9864 (2.4)	113/4910 (2.3)
CV_Dth	79/4940 (1.6)	109/4924 (2.2)	188/9864 (1.9)	93/4910 (1.9)
MI	45/4940 (0.9)	64/4924 (1.3)	109/9864 (1.1)	49/4910 (1.0)
Stroke	17/4940 (0.3)	30/4924 (0.6)	47/9864 (0.5)	23/4910 (0.5)

患者層併合

対象	リバーロキサバン			プラセボ
期間	2.5mg bid (N=4940)	5mg bid (N=4924)	用量群併合 (N=9864)	(N=4910)
パラメータ	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
安全性完了例				
最終投与後1日～2日目				
CV_Dth/MI/St	2/3718 (0.1)	1/3581 (＜0.1)	3/7299 (＜0.1)	4/3748 (0.1)
Dth/MI/St	3/3718 (0.1)	1/3581 (＜0.1)	4/7299 (0.1)	5/3748 (0.1)
Death	2/3718 (0.1)	1/3581 (＜0.1)	3/7299 (＜0.1)	4/3748 (0.1)
CV_Dth	1/3718 (＜0.1)	1/3581 (＜0.1)	2/7299 (＜0.1)	3/3748 (0.1)
MI	2/3718 (0.1)	0/3581	2/7299 (＜0.1)	0/3748
Stroke	0/3718	0/3581	0/7299	1/3748 (＜0.1)
最終投与後1日～10日目				
CV_Dth/MI/St	6/3718 (0.2)	9/3581 (0.3)	15/7299 (0.2)	7/3748 (0.2)
Dth/MI/St	7/3718 (0.2)	9/3581 (0.3)	16/7299 (0.2)	8/3748 (0.2)
Death	4/3718 (0.1)	3/3581 (0.1)	7/7299 (0.1)	5/3748 (0.1)
CV_Dth	3/3718 (0.1)	3/3581 (0.1)	6/7299 (0.1)	4/3748 (0.1)
MI	5/3718 (0.1)	6/3581 (0.2)	11/7299 (0.2)	1/3748 (＜0.1)
Stroke	0/3718	0/3581	0/7299	3/3748 (0.1)
最終投与後3日～10日目				
CV_Dth/MI/St	4/3713 (0.1)	8/3578 (0.2)	12/7291 (0.2)	3/3742 (0.1)
Dth/MI/St	4/3713 (0.1)	8/3578 (0.2)	12/7291 (0.2)	3/3742 (0.1)
Death	2/3714 (0.1)	2/3578 (0.1)	4/7292 (0.1)	1/3743 (＜0.1)
CV_Dth	2/3714 (0.1)	2/3578 (0.1)	4/7292 (0.1)	1/3743 (＜0.1)
MI	3/3713 (0.1)	6/3578 (0.2)	9/7291 (0.1)	1/3743 (＜0.1)
Stroke	0/3714	0/3578	0/7292	2/3742 (0.1)
最終投与後3日～30日目				
CV_Dth/MI/St	9/3713 (0.2)	11/3578 (0.3)	20/7291 (0.3)	8/3742 (0.2)
Dth/MI/St	10/3713 (0.3)	11/3578 (0.3)	21/7291 (0.3)	10/3742 (0.3)
Death	4/3714 (0.1)	5/3578 (0.1)	9/7292 (0.1)	4/3743 (0.1)
CV_Dth	3/3714 (0.1)	5/3578 (0.1)	8/7292 (0.1)	2/3743 (0.1)
MI	7/3713 (0.2)	7/3578 (0.2)	14/7291 (0.2)	5/3743 (0.1)
Stroke	0/3714	0/3578	0/7292	2/3742 (0.1)
最終投与後随時				
CV_Dth/MI/St	13/3718 (0.3)	17/3581 (0.5)	30/7299 (0.4)	12/3748 (0.3)
Dth/MI/St	15/3718 (0.4)	18/3581 (0.5)	33/7299 (0.5)	15/3748 (0.4)
Death	8/3718 (0.2)	8/3581 (0.2)	16/7299 (0.2)	8/3748 (0.2)
CV_Dth	6/3718 (0.2)	7/3581 (0.2)	13/7299 (0.2)	5/3748 (0.1)
MI	9/3718 (0.2)	10/3581 (0.3)	19/7299 (0.3)	5/3748 (0.1)
Stroke	0/3718	1/3581 (＜0.1)	1/7299 (＜0.1)	3/3748 (0.1)

患者層 1（ASA 単独）

対象	リバーロキサバン			プラセボ
期間	2.5mg bid (N=330)	5mg bid (N=333)	用量群併合 (N=663)	(N=340)
パラメータ	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
安全性全例				
最終投与後 1 日～2 日目				
CV_Dth/MI/St	9/330 (2.7)	7/333 (2.1)	16/663 (2.4)	8/340 (2.4)
Dth/MI/St	9/330 (2.7)	7/333 (2.1)	16/663 (2.4)	8/340 (2.4)
Death	4/330 (1.2)	5/333 (1.5)	9/663 (1.4)	5/340 (1.5)
CV_Dth	4/330 (1.2)	5/333 (1.5)	9/663 (1.4)	5/340 (1.5)
MI	4/330 (1.2)	1/333 (0.3)	5/663 (0.8)	2/340 (0.6)
Stroke	1/330 (0.3)	1/333 (0.3)	2/663 (0.3)	2/340 (0.6)
最終投与後 1 日～10 日目				
CV_Dth/MI/St	10/330 (3.0)	9/333 (2.7)	19/663 (2.9)	9/340 (2.6)
Dth/MI/St	10/330 (3.0)	9/333 (2.7)	19/663 (2.9)	9/340 (2.6)
Death	5/330 (1.5)	6/333 (1.8)	11/663 (1.7)	6/340 (1.8)
CV_Dth	5/330 (1.5)	6/333 (1.8)	11/663 (1.7)	6/340 (1.8)
MI	4/330 (1.2)	2/333 (0.6)	6/663 (0.9)	2/340 (0.6)
Stroke	1/330 (0.3)	1/333 (0.3)	2/663 (0.3)	2/340 (0.6)
最終投与後 3 日～10 日目				
CV_Dth/MI/St	1/316 (0.3)	2/323 (0.6)	3/639 (0.5)	1/326 (0.3)
Dth/MI/St	1/316 (0.3)	2/323 (0.6)	3/639 (0.5)	1/326 (0.3)
Death	1/321 (0.3)	1/325 (0.3)	2/646 (0.3)	1/329 (0.3)
CV_Dth	1/321 (0.3)	1/325 (0.3)	2/646 (0.3)	1/329 (0.3)
MI	0/317	1/324 (0.3)	1/641 (0.2)	0/327
Stroke	0/320	0/324	0/644	0/328
最終投与後 3 日～30 日目				
CV_Dth/MI/St	2/316 (0.6)	5/323 (1.5)	7/639 (1.1)	2/326 (0.6)
Dth/MI/St	3/316 (0.9)	5/323 (1.5)	8/639 (1.3)	2/326 (0.6)
Death	4/321 (1.2)	3/325 (0.9)	7/646 (1.1)	2/329 (0.6)
CV_Dth	3/321 (0.9)	3/325 (0.9)	6/646 (0.9)	2/329 (0.6)
MI	0/317	2/324 (0.6)	2/641 (0.3)	0/327
Stroke	0/320	1/324 (0.3)	1/644 (0.2)	1/328 (0.3)
最終投与後随時				
CV_Dth/MI/St	15/330 (4.5)	16/333 (4.8)	31/663 (4.7)	13/340 (3.8)
Dth/MI/St	17/330 (5.2)	17/333 (5.1)	34/663 (5.1)	14/340 (4.1)
Death	14/330 (4.2)	11/333 (3.3)	25/663 (3.8)	9/340 (2.6)
CV_Dth	12/330 (3.6)	10/333 (3.0)	22/663 (3.3)	8/340 (2.4)
MI	5/330 (1.5)	5/333 (1.5)	10/663 (1.5)	4/340 (1.2)
Stroke	2/330 (0.6)	3/333 (0.9)	5/663 (0.8)	3/340 (0.9)

患者層 1（ASA 単独）

対象	リバーロキサバン			プラセボ
期間	2.5mg bid (N=330)	5mg bid (N=333)	用量群併合 (N=663)	(N=340)
パラメータ	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
安全性完了例				
最終投与後 1 日～2 日目				
CV_Dth/MI/St	0/247	1/254 (0.4)	1/501 (0.2)	0/254
Dth/MI/St	0/247	1/254 (0.4)	1/501 (0.2)	0/254
Death	0/247	1/254 (0.4)	1/501 (0.2)	0/254
CV_Dth	0/247	1/254 (0.4)	1/501 (0.2)	0/254
MI	0/247	0/254	0/501	0/254
Stroke	0/247	0/254	0/501	0/254
最終投与後 1 日～10 日目				
CV_Dth/MI/St	0/247	2/254 (0.8)	2/501 (0.4)	0/254
Dth/MI/St	0/247	2/254 (0.8)	2/501 (0.4)	0/254
Death	0/247	1/254 (0.4)	1/501 (0.2)	0/254
CV_Dth	0/247	1/254 (0.4)	1/501 (0.2)	0/254
MI	0/247	1/254 (0.4)	1/501 (0.2)	0/254
Stroke	0/247	0/254	0/501	0/254
最終投与後 3 日～10 日目				
CV_Dth/MI/St	0/247	1/253 (0.4)	1/500 (0.2)	0/254
Dth/MI/St	0/247	1/253 (0.4)	1/500 (0.2)	0/254
Death	0/247	0/253	0/500	0/254
CV_Dth	0/247	0/253	0/500	0/254
MI	0/247	1/253 (0.4)	1/500 (0.2)	0/254
Stroke	0/247	0/253	0/500	0/254
最終投与後 3 日～30 日目				
CV_Dth/MI/St	0/247	3/253 (1.2)	3/500 (0.6)	0/254
Dth/MI/St	0/247	3/253 (1.2)	3/500 (0.6)	0/254
Death	0/247	2/253 (0.8)	2/500 (0.4)	0/254
CV_Dth	0/247	2/253 (0.8)	2/500 (0.4)	0/254
MI	0/247	2/253 (0.8)	2/500 (0.4)	0/254
Stroke	0/247	0/253	0/500	0/254
最終投与後随時				
CV_Dth/MI/St	0/247	4/254 (1.6)	4/501 (0.8)	0/254
Dth/MI/St	0/247	4/254 (1.6)	4/501 (0.8)	0/254
Death	0/247	3/254 (1.2)	3/501 (0.6)	0/254
CV_Dth	0/247	3/254 (1.2)	3/501 (0.6)	0/254
MI	0/247	2/254 (0.8)	2/501 (0.4)	0/254
Stroke	0/247	0/254	0/501	0/254

患者層 2（ASA＋チエノピリジン）

対象	リバーロキサバン			プラセボ
期間	2.5mg bid	5mg bid	用量群併合	
パラメータ	(N=4610)	(N=4591)	(N=9201)	(N=4570)
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
安全性全例				
最終投与後 1 日～2 日目				
CV_Dth/MI/St	44/4610 (1.0)	73/4591 (1.6)	117/9201 (1.3)	55/4570 (1.2)
Dth/MI/St	48/4610 (1.0)	75/4591 (1.6)	123/9201 (1.3)	57/4570 (1.2)
Death	33/4610 (0.7)	47/4591 (1.0)	80/9201 (0.9)	43/4570 (0.9)
CV_Dth	29/4610 (0.6)	44/4591 (1.0)	73/9201 (0.8)	41/4570 (0.9)
MI	14/4610 (0.3)	24/4591 (0.5)	38/9201 (0.4)	9/4570 (0.2)
Stroke	6/4610 (0.1)	14/4591 (0.3)	20/9201 (0.2)	8/4570 (0.2)
最終投与後 1 日～10 日目				
CV_Dth/MI/St	57/4610 (1.2)	100/4591 (2.2)	157/9201 (1.7)	78/4570 (1.7)
Dth/MI/St	63/4610 (1.4)	105/4591 (2.3)	168/9201 (1.8)	83/4570 (1.8)
Death	45/4610 (1.0)	69/4591 (1.5)	114/9201 (1.2)	62/4570 (1.4)
CV_Dth	39/4610 (0.8)	63/4591 (1.4)	102/9201 (1.1)	57/4570 (1.2)
MI	22/4610 (0.5)	34/4591 (0.7)	56/9201 (0.6)	15/4570 (0.3)
Stroke	6/4610 (0.1)	18/4591 (0.4)	24/9201 (0.3)	13/4570 (0.3)
最終投与後 3 日～10 日目				
CV_Dth/MI/St	13/4529 (0.3)	27/4475 (0.6)	40/9004 (0.4)	23/4484 (0.5)
Dth/MI/St	15/4529 (0.3)	30/4475 (0.7)	45/9004 (0.5)	26/4484 (0.6)
Death	12/4544 (0.3)	22/4503 (0.5)	34/9047 (0.4)	19/4498 (0.4)
CV_Dth	10/4544 (0.2)	19/4503 (0.4)	29/9047 (0.3)	16/4498 (0.4)
MI	8/4534 (0.2)	10/4483 (0.2)	18/9017 (0.2)	6/4490 (0.1)
Stroke	0/4539	4/4492 (0.1)	4/9031 (＜0.1)	5/4492 (0.1)
最終投与後 3 日～30 日目				
CV_Dth/MI/St	30/4529 (0.7)	45/4475 (1.0)	75/9004 (0.8)	37/4484 (0.8)
Dth/MI/St	34/4529 (0.8)	52/4475 (1.2)	86/9004 (1.0)	44/4484 (1.0)
Death	21/4544 (0.5)	42/4503 (0.9)	63/9047 (0.7)	31/4498 (0.7)
CV_Dth	16/4544 (0.4)	35/4503 (0.8)	51/9047 (0.6)	24/4498 (0.5)
MI	15/4534 (0.3)	15/4483 (0.3)	30/9017 (0.3)	13/4490 (0.3)
Stroke	4/4539 (0.1)	6/4492 (0.1)	10/9031 (0.1)	6/4492 (0.1)
最終投与後随時				
CV_Dth/MI/St	105/4610 (2.3)	157/4591 (3.4)	262/9201 (2.8)	135/4570 (3.0)
Dth/MI/St	123/4610 (2.7)	182/4591 (4.0)	305/9201 (3.3)	153/4570 (3.3)
Death	86/4610 (1.9)	126/4591 (2.7)	212/9201 (2.3)	104/4570 (2.3)
CV_Dth	67/4610 (1.5)	99/4591 (2.2)	166/9201 (1.8)	85/4570 (1.9)
MI	40/4610 (0.9)	59/4591 (1.3)	99/9201 (1.1)	45/4570 (1.0)
Stroke	15/4610 (0.3)	27/4591 (0.6)	42/9201 (0.5)	20/4570 (0.4)

患者層 2（ASA＋チエノピリジン）

対象	リバーロキサバン			プラセボ
期間	2.5mg bid (N=4610)	5mg bid (N=4591)	用量群併合 (N=9201)	(N=4570)
パラメータ	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
安全性完了例				
最終投与後 1 日～2 日目				
CV_Dth/MI/St	2/3471 (0.1)	0/3327	2/6798 (＜0.1)	4/3494 (0.1)
Dth/MI/St	3/3471 (0.1)	0/3327	3/6798 (＜0.1)	5/3494 (0.1)
Death	2/3471 (0.1)	0/3327	2/6798 (＜0.1)	4/3494 (0.1)
CV_Dth	1/3471 (＜0.1)	0/3327	1/6798 (＜0.1)	3/3494 (0.1)
MI	2/3471 (0.1)	0/3327	2/6798 (＜0.1)	0/3494
Stroke	0/3471	0/3327	0/6798	1/3494 (＜0.1)
最終投与後 1 日～10 日目				
CV_Dth/MI/St	6/3471 (0.2)	7/3327 (0.2)	13/6798 (0.2)	7/3494 (0.2)
Dth/MI/St	7/3471 (0.2)	7/3327 (0.2)	14/6798 (0.2)	8/3494 (0.2)
Death	4/3471 (0.1)	2/3327 (0.1)	6/6798 (0.1)	5/3494 (0.1)
CV_Dth	3/3471 (0.1)	2/3327 (0.1)	5/6798 (0.1)	4/3494 (0.1)
MI	5/3471 (0.1)	5/3327 (0.2)	10/6798 (0.1)	1/3494 (＜0.1)
Stroke	0/3471	0/3327	0/6798	3/3494 (0.1)
最終投与後 3 日～10 日目				
CV_Dth/MI/St	4/3466 (0.1)	7/3325 (0.2)	11/6791 (0.2)	3/3488 (0.1)
Dth/MI/St	4/3466 (0.1)	7/3325 (0.2)	11/6791 (0.2)	3/3488 (0.1)
Death	2/3467 (0.1)	2/3325 (0.1)	4/6792 (0.1)	1/3489 (＜0.1)
CV_Dth	2/3467 (0.1)	2/3325 (0.1)	4/6792 (0.1)	1/3489 (＜0.1)
MI	3/3466 (0.1)	5/3325 (0.2)	8/6791 (0.1)	1/3489 (＜0.1)
Stroke	0/3467	0/3325	0/6792	2/3488 (0.1)
最終投与後 3 日～30 日目				
CV_Dth/MI/St	9/3466 (0.3)	8/3325 (0.2)	17/6791 (0.3)	8/3488 (0.2)
Dth/MI/St	10/3466 (0.3)	8/3325 (0.2)	18/6791 (0.3)	10/3488 (0.3)
Death	4/3467 (0.1)	3/3325 (0.1)	7/6792 (0.1)	4/3489 (0.1)
CV_Dth	3/3467 (0.1)	3/3325 (0.1)	6/6792 (0.1)	2/3489 (0.1)
MI	7/3466 (0.2)	5/3325 (0.2)	12/6791 (0.2)	5/3489 (0.1)
Stroke	0/3467	0/3325	0/6792	2/3488 (0.1)
最終投与後随時				
CV_Dth/MI/St	13/3471 (0.4)	13/3327 (0.4)	26/6798 (0.4)	12/3494 (0.3)
Dth/MI/St	15/3471 (0.4)	14/3327 (0.4)	29/6798 (0.4)	15/3494 (0.4)
Death	8/3471 (0.2)	5/3327 (0.2)	13/6798 (0.2)	8/3494 (0.2)
CV_Dth	6/3471 (0.2)	4/3327 (0.1)	10/6798 (0.1)	5/3494 (0.1)
MI	9/3471 (0.3)	8/3327 (0.2)	17/6798 (0.3)	5/3494 (0.1)
Stroke	0/3471	1/3327 (＜0.1)	1/6798 (＜0.1)	3/3494 (0.1)

bid：1 日 2 回投与、ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）
CV_Dth/MI/St：詳細不明の死亡を含む心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の最初の発現、Dth/MI/St：全死亡、心筋梗塞又は脳卒中の最初の発現、CV_Dth：詳細不明の死亡を含む心血管死、MI：心筋梗塞
すべての治験薬投与被験者について、治験薬最終投与後少なくとも 1 日以上追跡調査され、治験薬最終投与後に評価項目としたイベントが発現した被験者のデータを示す。
安全性完了例：症例報告書上で二重盲検治療期を完了した安全性解析対象例
％＝100×n/N
Source: R-8673/Table 32

2.7.6.3.2.2.10 有効性の結論

本試験の主要目的は、発症後間もない ACS 患者における、標準治療へ上乗せしたリバーロキサバンがプラセボに比べて、心血管死、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低減させるかどうかについて検討することであった。更に、主な副次目的は、発症後間もない ACS 患者において、リバーロキサバンが副次複合エンドポイント（全死亡、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント、総合有用性評価指標、心血管死、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、及び心血管死、心筋梗塞、脳卒中又は入院が必要な重度の再発性心筋虚血の複合エンドポイント）の発現リスクを低減させるかどうかについて検討することであった。また、有効性主要評価項目及び副次評価項目の個々の構成要素について、標準治療へ上乗せしたリバーロキサバンの効果を標準治療へ上乗せしたプラセボと比較することを試みた。

有効性主要評価項目及び副次評価項目のすべての構成要素は、事前に規定した標準定義を用いて CEC 判定された。統計解析計画書に事前に規定したように、有効性の解析は、国外規制当局の助言の違いにより患者層併合及び患者層 2 のデータに基づく、2 つの検定手順の枠組みを用いた。更に、患者層併合及び患者層 2 の両解析について、有効性主要評価項目及び副次評価項目の解析を逐次階層検定により実施した。

mITT 解析において、患者層併合では、発症後間もない ACS 患者の有効性主要評価項目（心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント）の発現割合が低下し、標準治療へ上乗せした用量群併合リバーロキサバン群がプラセボ群より優れていた〔ハザード比 0.84（95%CI：0.74～0.96）、p＝0.008〕。更に、2.5mg bid 群及び 5mg bid 群のいずれにおいても、プラセボ群よりも優れており、事前に規定していた主要目的が達成された。2.5mg bid 群で、心血管死の発現割合の統計学的に名目上有意な低下がみられた〔ハザード比 0.66（95%CI：0.51～0.86）〕。一方、5mg bid 群では、心血管死の数値上の発現割合の低下はわずかであったが、心筋梗塞の発現割合の統計学的に名目上有意な低下が認められた〔ハザード比 0.79（95%CI：0.65～0.97）〕。更に、患者層併合では 2.5mg bid 群及び 5mg bid 群のいずれも、標準治療への上乗せで有効性副次評価項目 1（全死亡、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント）の発現割合が低下し、プラセボ群よりも優れていた。しかしながら、有効性副次評価項目 2〔心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」の複合エンドポイント〕の発現割合はリバーロキサバンのいずれの用量群でもプラセボ群に比べて統計学的に有意な差がみられなかった。その結果、残る有効性副次評価項目に対する階層検定は中止された。

概して、患者層 2 の結果は患者層併合の結果と非常に類似していた。患者層 2 では、有効性主要評価項目の発現割合が低下し、用量群併合リバーロキサバン群がプラセボ群より優れていた〔ハザード比 0.86（95%CI：0.75～0.98）、p＝0.024〕。しかしながら、2 つの用量群では 2.5mg bid 群のみが有効性主要評価項目においてプラセボ群に対して統計学的に有意差が認められた。この結果は前述のとおり、心血管死の統計学的に名目上有意な低下によるものが大きいと考えられた〔ハザード比 0.62（95%CI：0.47～0.82）〕。5mg bid 群ではプラセボ群よりも数値上良好な低下を示したが、統計学的に有意ではなかったため、有効性副次評価項目に対する階層検定は中止された。患者層 2 では 2.5mg bid 群の逐次階層検定を継続し、標準治療への上乗せで全死亡、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイントの発現割合が低下し、プラセボ群に比べて優れていた。これは全死亡の統計学的に名目上有意な低下によるものが大きいと考えられた〔ハザード比 0.64（95%CI：0.49～0.83）〕。2.5mg bid 群では、プラセボ群と比べて、心筋梗塞の発現割合の数値上の低下及び脳卒中の数値上高い発現割合も認められた。患者層併合での結果と一致して、2.5mg bid 群は総合有用性評価指標〔心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は TIMI 出血分類での「大出血（CABG 関連出血を除く）」の複合エンドポイント〕の発現において、プ

ラセボ群に比べて統計学的に有意な差はみられなかった。その結果、患者層 2 での 2.5mg bid 群における残りの有効性副次評価項目の階層検定は中止された。

事前に規定したすべての感度分析において、いずれの患者層でも mITT 解析と同様に ITT 解析、ITT-Total 解析で概して統計学的に名目上有意な結果であり、一貫してリバーロキサバンの治療効果が好ましい結果であり、有効性の主要評価の頑健性が明確に示された。

患者層 1 では、有効性主要評価項目の事象発現例数はプラセボ群〔36 例（10.2%）〕に比べて 2.5mg bid 群〔27 例（7.7%）〕及び 5mg bid 群〔24 例（6.9%）〕で数値上少なかった。患者層 1 でのリバーロキサバンの効果は、主として、心筋梗塞の発現割合が 5mg bid 群で低下〔ハザード比 0.44（95%CI：0.21～0.93）〕と 2.5mg bid 群でも数値上の低下〔ハザード比 0.72（95%CI：0.38～1.37）〕がみられたことによるものであった。

有効性主要評価項目の各構成要素における、治験責任（分担）医師の判定と CEC 判定には高い一致性がみられた（心血管死では 98%、心筋梗塞では 85%、脳卒中では 85%）（R-8673/Attachment DEFF30）。重要な点は、有効性主要評価項目に関する治験責任（分担）医師の判定を用いた感度分析結果が CEC 判定による解析結果と一致していたことであり、上述のような、評価の頑健性がより一層示された。

上述のとおり、有効性主要評価項目の発現割合の低下において、リバーロキサバンの各用量群は統計学的に有意な効果を示しているが、これに寄与する個々の構成要素は各用量群で異なっていた。2.5mg bid 群では、心血管死の発現割合ではプラセボ群よりも好ましかった〔ハザード比 0.66（95%CI：0.51～0.86）、p 値：0.002〕が、5mg bid 群では、心血管死の発現割合の低下はみられなかった〔ハザード比 0.94（95%CI：0.75～1.20）〕。患者層 2 の結果は患者層併合の結果と一致していた。患者層 1 では、用量群併合リバーロキサバン群及び各用量群の心血管死の発現割合は、プラセボ群に比べて数値上リバートキサバンに好ましい結果であった。感度分析の結果から、心血管死の発現割合の低下において、2.5mg bid 群の効果の頑健性が確認された。すべての解析対象集団において、2.5mg bid 群は心血管死の発現割合をプラセボ群に比較して統計学的に名目上有意に低下させた。特に注目すべきは、2.5mg bid 群の一貫した結果とは異なり、5mg bid 群では、心血管死に対するベネフィットが示されなかったことである。この用量群間での異なる結果の原因は明らかではないが、個々の心血管死の原因分析によれば、5mg bid 群の被験者では、心筋梗塞、心不全/心原性ショック及び非頭蓋内出血による心血管死の発現割合が高かった。この結果に対する病態生理学的な解釈については更なる検討が必要である。全死亡の 92%が心血管に起因している（表 2.7.6.3-14）と判定されたとおり、心血管死の結果は全死亡の結果と類似していた。全死亡に対する効果は心血管死に対する効果と同様であり、非心血管性の死亡に対するリバーロキサバンの更なる有用性は示されなかった。

患者層併合において、5mg bid 群は心筋梗塞の発現割合の低下に関して、プラセボ群よりも好ましかった〔ハザード比 0.79（95%CI：0.65～0.97）〕が、2.5mg bid 群では心筋梗塞の発現割合の明らかな低下はみられなかった〔ハザード比 0.90（95%CI：0.75～1.09）〕。患者層併合及び患者層 2 において、5mg bid 群では、2.5mg bid 群に比べて心筋梗塞の発現割合をより低下させたが、致死的心筋梗塞の発現割合が 5mg bid 群で数値上高かった。致死的心筋梗塞の発現割合が高かったことが、5mg bid 群で心血管死の発現割合が高かったことの一因である。

リバーロキサバンのいずれの用量群でも、虚血性脳卒中の発現割合は低かったものの、虚血性脳卒中の発現リスクの改善はみられなかった。患者層併合において、虚血性脳卒中の発現割合は、2.5mg bid 群では 0.6%、5mg bid 群では 0.7%及びプラセボ群では 0.7%であった（表 2.7.6.3-14）。出血性脳卒中の発現割合は、プラセボ群に比較して、リバーロキサバン群では数値上高かった（2.5mg bid 群：0.3%、5mg bid 群：0.4%及びプラセボ群：0.1%）。これらの脳

卒中を発現した被験者において、2.5mg bid 群での脳卒中発現後、中等度から重度の後遺障害がみられた被験者の割合は、プラセボ群に比べて統計学的に名目上有意に低かった。5mg bid 群では、軽度の脳卒中と障害が残る又は致死的脳卒中の被験者の割合はプラセボ群に比べて統計学的に名目上有意な差はみられなかった。

患者層併合及び患者層 2 において、用量群併合リバーロキサバン群及び各用量群のいずれでも、総合有用性評価指標（有効性副次評価項目 2）の発現リスクに関して、ハザード比では両用量群及び患者層をとおしてリバーロキサバンに数値上好ましい結果であったが、プラセボ群に比べて、統計学的に有意な低下は認められなかった。

全死亡及び心虚血イベントについて、ステント血栓症の可能性が評価された。ARC の定義を満たす“definite/confirmed”又は“probable”に分類されるステント血栓症は、2.5mg bid 群及び 5mg bid 群のいずれも、プラセボ群より少なかった。患者層併合において、“definite/confirmed”又は“probable”に分類されるステント血栓症の発現割合は、プラセボ群 1.2%に対して、2.5mg bid 群及び 5mg bid 群ではそれぞれ 0.7%及び 0.8%であった。患者層 2 においても、リバーロキサバンのいずれの用量群でも、“definite/confirmed”又は“probable”に分類されるステント血栓症の発現割合に統計学的に名目上有意な低下がみられた。

有効性主要評価項目に関する部分集団解析では、人口統計学的特性、ベースライン特性、地域及び既往歴に基づくすべての部分集団で一貫した結果が認められた。とりわけ、地域では統計学的に名目上有意な交互作用はみられなかった。大部分の部分集団でハザード比はプラセボ群に比べて用量群併合リバーロキサバン群、2.5mg bid 群及び 5mg bid 群のいずれも好ましい結果であった。Index イベントが STEMI、NSTEMI 又は UA のいずれの被験者でも、リバーロキサバンの有用性は一貫したものであった。心不全の既往歴のある被験者では、いずれの投与量及び患者層でも心不全の既往のない被験者と比べて有用性が認められた。

治験薬の最終投与後 3 日～30 日目に発現した心血管イベントの発現割合は、リバーロキサバン群とプラセボ群で均衡がとれていた。リバーロキサバン投与終了後 30 日目までに、治療終了後の心血管イベントの発現リスクを増加させる徴候はみられなかった。これらは、時期を問わず試験を中止した被験者及び二重盲検治療期を完了した被験者でも一致した結果であった。

2.7.6.3.2.3 安全性の結果

2.7.6.3.2.3.1 解析対象集団

安全性解析対象集団は、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた計 15,350 例（2.5mg bid 群 5,115 例、5mg bid 群 5,110 例及びプラセボ群 5,125 例）であった。無作為割付けされたが治験薬を一回も服用しなかった計 176 例（2.5mg bid 群 59 例、5mg bid 群 66 例及びプラセボ群 51 例）が安全性解析対象集団から除外された（表 2.7.6.3-5）。

割付け後に発現したすべての出血事象について CEC 判定を行った。特に明記しない限り、すべての出血事象の解析は CEC 判定に基づくものとした。すべての安全性の解析には施設番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted] の 3 施設の被験者も含めた。誤った薬剤セットを受け取った被験者の割合は少なく（すべての無作為割付けされた被験者のうち、2.5mg bid 群 13 例、5mg bid 群 11 例及びプラセボ群 18 例）（表 2.7.6.3-6）、割付けられた投与群に従って解析した。施設番号 [redacted] の施設の 1 例で 2 回割付けが行われた（最初の割付け時には薬剤セットが処方されず、2 回目の割付けで処方された）が、本被験者は 2 回目の割付けで割り当てられた投与群で解析を行った。

2.7.6.3.2.3.2 有害事象の要約

試験期間中、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象〔基準値上限（ULN）の 3 倍を超え、5 日以内の再検査によって再確認された ALT 上昇を含む、すべての肝臓に関連する有害事象、重篤な有害事象の基準に合致しないすべての出血事象、及び永続的な治験薬投与中止に至る前 30 日以内に発現したすべての有害事象〕が収集された。治験依頼者の注意喚起のために、重篤ではないが治験責任（分担）医師が特に懸念する有害事象も収集された。更に、日本ではすべての有害事象について収集、報告された。

安全性解析対象集団において治験責任（分担）医師により報告された有害事象に関する全体の要約を表 2.7.6.3-18 に示す。

上記基準に従って報告された有害事象は、治験薬投与を受けた被験者の約半数に認められた。全体として、非出血関連有害事象発現割合は各投与群と各患者層で類似していた。死亡に至った TEAE 及び死亡は、5mg bid 群及びプラセボ群と比較して 2.5mg bid 群で低い傾向が認められた。出血関連有害事象に関しては、用量群併合リバーロキサバン群の発現割合はプラセボ群よりも高く、また 2.5mg bid 群よりも 5mg bid 群の発現割合が概して高かった。

なお、日本人被験者における有害事象の要約は 13194_J_analysis/Output DAE00-J を参照。

表 2.7.6.3-18 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

患者層併合

有害事象	リバーロキサバン 2.5mg bid (N=5115) n (%)	リバーロキサバン 5mg bid (N=5110) n (%)	リバーロキサバン 用量群併合 (N=10225) n (%)	プラセボ (N=5125) n (%)
有害事象	2905 (56.8)	3003 (58.8)	5908 (57.8)	2825 (55.1)
治験薬最終投与後3日目以降に発現した有害事象	406 (7.9)	431 (8.4)	837 (8.2)	388 (7.6)
治験薬と関連のある有害事象	880 (17.2)	1112 (21.8)	1992 (19.5)	605 (11.8)
治験薬最終投与後3日目以降に発現した治験薬と関連のある有害事象	12 (0.2)	17 (0.3)	29 (0.3)	14 (0.3)
重篤な有害事象	1174 (23.0)	1216 (23.8)	2390 (23.4)	1157 (22.6)
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	214 (4.2)	228 (4.5)	442 (4.3)	207 (4.0)
治験薬と関連のある重篤な有害事象	130 (2.5)	185 (3.6)	315 (3.1)	77 (1.5)
治験薬最終投与後3日目以降に発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象	3 (0.1)	6 (0.1)	9 (0.1)	6 (0.1)
死亡*	145 (2.8)	194 (3.8)	339 (3.3)	193 (3.8)
TEAE	2769 (54.1)	2898 (56.7)	5667 (55.4)	2694 (52.6)
非出血関連 TEAE	2397 (46.9)	2413 (47.2)	4810 (47.0)	2489 (48.6)
出血関連 TEAE**	974 (19.0)	1278 (25.0)	2252 (22.0)	643 (12.5)
治験薬と関連のある TEAE	874 (17.1)	1104 (21.6)	1978 (19.3)	596 (11.6)
治験薬と関連のある非出血関連 TEAE	237 (4.6)	272 (5.3)	509 (5.0)	219 (4.3)
治験薬と関連のある出血関連 TEAE**	702 (13.7)	939 (18.4)	1641 (16.0)	412 (8.0)
重篤な TEAE	1033 (20.2)	1083 (21.2)	2116 (20.7)	1018 (19.9)
重篤な非出血関連 TEAE	958 (18.7)	974 (19.1)	1932 (18.9)	977 (19.1)
重篤な出血関連 TEAE**	118 (2.3)	178 (3.5)	296 (2.9)	60 (1.2)
治験薬と関連のある重篤な TEAE	128 (2.5)	181 (3.5)	309 (3.0)	73 (1.4)
治験薬の投与中止に至った有害事象	462 (9.0)	584 (11.4)	1046 (10.2)	412 (8.0)
治験薬の投与中止に至った出血関連有害事象**	185 (3.6)	264 (5.2)	449 (4.4)	95 (1.9)
死亡に至った TEAE*	102 (2.0)	140 (2.7)	242 (2.4)	154 (3.0)
治験薬投与開始日以降の有害事象	2852 (55.8)	2955 (57.8)	5807 (56.8)	2779 (54.2)
死亡に至った非出血関連 TEAE*	98 (1.9)	131 (2.6)	229 (2.2)	148 (2.9)
治験薬の投与中止に至った非出血関連 TEAE	279 (5.5)	317 (6.2)	596 (5.8)	308 (6.0)

患者層1（ASA単独）

有害事象	リバーロキサバン 2.5mg bid (N=343) n (%)	リバーロキサバン 5mg bid (N=342) n (%)	リバーロキサバン 用量群併合 (N=685) n (%)	プラセボ (N=352) n (%)
有害事象	165 (48.1)	163 (47.7)	328 (47.9)	175 (49.7)
治験薬最終投与後3日目以降に発現した有害事象	30 (8.7)	27 (7.9)	57 (8.3)	27 (7.7)
治験薬と関連のある有害事象	24 (7.0)	37 (10.8)	61 (8.9)	22 (6.3)
治験薬最終投与後3日目以降に発現した治験薬と関連のある有害事象	0	2 (0.6)	2 (0.3)	0
重篤な有害事象	96 (28.0)	82 (24.0)	178 (26.0)	92 (26.1)
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	17 (5.0)	15 (4.4)	32 (4.7)	15 (4.3)
治験薬と関連のある重篤な有害事象	5 (1.5)	9 (2.6)	14 (2.0)	3 (0.9)
治験薬最終投与後3日目以降に発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象	0	0	0	0
死亡*	19 (5.5)	16 (4.7)	35 (5.1)	12 (3.4)
TEAE	152 (44.3)	157 (45.9)	309 (45.1)	164 (46.6)
非出血関連TEAE	142 (41.4)	142 (41.5)	284 (41.5)	155 (44.0)
出血関連TEAE**	26 (7.6)	43 (12.6)	69 (10.1)	27 (7.7)
治験薬と関連のあるTEAE	24 (7.0)	35 (10.2)	59 (8.6)	22 (6.3)
治験薬と関連のある非出血関連TEAE	7 (2.0)	10 (2.9)	17 (2.5)	7 (2.0)
治験薬と関連のある出血関連TEAE**	18 (5.2)	29 (8.5)	47 (6.9)	16 (4.5)
重篤なTEAE	85 (24.8)	76 (22.2)	161 (23.5)	81 (23.0)
重篤な非出血関連TEAE	82 (23.9)	70 (20.5)	152 (22.2)	77 (21.9)
重篤な出血関連TEAE**	3 (0.9)	7 (2.0)	10 (1.5)	4 (1.1)
治験薬と関連のある重篤なTEAE	5 (1.5)	9 (2.6)	14 (2.0)	3 (0.9)
治験薬の投与中止に至った有害事象	26 (7.6)	31 (9.1)	57 (8.3)	26 (7.4)
治験薬の投与中止に至った出血関連有害事象**	6 (1.7)	9 (2.6)	15 (2.2)	4 (1.1)
死亡に至ったTEAE*	13 (3.8)	12 (3.5)	25 (3.6)	11 (3.1)
治験薬投与開始日以降の有害事象	161 (46.9)	162 (47.4)	323 (47.2)	173 (49.1)
死亡に至った非出血関連TEAE*	12 (3.5)	12 (3.5)	24 (3.5)	10 (2.8)
治験薬の投与中止に至った非出血関連TEAE	22 (6.4)	21 (6.1)	43 (6.3)	21 (6.0)

患者層 2（ASA＋チエノピリジン）

有害事象	リバーロキサバン 2.5mg bid (N=4772) n (%)	リバーロキサバン 5mg bid (N=4768) n (%)	リバーロキサバン 用量群併合 (N=9540) n (%)	プラセボ (N=4773) n (%)
有害事象	2740 (57.4)	2840 (59.6)	5580 (58.5)	2650 (55.5)
治験薬最終投与後 3 日目以降に発現した有害事象	376 (7.9)	404 (8.5)	780 (8.2)	361 (7.6)
治験薬と関連のある有害事象	856 (17.9)	1075 (22.5)	1931 (20.2)	583 (12.2)
治験薬最終投与後 3 日目以降に発現した治験薬と関連のある有害事象	12 (0.3)	15 (0.3)	27 (0.3)	14 (0.3)
重篤な有害事象	1078 (22.6)	1134 (23.8)	2212 (23.2)	1065 (22.3)
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	197 (4.1)	213 (4.5)	410 (4.3)	192 (4.0)
治験薬と関連のある重篤な有害事象	125 (2.6)	176 (3.7)	301 (3.2)	74 (1.6)
治験薬最終投与後 3 日目以降に発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象	3 (0.1)	6 (0.1)	9 (0.1)	6 (0.1)
死亡*	126 (2.6)	178 (3.7)	304 (3.2)	181 (3.8)
TEAE	2617 (54.8)	2741 (57.5)	5358 (56.2)	2530 (53.0)
非出血関連 TEAE	2255 (47.3)	2271 (47.6)	4526 (47.4)	2334 (48.9)
出血関連 TEAE**	948 (19.9)	1235 (25.9)	2183 (22.9)	616 (12.9)
治験薬と関連のある TEAE	850 (17.8)	1069 (22.4)	1919 (20.1)	574 (12.0)
治験薬と関連のある非出血関連 TEAE	230 (4.8)	262 (5.5)	492 (5.2)	212 (4.4)
治験薬と関連のある出血関連 TEAE**	684 (14.3)	910 (19.1)	1594 (16.7)	396 (8.3)
重篤な TEAE	948 (19.9)	1007 (21.1)	1955 (20.5)	937 (19.6)
重篤な非出血関連 TEAE	876 (18.4)	904 (19.0)	1780 (18.7)	900 (18.9)
重篤な出血関連 TEAE**	115 (2.4)	171 (3.6)	286 (3.0)	56 (1.2)
治験薬と関連のある重篤な TEAE	123 (2.6)	172 (3.6)	295 (3.1)	70 (1.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	436 (9.1)	553 (11.6)	989 (10.4)	386 (8.1)
治験薬の投与中止に至った出血関連有害事象**	179 (3.8)	255 (5.3)	434 (4.5)	91 (1.9)
死亡に至った TEAE*	89 (1.9)	128 (2.7)	217 (2.3)	143 (3.0)
治験薬投与開始日以降の有害事象	2691 (56.4)	2793 (58.6)	5484 (57.5)	2606 (54.6)
死亡に至った非出血関連 TEAE*	86 (1.8)	119 (2.5)	205 (2.1)	138 (2.9)
治験薬の投与中止に至った非出血関連 TEAE	257 (5.4)	296 (6.2)	553 (5.8)	287 (6.0)

bid：1 日 2 回投与、ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）

MedDRA version 14.0

発現割合は件数ではなく、例数を用い、各投与群の被験者数を分母として算出。1 つのカテゴリーで、同一被験者で 2 件以上の有害事象が発現した場合、1 例としてカウントした。同一被験者が異なるカテゴリーで算入されることがある。

TEAE は治験薬投与開始から最終投与後 2 日目までに発現した有害事象と定義。

「治験薬と関連のある有害事象」は、症例報告書で治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象

* 有害事象報告書で転帰として報告された死亡

** MedDRA の標準検索式に含まれる基本語を用いた有害事象データベースの検索により同定された出血関連有害事象

Source: R-8673/Table 33

2.7.6.3.2.3.3 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

安全性解析対象集団において、いずれかの群で少なくとも 1%以上の被験者でみられた、治験薬投与下（治験薬の初回投与から最終投与後 2 日目まで）で発現した有害事象（TEAE）を器官別大分類及び基本語別に表 2.7.6.3-19 に示す。

TEAE は、用量群併合リバーロキサバン群 5,667 例（55.4%）、プラセボ群 2,694 例（52.6%）にみられた。リバーロキサバン群及びプラセボ群で最も多く報告された TEAE の器官別大分類は「心臓障害」及び「胃腸障害」であった。「胃腸障害」の TEAE の大部分は出血関連の事象であった。「心臓障害」の発現割合は、用量群併合リバーロキサバン群 18.0%、プラセボ群 19.0%であり、「胃腸障害」の発現割合は、用量群併合リバーロキサバン群 12.0%、プラセボ群 9.3%であった。狭心症は最も多く報告された心臓関連事象であり、発現割合は用量群併合リバーロキサバン群 5.9%、プラセボ群 6.6%であった。歯肉出血は最も多く報告された胃腸関連事象であり、発現割合は用量群併合リバーロキサバン群 2.9%、プラセボ群 1.2%であった。歯肉出血の発現割合は、2.5mg bid 群よりも 5mg bid 群のほうが高かった。概して、患者層 2 及び患者層 1 の結果は、出血事象を除いて患者層併合の結果に類似していた。

なお、日本人被験者における、いずれかの群で少なくとも 1%以上の被験者でみられた TEAE 及びすべての TEAE は 13194_J_analysis/Output DAE01-J を参照。

また、試験 11898 と試験 13194 の併合解析データベースを用いて集計した試験 13194 の TEAE は 13194_J_analysis/Output DAE01_PH3 を参照。

表 2.7.6.3-19 TEAE（いずれかの群で発現割合 1%以上）（安全性解析対象集団）

患者層併合

器官別大分類 基本語	リバーロキサバン 2.5mg bid (N=5115) n (%)	 5mg bid (N=5110) n (%)	 用量群併合 (N=10225) n (%)	プラセボ (N=5125) n (%)
TEAE 発現被験者数	2769 (54.1)	2898 (56.7)	5667 (55.4)	2694 (52.6)
心臓障害	**905 (17.7)**	**934 (18.3)**	**1839 (18.0)**	**973 (19.0)**
狭心症	295 (5.8)	307 (6.0)	602 (5.9)	340 (6.6)
不安定狭心症	246 (4.8)	269 (5.3)	515 (5.0)	248 (4.8)
急性心筋梗塞	94 (1.8)	91 (1.8)	185 (1.8)	114 (2.2)
心筋梗塞	66 (1.3)	59 (1.2)	125 (1.2)	68 (1.3)
心不全	75 (1.5)	47 (0.9)	122 (1.2)	56 (1.1)
心房細動	60 (1.2)	56 (1.1)	116 (1.1)	68 (1.3)
胃腸障害	543 (10.6)	685 (13.4)	1228 (12.0)	478 (9.3)
歯肉出血	104 (2.0)	192 (3.8)	296 (2.9)	63 (1.2)
直腸出血	63 (1.2)	59 (1.2)	122 (1.2)	41 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	496 (9.7)	582 (11.4)	1078 (10.5)	387 (7.6)
鼻出血	268 (5.2)	350 (6.8)	618 (6.0)	141 (2.8)
咳嗽	63 (1.2)	58 (1.1)	121 (1.2)	74 (1.4)
呼吸困難	56 (1.1)	65 (1.3)	121 (1.2)	79 (1.5)
外科および内科処置	497 (9.7)	448 (8.8)	945 (9.2)	450 (8.8)
経皮的冠インターベンション	249 (4.9)	247 (4.8)	496 (4.9)	240 (4.7)
冠動脈バイパス	82 (1.6)	76 (1.5)	158 (1.5)	77 (1.5)
冠動脈再建	61 (1.2)	47 (0.9)	108 (1.1)	46 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	374 (7.3)	410 (8.0)	784 (7.7)	389 (7.6)
胸痛	113 (2.2)	99 (1.9)	212 (2.1)	90 (1.8)
非心臓性胸痛	86 (1.7)	98 (1.9)	184 (1.8)	99 (1.9)
傷害、中毒および処置合併症	290 (5.7)	356 (7.0)	646 (6.3)	225 (4.4)
挫傷	75 (1.5)	92 (1.8)	167 (1.6)	53 (1.0)
血管障害	297 (5.8)	318 (6.2)	615 (6.0)	291 (5.7)
血腫	103 (2.0)	125 (2.4)	228 (2.2)	79 (1.5)
高血圧	86 (1.7)	59 (1.2)	145 (1.4)	75 (1.5)
感染症および寄生虫症	291 (5.7)	323 (6.3)	614 (6.0)	360 (7.0)
鼻咽頭炎	45 (0.9)	33 (0.6)	78 (0.8)	52 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	262 (5.1)	275 (5.4)	537 (5.3)	228 (4.4)
斑状出血	82 (1.6)	89 (1.7)	171 (1.7)	53 (1.0)

患者層併合

	リバーロキサバン			
	2.5mg bid	5mg bid	用量群併合	プラセボ
器官別大分類	(N=5115)	(N=5110)	(N=10225)	(N=5125)
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
臨床検査	**262 (5.1)**	**274 (5.4)**	**536 (5.2)**	**251 (4.9)**
冠血管造影	59 (1.2)	72 (1.4)	131 (1.3)	73 (1.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	44 (0.9)	41 (0.8)	85 (0.8)	49 (1.0)
神経系障害	**232 (4.5)**	**282 (5.5)**	**514 (5.0)**	**239 (4.7)**
浮動性めまい	61 (1.2)	52 (1.0)	113 (1.1)	50 (1.0)
腎および尿路障害	**139 (2.7)**	**169 (3.3)**	**308 (3.0)**	**97 (1.9)**
血尿	69 (1.3)	121 (2.4)	190 (1.9)	31 (0.6)

患者層1（ASA単独）

器官別大分類 基本語	リバーロキサバン 2.5mg bid (N=343) n (%)	 5mg bid (N=342) n (%)	 用量群併合 (N=685) n (%)	 プラセボ (N=352) n (%)
TEAE発現被験者数	152 (44.3)	157 (45.9)	309 (45.1)	164 (46.6)
心臓障害	**75 (21.9)**	**61 (17.8)**	**136 (19.9)**	**78 (22.2)**
狭心症	19 (5.5)	20 (5.8)	39 (5.7)	18 (5.1)
不安定狭心症	23 (6.7)	16 (4.7)	39 (5.7)	24 (6.8)
急性心筋梗塞	11 (3.2)	7 (2.0)	18 (2.6)	10 (2.8)
心不全	10 (2.9)	6 (1.8)	16 (2.3)	5 (1.4)
心房細動	5 (1.5)	5 (1.5)	10 (1.5)	9 (2.6)
心筋梗塞	3 (0.9)	3 (0.9)	6 (0.9)	8 (2.3)
慢性心不全	1 (0.3)	4 (1.2)	5 (0.7)	4 (1.1)
うっ血性心不全	0	2 (0.6)	2 (0.3)	5 (1.4)
胃腸障害	**19 (5.5)**	**27 (7.9)**	**46 (6.7)**	**22 (6.3)**
下痢	1 (0.3)	5 (1.5)	6 (0.9)	2 (0.6)
歯肉出血	0	4 (1.2)	4 (0.6)	3 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**17 (5.0)**	**25 (7.3)**	**42 (6.1)**	**15 (4.3)**
鼻出血	4 (1.2)	9 (2.6)	13 (1.9)	3 (0.9)
呼吸困難	2 (0.6)	6 (1.8)	8 (1.2)	1 (0.3)
咳嗽	3 (0.9)	1 (0.3)	4 (0.6)	5 (1.4)
感染症および寄生虫症	**20 (5.8)**	**21 (6.1)**	**41 (6.0)**	**28 (8.0)**
気管支炎	4 (1.2)	5 (1.5)	9 (1.3)	2 (0.6)
肺炎	6 (1.7)	3 (0.9)	9 (1.3)	6 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**21 (6.1)**	**17 (5.0)**	**38 (5.5)**	**15 (4.3)**
非心臓性胸痛	4 (1.2)	5 (1.5)	9 (1.3)	7 (2.0)
胸痛	6 (1.7)	2 (0.6)	8 (1.2)	1 (0.3)
外科および内科処置	**13 (3.8)**	**21 (6.1)**	**34 (5.0)**	**23 (6.5)**
冠動脈バイパス	5 (1.5)	10 (2.9)	15 (2.2)	10 (2.8)
経皮的冠インターベンション	3 (0.9)	7 (2.0)	10 (1.5)	10 (2.8)
神経系障害	**13 (3.8)**	**19 (5.6)**	**32 (4.7)**	**18 (5.1)**
浮動性めまい	3 (0.9)	4 (1.2)	7 (1.0)	2 (0.6)
頭痛	2 (0.6)	4 (1.2)	6 (0.9)	5 (1.4)
虚血性脳卒中	0	3 (0.9)	3 (0.4)	4 (1.1)
臨床検査	**16 (4.7)**	**15 (4.4)**	**31 (4.5)**	**17 (4.8)**
冠血管造影	3 (0.9)	7 (2.0)	10 (1.5)	5 (1.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.2)	2 (0.6)	6 (0.9)	2 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	**10 (2.9)**	**13 (3.8)**	**23 (3.4)**	**10 (2.8)**
処置後出血	3 (0.9)	5 (1.5)	8 (1.2)	5 (1.4)

患者層1（ASA単独）

器官別大分類 基本語	リバーロキサバン 2.5mg bid (N=343) n (%)	 5mg bid (N=342) n (%)	 用量群併合 (N=685) n (%)	 プラセボ (N=352) n (%)
血管障害	**14 (4.1)**	**8 (2.3)**	**22 (3.2)**	**15 (4.3)**
高血圧	6 (1.7)	3 (0.9)	9 (1.3)	8 (2.3)
皮膚および皮下組織障害	**8 (2.3)**	**9 (2.6)**	**17 (2.5)**	**7 (2.0)**
斑状出血	3 (0.9)	3 (0.9)	6 (0.9)	4 (1.1)
代謝および栄養障害	**9 (2.6)**	**7 (2.0)**	**16 (2.3)**	**8 (2.3)**
糖尿病	6 (1.7)	3 (0.9)	9 (1.3)	5 (1.4)
腎および尿路障害	**7 (2.0)**	**7 (2.0)**	**14 (2.0)**	**5 (1.4)**
血尿	5 (1.5)	2 (0.6)	7 (1.0)	2 (0.6)
精神障害	**4 (1.2)**	**7 (2.0)**	**11 (1.6)**	**6 (1.7)**
不眠症	1 (0.3)	4 (1.2)	5 (0.7)	1 (0.3)

患者層 2（ASA＋チエノピリジン）

器官別大分類 基本語	リバーロキサバン 2.5mg bid (N=4772) n (%)	 5mg bid (N=4768) n (%)	 用量群併合 (N=9540) n (%)	プラセボ (N=4773) n (%)
TEAE 発現被験者数	2617 (54.8)	2741 (57.5)	5358 (56.2)	2530 (53.0)
心臓障害	**830 (17.4)**	**873 (18.3)**	**1703 (17.9)**	**895 (18.8)**
狭心症	276 (5.8)	287 (6.0)	563 (5.9)	322 (6.7)
不安定狭心症	223 (4.7)	253 (5.3)	476 (5.0)	224 (4.7)
急性心筋梗塞	83 (1.7)	84 (1.8)	167 (1.8)	104 (2.2)
心筋梗塞	63 (1.3)	56 (1.2)	119 (1.2)	60 (1.3)
心房細動	55 (1.2)	51 (1.1)	106 (1.1)	59 (1.2)
心不全	65 (1.4)	41 (0.9)	106 (1.1)	51 (1.1)
胃腸障害	**524 (11.0)**	**658 (13.8)**	**1182 (12.4)**	**456 (9.6)**
歯肉出血	104 (2.2)	188 (3.9)	292 (3.1)	60 (1.3)
直腸出血	60 (1.3)	58 (1.2)	118 (1.2)	39 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**479 (10.0)**	**557 (11.7)**	**1036 (10.9)**	**372 (7.8)**
鼻出血	264 (5.5)	341 (7.2)	605 (6.3)	138 (2.9)
咳嗽	60 (1.3)	57 (1.2)	117 (1.2)	69 (1.4)
呼吸困難	54 (1.1)	59 (1.2)	113 (1.2)	78 (1.6)
喀血	25 (0.5)	46 (1.0)	71 (0.7)	16 (0.3)
外科および内科処置	**484 (10.1)**	**427 (9.0)**	**911 (9.5)**	**427 (8.9)**
経皮的冠インターベンション	246 (5.2)	240 (5.0)	486 (5.1)	230 (4.8)
冠動脈バイパス	77 (1.6)	66 (1.4)	143 (1.5)	67 (1.4)
冠動脈再建	60 (1.3)	47 (1.0)	107 (1.1)	45 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	**353 (7.4)**	**393 (8.2)**	**746 (7.8)**	**374 (7.8)**
胸痛	107 (2.2)	97 (2.0)	204 (2.1)	89 (1.9)
非心臓性胸痛	82 (1.7)	93 (2.0)	175 (1.8)	92 (1.9)
傷害、中毒および処置合併症	**280 (5.9)**	**343 (7.2)**	**623 (6.5)**	**215 (4.5)**
挫傷	74 (1.6)	90 (1.9)	164 (1.7)	53 (1.1)
血管障害	**283 (5.9)**	**310 (6.5)**	**593 (6.2)**	**276 (5.8)**
血腫	101 (2.1)	123 (2.6)	224 (2.3)	76 (1.6)
高血圧	80 (1.7)	56 (1.2)	136 (1.4)	67 (1.4)
感染症および寄生虫症	**271 (5.7)**	**302 (6.3)**	**573 (6.0)**	**332 (7.0)**
鼻咽頭炎	42 (0.9)	33 (0.7)	75 (0.8)	51 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	**254 (5.3)**	**266 (5.6)**	**520 (5.5)**	**221 (4.6)**
斑状出血	79 (1.7)	86 (1.8)	165 (1.7)	49 (1.0)
臨床検査	**246 (5.2)**	**259 (5.4)**	**505 (5.3)**	**234 (4.9)**
冠血管造影	56 (1.2)	65 (1.4)	121 (1.3)	68 (1.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	40 (0.8)	39 (0.8)	79 (0.8)	47 (1.0)

患者層 2（ASA＋チエノピリジン）

器官別大分類 基本語	リバーロキサバン 2.5mg bid (N=4772) n (%)	 5mg bid (N=4768) n (%)	 用量群併合 (N=9540) n (%)	プラセボ (N=4773) n (%)
神経系障害	**219 (4.6)**	**263 (5.5)**	**482 (5.1)**	**221 (4.6)**
浮動性めまい	58 (1.2)	48 (1.0)	106 (1.1)	48 (1.0)
腎および尿路障害	**132 (2.8)**	**162 (3.4)**	**294 (3.1)**	**92 (1.9)**
血尿	64 (1.3)	119 (2.5)	183 (1.9)	29 (0.6)

bid：1 日 2 回投与、ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）
MedDRA version 14.0
発現割合は件数ではなく、例数を用い、各投与群の被験者数を分母として算出。1 つのカテゴリーで、同一被験者で 2 件以上の有害事象が発現した場合、1 例としてカウントした。同一被験者が異なるカテゴリーで算入されることがある。
TEAE は治験薬投与開始から最終投与後 2 日目までに発現した有害事象と定義。
有害事象は用量群併合リバーロキサバン群の発現割合の高い順に並べた。
Source: R-8673/Table 34

治験薬と関連のある TEAE

安全性解析対象集団において、治験薬と関連のある TEAE を R-8673 の Attachment DAE03 に示す。治験薬との因果関係は治験責任（分担）医師により、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連ないらしい」及び「関連なし」の 5 段階で判定され、このうち、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された TEAE を治験薬と関連のある TEAE と定義した。

治験薬と関連のある非出血関連 TEAE の発現割合は、2.5mg bid 群、5mg bid 群及びプラセボ群でいずれも同様であった〔それぞれ、237 例（4.6%）、272 例（5.3%）及び 219 例（4.3%）〕。治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判定された TEAE は、用量群併合リバーロキサバン群 1,978 例（19.3%）及びプラセボ群 596 例（11.6%）であった。リバーロキサバンの各投与群及びプラセボ群で最も多く発現した治験薬と関連のある TEAE の器官別大分類は、「胃腸障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。治験薬と関連のある「胃腸障害」の発現割合は、用量群併合リバーロキサバン群 6.1%及びプラセボ群 3.1%、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」では、それぞれ 5.3%及び 2.2%であった。歯肉出血は最も多く発現した胃腸関連事象であり、発現割合は用量群併合リバーロキサバン群 2.2%及びプラセボ群 0.8%であった。歯肉出血の発現割合は、2.5mg bid 群よりも 5mg bid 群のほうが高かった。鼻出血は最も多く発現した治験薬と関連のある「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の事象であり、発現割合は、用量群併合リバーロキサバン群 4.8%及びプラセボ群 2.0%であった。治験薬と関連のある鼻出血の発現割合は、2.5mg bid 群よりも 5mg bid 群のほうが高かった。

重症度別 TEAE

安全性解析対象集団において、TEAE を重症度別に R-8673 の Attachment DAE05 に示す。

すべての投与群において大部分の TEAE は、重症度が軽度から中等度であった。胃腸関連出血事象（上部消化管出血を含む）の大部分（約 85%）は中等度又は高度であり、両重症度にほぼ均等に分布していた。胃腸出血は治験薬の投与中止及び入院又は入院の延長につながる、最も高頻度にみられた副作用であった。

部分集団ごとの TEAE

性別、年齢層、地域及び腎機能の各部分集団における、TEAE の発現割合の各投与群間の差について検討した。全体として、TEAE の発現割合に関しては、いずれの部分集団でも投与群間で顕著な差は認められなかった。安全性解析対象集団において、TEAE を性別、年齢層別、地域別及び腎機能別に、R-8673 の Attachment DAE10A、DAE11A、DAE12A 及び DAE13A に示す。また、いずれかの群で少なくとも 1%以上の被験者に発現した TEAE を性別、年齢層別、地域別及び腎機能別に、R-8673 の Attachment DAE10B、DAE11B、DAE12B 及び DAE13B に示す。

2.7.6.3.2.3.4 死亡

無作為割付け後に発現したすべての死亡について CEC 判定を行った。安全性解析対象集団のすべての死亡について、主な原因別に表 2.7.6.3-20 に示す。患者層併合では、2.5mg bid 群 145 例（2.8%）、5mg bid 群 194 例（3.8%）、プラセボ群 193 例（3.8%）の被験者が死亡した。

死亡は有効性主要評価項目の構成要素であることは留意しておくべきであり、mITT 解析における全死亡については R-8673 の Section 5.5.1.2 に示す。mITT 解析の対象に比べて安全性解析対象集団では、全死亡は 2.5mg bid 群、5mg bid 群及びプラセボ群でそれぞれ 42 例、52 例及び 40 例多かった。

本試験の対象が ACS 発症後間もない被験者であることから予想されるとおり、心血管死が非心血管死より多く発現した。最も多くみられた心血管死の原因は、突然死又は目撃者のいない死亡、心筋梗塞及び心不全/心原性ショックであった。最も多くみられた非心血管死の原因は、悪性腫瘍及び感染症であった。

全体として、2.5mg bid 群の全死亡及び心血管死はプラセボ群よりも少なく、患者層併合及び患者層 2 で類似した結果であった。患者層併合において、2.5mg bid 群で心血管死が少なかった要因は、心不全/心原性ショック及び突然死又は目撃者のいない死亡がプラセボ群より少なかったことによると思われた。一方、5mg bid 群では突然死又は目撃者のいない死亡がプラセボ群よりも数値上少なかったが、心不全/心原性ショックは両投与群で違いがなく、心筋梗塞及び非頭蓋内出血はプラセボ群よりも数値上多かった。

患者層 1 では、心血管死の数は少なく、結論を導きだすことは困難ではあるが、リバーロキサバン群での心血管死の発現割合はプラセボ群に比べて数値上高かった。

非心血管性の原因による死亡率は 3 投与群で同様であった。

なお、日本人被験者における死亡例の要約は 13194_J_analysis/Output DAE16A-J を参照。

表 2.7.6.3-20 死亡例の要約（CEC 判定）（安全性解析対象集団）

患者層併合	リバーロキサバン			
	2.5mg bid (N=5115) n (%)	5mg bid (N=5110) n (%)	用量群併合 (N=10225) n (%)	プラセボ (N=5125) n (%)
全死亡	145 (2.8)	194 (3.8)	339 (3.3)	193 (3.8)
心血管死	118 (2.3)	161 (3.2)	279 (2.7)	164 (3.2)
非出血性脳卒中	2 (<0.1)	5 (0.1)	7 (0.1)	4 (0.1)
頭蓋内出血	7 (0.1)	7 (0.1)	14 (0.1)	6 (0.1)
アテローム性血管疾患（冠動脈を除く）	1 (<0.1)	3 (0.1)	4 (<0.1)	1 (<0.1)
うっ血性心不全／心原性ショック	12 (0.2)	27 (0.5)	39 (0.4)	19 (0.4)
血行再建術（CABG 又は PCI）に直接関連	3 (0.1)	2 (<0.1)	5 (<0.1)	5 (0.1)
心不整脈	1 (<0.1)	4 (0.1)	5 (<0.1)	6 (0.1)
肺塞栓症	0	0	0	3 (0.1)
突然死又は目撃者のいない死亡	69 (1.3)	74 (1.4)	143 (1.4)	96 (1.9)
非頭蓋内出血	1 (<0.1)	5 (0.1)	6 (0.1)	1 (<0.1)
心筋梗塞	22 (0.4)	34 (0.7)	56 (0.5)	23 (0.4)
その他の心血管死	0	0	0	0
非心血管死	22 (0.4)	29 (0.6)	51 (0.5)	24 (0.5)
事故／外傷	2 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (<0.1)	4 (0.1)
呼吸不全	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
感染	2 (<0.1)	10 (0.2)	12 (0.1)	2 (<0.1)
悪性腫瘍	17 (0.3)	13 (0.3)	30 (0.3)	14 (0.3)
自殺	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肝不全	0	0	0	0
腎不全	0	0	0	1 (<0.1)
その他の非心血管死	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0
不明	5 (0.1)	4 (0.1)	9 (0.1)	5 (0.1)

患者層 1（ASA 単独）	リバーロキサバン			
	2.5mg bid (N=343) n（%）	5mg bid (N=342) n（%）	用量群併合 (N=685) n（%）	プラセボ (N=352) n（%）
全死亡	19（5.5）	16（4.7）	35（5.1）	12（3.4）
心血管死	16（4.7）	14（4.1）	30（4.4）	11（3.1）
非出血性脳卒中	1（0.3）	0	1（0.1）	1（0.3）
頭蓋内出血	1（0.3）	0	1（0.1）	0
アテローム性血管疾患（冠動脈を除く）	0	0	0	0
うっ血性心不全／心原性ショック	1（0.3）	3（0.9）	4（0.6）	2（0.6）
血行再建術（CABG 又は PCI）に直接関連	0	0	0	1（0.3）
心不整脈	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	1（0.3）
突然死又は目撃者のいない死亡	11（3.2）	7（2.0）	18（2.6）	5（1.4）
非頭蓋内出血	0	0	0	0
心筋梗塞	2（0.6）	4（1.2）	6（0.9）	1（0.3）
その他の心血管死	0	0	0	0
非心血管死	2（0.6）	1（0.3）	3（0.4）	1（0.3）
事故／外傷	0	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	0
感染	0	0	0	0
悪性腫瘍	2（0.6）	1（0.3）	3（0.4）	1（0.3）
自殺	0	0	0	0
肝不全	0	0	0	0
腎不全	0	0	0	0
その他の非心血管死	0	0	0	0
不明	1（0.3）	1（0.3）	2（0.3）	0

患者層 2（ASA＋チエノピリジン）	リバーロキサバン			
	2.5mg bid (N=4772) n（%）	5mg bid (N=4768) n（%）	用量群併合 (N=9540) n（%）	プラセボ (N=4773) n（%）
全死亡	126（2.6）	178（3.7）	304（3.2）	181（3.8）
心血管死	102（2.1）	147（3.1）	249（2.6）	153（3.2）
非出血性脳卒中	1（＜0.1）	5（0.1）	6（0.1）	3（0.1）
頭蓋内出血	6（0.1）	7（0.1）	13（0.1）	6（0.1）
アテローム性血管疾患（冠動脈を除く）	1（＜0.1）	3（0.1）	4（＜0.1）	1（＜0.1）
うっ血性心不全／心原性ショック	11（0.2）	24（0.5）	35（0.4）	17（0.4）
血行再建術（CABG 又は PCI）に直接関連	3（0.1）	2（＜0.1）	5（0.1）	4（0.1）
心不整脈	1（＜0.1）	4（0.1）	5（0.1）	6（0.1）
肺塞栓症	0	0	0	2（＜0.1）
突然死又は目撃者のいない死亡	58（1.2）	67（1.4）	125（1.3）	91（1.9）
非頭蓋内出血	1（＜0.1）	5（0.1）	6（0.1）	1（＜0.1）
心筋梗塞	20（0.4）	30（0.6）	50（0.5）	22（0.5）
その他の心血管死	0	0	0	0
非心血管死	20（0.4）	28（0.6）	48（0.5）	23（0.5）
事故／外傷	2（＜0.1）	2（＜0.1）	4（＜0.1）	4（0.1）
呼吸不全	1（＜0.1）	2（＜0.1）	3（＜0.1）	2（＜0.1）
感染	2（＜0.1）	10（0.2）	12（0.1）	2（＜0.1）
悪性腫瘍	15（0.3）	12（0.3）	27（0.3）	13（0.3）
自殺	0	1（＜0.1）	1（＜0.1）	1（＜0.1）
肝不全	0	0	0	0
腎不全	0	0	0	1（＜0.1）
その他の非心血管死	0	1（＜0.1）	1（＜0.1）	0
不明	4（0.1）	3（0.1）	7（0.1）	5（0.1）

bid：1 日 2 回投与、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、ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）
発現割合は各投与群の被験者数を分母として算出。
治験薬初回投与時又はそれ以降に発現した死亡を示す。
Source: R-8673/Table 37

2.7.6.3.2.3.5 重篤な有害事象

安全性解析対象集団において、いずれかの群で少なくとも 1%以上の被験者に発現した重篤な TEAE を、器官別大分類及び基本語別に表 2.7.6.3-21 に示す。

患者層併合では、重篤な TEAE は、用量群併合リバーロキサバン群 2,116 例（20.7%）、プラセボ群 1,018 例（19.9%）に認められ、発現割合は両投与群で同様であった。概して、患者層 2 と患者層併合の結果は類似していた。

なお、日本人被験者における、いずれかの群で少なくとも 1%以上の被験者に発現した重篤な TEAE は 13194_J_analysis/Output DAE14B-J を参照。

表 2.7.6.3-21 重篤な TEAE（いずれかの群で発現割合 1%以上）（安全性解析対象集団）

	リバーロキサバン			
器官別大分類	2.5mg bid	5mg bid	用量群併合	プラセボ
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
患者層併合	5115	5110	10225	5125
重篤な TEAE 発現被験者数	1033 (20.2)	1083 (21.2)	2116 (20.7)	1018 (19.9)
心臓障害	**402 (7.9)**	**426 (8.3)**	**828 (8.1)**	**437 (8.5)**
不安定狭心症	105 (2.1)	123 (2.4)	228 (2.2)	100 (2.0)
狭心症	93 (1.8)	106 (2.1)	199 (1.9)	118 (2.3)
心不全	56 (1.1)	27 (0.5)	83 (0.8)	41 (0.8)
患者層 1（ASA 単独）	343	342	685	352
重篤な TEAE 発現被験者数	85 (24.8)	76 (22.2)	161 (23.5)	81 (23.0)
心臓障害	**37 (10.8)**	**37 (10.8)**	**74 (10.8)**	**42 (11.9)**
不安定狭心症	11 (3.2)	8 (2.3)	19 (2.8)	9 (2.6)
狭心症	7 (2.0)	7 (2.0)	14 (2.0)	8 (2.3)
心不全	8 (2.3)	4 (1.2)	12 (1.8)	5 (1.4)
慢性心不全	1 (0.3)	4 (1.2)	5 (0.7)	3 (0.9)
うっ血性心不全	0	2 (0.6)	2 (0.3)	5 (1.4)
感染症および寄生虫症	**11 (3.2)**	**7 (2.0)**	**18 (2.6)**	**14 (4.0)**
肺炎	6 (1.7)	3 (0.9)	9 (1.3)	6 (1.7)
神経系障害	**6 (1.7)**	**8 (2.3)**	**14 (2.0)**	**9 (2.6)**
虚血性脳卒中	0	2 (0.6)	2 (0.3)	4 (1.1)
患者層 2（ASA＋チエノピリジン）	4772	4768	9540	4773
重篤な TEAE 発現被験者数	948 (19.9)	1007 (21.1)	1955 (20.5)	937 (19.6)
心臓障害	**365 (7.6)**	**389 (8.2)**	**754 (7.9)**	**395 (8.3)**
不安定狭心症	94 (2.0)	115 (2.4)	209 (2.2)	91 (1.9)
狭心症	86 (1.8)	99 (2.1)	185 (1.9)	110 (2.3)
心不全	48 (1.0)	23 (0.5)	71 (0.7)	36 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**122 (2.6)**	**140 (2.9)**	**262 (2.7)**	**138 (2.9)**
非心臓性胸痛	36 (0.8)	47 (1.0)	83 (0.9)	38 (0.8)

bid：1 日 2 回投与、ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）
MedDRA version 14.0
発現割合は件数ではなく、例数を用い、各投与群の被験者数を分母として算出。1 つのカテゴリーで、同一被験者で 2 件以上の有害事象が発現した場合、1 例としてカウントした。同一被験者が異なるカテゴリーで算入されることがある。
TEAE は治験薬投与開始から最終投与後 2 日目までに発現した有害事象と定義。
有害事象は用量群併合リバーロキサバン群の発現割合の高い順に並べた。
Source: R-8673/Table 38

2.7.6.3.2.3.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.3.2.3.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

安全性解析対象集団において、いずれかの群で少なくとも 0.25%以上の被験者に発現した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表 2.7.6.3-22 に示す。

患者層併合では、治験薬の投与中止に至った TEAE は、用量群併合リバーロキサバン群 991 例（9.7%）及びプラセボ群 389 例（7.6%）に認められた。最も多く発現した治験薬の投与中止に至った TEAE の器官別大分類は、「胃腸障害」及び「心臓障害」であり、5mg bid 群では「胃腸障害」がより多く発現した。治験薬の投与中止に至った TEAE の大部分は出血関連の事象であった。患者層 2 の結果は患者層併合の結果と同様であった。

患者層 1 では、最も多く発現した治験薬の投与中止に至った TEAE の器官別大分類は、「心臓障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。

なお、日本人被験者における、いずれかの群で少なくとも 0.25%以上の被験者に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は 13194_J_analysis/Output DAE09B-J を参照。

表 2.7.6.3-22 治験薬の投与中止に至った TEAE（いずれかの群で発現割合 0.25%以上）（安全性解析対象集団）

患者層併合

	リバーロキサバン			
	2.5mg bid	5mg bid	用量群併合	プラセボ
器官別大分類	(N=5115)	(N=5110)	(N=10225)	(N=5125)
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
治験薬の投与中止に至った TEAE 発現被験者数	443 (8.7)	548 (10.7)	991 (9.7)	389 (7.6)
胃腸障害	**89 (1.7)**	**140 (2.7)**	**229 (2.2)**	**78 (1.5)**
歯肉出血	13 (0.3)	33 (0.6)	46 (0.4)	6 (0.1)
胃腸出血	10 (0.2)	23 (0.5)	33 (0.3)	6 (0.1)
直腸出血	11 (0.2)	12 (0.2)	23 (0.2)	13 (0.3)
心臓障害	**55 (1.1)**	**87 (1.7)**	**142 (1.4)**	**80 (1.6)**
心房細動	21 (0.4)	20 (0.4)	41 (0.4)	21 (0.4)
心筋梗塞	2 (＜0.1)	15 (0.3)	17 (0.2)	5 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**51 (1.0)**	**58 (1.1)**	**109 (1.1)**	**25 (0.5)**
鼻出血	33 (0.6)	43 (0.8)	76 (0.7)	11 (0.2)
臨床検査	**41 (0.8)**	**28 (0.5)**	**69 (0.7)**	**24 (0.5)**
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	16 (0.3)	11 (0.2)	27 (0.3)	9 (0.2)
腎および尿路障害	**21 (0.4)**	**42 (0.8)**	**63 (0.6)**	**9 (0.2)**
血尿	19 (0.4)	36 (0.7)	55 (0.5)	4 (0.1)
血管障害	**22 (0.4)**	**25 (0.5)**	**47 (0.5)**	**20 (0.4)**
血腫	10 (0.2)	14 (0.3)	24 (0.2)	9 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**19 (0.4)**	**23 (0.5)**	**42 (0.4)**	**33 (0.6)**
突然死	8 (0.2)	8 (0.2)	16 (0.2)	13 (0.3)

患者層 1（ASA 単独）

器官別大分類 基本語	リバーロキサバン 2.5mg bid (N=343) n (%)	 5mg bid (N=342) n (%)	 用量群併合 (N=685) n (%)	プラセボ (N=352) n (%)
治験薬の投与中止に至った TEAE 発現被験者数	26 (7.6)	29 (8.5)	55 (8.0)	25 (7.1)
心臓障害	**10 (2.9)**	**7 (2.0)**	**17 (2.5)**	**8 (2.3)**
心房細動	4 (1.2)	3 (0.9)	7 (1.0)	3 (0.9)
急性心筋梗塞	2 (0.6)	0	2 (0.3)	2 (0.6)
心不全	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0
急性心不全	2 (0.6)	0	2 (0.3)	0
心房粗動	0	1 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.6)
心原性ショック	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
冠動脈疾患	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0
心筋梗塞	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0
心筋虚血	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
動悸	0	0	0	1 (0.3)
心嚢液貯留	0	0	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4 (1.2)**	**3 (0.9)**	**7 (1.0)**	**2 (0.6)**
肺塞栓症	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)	1 (0.3)
鼻出血	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0
喀血	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0
間質性肺疾患	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
胸水	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
呼吸困難	0	0	0	1 (0.3)
神経系障害	**1 (0.3)**	**5 (1.5)**	**6 (0.9)**	**4 (1.1)**
頭蓋内出血	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0
脳出血	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0
頭痛	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0
虚血性脳梗塞	0	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.3)
虚血性脳卒中	0	1 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.6)
浮動性めまい	0	0	0	1 (0.3)
胃腸障害	**2 (0.6)**	**3 (0.9)**	**5 (0.7)**	**2 (0.6)**
十二指腸炎	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
胃腸出血	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0
消化性潰瘍	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
出血性消化性潰瘍	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
偽憩室疾患	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0
小腸出血	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0
悪心	0	0	0	1 (0.3)
嘔吐	0	0	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (0.3)**	**4 (1.2)**	**5 (0.7)**	**2 (0.6)**
死亡	0	2 (0.6)	2 (0.3)	0
突然死	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.3)
心突然死	0	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.3)

患者層1（ASA単独）

器官別大分類 基本語	リバーロキサバン 2.5mg bid (N=343) n (%)	 5mg bid (N=342) n (%)	 用量群併合 (N=685) n (%)	 プラセボ (N=352) n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**3 (0.9)**	**1 (0.3)**	**4 (0.6)**	**0**
乳癌	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
転移性肺癌	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0
中皮腫	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
膵癌	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
腎および尿路障害	**2 (0.6)**	**2 (0.6)**	**4 (0.6)**	**0**
血尿	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)	0
腎仙痛	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0
臨床検査	**1 (0.3)**	**2 (0.6)**	**3 (0.4)**	**3 (0.9)**
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (0.6)
尿中血陽性	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0
体重増加	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	0	0	0	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	**2 (0.6)**	**0**	**2 (0.3)**	**0**
膝蓋骨骨折	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
処置後出血	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
生殖系および乳房障害	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**	**2 (0.3)**	**0**
乳房腫瘤	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0
腟出血	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
血液およびリンパ系障害	**0**	**1 (0.3)**	**1 (0.1)**	**0**
貧血	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (0.3)**	**1 (0.1)**	**3 (0.9)**
全身性そう痒症	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0
斑状出血	0	0	0	2 (0.6)
点状出血	0	0	0	1 (0.3)
血管障害	**1 (0.3)**	**0**	**1 (0.1)**	**0**
深部静脈血栓症	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
眼障害	**0**	**0**	**0**	**2 (0.6)**
眼出血	0	0	0	1 (0.3)
網膜症	0	0	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	**0**	**0**	**0**	**1 (0.3)**
憩室炎	0	0	0	1 (0.3)

患者層 2（ASA＋チエノピリジン）

器官別大分類 基本語	リバーロキサバン 2.5mg bid (N=4772) n (%)	 5mg bid (N=4768) n (%)	 用量群併合 (N=9540) n (%)	 プラセボ (N=4773) n (%)
治験薬の投与中止に至った TEAE 発現被験者数	417 (8.7)	519 (10.9)	936 (9.8)	364 (7.6)
胃腸障害	**87 (1.8)**	**137 (2.9)**	**224 (2.3)**	**76 (1.6)**
歯肉出血	13 (0.3)	33 (0.7)	46 (0.5)	6 (0.1)
胃腸出血	10 (0.2)	22 (0.5)	32 (0.3)	6 (0.1)
直腸出血	11 (0.2)	12 (0.3)	23 (0.2)	13 (0.3)
メレナ	6 (0.1)	12 (0.3)	18 (0.2)	7 (0.1)
心臓障害	**45 (0.9)**	**80 (1.7)**	**125 (1.3)**	**72 (1.5)**
心房細動	17 (0.4)	17 (0.4)	34 (0.4)	18 (0.4)
急性心筋梗塞	5 (0.1)	12 (0.3)	17 (0.2)	9 (0.2)
心筋梗塞	2 (<0.1)	14 (0.3)	16 (0.2)	5 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**47 (1.0)**	**55 (1.2)**	**102 (1.1)**	**23 (0.5)**
鼻出血	33 (0.7)	42 (0.9)	75 (0.8)	11 (0.2)
臨床検査	**40 (0.8)**	**26 (0.5)**	**66 (0.7)**	**21 (0.4)**
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	15 (0.3)	11 (0.2)	26 (0.3)	7 (0.1)
腎および尿路障害	**19 (0.4)**	**40 (0.8)**	**59 (0.6)**	**9 (0.2)**
血尿	17 (0.4)	35 (0.7)	52 (0.5)	4 (0.1)
血管障害	**21 (0.4)**	**25 (0.5)**	**46 (0.5)**	**20 (0.4)**
血腫	10 (0.2)	14 (0.3)	24 (0.3)	9 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**18 (0.4)**	**19 (0.4)**	**37 (0.4)**	**31 (0.6)**
突然死	7 (0.1)	7 (0.1)	14 (0.1)	12 (0.3)

bid：1 日 2 回投与、ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）
MedDRA version 14.0
発現割合は件数ではなく、例数を用い、各投与群の被験者数を分母として算出。1 つのカテゴリーで、同一被験者で 2 件以上の有害事象が発現した場合、1 例としてカウントした。同一被験者が異なるカテゴリーで算入されることがある。
TEAE は治験薬投与開始から最終投与後 2 日目までに発現した有害事象と定義。
有害事象は用量群併合リバーロキサバン群の発現割合の高い順に並べた。
Source: R-8673/Table 39

2.7.6.3.2.3.6.2 注目すべき有害事象

出血事象

すべての出血事象は、重症度及び出血部位には関係なく、心血管系の臨床試験において広く用いられている 3 種の出血分類（TIMI 出血分類、ISTH 分類及び GUSTO 分類）を用いて、CEC により判定された。治験責任（分担）医師は、すべての出血事象を TIMI 出血分類で評価した。治験実施計画書において、TIMI 出血分類が出血の主要分類と定義された。本試験の安全性主要評価項目は TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」である。

安全性解析対象集団において、治験薬投与下で発現した出血事象の発現割合について、安全性主要評価項目〔TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」〕を含めて、患者層ごとに表 2.7.6.3-23 に示す。患者層併合では、治験薬投与下で発現した TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」の発現割合は全体として低かった。用量群併合リバーロキサバン群〔147 例（1.4%）〕及び個々の用量群〔2.5mg bid 群：65 例（1.3%）、5mg bid 群：82 例（1.6%）〕ともに、プラセボ群〔19 例（0.4%）〕に比べて、これらの事象の発現割合の増加が認められた。患者層 2 でも、TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」の発現割合は、用量群併合リバーロキサバン群 141 例（1.5%）、2.5mg bid 群 63 例（1.3%）、5mg bid 群 78 例（1.6%）及びプラセボ群 19 例（0.4%）であり、患者層併合と同様の傾向がみられた。患者層 1 でも、事象の発現割合は少ないが、同様の傾向がみられ、用量群併合リバーロキサバン群 6 例（0.9%）、2.5mg bid 群 2 例（0.6%）、5mg bid 群 4 例（1.2%）及びプラセボ群 0 例であった。

患者層併合、患者層 2 及び患者層 1 のいずれでも、リバーロキサバンの両投与群ともに、出血分類の多くでプラセボ群に比べて数値上高い発現割合を示した（表 2.7.6.3-23）。患者層併合で「臨床的に意味のある出血」の発現割合は、用量群併合リバーロキサバン群 13.0%、プラセボ群 6.4%であり、患者層 2 ではそれぞれ 13.5%及び 6.6%であった。患者層 1 における、「臨床的に意味のある出血」の発現割合は、用量群併合リバーロキサバン群 6.1%、プラセボ群 3.1%であった。

リバーロキサバンが投与された被験者では、プラセボを投与された被験者に比べて頭蓋内出血の発現割合が高かった。患者層併合では、頭蓋内出血の発現割合は 2.5mg bid 群で 14 例（0.3%）、5mg bid 群で 18 例（0.4%）及びプラセボ群 5 例（0.1%）であった。しかしながら、致死的頭蓋内出血の発現割合は、2.5mg bid 群〔5 例（0.1%）〕とプラセボ群〔4 例（0.1%）〕では均衡がとれていた。5mg bid 群〔8 例（0.2%）〕の致死的頭蓋内出血の発現割合は、他の投与群より数値上高かった（表 2.7.6.3-27）。患者層併合で、部位を問わない致死的出血事象の発現割合は 2.5mg bid 群で 6 例（0.1%）、5mg bid 群で 15 例（0.3%）及びプラセボ群 9 例（0.2%）であった。

致死的出血の大部分が患者層 2 でみられており、2.5mg bid 群で 5 例（0.1%）、5mg bid 群で 15 例（0.3%）及びプラセボ群 8 例（0.2%）であった。また、患者層 2 では、頭蓋内出血が 2.5mg bid 群で 13 例（0.3%）、5mg bid 群で 16 例（0.3%）及びプラセボ群 5 例（0.1%）に発現した。患者層 1 では、致死的出血の発現割合は 2.5mg bid 群で 1 例（0.3%）及びプラセボ群 1 例（0.3%）であり、頭蓋内出血の発現割合は 2.5mg bid 群で 1 例（0.3%）、5mg bid 群で 2 例（0.6%）及びプラセボ群 0 例であった。

患者層併合及び患者層 2 において、用量群併合リバーロキサバン群では、頭蓋内出血（それぞれ 32 例及び 29 例）及び出血性脳卒中（それぞれ 30 例及び 27 例）の発現割合は 0.3%であり、プラセボ群では 0.1%（患者層併合及び患者層 2 のいずれでも、頭蓋内出血 5 例、出血性脳卒中 4 例）であった。患者層 1 では、頭蓋内出血及び出血性脳卒中の発現割合は、用量群併合リバーロキサバン群では各 3 例（0.4%）、プラセボ群ではいずれも 0 例であった。

なお、日本人被験者における、治験薬投与下で発現した出血事象の発現割合は 13194_J_analysis/Output DBL21-J を参照。

表 2.7.6.3-23 治験薬投与下で発現した出血事象（CEC 判定）の発現割合（安全性解析対象集団）

患者層併合

	リバーロキサバン			
	2.5mg bid (N=5115) n (%)	5mg bid (N=5110) n (%)	用量群併合 (N=10225) n (%)	プラセボ (N=5125) n (%)
TIMI 出血分類の「大出血」	68 (1.3)	85 (1.7)	153 (1.5)	27 (0.5)
TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」* ***	65 (1.3)	82 (1.6)	147 (1.4)	19 (0.4)
TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」- 致死的	6 (0.1)	13 (0.3)	19 (0.2)	3 (0.1)
TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」- 非致死的**	59 (1.2)	69 (1.4)	128 (1.3)	16 (0.3)
CABG 関連の TIMI 出血分類の「大出血」	3 (0.1)	3 (0.1)	6 (0.1)	8 (0.2)
TIMI 出血分類の「小出血」	32 (0.6)	49 (1.0)	81 (0.8)	20 (0.4)
TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」又は「小出血」	97 (1.9)	129 (2.5)	226 (2.2)	38 (0.7)
TIMI 出血分類の「臨床的に注意が必要な出血」	492 (9.6)	637 (12.5)	1129 (11.0)	282 (5.5)
「臨床的に意味のある出血」***	586 (11.5)	748 (14.6)	1334 (13.0)	327 (6.4)
致死的出血	6 (0.1)	15 (0.3)	21 (0.2)	9 (0.2)
非致死的出血	580 (11.3)	733 (14.3)	1313 (12.8)	318 (6.2)
頭蓋内出血	14 (0.3)	18 (0.4)	32 (0.3)	5 (0.1)
実質内	13 (0.3)	13 (0.3)	26 (0.3)	4 (0.1)
脳室内	2 (＜0.1)	7 (0.1)	9 (0.1)	0
硬膜外	0	1 (＜0.1)	1 (＜0.1)	0
硬膜下	1 (＜0.1)	3 (0.1)	4 (＜0.1)	1 (＜0.1)
くも膜下	3 (0.1)	4 (0.1)	7 (0.1)	2 (＜0.1)
出血性脳卒中	13 (0.3)	17 (0.3)	30 (0.3)	4 (0.1)
実質内（くも膜下を含む）	13 (0.3)	15 (0.3)	28 (0.3)	4 (0.1)
硬膜下	0	2 (＜0.1)	2 (＜0.1)	0
硬膜外	0	0	0	0

患者層 1（ASA 単独）

	リバーロキサバン			
	2.5mg bid (N=343) n（%）	5mg bid (N=342) n（%）	用量群併合 (N=685) n（%）	プラセボ (N=352) n（%）
TIMI 出血分類の「大出血」	2（0.6）	4（1.2）	6（0.9）	2（0.6）
TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」* ***	2（0.6）	4（1.2）	6（0.9）	0
TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」- 致死的	1（0.3）	0	1（0.1）	0
TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」- 非致死的**	1（0.3）	4（1.2）	5（0.7）	0
CABG 関連の TIMI 出血分類の「大出血」	0	0	0	2（0.6）
TIMI 出血分類の「小出血」	1（0.3）	0	1（0.1）	0
TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」又は「小出血」	3（0.9）	4（1.2）	7（1.0）	0
TIMI 出血分類の「臨床的に注意が必要な出血」	16（4.7）	19（5.6）	35（5.1）	9（2.6）
「臨床的に意味のある出血」***	19（5.5）	23（6.7）	42（6.1）	11（3.1）
致死的出血	1（0.3）	0	1（0.1）	1（0.3）
非致死的出血	18（5.2）	23（6.7）	41（6.0）	10（2.8）
頭蓋内出血	1（0.3）	2（0.6）	3（0.4）	0
実質内	1（0.3）	2（0.6）	3（0.4）	0
脳室内	0	1（0.3）	1（0.1）	0
硬膜外	0	0	0	0
硬膜下	0	0	0	0
くも膜下	0	0	0	0
出血性脳卒中	1（0.3）	2（0.6）	3（0.4）	0
実質内（くも膜下を含む）	1（0.3）	2（0.6）	3（0.4）	0
硬膜下	0	0	0	0
硬膜外	0	0	0	0

患者層 2（ASA＋チエノピリジン）

	リバーロキサバン			
	2.5mg bid (N=4772) n（%）	5mg bid (N=4768) n（%）	用量群併合 (N=9540) n（%）	プラセボ (N=4773) n（%）
TIMI 出血分類の「大出血」	66（1.4）	81（1.7）	147（1.5）	25（0.5）
TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」* ***	63（1.3）	78（1.6）	141（1.5）	19（0.4）
TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」- 致死的	5（0.1）	13（0.3）	18（0.2）	3（0.1）
TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」- 非致死的**	58（1.2）	65（1.4）	123（1.3）	16（0.3）
CABG 関連の TIMI 出血分類の「大出血」	3（0.1）	3（0.1）	6（0.1）	6（0.1）
TIMI 出血分類の「小出血」	31（0.6）	49（1.0）	80（0.8）	20（0.4）
TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」又は「小出血」	94（2.0）	125（2.6）	219（2.3）	38（0.8）
TIMI 出血分類の「臨床的に注意が必要な出血」	476（10.0）	618（13.0）	1094（11.5）	273（5.7）
「臨床的に意味のある出血」***	567（11.9）	725（15.2）	1292（13.5）	316（6.6）
致死的出血	5（0.1）	15（0.3）	20（0.2）	8（0.2）
非致死的出血	562（11.8）	710（14.9）	1272（13.3）	308（6.5）
頭蓋内出血	13（0.3）	16（0.3）	29（0.3）	5（0.1）
実質内	12（0.3）	11（0.2）	23（0.2）	4（0.1）
脳室内	2（＜0.1）	6（0.1）	8（0.1）	0
硬膜外	0	1（＜0.1）	1（＜0.1）	0
硬膜下	1（＜0.1）	3（0.1）	4（＜0.1）	1（＜0.1）
くも膜下	3（0.1）	4（0.1）	7（0.1）	2（＜0.1）
出血性脳卒中	12（0.3）	15（0.3）	27（0.3）	4（0.1）
実質内（くも膜下を含む）	12（0.3）	13（0.3）	25（0.3）	4（0.1）
硬膜下	0	2（＜0.1）	2（＜0.1）	0
硬膜外	0	0	0	0

bid：1 日 2 回投与、CABG：冠動脈バイパス術、ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）
治験薬を少なくとも 1 回服用したすべての被験者について、治験薬初回投与から最終投与後 2 日目までに発現した評価イベントを含めた。
発現割合は件数ではなく、例数を用い、各投与群の被験者数を分母として算出。1 つのカテゴリーで、同一被験者で 2 件以上の事象が発現した場合、1 例としてカウントした。同一被験者が異なるカテゴリーで算入されることがある。
* 安全性主要評価項目
** 致死的な TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」を発現しなかった被験者
*** 同一の被験者で致死的及び非致死的出血の両方が発現した場合、致死的出血としてカウントした。
Source: R-8673/Table 40

安全性主要評価項目

安全性解析対象集団において、治験薬投与下で発現した安全性主要評価項目〔TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」〕を含む TIMI 出血分類のすべてのカテゴリーの出血事象について、最初の発現に関する発現割合、ハザード比及び 95%CI を、投与群及び患者層ごとに表 2.7.6.3-24 に示す。

患者層併合において、安全性主要評価項目の発現割合は、プラセボ群に比べて用量群併合リバーロキサバン群で統計学的に名目上有意に高かった〔用量群併合リバーロキサバン群：1.4%、プラセボ群：0.4%；ハザード比 3.96（95%CI：2.46～6.38）、p＜0.001〕。また、2.5mg bid 群〔1.3%；ハザード比 3.46（95%CI：2.08～5.77）、p＜0.001〕及び 5mg bid 群〔1.6%；ハザード比 4.47（95%CI：2.71～7.36）、p＜0.001〕でもプラセボ群（0.4%）よりも高かった。

患者層 2 でも、安全性主要評価項目の発現割合は、プラセボ群に比べて用量群併合リバーロキサバン群では統計学的に名目上有意に高かった〔用量群併合リバーロキサバン群：1.5%、プラセボ群：0.4%；ハザード比 3.80（95%CI：2.35～6.14）、p＜0.001〕。また、2.5mg bid 群〔1.3%；ハザード比 3.35（95%CI：2.01～5.60）、p＜0.001〕及び 5mg bid 群〔1.6%；ハザード比 4.26（95%CI：2.58～7.03）、p＜0.001〕でもプラセボ群（0.4%）よりも高かった。

安全性主要評価項目の発現割合は、患者層 1 でもプラセボ群に比べて用量群併合リバーロキサバン群及び個々のリバーロキサバン群で数値上は高かったがいずれも統計学的に有意差はみられなかった。

患者層併合及び患者層 2 のいずれでも、「臨床的に意味のある出血」、TIMI 出血分類の「大出血」及び「小出血」、並びに「臨床的に注意が必要な出血」の発現割合は、いずれもプラセボ群に比べて用量群併合リバーロキサバン群で高く、その差はいずれも統計学的に名目上有意であった。患者層 1 では、すべての TIMI 出血分類カテゴリーでこれらと同様のパターンであったが、統計学的に名目上有意差はみられなかった。

なお、日本人被験者における治験薬投与下で発現した CEC 判定による TIMI 出血分類に基づく出血事象の発現割合、ハザード比及び 95%CI は 13194_J_analysis/Output DBL01B-J を参照。

表 2.7.6.3-24 治験薬投与下で発現した CEC 判定による TIMI 出血分類に基づく出血事象（安全性解析対象集団）

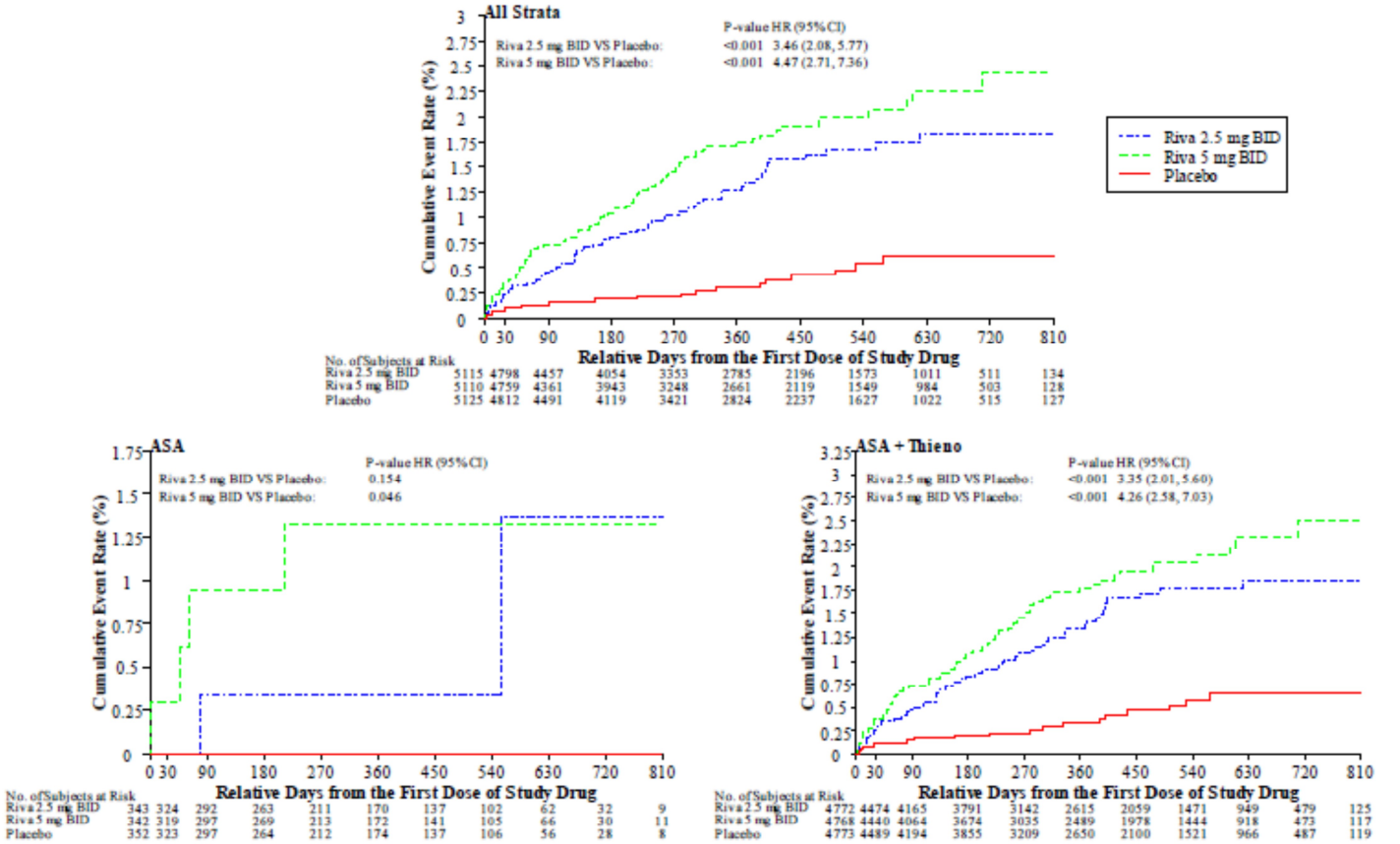
患者層 / パラメータ	リバーロキサバン 2.5mg bid (N=5115) n (%)	リバーロキサバン 5mg bid (N=5110) n (%)	リバーロキサバン 用量群併合 (N=10225) n (%)	プラセボ (N=5125) n (%)	-2.5mg bid vs プラセボ- HR (95%CI)	Log-rank p値	-5mg bid vs プラセボ- HR (95%CI)	Log-rank p値	-用量群併合 vs プラセボ- HR (95%CI)	Log-rank p値
患者層併合	5115	5110	10225	5125						
Primary	65 (1.3)	82 (1.6)	147 (1.4)	19 (0.4)	3.46 (2.08,5.77)	＜0.001	4.47 (2.71,7.36)	＜0.001	3.96 (2.46,6.38)	＜0.001
Clinical Sig.	586 (11.5)	748 (14.6)	1334 (13.0)	327 (6.4)	1.84 (1.61,2.11)	＜0.001	2.43 (2.13,2.76)	＜0.001	2.13 (1.89,2.40)	＜0.001
TIMI Ma or Mi	100 (2.0)	132 (2.6)	232 (2.3)	46 (0.9)	2.20 (1.55,3.11)	＜0.001	2.96 (2.12,4.14)	＜0.001	2.58 (1.88,3.54)	＜0.001
TIMI Major	68 (1.3)	85 (1.7)	153 (1.5)	27 (0.5)	2.55 (1.63,3.98)	＜0.001	3.25 (2.11,5.02)	＜0.001	2.90 (1.92,4.36)	＜0.001
TIMI Minor	32 (0.6)	49 (1.0)	81 (0.8)	20 (0.4)	1.62 (0.92,2.82)	0.090	2.52 (1.50,4.24)	＜0.001	2.07 (1.27,3.37)	0.003
TIMI Med. Attent.	492 (9.6)	637 (12.5)	1129 (11.0)	282 (5.5)	1.79 (1.55,2.07)	＜0.001	2.39 (2.08,2.75)	＜0.001	2.09 (1.83,2.38)	＜0.001
患者層 1 (ASA)	343	342	685	352						
Primary	2 (0.6)	4 (1.2)	6 (0.9)	0		0.154		0.046		0.083
Clinical Sig.	19 (5.5)	23 (6.7)	42 (6.1)	11 (3.1)	1.77 (0.84,3.71)	0.128	2.10 (1.02,4.31)	0.038	1.93 (0.99,3.75)	0.048
TIMI Ma or Mi	3 (0.9)	4 (1.2)	7 (1.0)	2 (0.6)	1.53 (0.26,9.16)	0.638	2.00 (0.37,10.94)	0.413	1.77 (0.37,8.50)	0.472
TIMI Major	2 (0.6)	4 (1.2)	6 (0.9)	2 (0.6)	1.02 (0.14,7.22)	0.987	2.00 (0.37,10.94)	0.413	1.51 (0.30,7.47)	0.612
TIMI Minor	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0		0.308				0.472
TIMI Med. Attent.	16 (4.7)	19 (5.6)	35 (5.1)	9 (2.6)	1.82 (0.81,4.13)	0.144	2.13 (0.96,4.70)	0.056	1.97 (0.95,4.10)	0.064
患者層 2 (ASA+Thieno)	4772	4768	9540	4773						
Primary	63 (1.3)	78 (1.6)	141 (1.5)	19 (0.4)	3.35 (2.01,5.60)	＜0.001	4.26 (2.58,7.03)	＜0.001	3.80 (2.35,6.14)	＜0.001
Clinical Sig.	567 (11.9)	725 (15.2)	1292 (13.5)	316 (6.6)	1.84 (1.61,2.12)	＜0.001	2.44 (2.14,2.78)	＜0.001	2.14 (1.89,2.42)	＜0.001
TIMI Ma or Mi	97 (2.0)	128 (2.7)	225 (2.4)	44 (0.9)	2.23 (1.56,3.18)	＜0.001	3.01 (2.13,4.23)	＜0.001	2.62 (1.89,3.61)	＜0.001
TIMI Major	66 (1.4)	81 (1.7)	147 (1.5)	25 (0.5)	2.67 (1.68,4.23)	＜0.001	3.35 (2.14,5.25)	＜0.001	3.01 (1.97,4.60)	＜0.001
TIMI Minor	31 (0.6)	49 (1.0)	80 (0.8)	20 (0.4)	1.56 (0.89,2.74)	0.116	2.52 (1.50,4.24)	＜0.001	2.04 (1.25,3.33)	0.004
TIMI Med. Attent.	476 (10.0)	618 (13.0)	1094 (11.5)	273 (5.7)	1.79 (1.54,2.07)	＜0.001	2.40 (2.08,2.77)	＜0.001	2.09 (1.83,2.39)	＜0.001

bid：1 日 2 回投与、ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）、Thieno：チエノピリジン系抗血小板薬、CABG：冠動脈バイパス術
治験薬を少なくとも 1 回服用したすべての被験者について、治験薬初回投与から最終投与後 2 日目までに発現した評価イベントを含めた。
1 人の被験者で、1 つ以上の事象が発現する場合がある。
％＝100×n/N
Primary：TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」、Clinical Sig.：「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」）；TIMI Ma or Mi：TIMI 出血分類の「大出血」又は「小出血」、TIMI Med. Attent.：「臨床的に注意が必要な出血」
HR（95%CI）：プラセボ群との比較によるハザード比（95%CI）は Cox 比例ハザードモデル（層別、患者層併合のみ）に基づく。
Log-rank p 値：プラセボとの比較による p 値（両側）は Log-rank 検定（層別、患者層併合のみ）に基づく。
Source: R-8673/Table 41

安全性解析対象集団における、安全性主要評価項目の最初の発現に関する累積リスクのKaplan-Meier 推定について、患者層 1、患者層 2 及び患者層併合ごとに図 2.7.6.3-13 に示す。

いずれの患者層でも、安全性主要評価項目の発現リスクはプラセボ群に比べてリバーロキサバン群で増加した。試験期間をとおして、TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」の最初の発現に関する累積リスクはプラセボ群に比べて、リバーロキサバンのいずれの用量群でも高く、5mg bid 群で最も高かった。出血の発現割合は患者層 1 に比べて患者層 2 のほうが高い傾向がみられた（R-8673/Attachment DBL05A）。

図 2.7.6.3-13 治験薬投与下で発現した CEC 判定による TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」に関する Kaplan-Meier 推定（安全性解析対象集団）



Note: The data shown are for all subjects who received at least one dose of study drug and the endpoint events occurring between the first study drug administration and 2 days after the last study drug administration, inclusive.
Note: P-value is based on (stratified, only for all strata) log-rank test and HR (95% CI) is based on (stratified, only for all strata) Cox proportional hazards model.
Note: KM curves for all treatment groups are not displayed when number of subjects at risk in any treatment group reaches less than 50 or 1 percent of that at the starting time point whichever is less.

Source: R-8673/Figure 22

部位別出血事象

安全性解析対象集団における、治験薬投与下で発現した CEC 判定による TIMI 出血分類の「大出血」の部位別の発現割合を表 2.7.6.3-25 に示す。

治験薬投与下で最も多く発現した TIMI 出血分類の「大出血」は胃腸出血及び頭蓋内出血であった。

患者層併合では、胃腸出血は用量群併合リバーロキサバン群で 88 例（0.9%）、プラセボ群で 13 例（0.3%）に発現し、頭蓋内出血は用量群併合リバーロキサバン群で 32 例（0.3%）、プラセボ群で 5 例（0.1%）に発現した。これらの結果は患者層 2 でも同様であった。患者層 1 では、胃腸出血の発現例数は、用量群併合リバーロキサバン群で 3 例（0.4%）、プラセボ群で 0 例であり、頭蓋内出血では用量群併合リバーロキサバン群で 3 例（0.4%）、プラセボ群で 0 例であった。

なお、日本人被検者における、治験薬投与下で発現した CEC 判定による TIMI 出血分類の「大出血」の部位別発現割合は 13194_J_analysis/Output DBL03A-J を参照。

表 2.7.6.3-25 治験薬投与下で発現した TIMI 出血分類の「大出血」（CEC 判定）の部位別発現割合（安全性解析対象集団）

	リバーロキサバン			
出血部位	2.5mg bid n（%）	5mg bid n（%）	用量群併合 n（%）	プラセボ n（%）
患者層併合	5115	5110	10225	5125
治験薬投与下での TIMI 出血分類の「大出血」発現被験者数	68（1.3）	85（1.7）	153（1.5）	27（0.5）
心カテーテル挿入部位関連出血	2（＜0.1）	1（＜0.1）	3（＜0.1）	0
非心臓手術関連部位からの出血	2（＜0.1）	1（＜0.1）	3（＜0.1）	2（＜0.1）
鼻出血	1（＜0.1）	1（＜0.1）	2（＜0.1）	0
胃腸（吐血又はメレナ）	42（0.8）	46（0.9）	88（0.9）	13（0.3）
CABG に伴う切開部位の出血	0	0	0	1（＜0.1）
多量の又は遷延する月経出血あるいは異常な膣出血	1（＜0.1）	1（＜0.1）	2（＜0.1）	0
CABG に伴う内出血（切開部位以外）	3（0.1）	3（0.1）	6（0.1）	6（0.1）
頭蓋内	14（0.3）	18（0.4）	32（0.3）	5（0.1）
筋肉内（筋区画症候群を伴う）	1（＜0.1）	1（＜0.1）	2（＜0.1）	0
肉眼的血尿	0	2（＜0.1）	2（＜0.1）	0
心嚢内	0	1（＜0.1）	1（＜0.1）	0
直腸	1（＜0.1）	6（0.1）	7（0.1）	0
後腹膜	1（＜0.1）	3（0.1）	4（＜0.1）	0
皮膚（医療器具による出血以外の斑状出血）	0	1（＜0.1）	1（＜0.1）	0
その他	1（＜0.1）	1（＜0.1）	2（＜0.1）	0
患者層 1（ASA 単独）	343	342	685	352
治験薬投与下での TIMI 出血分類の「大出血」発現被験者数	2（0.6）	4（1.2）	6（0.9）	2（0.6）
胃腸（吐血又はメレナ）	1（0.3）	2（0.6）	3（0.4）	0
CABG に伴う内出血（切開部位以外）	0	0	0	2（0.6）
頭蓋内	1（0.3）	2（0.6）	3（0.4）	0

出血部位	リバーロキサバン 2.5mg bid n（%）	リバーロキサバン 5mg bid n（%）	リバーロキサバン 用量群併合 n（%）	プラセボ n（%）
患者層 2（ASA＋チエノピリジン）	4772	4768	9540	4773
治験薬投与下での TIMI 出血分類の「大出血」発現被験者数	66（1.4）	81（1.7）	147（1.5）	25（0.5）
心カテーテル挿入部位関連出血	2（＜0.1）	1（＜0.1）	3（＜0.1）	0
非心臓手術関連部位からの出血	2（＜0.1）	1（＜0.1）	3（＜0.1）	2（＜0.1）
鼻出血	1（＜0.1）	1（＜0.1）	2（＜0.1）	0
胃腸（吐血又はメレナ）	41（0.9）	44（0.9）	85（0.9）	13（0.3）
CABG に伴う切開部位の出血	0	0	0	1（＜0.1）
多量の又は遷延する月経出血あるいは異常な膣出血	1（＜0.1）	1（＜0.1）	2（＜0.1）	0
CABG に伴う内出血（切開部位以外）	3（0.1）	3（0.1）	6（0.1）	4（0.1）
頭蓋内	13（0.3）	16（0.3）	29（0.3）	5（0.1）
筋肉内（筋区画症候群を伴う）	1（＜0.1）	1（＜0.1）	2（＜0.1）	0
肉眼的血尿	0	2（＜0.1）	2（＜0.1）	0
心嚢内	0	1（＜0.1）	1（＜0.1）	0
直腸	1（＜0.1）	6（0.1）	7（0.1）	0
後腹膜	1（＜0.1）	3（0.1）	4（＜0.1）	0
皮膚（医療器具による出血以外の斑状出血）	0	1（＜0.1）	1（＜0.1）	0
その他	1（＜0.1）	1（＜0.1）	2（＜0.1）	0

bid：1 日 2 回投与、CABG：冠動脈バイパス術、ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）
治験薬を少なくとも 1 回服用したすべての被験者について、治験薬初回投与から最終投与後 2 日目までに発現した評価イベントを含めた。
発現割合は件数ではなく、例数を用い、各投与群の被験者数を分母として算出。1 つのカテゴリーで、同一被験者で同一部位に 2 件以上の事象が発現した場合、1 例としてカウントした。同一被験者が異なるカテゴリーで算入されることがある。
Source: R-8673/Table 42

TIMI 出血分類の「生命を脅かす出血」事象

患者層併合における TIMI 出血分類の「生命を脅かす出血」の発現例数は、2.5mg bid 群では 41 例（0.8%）、5mg bid 群では 57 例（1.1%）であり、プラセボ群〔19 例（0.4%）〕に比べてリバーロキサバンの両用量群で増加がみられた。これらの結果は患者層 2 でも同様であった。患者層 1 では、「生命を脅かす出血」の発現は少なく、用量群併合で 4 例（0.6%）に発現し、2.5mg bid 群に 1 例（致死的出血）及び 5mg bid 群に 3 例（頭蓋内出血 2 例及び 4 単位以上の輸血を必要とする出血 1 例）認められた。プラセボ群では 1 例に致死的な「生命を脅かす出血」が発現した。これらの結果から、患者層 2 に焦点を絞って以下に考察する。

患者層 2 で「生命を脅かす出血」がみられた被験者のうち、28 例は致死的な事象であった〔2.5mg bid 群 5 例（0.1%）、5mg bid 群 15 例（0.3%）及びプラセボ群 8 例（0.2%）〕。致死的転帰を示した「生命を脅かす出血」の多くは自然発生であった〔2.5mg bid 群 5 例（0.1%）、5mg bid 群 13 例（0.3%）及びプラセボ群 7 例（0.1%）〕。自然発生の「生命を脅かす出血」の発現割合は、2.5mg bid 群及びプラセボ群では同様であったが、5mg bid 群では高かった（表 2.7.6.3-26）。

患者層 2 で「生命を脅かす出血」がみられた被験者のうち、34 例は症候性頭蓋内出血であった〔2.5mg bid 群 13 例（0.3%）、5mg bid 群 16 例（0.3%）及びプラセボ群 5 例（0.1%）〕（表 2.7.6.3-26）。

患者層 2 で「生命を脅かす出血」がみられた 13 例では、強心薬の静脈内投与が必要な血圧低下がみられた〔2.5mg bid 群 3 例（0.1%）、5mg bid 群 8 例（0.2%）及びプラセボ群 2 例（< 0.1%）〕。2.5mg bid 群及びプラセボ群では同様の結果であったが、5mg bid 群では発現割合が高かった（表 2.7.6.3-26）。

患者層 2 で手術が必要な「生命を脅かす出血」が持続している被験者数は、リバーロキサバンの両用量群及びプラセボ群で同様であった〔2.5mg bid 群 7 例（0.1%）、5mg bid 群 6 例（0.1%）及びプラセボ群 8 例（0.2%）〕（表 2.7.6.3-26）。

患者層 2 で 48 時間以上にわたる輸血を必要とする「生命を脅かす出血」がみられた被験者数は、プラセボ群に比べてリバーロキサバンの両用量群で増加がみられた〔2.5mg bid 群 19 例（0.4%）、5mg bid 群 28 例（0.6%）及びプラセボ群 5 例（0.1%）〕（表 2.7.6.3-26）。

要約すると、「生命を脅かす出血」のうち、致死的出血の発現割合はプラセボ群に比べて 2.5mg bid 群で数値上低く、一方、強心薬の静脈内投与又は手術を要する出血は両投与群で同様であり、非致死的頭蓋内出血及び輸血を必要とする出血の発現割合は、プラセボ群に比べて 2.5mg bid 群で高かった。これに対して、5mg bid 群では、手術が必要な出血を除き、いずれの「生命を脅かす出血」の下位分類でも発現割合は高かった。

なお、日本人被験者における、治験薬投与下で発現した CEC 判定による TIMI 出血分類の「生命を脅かす出血」事象は 13194_J_analysis/Output DBL28-J を参照。

表 2.7.6.3-26 治験薬投与下で発現したTIMI出血分類の「生命を脅かす出血」事象（CEC判定）（安全性解析対象集団）

患者層 パラメータ 分類	リバーロキサバン 2.5mg bid (N=5115) n (%)	 5mg bid (N=5110) n (%)	 用量群併合 (N=10225) n (%)	プラセボ (N=5125) n (%)
患者層併合	5115	5110	10225	5125
TIMI出血分類の「生命を脅かす出血」*	41 (0.8)	57 (1.1)	98 (1.0)	19 (0.4)
致死的	6 (0.1)	15 (0.3)	21 (0.2)	9 (0.2)
TIMI出血分類の「大出血」	6 (0.1)	13 (0.3)	19 (0.2)	5 (0.1)
TIMI出血分類の「小出血」	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0
TIMI出血分類の「臨床的に注意が必要な出血」	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
-出血の誘因：医療器具	0	0	0	2 (<0.1)
-出血の誘因：自然発生	6 (0.1)	13 (0.3)	19 (0.2)	7 (0.1)
-出血の誘因：外傷	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)	0
症候性頭蓋内出血	14 (0.3)	18 (0.4)	32 (0.3)	5 (0.1)
強心薬の静脈内投与を必要とする血圧低下	3 (0.1)	8 (0.2)	11 (0.1)	3 (0.1)
持続的出血に対する外科手術	7 (0.1)	6 (0.1)	13 (0.1)	9 (0.2)
48時間にわたる4単位以上の輸血	19 (0.4)	29 (0.6)	48 (0.5)	6 (0.1)
患者層1（ASA単独）	343	342	685	352
TIMI出血分類の「生命を脅かす出血」*	1 (0.3)	3 (0.9)	4 (0.6)	1 (0.3)
致死的	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.3)
TIMI出血分類の「大出血」	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.3)
TIMI出血分類の「小出血」	0	0	0	0
TIMI出血分類の「臨床的に注意が必要な出血」	0	0	0	0
-出血の誘因：医療器具	0	0	0	1 (0.3)
-出血の誘因：自然発生	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
-出血の誘因：外傷	0	0	0	0
症候性頭蓋内出血	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)	0
強心薬の静脈内投与を必要とする血圧低下	0	0	0	1 (0.3)
持続的出血に対する外科手術	0	0	0	1 (0.3)
48時間にわたる4単位以上の輸血	0	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.3)
患者層2（ASA＋チエノピリジン）	4772	4768	9540	4773
TIMI出血分類の「生命を脅かす出血」*	40 (0.8)	54 (1.1)	94 (1.0)	18 (0.4)
致死的	5 (0.1)	15 (0.3)	20 (0.2)	8 (0.2)
TIMI出血分類の「大出血」	5 (0.1)	13 (0.3)	18 (0.2)	4 (0.1)
TIMI出血分類の「小出血」	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0
TIMI出血分類の「臨床的に注意が必要な出血」	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
-出血の誘因：医療器具	0	0	0	1 (<0.1)
-出血の誘因：自然発生	5 (0.1)	13 (0.3)	18 (0.2)	7 (0.1)
-出血の誘因：外傷	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)	0
症候性頭蓋内出血	13 (0.3)	16 (0.3)	29 (0.3)	5 (0.1)
強心薬の静脈内投与を必要とする血圧低下	3 (0.1)	8 (0.2)	11 (0.1)	2 (<0.1)
持続的出血に対する外科手術	7 (0.1)	6 (0.1)	13 (0.1)	8 (0.2)
48時間にわたる4単位以上の輸血	19 (0.4)	28 (0.6)	47 (0.5)	5 (0.1)

bid：1日2回投与

治験薬を少なくとも1回服用したすべての被験者について、治験薬初回投与から最終投与後2日目までに発現した評価イベントを含めた。

* 発現割合は件数ではなく、例数を用い、各投与群の被験者数を分母として算出。1つのカテゴリーで、同一被験者で2件以上の事象が発現した場合、1例としてカウントした。同一被験者が異なるカテゴリーで算入されることがある。

Source: R-8673/Table 43

TIMI 分類による致死的出血事象

表 2.7.6.3-27 に示すように、本試験における致死的出血事象の発現割合は全体として低かった。患者層併合及び患者層 2 では、2.5mg bid 群の致死的出血事象の発現割合は、プラセボ群に比べて増加することはなく、5mg bid 群では、2.5mg bid 群及びプラセボ群に比べて数値上高かった。

安全性解析対象集団において、患者層併合では、治験薬初回投与後のいずれかの時点で致死的出血事象が用量群併合リバーロキサバン群で 21 例（0.2%）、プラセボ群で 9 例（0.2%）に認められ、2.5mg bid 群で 6 例（0.1%）及び 5mg bid 群で 15 例（0.3%）であった。致死的出血事象の大部分は胃腸出血又は頭蓋内出血であり、致死的胃腸出血の発現割合は 2.5mg bid 群で 1 例（＜0.1%）、5mg bid 群で 6 例（0.1%）及びプラセボ群で 0 例であった。致死的頭蓋内出血の発現割合は、2.5mg bid 群で 5 例（0.1%）、5mg bid 群で 8 例（0.2%）及びプラセボ群で 4 例（0.1%）であった。患者層 2 でも同様の結果であった。患者層 1 では、致死的出血事象は 2 例に認められ、1 例（0.3%）は 2.5mg bid 群の頭蓋内出血であり、他の 1 例（0.3%）はプラセボ群での内出血であった（表 2.7.6.3-27）。致死的心嚢内出血は 2.5mg bid 群ではみられず、5mg bid 群で 1 例（＜0.1%）、プラセボ群で 3 例（0.1%）に認められた。

なお、日本人被験者における、治験薬投与下で発現した部位別の致死的出血事象は 13194_J_analysis/Output DBL03D-J を参照。

表 2.7.6.3-27 治験薬投与下で発現した部位別の致死的出血事象（CEC 判定）（安全性解析対象集団）

患者層 出血部位	リバーロキサバン 2.5mg bid n（%）	 5mg bid n（%）	 用量群併合 n（%）	プラセボ n（%）
患者層併合	(N=5115)	(N=5110)	(N=10225)	(N=5125)
治験薬投与下での致死的出血発現被験者数	6（0.1）	15（0.3）	21（0.2）	9（0.2）
胃腸(吐血又はメレナ)	1（＜0.1）	6（0.1）	7（0.1）	0
CABG に伴う内出血（切開部位以外）	0	0	0	1（＜0.1）
頭蓋内	5（0.1）	8（0.2）	13（0.1）	4（0.1）
心嚢内	0	1（＜0.1）	1（＜0.1）	3（0.1）
その他	0	0	0	1（＜0.1）
患者層 1（ASA 単独）	(N=343)	(N=342)	(N=685)	(N=352)
治験薬投与下での致死的出血発現被験者数	1（0.3）	0	1（0.1）	1（0.3）
胃腸(吐血又はメレナ)	0	0	0	0
CABG に伴う内出血（切開部位以外）	0	0	0	1（0.3）
頭蓋内	1（0.3）	0	1（0.1）	0
心嚢内	0	0	0	0
その他	0	0	0	0
患者層 2（ASA＋チエノピリジン）	(N=4772)	(N=4768)	(N=9540)	(N=4773)
治験薬投与下での致死的出血発現被験者数	5（0.1）	15（0.3）	20（0.2）	8（0.2）
胃腸(吐血又はメレナ)	1（＜0.1）	6（0.1）	7（0.1）	0
CABG に伴う内出血（切開部位以外）	0	0	0	0
頭蓋内	4（0.1）	8（0.2）	12（0.1）	4（0.1）
心嚢内	0	1（＜0.1）	1（＜0.1）	3（0.1）
その他	0	0	0	1（＜0.1）

bid：1 日 2 回投与、CABG：冠動脈バイパス術、ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）
治験薬を少なくとも 1 回服用したすべての被験者について、治験薬初回投与から最終投与後 2 日目までに発現した評価イベントを含めた。
発現割合は件数ではなく、例数を用い、各投与群の被験者数を分母として算出。1 つのカテゴリーで、同一被験者で同一部位に 2 件以上の事象が発現した場合、1 例としてカウントした。同一被験者が異なるカテゴリーで算入されることがある。
Source: R-8673/Table 44

頭蓋内出血

治験薬投与下で発現した頭蓋内出血の発現割合の要約を表 2.7.6.3-23 に示す。概して、頭蓋内出血及び出血性脳卒中の発現割合は低かったが、リバーロキサバン群ではプラセボ群に比べて発現割合が高く（R-8673/Attachment DBL04）、致死的頭蓋内出血の発現割合は、プラセボ群と 2.5mg bid 群で同様であった（表 2.7.6.3-27）。

患者層 2 では、2.5mg bid 群で 13 例（0.3%）、5mg bid 群で 16 例（0.3%）に対して、プラセボ群では 5 例（0.1%）に頭蓋内出血が発現した。患者層 1 では、頭蓋内出血は 2.5mg bid 群で 1 例（0.3%）、5mg bid 群で 2 例（0.6%）に発現し、プラセボ群ではみられなかった（R-8673/Attachment DBL04）。患者層併合では、頭蓋内出血がみられた 2.5mg bid 群の 14 例中 5 例、5mg bid 群の 18 例中 8 例、及びプラセボ群の 5 例中 4 例が致死的な転帰をたどった（表 2.7.6.3-27）。出血性脳卒中の発現割合は、頭蓋内出血の発現割合と同程度であった。

安全性解析対象集団における、治験薬投与下で発現した TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」に該当する CEC 判定による頭蓋内出血の要約を R-8673 の Attachment DBL30 に示す。患者層併合では、治験薬投与下で発現した頭蓋内出血の大部分が自然発生であった（2.5mg bid 群の 14 例中 8 例、5mg bid 群の 18 例中 13 例、及びプラセボ群の 4 例中 4 例）。頭蓋内出血

を発現した被験者のうち、2.5mg bid 群の 14 例中 6 例、5mg bid 群の 18 例中 5 例が外傷による頭蓋内出血であり、プラセボ群ではみられなかった。

TIMI 出血分類、GUSTO 分類及び ISTH 分類による治験薬投与下で発現した出血事象

安全性解析対象集団における、TIMI 出血分類、GUSTO 分類及び ISTH 分類を用いた治験薬投与下で発現した出血事象の最初の発現に関するハザード比及び 95％CI について、R-8673 の Attachment DBL04 に示す。リバーロキサバン群における治験薬投与下での TIMI 出血分類の「大出血」及び ISTH 分類の「重大な出血」の最初の発現は、患者層併合及び患者層 2 のいずれでもプラセボ群に比べて統計学的に名目上有意な差がみられた（$p<0.001$）。この傾向は、患者層 2 における 2.5mg bid 群での GUSTO 分類の「重度出血」及び TIMI 出血分類の「小出血」を除き、TIMI 出血分類、GUSTO 分類及び ISTH 分類での多くの出血分類でも同様であったが、数値上高かったものの統計学的な有意差はみられなかった。患者層 1 では、TIMI 出血分類、GUSTO 分類及び ISTH 分類での治験薬投与下での出血において、用量群併合リバーロキサバン群とプラセボ群との差は統計学的に名目上有意ではなかった。

治験薬投与下での CEC 判定による ISTH 分類の「重大な出血」に関する結果を表 2.7.6.3-28 に示す。大部分の ISTH 分類の「重大な出血」は、いずれの投与群でも、ヘモグロビン 2g/dL 以上の低下を伴う又は 2 単位以上の輸血が必要な出血であり、重要組織の出血及び致死的出血の発現割合は全体的に低かった。

患者層併合では、重要組織への出血の発現割合は、2.5mg bid 群〔25 例（0.5%）〕及びプラセボ群〔21 例（0.4%）〕で同様であり、5mg bid 群〔41 例（0.8%）〕では数値上高かった。致死的出血の発現割合は、プラセボ群〔9 例（0.2％）〕に比べて 2.5mg bid 群〔6 例（0.1%）〕では低かったが、5mg bid 群〔15 例（0.3%）〕では数値上高かった。

リバーロキサバンの両用量群におけるヘモグロビン 2g/dL 以上の低下を伴う又は 2 単位以上の輸血が必要な出血の発現割合は、プラセボ群に比べて 2～3 倍高かった。

なお、日本人被験者における、治験薬投与下で発現した ISTH 分類の重大な出血事象は 13194_J_analysis/Output DBL27-J を参照。

表 2.7.6.3-28 治験薬投与下で発現した ISTH 分類の重大な出血事象（CEC 判定）（安全性解析対象集団）

患者層	リバーロキサバン			
パラメータ 分類	2.5mg bid n（%）	5mg bid n（%）	用量群併合 n（%）	プラセボ n（%）
患者層併合	5115	5110	10225	5125
ISTH 分類の「重大な出血」＊	146（2.9）	191（3.7）	337（3.3）	87（1.7）
ヘモグロビン 2g/dL 以上の低下	121（2.4）	151（3.0）	272（2.7）	62（1.2）
2 単位以上の輸血が必要	66（1.3）	79（1.5）	145（1.4）	25（0.5）
重要組織の出血	25（0.5）	41（0.8）	66（0.6）	21（0.4）
致死的転帰に至る出血	6（0.1）	15（0.3）	21（0.2）	9（0.2）
患者層 1（ASA 単独）	343	342	685	352
ISTH 分類の「重大な出血」＊	6（1.7）	11（3.2）	17（2.5）	7（2.0）
ヘモグロビン 2g/dL 以上の低下	5（1.5）	8（2.3）	13（1.9）	5（1.4）
2 単位以上の輸血が必要	0	6（1.8）	6（0.9）	5（1.4）
重要組織の出血	1（0.3）	2（0.6）	3（0.4）	1（0.3）
致死的転帰に至る出血	1（0.3）	0	1（0.1）	1（0.3）
患者層 2（ASA＋チエノピリジン）	4772	4768	9540	4773
ISTH 分類の「重大な出血」＊	140（2.9）	180（3.8）	320（3.4）	80（1.7）
ヘモグロビン 2g/dL 以上の低下	116（2.4）	143（3.0）	259（2.7）	57（1.2）
2 単位以上の輸血が必要	66（1.4）	73（1.5）	139（1.5）	20（0.4）
重要組織の出血	24（0.5）	39（0.8）	63（0.7）	20（0.4）
致死的転帰に至る出血	5（0.1）	15（0.3）	20（0.2）	8（0.2）

bid：1 日 2 回投与、ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）
治験薬を少なくとも 1 回服用したすべての被験者について、治験薬初回投与から最終投与後 2 日目までに発現した評価イベントを含めた。
＊ 発現割合は件数ではなく、例数を用い、各投与群の被験者数を分母として算出。1 つのカテゴリーで、同一被験者で 2 件以上の事象が発現した場合、1 例としてカウントした。同一被験者が異なるカテゴリーで算入されることがある。
Source: R-8673/Table 45

2.5mg bid 群の致死的出血の発現割合はプラセボ群に比べて数値上低く、血行動態改善の処置を要する出血事象及び 90mmHg 未満への収縮期血圧の低下を伴う血行動態に支障をきたす出血事象の発現割合はプラセボ群と同様であり、2.5mg bid 群の非致死的頭蓋内出血及び輸血又は輸液を必要とする出血の発現割合は、プラセボ群に比べて高いという GUSTO 分類による結果は、TIMI 出血分類の「生命を脅かす出血」の結果を裏付けるものであった（R-8673/Attachment DBL29）。

要約すると、2.5mg bid 群における大部分の出血事象は、ヘモグロビンの低下及び輸血に至る出血、増加するものの発現割合の低い非致死的頭蓋内出血及び数値上発現割合の低い致死的出血であった。集中管理又は手術に至る出血事象の発現割合は、2.5mg bid 群とプラセボ群で同様であった。5mg bid 群では、すべての出血分類（致死的出血、重要組織の出血、処置・輸液・輸血を必要とする、血行動態に支障をきたす出血又は頭蓋内出血）で発現割合はプラセボ群に比べて数値上高かった。

安全性主要評価項目の部分集団解析

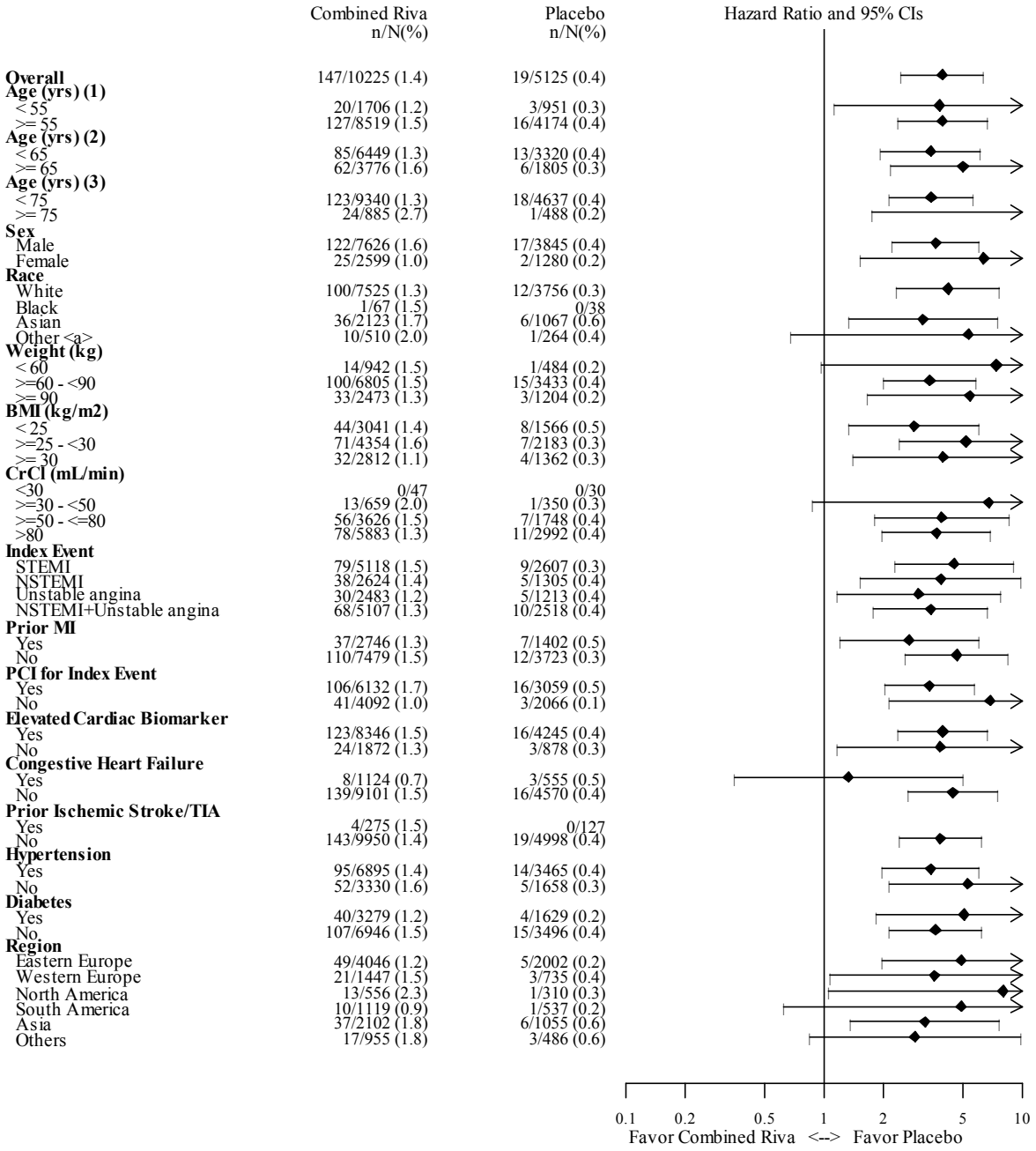
患者層併合における、用量群併合リバーロキサバン群、2.5mg bid 群及び 5mg bid 群での安全性主要評価項目の部分集団解析の Forest プロットを図 2.7.6.3-14～図 2.7.6.3-16 に示す。ま

た、患者層 2 における、用量群併合リバーロキサバン群、2.5mg bid 群及び 5mg bid 群での安全性主要評価項目の部分集団解析の Forest プロットを図 2.7.6.3-17～図 2.7.6.3-19 に示す。

患者層併合における部分集団解析の結果は、安全性主要評価項目の全体集団における結果とおおむね一致しており、プラセボ群と比較したリバーロキサバンの各投与群の、TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」の発現割合の増加パターンは、すべての部分集団で一貫していた。人口統計学的及びベースライン特性、既往歴、Index イベント又は地域によるいずれの部分集団でも p 値は 0.05 以上であり、リバーロキサバン投与との統計学的に名目上有意な交互作用はみられなかった（R-8673/Attachment DBL10A、DBL10B 及び DBL10C）。

患者層 2 の結果は、患者層併合の結果と同様であった。

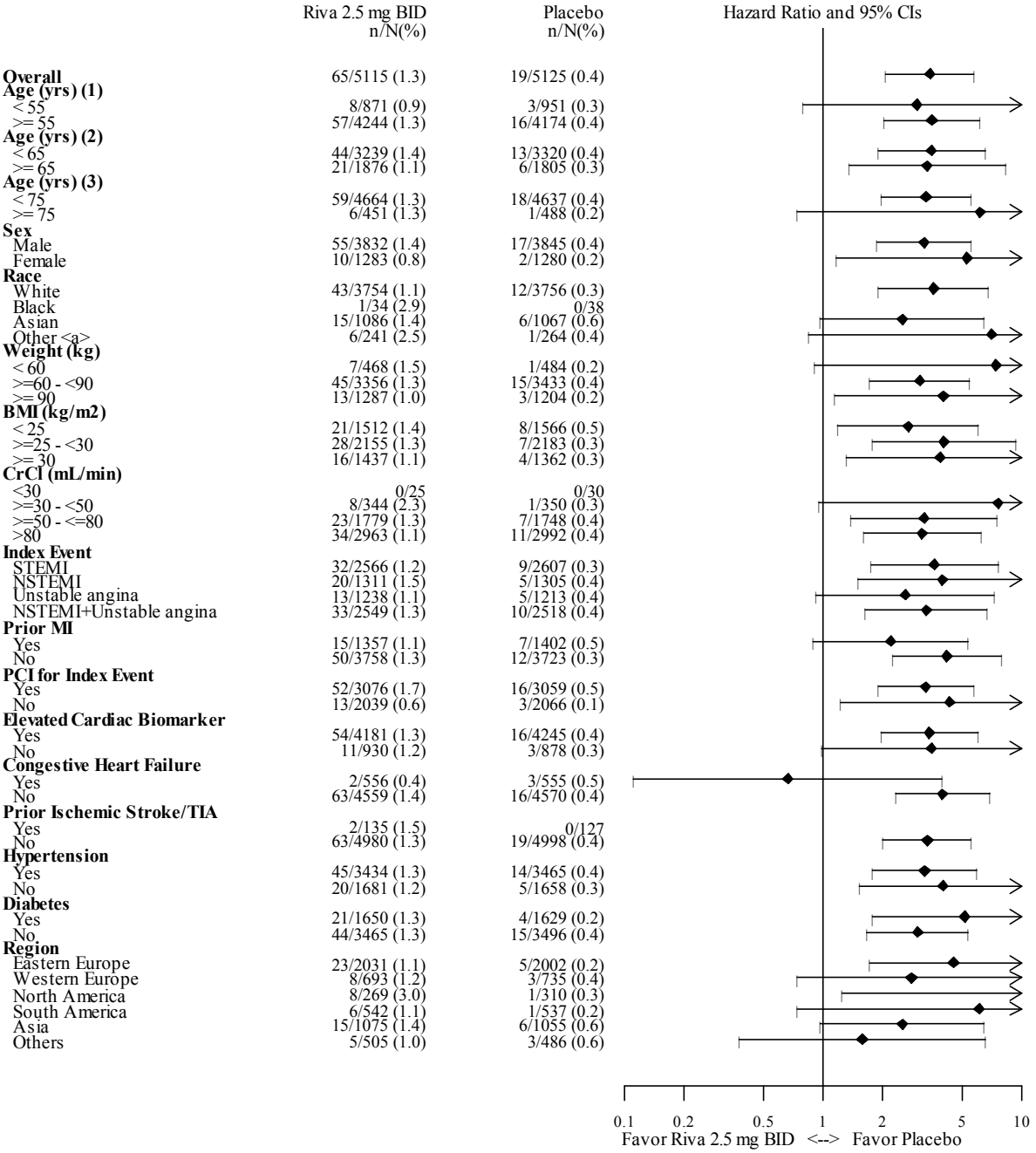
図 2.7.6.3-14 各部分集団における治験薬投与下で発現した TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」に関するハザード比及び発現割合
-患者層併合における用量群併合リバーロキサバン群とプラセボ群の比較 -
（安全性解析対象集団）



Note: Hazard Ratio and 95% confidence interval as compared to placebo arm is based on the stratified Cox proportional hazards model.
Note: Scale of X axis was based on log transformation of the ratio. Tick labels of X axis are in the original ratio scale.
Note: <a> Including 'American Indian or Alaska Native', 'Native Hawaiian or Other Pacific Islander' and 'Other' per CRF.
Note: Arrow (< or >) of a line indicates that the confidence interval limit exceeds the X-axis range.

Source: R-8673/Figure23

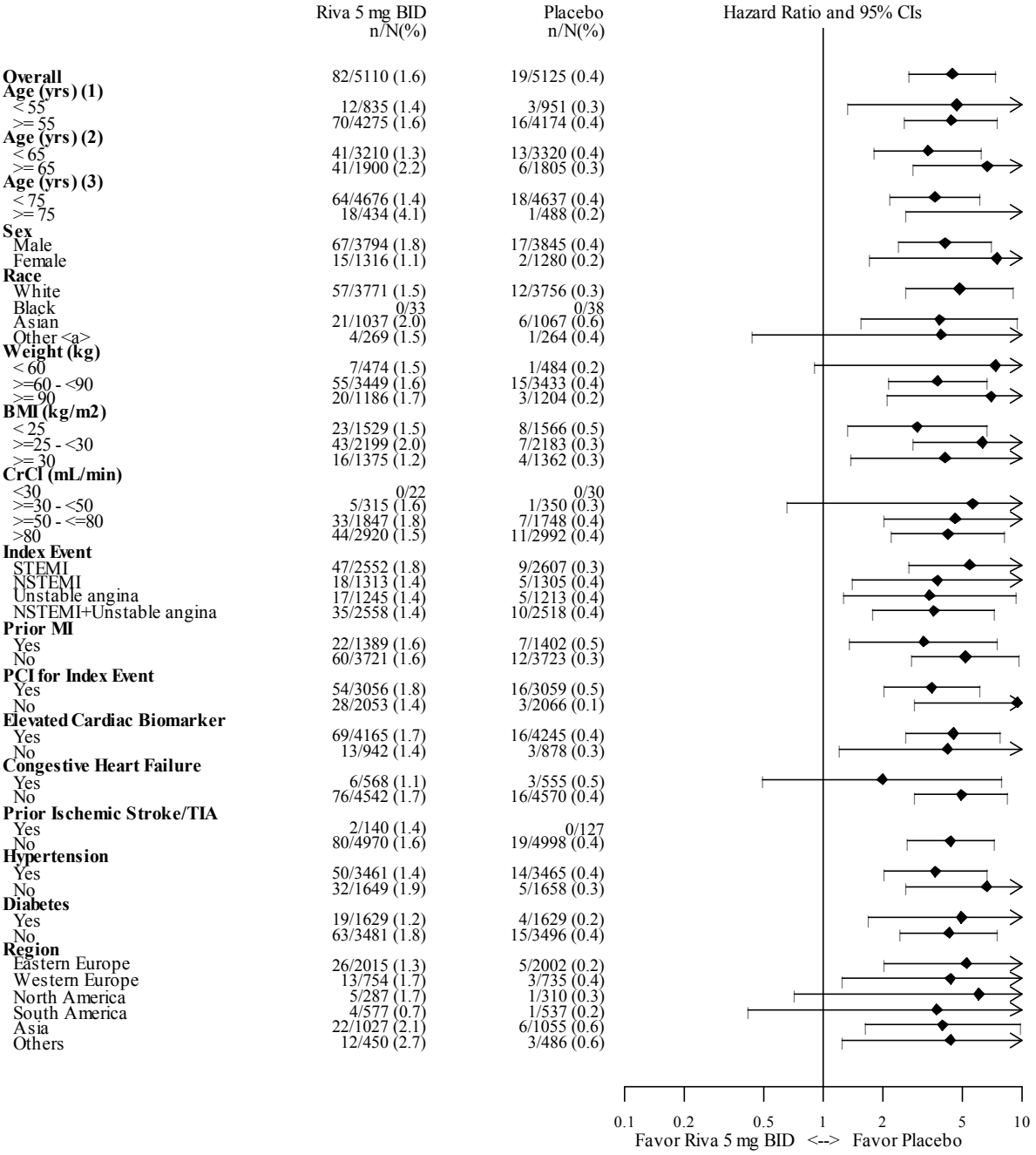
図 2.7.6.3-15 各部分集団における治験薬投与下で発現した TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」に関するハザード比及び発現割合
-患者層併合におけるリバーロキサバン 2.5mg bid 群とプラセボ群の比較 -
（安全性解析対象集団）



Note: Hazard Ratio and 95% confidence interval as compared to placebo arm is based on the stratified Cox proportional hazards model.
Note: Scale of X axis was based on log transformation of the ratio. Tick labels of X axis are in the original ratio scale.
Note: <a> Including 'American Indian or Alaska Native', 'Native Hawaiian or Other Pacific Islander' and 'Other' per CRF.
Note: Arrow (< or >) of a line indicates that the confidence interval limit exceeds the X-axis range.

Source: R-8673/Figure24

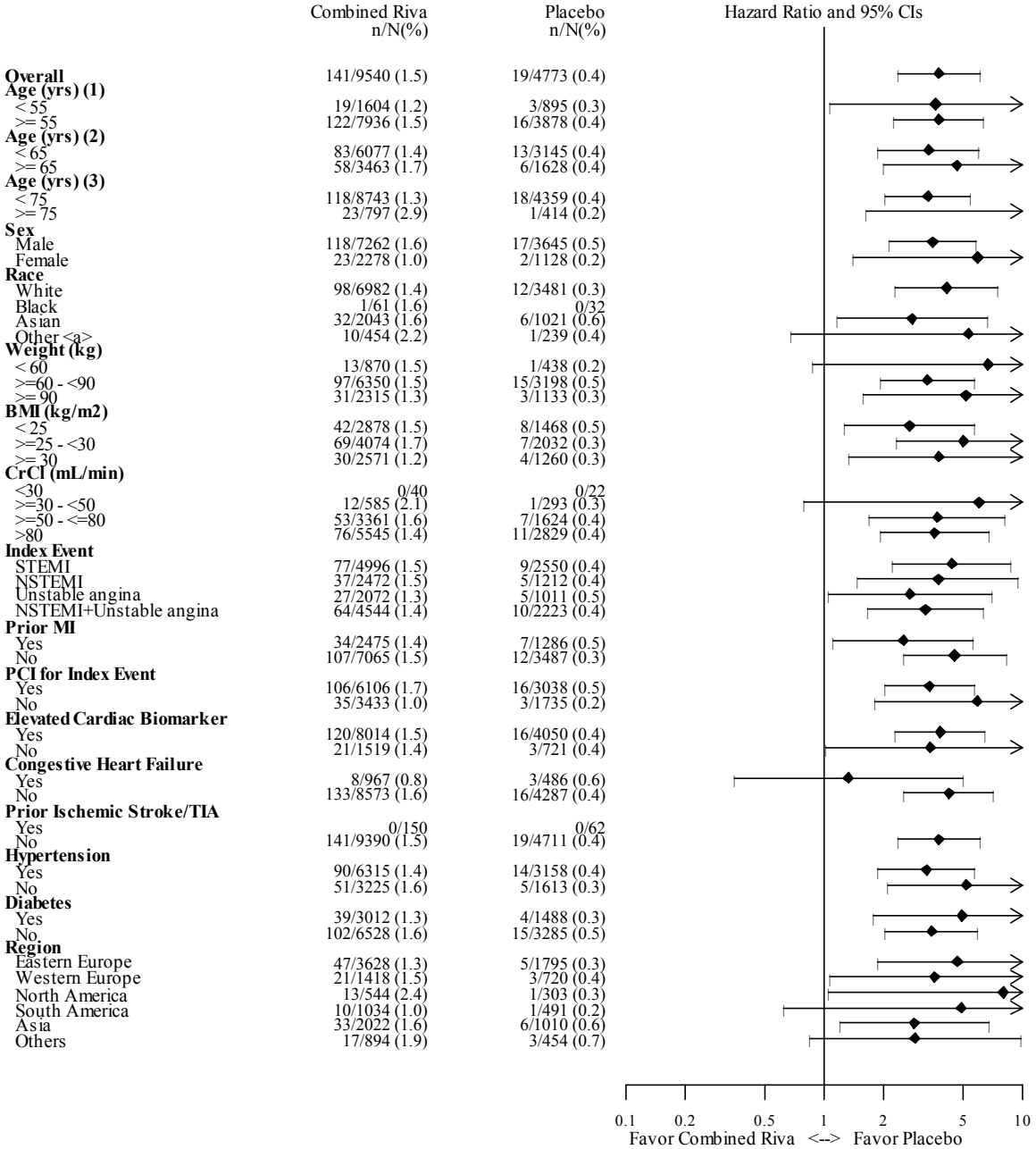
図 2.7.6.3-16 各部分集団における治験薬投与下で発現した TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」に関するハザード比及び発現割合
-患者層併合におけるリバーロキサバン 5mg bid 群とプラセボ群の比較 -
（安全性解析対象集団）



Note: Hazard Ratio and 95% confidence interval as compared to placebo arm is based on the stratified Cox proportional hazards model.
Note: Scale of X axis was based on log transformation of the ratio. Tick labels of X axis are in the original ratio scale.
Note: <a> Including 'American Indian or Alaska Native', 'Native Hawaiian or Other Pacific Islander' and 'Other' per CRF.
Note: Arrow (< or >) of a line indicates that the confidence interval limit exceeds the X-axis range.

Source: R-8673/Figure 25

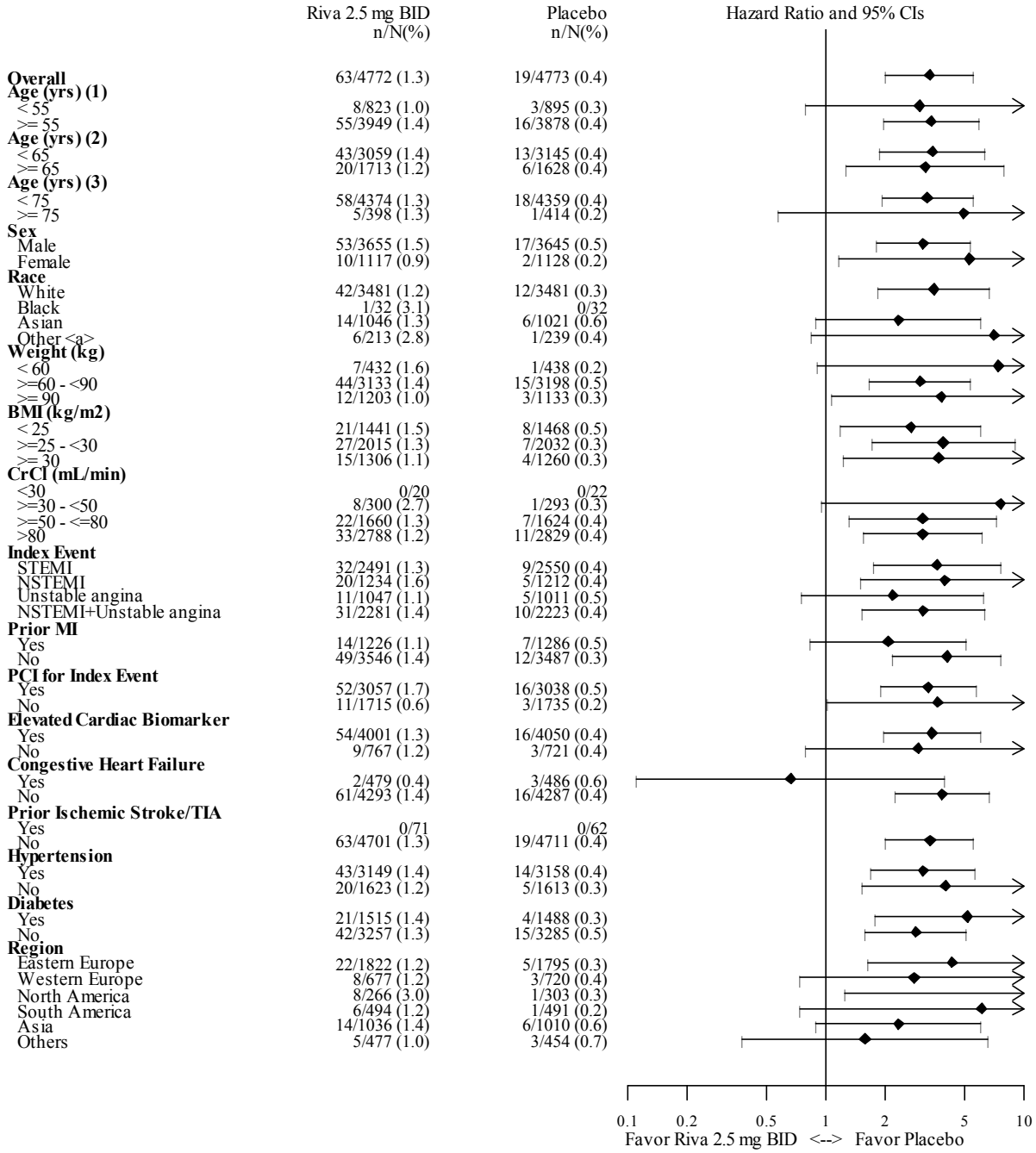
図 2.7.6.3-17 各部分集団における治験薬投与下で発現した TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」に関するハザード比及び発現割合
-患者層 2 における用量群併合リバーロキサバン群とプラセボ群の比較 -
（安全性解析対象集団）



Note: Hazard Ratio and 95% confidence interval as compared to placebo arm is based on the unstratified Cox proportional hazards model.
Note: Scale of X axis was based on log transformation of the ratio. Tick labels of X axis are in the original ratio scale.
Note: <a> Including 'American Indian or Alaska Native', 'Native Hawaiian or Other Pacific Islander' and 'Other' per CRF.
Note: Arrow (< or >) of a line indicates that the confidence interval limit exceeds the X-axis range.

Source: R-8673/Figure 26

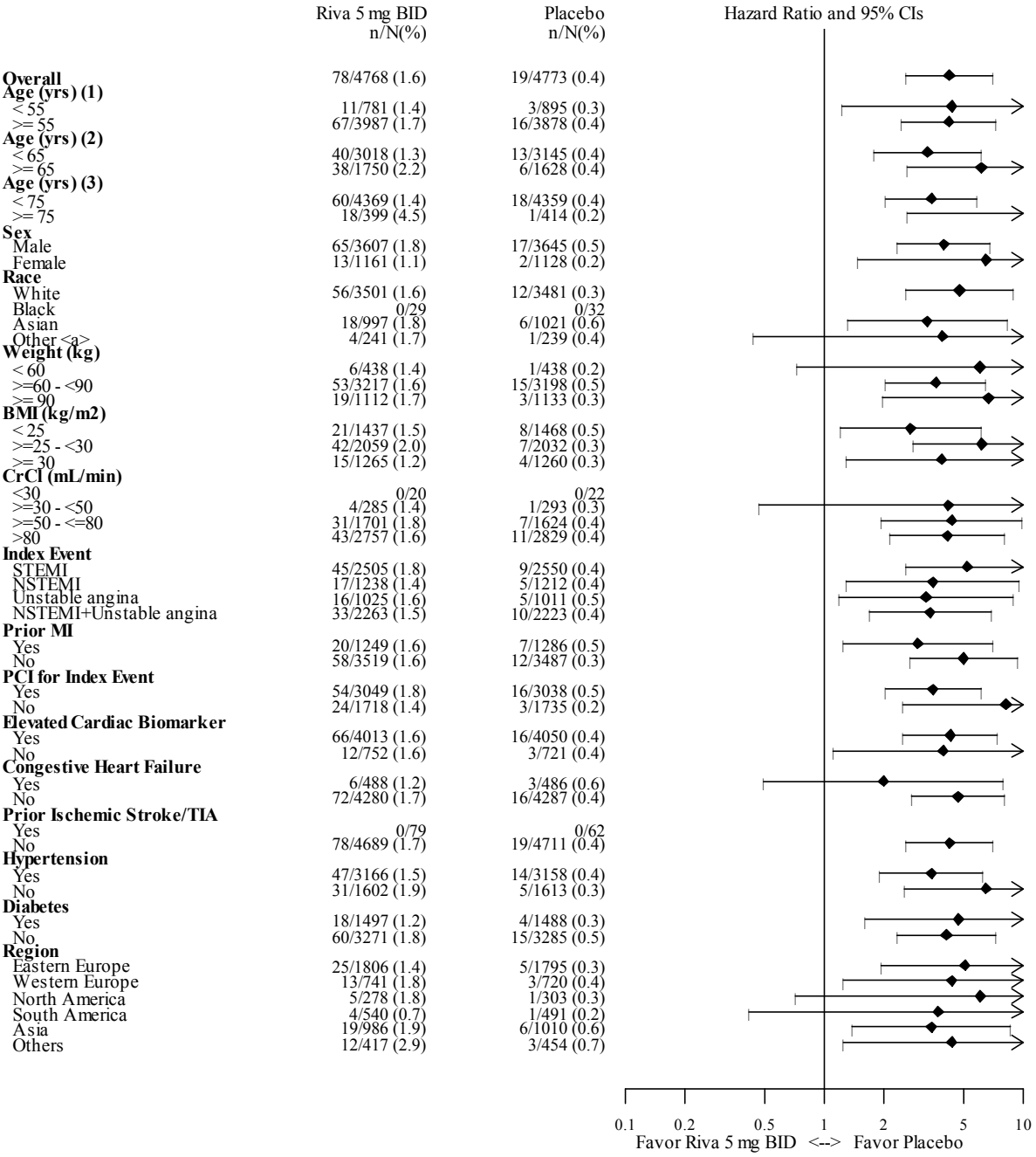
図 2.7.6.3-18 各部分集団における治験薬投与下で発現した TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」に関するハザード比及び発現割合
-患者層 2 におけるリバーロキサバン 2.5mg bid 群とプラセボ群の比較 -
（安全性解析対象集団）



Note: Hazard Ratio and 95% confidence interval as compared to placebo arm is based on the unstratified Cox proportional hazards model.
Note: Scale of X axis was based on log transformation of the ratio. Tick labels of X axis are in the original ratio scale.
Note: <a> Including 'American Indian or Alaska Native', 'Native Hawaiian or Other Pacific Islander' and 'Other' per CRF.
Note: Arrow (< or >) of a line indicates that the confidence interval limit exceeds the X-axis range.

Source: R-8673/Figure 27

図 2.7.6.3-19 各部分集団における治験薬投与下で発現した TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」に関するハザード比及び発現割合
-患者層 2 におけるリバーロキサバン 5mg bid 群とプラセボ群の比較 -
（安全性解析対象集団）



Note: Hazard Ratio and 95% confidence interval as compared to placebo arm is based on the unstratified Cox proportional hazards model.
Note: Scale of X axis was based on log transformation of the ratio. Tick labels of X axis are in the original ratio scale.
Note: <a> Including 'American Indian or Alaska Native', 'Native Hawaiian or Other Pacific Islander' and 'Other' per CRF.
Note: Arrow (< or >) of a line indicates that the confidence interval limit exceeds the X-axis range.

Source: R-8673/Figure 28

重篤な出血関連有害事象

安全性解析対象集団において、いずれかの群で少なくとも 0.1%以上の被験者に発現した重篤な出血関連 TEAE を器官別大分類及び基本語別に表 2.7.6.3-29 に示す。

患者層併合では、重篤な出血関連 TEAE は、用量群併合リバーロキサバン群で 296 例（2.9%）、プラセボ群で 60 例（1.2%）に認められた。

最も多く発現したものは胃腸の重篤な出血関連 TEAE であり、発現例数は用量群併合リバーロキサバン群 158 例（1.5%）、プラセボ群 32 例（0.6%）であった。

神経系の重篤な出血関連 TEAE は、用量群併合リバーロキサバン群 28 例（0.3%）、プラセボ群 5 例（0.1%）に認められた。これらのうち最も多く発現したものは頭蓋内出血であり、2.5mg bid 群で 6 例（0.1%）、5mg bid 群で 9 例（0.2%）に発現し、プラセボ群では重篤な頭蓋内出血は認められなかった。重篤な出血関連の心臓障害は、5mg bid 群で 5 例（0.1%）、プラセボ群で 3 例（0.1%）に発現し、心嚢内出血が 5mg bid 群で 4 例（0.1%）、プラセボ群で 0 例、心筋断裂は 5mg bid 群で 1 例（＜0.1%）、プラセボ群で 3 例（0.1%）であった。2.5m bid 群では重篤な出血関連の心臓障害は認められなかった。患者層 2 の結果は患者層併合の結果に類似していた。重篤な出血関連 TEAE の発現割合は、2.5mg bid 群及びプラセボ群に比べて、5mg bid 群で一貫して高かった。

患者層 1 では、重篤な出血関連 TEAE は、用量群併合リバーロキサバン群で 10 例（1.5%）、プラセボ群で 4 例（1.1%）に認められた。全体として発現割合が低かったが、最も多く発現した重篤な出血関連 TEAE は神経系の有害事象であり、リバーロキサバン群のみで発現し、頭蓋内出血が 2.5mg bid 群に 1 例（0.3%）、頭蓋内出血、脳出血及び出血性卒中が 5mg bid 群で各 1 例（0.3%）に認められた（表 2.7.6.3-29）。

なお、日本人被験者における、いずれかの群で少なくとも 0.1%以上の被験者に発現した重篤な出血関連 TEAE は 13194_J_analysis/Output DAE20A-J を参照。

表 2.7.6.3-29 重篤な出血関連 TEAE（いずれかの群で発現割合 0.1%以上）（安全性解析対象集団）

患者層併合

器官別大分類 基本語	リバーロキサバン 2.5mg bid (N=5115) n (%)	 5mg bid (N=5110) n (%)	 用量群併合 (N=10225) n (%)	プラセボ (N=5125) n (%)
重篤な出血関連 TEAE 発現被験者数	118 (2.3)	178 (3.5)	296 (2.9)	60 (1.2)
胃腸障害	**64 (1.3)**	**94 (1.8)**	**158 (1.5)**	**32 (0.6)**
胃腸出血	18 (0.4)	32 (0.6)	50 (0.5)	11 (0.2)
上部消化管出血	9 (0.2)	14 (0.3)	23 (0.2)	5 (0.1)
直腸出血	9 (0.2)	8 (0.2)	17 (0.2)	4 (0.1)
メレナ	7 (0.1)	8 (0.2)	15 (0.1)	4 (0.1)
痔出血	4 (0.1)	8 (0.2)	12 (0.1)	0
胃出血	2 (<0.1)	3 (0.1)	5 (<0.1)	2 (<0.1)
吐血	1 (<0.1)	4 (0.1)	5 (<0.1)	1 (<0.1)
腸出血	2 (<0.1)	3 (0.1)	5 (<0.1)	0
下部消化管出血	2 (<0.1)	3 (0.1)	5 (<0.1)	0
出血性胃潰瘍	3 (0.1)	0	3 (<0.1)	1 (<0.1)
腎および尿路障害	**10 (0.2)**	**22 (0.4)**	**32 (0.3)**	**2 (<0.1)**
血尿	7 (0.1)	21 (0.4)	28 (0.3)	2 (<0.1)
神経系障害	**12 (0.2)**	**16 (0.3)**	**28 (0.3)**	**5 (0.1)**
頭蓋内出血	6 (0.1)	9 (0.2)	15 (0.1)	0
脳出血	1 (<0.1)	4 (0.1)	5 (<0.1)	3 (0.1)
出血性卒中	1 (<0.1)	3 (0.1)	4 (<0.1)	3 (0.1)
くも膜下出血	1 (<0.1)	3 (0.1)	4 (<0.1)	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	**9 (0.2)**	**15 (0.3)**	**24 (0.2)**	**9 (0.2)**
処置後出血	3 (0.1)	5 (0.1)	8 (0.1)	5 (0.1)
硬膜下血腫	1 (<0.1)	3 (0.1)	4 (<0.1)	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**11 (0.2)**	**13 (0.3)**	**24 (0.2)**	**2 (<0.1)**
鼻出血	10 (0.2)	10 (0.2)	20 (0.2)	1 (<0.1)
喀血	1 (<0.1)	3 (0.1)	4 (<0.1)	1 (<0.1)
血管障害	**7 (0.1)**	**8 (0.2)**	**15 (0.1)**	**2 (<0.1)**
血腫	7 (0.1)	6 (0.1)	13 (0.1)	2 (<0.1)
生殖系および乳房障害	**6 (0.1)**	**3 (0.1)**	**9 (0.1)**	**2 (<0.1)**
腟出血	4 (0.1)	0	4 (<0.1)	0
心臓障害	**0**	**5 (0.1)**	**5 (<0.1)**	**3 (0.1)**
心嚢内出血	0	4 (0.1)	4 (<0.1)	0
心筋断裂	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (0.1)
眼障害	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**2 (<0.1)**	**4 (0.1)**
眼出血	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	3 (0.1)

患者層 1（ASA 単独）

器官別大分類 基本語	リバーロキサバン 2.5mg bid (N=343) n (%)	 5mg bid (N=342) n (%)	 用量群併合 (N=685) n (%)	 プラセボ (N=352) n (%)
重篤な出血関連 TEAE 発現被験者数	3 (0.9)	7 (2.0)	10 (1.5)	4 (1.1)
神経系障害	**1 (0.3)**	**2 (0.6)**	**3 (0.4)**	**0**
頭蓋内出血	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0
脳出血	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0
出血性卒中	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0
胃腸障害	**0**	**2 (0.6)**	**2 (0.3)**	**0**
胃腸出血	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0
小腸出血	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0
腎および尿路障害	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**	**2 (0.3)**	**0**
血尿	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**2 (0.6)**	**2 (0.3)**	**0**
鼻出血	0	2 (0.6)	2 (0.3)	0
生殖系および乳房障害	**1 (0.3)**	**0**	**1 (0.1)**	**0**
腟出血	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
眼障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.3)**
眼出血	0	0	0	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**0**	**0**	**2 (0.6)**
処置後出血	0	0	0	2 (0.6)
血管障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.3)**
血腫	0	0	0	1 (0.3)

患者層 2（ASA＋チエノピリジン）

器官別大分類 基本語	リバーロキサバン 2.5mg bid (N=4772) n (%)	 5mg bid (N=4768) n (%)	 用量群併合 (N=9540) n (%)	プラセボ (N=4773) n (%)
重篤な出血関連 TEAE 発現被験者数	115 (2.4)	171 (3.6)	286 (3.0)	56 (1.2)
胃腸障害	**64 (1.3)**	**92 (1.9)**	**156 (1.6)**	**32 (0.7)**
胃腸出血	18 (0.4)	31 (0.7)	49 (0.5)	11 (0.2)
上部消化管出血	9 (0.2)	14 (0.3)	23 (0.2)	5 (0.1)
直腸出血	9 (0.2)	8 (0.2)	17 (0.2)	4 (0.1)
メレナ	7 (0.1)	8 (0.2)	15 (0.2)	4 (0.1)
痔出血	4 (0.1)	8 (0.2)	12 (0.1)	0
胃出血	2 (＜0.1)	3 (0.1)	5 (0.1)	2 (＜0.1)
吐血	1 (＜0.1)	4 (0.1)	5 (0.1)	1 (＜0.1)
腸出血	2 (＜0.1)	3 (0.1)	5 (0.1)	0
下部消化管出血	2 (＜0.1)	3 (0.1)	5 (0.1)	0
出血性胃潰瘍	3 (0.1)	0	3 (＜0.1)	1 (＜0.1)
腎および尿路障害	**9 (0.2)**	**21 (0.4)**	**30 (0.3)**	**2 (＜0.1)**
血尿	6 (0.1)	20 (0.4)	26 (0.3)	2 (＜0.1)
神経系障害	**11 (0.2)**	**14 (0.3)**	**25 (0.3)**	**5 (0.1)**
頭蓋内出血	5 (0.1)	8 (0.2)	13 (0.1)	0
脳出血	1 (＜0.1)	3 (0.1)	4 (＜0.1)	3 (0.1)
くも膜下出血	1 (＜0.1)	3 (0.1)	4 (＜0.1)	1 (＜0.1)
出血性卒中	1 (＜0.1)	2 (＜0.1)	3 (＜0.1)	3 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	**9 (0.2)**	**15 (0.3)**	**24 (0.3)**	**7 (0.1)**
処置後出血	3 (0.1)	5 (0.1)	8 (0.1)	3 (0.1)
硬膜下血腫	1 (＜0.1)	3 (0.1)	4 (＜0.1)	1 (＜0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**11 (0.2)**	**11 (0.2)**	**22 (0.2)**	**2 (＜0.1)**
鼻出血	10 (0.2)	8 (0.2)	18 (0.2)	1 (＜0.1)
喀血	1 (＜0.1)	3 (0.1)	4 (＜0.1)	1 (＜0.1)
血管障害	**7 (0.1)**	**8 (0.2)**	**15 (0.2)**	**1 (＜0.1)**
血腫	7 (0.1)	6 (0.1)	13 (0.1)	1 (＜0.1)
生殖系および乳房障害	**5 (0.1)**	**3 (0.1)**	**8 (0.1)**	**2 (＜0.1)**
腟出血	3 (0.1)	0	3 (＜0.1)	0
心臓障害	**0**	**5 (0.1)**	**5 (0.1)**	**3 (0.1)**
心嚢内出血	0	4 (0.1)	4 (＜0.1)	0
心筋断裂	0	1 (＜0.1)	1 (＜0.1)	3 (0.1)

bid：1 日 2 回投与、ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）

MedDRA version 14.0

発現割合は件数ではなく、例数を用い、各投与群の被験者数を分母として算出。1 つのカテゴリーで、同一被験者で 2 件以上の有害事象が発現した場合、1 例としてカウントした。同一被験者が異なるカテゴリーで算入されることがある。

TEAE は治験薬投与開始から最終投与後 2 日目までに発現した有害事象と定義。

MedDRA 標準検索式に含まれる基本語を用いた有害事象データベースの検索により同定された出血関連有害事象

有害事象は用量群併合リバーロキサバン群の発現割合の高い順に並べた。

Source: R-8673/Table 47

2.7.6.3.2.3.6.3 肝臓関連の安全性

2.7.6.3.2.3.6.3.1 肝臓関連臨床検査値

中央検査施設及び治験実施医療機関での測定値に基づき、いずれかの時点で ALT が ULN の 3 倍を超える（ALT＞3xULN）、及び総ビリルビン（TBL）が ULN の 2 倍を超える（TBL＞2xULN）（同時発現及び非同時発現）被験者の割合の要約を R-8673 の Attachment DLAB03A に示す。

患者層併合では、治験期間中のいずれかの時点で、ALT＞3xULN 及び TBL＞2xULN が同時（「同時発現」：ALT 及び TBL の基準値を超える上昇が同日にみられたもの）及び非同時（「非同時発現」：ALT 又は TBL のいずれかの基準値を超える上昇から 30 日以内に他方の基準値を超える上昇がみられたもの）に発現した割合は用量群併合リバーロキサバン群で 21 例（0.2%）、プラセボ群 11 例（0.2%）であり、治験薬投与開始日以降に限れば用量群併合リバーロキサバン群で 20 例、プラセボ群で 10 例であった（表 2.7.6.3-30）。5mg bid 群の 1 例は、ベースライン時で「同時発現」の基準に合致していた。全体として、患者層、リバーロキサバンの投与量に関わらず、「同時発現」及び「非同時発現」の両方の基準において、試験期間中のいずれかの時点、及び治験薬投与開始日以降のどちらにおいても、投与群間で均衡していた。

なお、日本人被験者における、事前に規定した臨床検査値異常（ALT＞3xULN 及び TBL＞2xULN の複合）の発現割合は 13194_J_analysis/Output DLAB03A-J を参照。

表 2.7.6.3-30 事前に規定した臨床検査値異常の発現割合（ALT＞3xULN 及び TBL＞2xULN の複合）（安全性解析対象集団）

患者層併合

	リバーロキサバン			
臨床検査	2.5mg bid	5mg bid	用量群併合	プラセボ
測定時点	(N=5115)	(N=5110)	(N=10225)	(N=5125)
基準	n/J（%）	n/J（%）	n/J（%）	n/J（%）
「同時発現」				
ベースライン時				
ALT＞3xULN 及び TBL＞2xULN	0/4918	1/4934（＜0.1）	1/9852（＜0.1）	0/4953
治験薬投与開始日以降				
ALT＞3xULN 及び TBL＞2xULN	10/4832（0.2）	10/4802（0.2）	20/9634（0.2）	10/4860（0.2）
治験薬投与下				
ALT＞3xULN 及び TBL＞2xULN	7/4581（0.2）	8/4576（0.2）	15/9157（0.2）	9/4639（0.2）
「非同時発現」				
治験期間中のいずれかの時点				
ALT＞3xULN 及び TBL＞2xULN、いずれかが最初に発現	9/5109（0.2）	13/5100（0.3）	22/10209（0.2）	9/5114（0.2）
ALT＞3xULN に続いて 30 日以内に TBL＞2xULN	6/5109（0.1）	9/5100（0.2）	15/10209（0.1）	6/5114（0.1）
治験薬投与開始日以降				
ALT＞3xULN 及び TBL＞2xULN、いずれかが最初に発現	9/4832（0.2）	10/4804（0.2）	19/9636（0.2）	8/4860（0.2）
ALT＞3xULN に続いて 30 日以内に TBL＞2xULN	6/4832（0.1）	8/4804（0.2）	14/9636（0.1）	6/4860（0.1）
「同時発現」及び「非同時発現」				
治験期間中のいずれかの時点				
ALT＞3xULN 及び TBL＞2xULN、いずれかが最初に発現	10/5109（0.2）	14/5100（0.3）	24/10209（0.2）	13/5114（0.3）
ALT＞3xULN に続いて 30 日以内に TBL＞2xULN	10/5109（0.2）	11/5100（0.2）	21/10209（0.2）	11/5114（0.2）
治験薬投与開始日以降				
ALT＞3xULN 及び TBL＞2xULN、いずれかが最初に発現	10/4832（0.2）	11/4804（0.2）	21/9636（0.2）	11/4860（0.2）
ALT＞3xULN に続いて 30 日以内に TBL＞2xULN	10/4832（0.2）	10/4804（0.2）	20/9636（0.2）	10/4860（0.2）

bid：1 日 2 回投与、TBL：総ビリルビン、J：同時／非同時発現に関して、それぞれの期間で ALT 及び TBL の欠測がない被験者数

「同時発現」とは ALT＞3xULN 及び TBL＞2xULN が同じ日に発現した場合をいう。同日に複数の検査値がある場合は最大値を採用する。「非同時発現」とは ALT＞3xULN 及び TBL＞2xULN が異なる日に発現した場合をいう。もし ALT＞3xULN 及び TBL＞2xULN が同じ日と異なる日の両方で発現した場合は、「同時発現」と「非同時発現」の両方にカウントする。

治験期間中のいずれかの時点：スクリーニング期間、ベースライン及び治験薬投与開始日以降を含む。

ベースライン時：ベースラインのデータがある被験者について、治験薬の初回投与日を含む、初回投与日に最も近い時点

治験薬投与開始日以降：治験薬投与開始日以降のデータがある被験者について、治験薬投与開始日以降

治験薬投与下：ベースラインの検査値が正常値で治験薬投与開始日以降のデータがある被験者について、治験薬投与開始日から最終投与後 2 日目までの期間

Source: R-8673/Table 50

2.7.6.3.2.3.6.3.2 肝臓関連有害事象

肝障害関連 TEAE の発現割合を表 2.7.6.3-31 に示す。

いずれの肝障害関連有害事象に関しても、発現割合に各投与群間で顕著な違いはみられなかった。

なお、日本人被験者における肝障害関連有害事象の要約は 13194_J_analysis/Output DAE22-J を参照。

表 2.7.6.3-31 肝障害関連有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	リバーロキサバン			
患者層	2.5mg bid	5mg bid	用量群併合	プラセボ
有害事象	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
患者層併合	(N=5115)	(N=5110)	(N=10225)	(N=5125)
肝障害関連 TEAE	100 (2.0)	114 (2.2)	214 (2.1)	102 (2.0)
重篤な肝障害関連 TEAE	40 (0.8)	43 (0.8)	83 (0.8)	40 (0.8)
治験薬の投与中止に至った肝障害関連 TEAE	33 (0.6)	25 (0.5)	58 (0.6)	25 (0.5)
患者層 1（ASA 単独）	(N=343)	(N=342)	(N=685)	(N=352)
肝障害関連 TEAE	6 (1.7)	4 (1.2)	10 (1.5)	3 (0.9)
重篤な肝障害関連 TEAE	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.6)
治験薬の投与中止に至った肝障害関連 TEAE	1 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (0.6)
患者層 2（ASA＋チエノピリジン）	(N=4772)	(N=4768)	(N=9540)	(N=4773)
肝障害関連 TEAE	94 (2.0)	110 (2.3)	204 (2.1)	99 (2.1)
重篤な肝障害関連 TEAE	39 (0.8)	42 (0.9)	81 (0.8)	38 (0.8)
治験薬の投与中止に至った肝障害関連 TEAE	32 (0.7)	25 (0.5)	57 (0.6)	23 (0.5)

bid：1 日 2 回投与、ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）
MedDRA version 14.0
発現割合は件数ではなく、例数を用い、各投与群の被験者数を分母として算出。1 つのカテゴリーで、同一被験者で 2 件以上の有害事象が発現した場合、1 例としてカウントした。同一被験者が異なるカテゴリーで算入されることがある。
TEAE は治験薬投与開始から最終投与後 2 日目までに発現した有害事象と定義。
有害事象は MedDRA 標準検索式＝“HEPATIC DISORDERS (SMQ)”により選択。
Source: R-8673/Table 51

2.7.6.3.2.3.7 臨床検査値（肝臓関連以外）

各投与群の各時点での臨床検査値及びベースラインからの変化量に関する記述統計量を R-8673 の Attachment DLAB01 に示す。全体として、臨床検査値で顕著な変化はみられなかった。

2.7.6.3.2.3.8 安全性の結論

安全性主要評価項目及び有害事象の概要は、安全性解析対象集団に基づいており、無作為割付けされ、治験薬を少なくとも 1 回服用した 15,350 例で構成されている（無作為割付けされた 15,526 例のうち、176 例は治験薬を 1 回も服用しなかった）。すべての安全性の解析は、施設番号[redacted]、[redacted]及び[redacted]の 3 施設データも含まれている。

リバーロキサバンは抗凝固薬であることから、出血には特に注意が必要であった。TIMI 出血分類、ISTH 分類及び GUSTO 分類に従い、すべての出血事象は CEC により判定された。安全性主要評価項目は、安全性解析対象集団における、治験薬投与下で発現した TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」の最初の発現とし、これには、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すべての出血事象が含まれる。

患者層併合では、安全性主要評価項目の発現割合は、プラセボ群に比べて用量群併合リバーロキサバン群で統計学的に名目上有意に高かった〔用量群併合リバーロキサバン群：1.4%、プラセボ群：0.4%；ハザード比 3.96（95%CI：2.46～6.38）、p＜0.001〕。更に、安全性主要評価項目の発現割合は、2.5mg bid 群〔1.3%；ハザード比 3.46（95%CI：2.08～5.77）、p＜0.001〕及び 5mg bid 群〔1.6%；ハザード比 4.47（95%CI：2.71～7.36）、p＜0.001〕ともにプラセボ群（0.4%）に比べて高かった。

患者層 2 でも、安全性主要評価項目の発現割合は、プラセボ群に比べて用量群併合リバーロキサバン群で統計学的に名目上有意に高かった〔用量群併合リバーロキサバン群：1.5%、プラセボ群：0.4%；ハザード比 3.80（95%CI：2.35～6.14）、p＜0.001〕。更に、安全性主要評価項目の発現割合は、2.5mg bid 群〔1.3%；ハザード比 3.35（95%CI：2.01～5.60）、p＜0.001〕及び 5mg bid 群〔1.6%；ハザード比 4.26（95%CI：2.58～7.03）、p＜0.001〕ともにプラセボ群（0.4%）に比べて高かった。

患者層併合、患者層 2 及び患者層 1 のいずれにおいても、ほとんどの出血分類カテゴリーに関して、出血事象の発現割合は、リバーロキサバンの各用量群のほうがプラセボ群よりも数値上、高かった。

患者層併合において、安全性主要評価項目の発現割合は、2.5mg bid 群に比べて 5mg bid 群で数値上高かった〔2.5mg bid 群：1.3%、5mg bid 群：1.6%；ハザード比 1.29（95%CI：0.93～1.79）〕。患者層 2 でも同様の結果であった〔2.5mg bid 群：1.3%、5mg bid 群：1.6%；ハザード比 1.27（95%CI：0.91～1.77）〕。

注目すべきは、本試験において、治験薬投与下で発現した致死的出血の全体の発現割合は低かったことであり、重要なことは、患者層併合では、その発現割合は、2.5mg bid 群ではプラセボ群に比べて増加がみられず、5mg bid 群ではプラセボ群に比べて数値上高かったことである〔2.5mg bid 群：6 例（0.1%）、5mg bid 群：15 例（0.3%）及びプラセボ群：9 例（0.2%）〕。また、「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）に分類された出血事象の大部分は、「臨床的に注意が必要な出血」に分類される事象であった〔1,129/1,334 例（85%）〕ことも注目しておくことが重要である。

頭蓋内出血及び出血性脳卒中の発現割合は、全体として低かったが、特に患者層 2 においては、その発現割合は用量群併合リバーロキサバン群ではプラセボ群よりも高かった（それぞれ 0.3%及び 0.1%）。しかしながら、致死的頭蓋内出血の発現割合は、2.5mg bid 群（5 例、0.1%）とプラセボ群（4 例、0.1%）では同程度で低く、5mg bid 群（8 例、0.2%）ではわずかに高かった。リバーロキサバン群における TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」に該当する頭蓋内出血のいくつかは、外傷によるもの（2.5mg bid 群の 14 例中 6 例及び 5mg bid 群の 18 例中 5 例）であったが、多くは自然発生であった。

治験薬投与下で発現した TIMI 出血分類の「大出血」が最も多く発現した部位は、胃腸〔用量群併合リバーロキサバン群：88 例（0.9%）、プラセボ群：13 例（0.3%）〕及び頭蓋内〔用量群併合リバーロキサバン群：32 例（0.3%）、プラセボ群：5 例（0.1%）〕であった。

すべての投与群で、ISTH 分類の「重大な出血事象」の大部分は、2g/dL 以上のヘモグロビン減少又は 2 単位以上の輸血を必要とする事象であった。出血が重要な組織で起こったり、致死的出血である割合は全体として低かった。患者層併合では、重要な組織への出血の発現割合は、2.5mg bid 群〔25 例（0.5%）〕とプラセボ群〔21 例（0.4%）〕で同様であり、5mg bid 群では数値上高かった〔41 例（0.8%）〕。ヘモグロビンの 2g/dL 以上の減少及び 2 単位以上の輸血を必要とする割合は、リバーロキサバンの両投与群ではプラセボ群よりも 2～3 倍高かった。GUSTO 分類による結果では、TIMI 出血分類の「生命を脅かす出血」の所見が確認された。2.5mg bid 群での致死的出血の発現割合は、プラセボ群と同程度で数値上低く、血行動態改善のための手術を要する出血事象や、血行動態に障害をきたし、収縮期血圧が 90mmHg 未満に低下する出血事象の発現割合はプラセボ群と同様であり、非致死的頭蓋内出血や輸血又は補液を必要とする出血の発現割合はプラセボ群に比べて 2.5mg bid 群で高かった。5mg bid 群では、GUSTO 分類でのすべての出血の発現割合は、プラセボ群に比べて数値上高かった。

部分集団解析の結果は、安全性主要評価項目の全体集団における結果とおおむね一致しており、プラセボ群と比較したリバーロキサバンの各用量群の、TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」の発現割合の増加パターンは、すべての部分集団で一貫していた。人口統計学的及びベースライン特性、既往歴、Index イベント又は地域によるいずれの部分集団でも p 値は＞0.05 であり、投与群と出血リスクの間に統計学的に名目上有意な交互作用はみられなかった（R-8673/Attachment DBL10A、DBL10B 及び DBL10C）。

全体として、TEAE/重篤な有害事象、治験薬の最終投与後 3 日目以降に発現した有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を含む非出血関連有害事象の発現割合は、各投与群及び各患者層で同様であった。死亡に至った TEAE 及び MedDRA 基本語の死亡の発現割合は、5mg bid 群及びプラセボ群と比べて 2.5mg bid 群のほうが低かった。リバーロキサバン投与中止後に有害事象の発現割合が増加することはなかった。

死亡の発現割合は有効性主要評価項目であるが、安全性の評価項目でもある。本試験において無作為割付けされた被験者集団では合計 538 例（R-8673/Attachment DAE16B）が、また、安全性解析対象集団では合計 532 例の死亡（表 2.7.6.3-20）が報告された。安全性解析対象集団において、全死亡及び心血管死はプラセボ群に比べて 2.5mg bid 群では少なかった。患者層併合及び患者層 2 のいずれも同様の結果であった。2.5mg bid 群でみられた死亡の減少は、心不全/心原性ショック及び突然死又は目撃者のいない死亡による死亡の減少に基づくものであった。5mg bid 群では突然死又は目撃者のいない死亡の発現例数はプラセボ群よりも数値上少なかったが、2.5mg bid 群と異なり、心不全/心原性ショックによる死亡の発現例数の減少はみられず、心筋梗塞による死亡がプラセボ群よりも数値上多かった。

治験薬の投与中止に至った有害事象として、胃腸障害及び心臓障害が最も多く発現し、胃腸関連事象、特に歯肉出血及び胃腸出血が 5mg bid 群で多く発現した。

肝臓関連の臨床的及び臨床検査マーカーの発現割合はすべての投与群で同様であった。

2.7.6.3.3 ベネフィット/リスク解析

本試験の有効性副次評価項目 2 は、心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」を組み合わせて、一つのエンドポイントとすることにより、ベネフィットとリスクについて評価するものであった。患者層併合又は患者層 2 において、用量群併合リバーロキサバン群及び個々の用量群ともに、プラセボ群に比較して、ハザード比では、各患者層をとおしてリバーロキサバンの各用量群で数値上好ましい値であったが、複合エンドポイント発現リスクでは統計学的に有意な減少はみられなかった。2.7.6.3.2.2 及び 2.7.6.3.2.3 に記述した有効性及び安全性の解析では、広範囲の臨床的意義を有するさまざまな結果を網羅し

た。本試験に関するベネフィット/リスク解析の方法としてさまざまな解析が考えられ、例えば有効性主要評価項目には虚血性及び出血性脳卒中がともに含まれていることから、有効性主要評価項目もリスクとベネフィットの均衡のとれた評価項目と捉えることもできる。ベネフィット/リスク解析の最初の段階として、まず、広範囲にわたる臨床的に有意な効果を考慮し、致死的又は不可逆的な障害（心血管死、心筋梗塞、脳卒中及び頭蓋内出血）をもたらすと考えられる事象に焦点を絞った事後解析を実施した。有効性と安全性の評価において同一事象の重複集計を避けるため、有効性評価に用いた複合エンドポイントの構成要素である心血管死（出血性の死因を含む）、非致死的心筋梗塞及び非致死的虚血性脳卒中を、頭蓋内出血（心血管死と分類されたものを除く）と比較することとした。mITT 解析におけるすべての致死的出血事象は、3 例（プラセボ群 2 例、5mg bid 群 1 例、死因はそれぞれ悪性腫瘍、感染症及び外傷）を除き、すべて心血管死に分類されることから、ベネフィット/リスク解析に含められた。

mITT 解析における、これらのエンドポイントとその構成要素に関する、イベント発現率、治療群間差（超過イベント数/10,000 患者年）及び NNT（障害をもたらすイベントをプラセボ群に比べて 1 例余分に減少させるのに必要なリバーロキサバン群の被験者数）又は NNH（心血管死を除く頭蓋内出血をプラセボ群に比べて 1 例余分に発現させるのに必要なリバーロキサバン群の被験者数）を表 2.7.6.3-32 に示す。

患者層併合において、用量群併合リバーロキサバン群では、プラセボ群と比べて 10,000 患者年あたりの複合エンドポイント（心血管死、非致死的心筋梗塞及び非致死的虚血性脳卒中のいずれか）の発現は 127 例（95%CI：42～211）少なく、非致死的頭蓋内出血の発現は 17 例（95%CI：6～28）多かった。NNT は 79 例、NNH は 593 例であり、プラセボ群と比較して、用量群併合リバーロキサバン群では 79 患者年あたりの複合エンドポイント（心血管死、非致死的心筋梗塞及び非致死的虚血性脳卒中のいずれか）の発現が 1 例少なく、593 患者年あたりの非致死的頭蓋内出血が 1 例多く発現した。

患者層併合におけるリバーロキサバンの各用量群に関しては、2.5mg bid 群ではプラセボ群に比べて 10,000 患者年あたりの複合エンドポイント（心血管死、非致死的心筋梗塞及び非致死的虚血性脳卒中のいずれか）の発現は 131 例（95%CI：35～227）少なく、非致死的頭蓋内出血は 15 例（95%CI：1～29）多く発現し、NNT は 76 例、NNH は 677 例であった。5mg bid 群では、プラセボ群に比べて 10,000 患者年あたりの複合エンドポイント（心血管死、非致死的心筋梗塞及び非致死的虚血性脳卒中のいずれか）の発現は 123 例（95%CI：26～219）少なく、非致死的頭蓋内出血は 19 例（95%CI：4～34）多く発現し、NNT は 82 例、NNH は 527 例であった。

患者層 2 の結果は患者層併合の結果と類似していた。患者層 2 において、2.5mg bid 群ではプラセボ群に比べて 10,000 患者年あたりの複合エンドポイント（心血管死、非致死的心筋梗塞及び非致死的虚血性脳卒中のいずれか）の発現は 121 例（95%CI：23～219）少なく、非致死的頭蓋内出血は 16 例（95%CI：1～31）多く発現し、NNT は 83 例、NNH は 633 例であった。5mg bid 群ではプラセボ群に比べて 10,000 患者年あたりの複合エンドポイント（心血管死、非致死的心筋梗塞及び非致死的虚血性脳卒中のいずれか）の発現は 99 例（95%CI：0～198）少なく、非致死的頭蓋内出血は 16 例（95%CI：1～32）多く発現し、NNT は 101 例、NNH は 613 例であった。

有効性の複合エンドポイントに関して、各構成要素の発現割合の結果は複合エンドポイントの発現割合の結果と一致していた。患者層併合では、心血管死の治療群間差は 10,000 患者年あたり－49 例（95%CI：－100～1）であった。2.5mg bid 群では、プラセボ群と比較した心血管死の治療群間差はより際立っており（10,000 患者年あたり－87 例、95%CI：－142～－31）、非致死的頭蓋内出血を引き起こすリスク（治療群間差：10,000 患者年あたり 15 例、95%CI：1～29）を上回っていた。患者層 2 の結果も同様であり、2.5mg bid 群における心血管死の治療群間差は

10,000 患者年あたり－97 例（95%CI：－153～－41）であり、非致死的頭蓋内出血のリスク（治療群間差：10,000 患者年あたり 16 例、95%CI：1～31）を上回っていた。

患者層 1 でも、患者層併合及び患者層 2 と結果の方向性は一致していたが、被験者数が少ないことから 95%CI は広かった。

これらのベネフィット/リスク解析の結果から、ACS 患者に対するリバーロキサバン投与の良好なプロファイルが明らかになった。

表 2.7.6.3-32 心血管死及び不可逆的障害の原因となり得るエンドポイント（CEC 判定）の治療群比較（有効性解析対象集団、mITT 解析）

患者層併合

リバーロキサバン	有効性複合エンドポイント	イベント発現率 (a) (100 患者年) リバーロキサバン	プラセボ	イベント超過数 (リバーロキサバン-プラセボ) 10,000 患者年あたりの超過イベント数	95%CI	NNT/NNH (b)
2.5mg bid	心血管死＋非致死的心筋梗塞＋非致死的虚血性脳卒中	5.71	7.02	-130.94*	(-226.98,-34.90)	-76
	心血管死＋非致死的心筋梗塞	5.21	6.45	-123.73*	(-215.57,-31.88)	-81
	心血管死	1.73	2.60	-86.83*	(-142.17,-31.49)	-115
	非致死的心筋梗塞	3.62	3.98	-35.61	(-109.87,38.65)	-281
	非致死的虚血性脳卒中	0.53	0.56	-2.96	(-31.24,25.32)	-3380
	頭蓋内出血（心血管死を除く）	0.18	0.04	14.77*	(0.80,28.75)	677
5.0mg bid	心血管死＋非致死的心筋梗塞＋非致死的虚血性脳卒中	5.79	7.02	-122.62*	(-219.37,-25.88)	-82
	心血管死＋非致死的心筋梗塞	5.26	6.45	-118.81*	(-211.19,-26.42)	-84
	心血管死	2.49	2.60	-11.14	(-71.47,49.20)	-898
	非致死的心筋梗塞	2.94	3.98	-104.38*	(-175.45,-33.31)	-96
	非致死的虚血性脳卒中	0.59	0.56	2.16	(-26.94,31.27)	4620
	頭蓋内出血（心血管死を除く）	0.23	0.04	18.98*	(3.83,34.12)	527
用量群併合	心血管死＋非致死的心筋梗塞＋非致死的虚血性脳卒中	5.75	7.02	-126.82*	(-211.51,-42.13)	-79
	心血管死＋非致死的心筋梗塞	5.23	6.45	-121.29*	(-202.28,-40.29)	-82
	心血管死	2.10	2.60	-49.43	(-100.24,1.39)	-202
	非致死的心筋梗塞	3.28	3.98	-69.71*	(-133.55,-5.87)	-143
	非致死的虚血性脳卒中	0.56	0.56	-0.43	(-25.16,24.30)	-23322
	頭蓋内出血（心血管死を除く）	0.20	0.04	16.85*	(5.56,28.14)	593

2.7.6.3

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 125 of 129

患者層 1（ASA 単独）

リバーロキサバン	有効性複合エンドポイント	イベント発現率 (a)（100 患者年） リバーロキサバン	プラセボ	イベント超過数（リバーロキサバン-プラセボ）10,000 患者年あたりのイベント超過数	95%CI	NNT/NNH (b)
2.5mg bid	心血管死＋非致死的心筋梗塞＋非致死的虚血性脳卒中	7.94	10.82	-287.56	(-758.48,183.36)	-35
	心血管死＋非致死的心筋梗塞	7.62	9.24	-162.51	(-608.06,283.03)	-62
	心血管死	3.41	2.84	56.81	(-217.06,330.68)	176
	非致死的心筋梗塞	4.39	6.56	-216.44	(-579.31,146.42)	-46
	非致死的虚血性脳卒中	0.29	1.43	-114.60		-87
	頭蓋内出血（心血管死を除く）	0.00	0.00	0.00		
5.0mg bid	心血管死＋非致死的心筋梗塞＋非致死的虚血性脳卒中	6.03	10.82	-479.04*	(-924.40,-33.67)	-21
	心血管死＋非致死的心筋梗塞	4.56	9.24	-468.22*	(-871.46,-64.97)	-21
	心血管死	2.54	2.84	-30.07	(-285.81,225.66)	-333
	非致死的心筋梗塞	2.28	6.56	-427.88*	(-755.31,-100.45)	-23
	非致死的虚血性脳卒中	1.42	1.43	-0.97	(-198.66,196.71)	-10271
	頭蓋内出血（心血管死を除く）	0.56	0.00	56.45		177
用量群併合	心血管死＋非致死的心筋梗塞＋非致死的虚血性脳卒中	6.98	10.82	-384.47	(-794.69,25.75)	-26
	心血管死＋非致死的心筋梗塞	6.07	9.24	-317.47	(-696.76,61.81)	-31
	心血管死	2.97	2.84	13.22	(-213.50,239.95)	756
	非致死的心筋梗塞	3.32	6.56	-323.62*	(-636.61,-10.63)	-31
	非致死的虚血性脳卒中	0.85	1.43	-57.69	(-216.69,101.31)	-173
	頭蓋内出血（心血管死を除く）	0.28	0.00	28.31		353

2.7.6.3

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 126 of 129

患者層 2（ASA＋チエノピリジン）

リバーロキサバン	有効性複合エンドポイント	イベント発現率（a）（100 患者年） リバーロキサバン	プラセボ	イベント超過数（リバーロキサバン-プラセボ） 10,000 患者年あたりの超過イベント数	95%CI	NNT/NNH（b）
2.5mg bid	心血管死＋非致死的心筋梗塞＋非致死的虚血性脳卒中	5.56	6.77	-121.04*	(-218.69,-23.39)	-83
	心血管死＋非致死的心筋梗塞	5.04	6.26	-121.61*	(-215.09,-28.14)	-82
	心血管死	1.61	2.58	-96.81*	(-153.15,-40.46)	-103
	非致死的心筋梗塞	3.57	3.81	-23.67	(-99.28,51.94)	-422
	非致死的虚血性脳卒中	0.55	0.51	4.65	(-24.08,33.39)	2150
	頭蓋内出血（心血管死を除く）	0.20	0.04	15.80*	(0.86,30.74)	633
5.0mg bid	心血管死＋非致死的心筋梗塞＋非致死的虚血性脳卒中	5.78	6.77	-99.08*	(-198.07,-0.09)	-101
	心血管死＋非致死的心筋梗塞	5.31	6.26	-95.06*	(-190.07,-0.06)	-105
	心血管死	2.48	2.58	-9.86	(-72.16,52.44)	-1014
	非致死的心筋梗塞	2.98	3.81	-82.39*	(-155.25,-9.53)	-121
	非致死的虚血性脳卒中	0.53	0.51	2.10	(-26.50,30.70)	4760
	頭蓋内出血（心血管死を除く）	0.20	0.04	16.31*	(1.08,31.54)	613
用量群併合	心血管死＋非致死的心筋梗塞＋非致死的虚血性脳卒中	5.67	6.77	-110.17*	(-196.38,-23.97)	-91
	心血管死＋非致死的心筋梗塞	5.18	6.26	-108.47*	(-191.18,-25.76)	-92
	心血管死	2.04	2.58	-53.89*	(-106.10,-1.68)	-186
	非致死的心筋梗塞	3.28	3.81	-52.74	(-117.71,12.23)	-190
	非致死的虚血性脳卒中	0.54	0.51	3.39	(-21.17,27.95)	2947
	頭蓋内出血（心血管死を除く）	0.20	0.04	16.05*	(4.29,27.81)	623

bid：1 日 2 回投与、ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）

95%CI は一定ハザード推定に基づく。この推定のもとで、イベント数はポアソン分布を示す。計算はポアソン分布について、治療の総曝露期間を条件として、正規近似を用いて行った。

（a）イベント発現率（100 患者年）：追跡調査での 100 患者年当たりのイベント数

（b）負数は、プラセボの代わりにリバーロキサバンで治療した場合に、障害の原因となる事象の発現を 1 例余分に減少させるのに必要な患者年数を示す（NNT）。
正数は、プラセボの代わりにリバーロキサバンで治療した場合に、障害の原因となる事象を 1 例余分に発現させるのに必要な患者年数を示す（NNH）。

* 名目上両側 p 値＜0.05（多重性を調整しない）

Source: R-8673/Table 53

2.7.6.3.4 結論

ACS は多様な病態を含む発症率の高い疾患である。ACS 発症後の患者では、ACS のみならず、脳卒中や心血管関連の死亡など、他の病的イベントが発現するリスクが高い。ACS の高い発症率/有病率及び重症度から治療薬が必要となり、過去 30 年間、治療薬の開発が急速に進められてきた。その結果、国外では非経口の抗凝固薬、急性期における短時間作用型の抗血小板薬、長期使用が可能な経口抗血小板薬が承認されるに至っている。これらのすべての治療薬は、動脈硬化性プラークの破綻部位での血栓形成、及びこれにより引き起こされる心血管関連有害事象の発現を抑制することを目的としている。これらの治療薬は急性期と慢性期の ACS 患者で幅広く使用されているが、ACS 後の重大な心血管イベント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中など）の発現頻度は依然として高いことから、長期間にわたる抗凝固薬の追加投与により臨床転帰が改善されるか否かという問題が提起されてきた。

新規経口抗凝固薬の開発が行われる以前は、ACS 後の効果的な治療はワルファリン療法とされていた[1)]。現在使用されている抗血小板薬へのワルファリンの上乗せ投与が検討された、10 件の小規模臨床試験のメタ解析では、心筋梗塞の再発頻度の減少と心血管死の減少傾向が認められた[2)]。しかしながら、ワルファリン療法には制限があり、簡便な使用が可能で、より安全な新規の抗凝固薬を探索するようになり、リバーロキサバンにおいても用量漸増法による用量検討試験である ATLAS ACS TIMI 46 試験（試験 11898）を実施した。試験 11898 では、標準治療とした ASA 単独の抗血小板療法にリバーロキサバンが上乗せ投与された ACS 後の患者においては、心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の発現リスクが用量依存的に低下した。標準治療として ASA とチエノピリジン系抗血小板薬併用投与を受けた ACS 患者においては、リバーロキサバンの用量反応性は比較的平坦であり、高用量群では有効性評価に用いた複合エンドポイントの発現リスクの低減は認められなかった。これらの結果に基づき、検証的試験である第Ⅲ相試験の検討用法・用量として、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与及び 5mg 1 日 2 回投与が選択された。

本試験は、標準治療を受けている発症後間もない ACS 患者（STEMI、NSTEMI 又は UA）におけるリバーロキサバンの有効性及び安全性を検討した、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、イベント主導型、並行群間比較試験である。想定イベント発現割合（患者層 1 において初年度 12%、患者層 2 において初年度 6%）及び治験実施計画書及び SAP に記載したエフェクトサイズの仮説に基づき、全体で 983 件の有効性主要評価項目のイベントが必要と推定し、更に、患者層 1 でイベント 255 件が必要と推定した。結局、グローバルレベルの治療方針の変化により患者層 1 の組入れが予測より低かったため、983 件の有効性主要評価項目のイベント数が得られるように試験全体の被験者数が増加された。

本試験は国際共同大規模臨床試験であり、44 ヵ国、766 施設の医療機関において、15,526 例がプラセボ群、リバーロキサバン 2.5mg bid 群及び 5mg bid 群のいずれかに無作為に割付けられた。被験者は ACS の標準治療である、ASA とチエノピリジン系抗血小板薬を投与されることとしたが（患者層 2）、治験責任（分担）医師の判断により患者は ASA のみの投与を受ける患者層 1 にも組入れ可能であり、このような被験者は全被験者の約 7%であった。人口統計学的及びベースライン特性から、中等度から高度のリスクを有する ACS 患者集団と考えられた。大部分の被験者では、高血圧、糖尿病、心筋梗塞の既往歴などの心血管リスク因子を有していた。この規模の試験の結果として予想どおりの結果であるが、人口統計学的及びベースライン特性の分布に問題となる不均衡は認められなかった。

本試験の成績より以下の結論が得られた。

- 発症後間もない ACS 患者において、抗血小板薬による標準治療への上乗せ投与を行った場合、リバーロキサバンはプラセボに比べて、心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイントの発現の減少に有効であった。

    - リバーロキサバン 2.5mg bid 及び 5mg bid のいずれの用量とも、有効性主要評価項目の発現割合の低下に有効であった。

    - 概して、リバーロキサバン投与はすべての部分集団において、一貫して有効性主要評価項目の発現割合を低下させた。

    - 発症後間もない ACS 患者において、抗血小板薬による標準治療への上乗せ投与を行った場合、リバーロキサバン 2.5mg bid 及び 5mg bid の各用量は、プラセボに比べて有効性副次評価項目 1（全死亡、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント）の発現割合の低下に有効であった。

- 抗血小板薬による標準治療へのリバーロキサバン 2.5mg bid の上乗せ投与は、心血管死の発現割合を統計学的に名目上有意に減少させ、5mg bid では特に標準治療として ASA のみの治療を意図した被験者において、心筋梗塞の発現割合を統計学的に名目上有意に減少させた。2.5mg bid での心筋梗塞に対する効果及び 5mg bid での心血管死に対する効果は同様の傾向を示した。リバーロキサバンのいずれの用量群も、脳卒中のリスクを改善させることはなかった。

- ITT-Total 解析において、ステント血栓症の発現リスクは 2.5mg bid 群及び 5mg bid 群で統計学的に名目上有意に減少した。

- 全体として、安全性主要評価項目〔治験薬投与下での TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」〕の発現割合は低かった。抗血小板薬による標準治療への上乗せ投与に関して、リバーロキサバン 2.5mg bid 及び 5mg bid は、ともにプラセボ群に比べて安全性主要評価項目の発現割合を増加させた。

    - 部分集団解析の結果は、全集団における安全性主要評価項目の結果と概ね一致しており、人口統計学的及びベースライン特性、既往歴、Index イベント又は地域によるいずれの部分集団でもリバーロキサバン投与との統計学的に名目上有意な交互作用はみられなかった。

- 全体として、頭蓋内出血及び出血性脳卒中の発現割合は低かったが、プラセボ群に比べて、リバーロキサバンの各用量群のほうが高く、また致死的頭蓋内出血の発現割合は 2.5mg bid 群とプラセボ群では同様であった。

- 全体として、本試験における致死的出血事象の発現割合は低かった。プラセボ群に比べて、2.5mg bid 群では致死的出血事象の発現割合は数値上少なかったが、5mg bid 群では数値上多く認められた。

- すべての投与群において、最も多く発現した出血関連有害事象は胃腸障害及び呼吸器障害であった。治験薬投与下で発現した出血関連有害事象は、2.5mg bid 群及びプラセボ群に比べて 5mg bid 群で多く発現した。胃腸関連出血事象では歯肉出血が最も多く発現し、呼吸器関連出血事象では鼻出血が最も多く発現した。

- 肝臓関連の臨床的及び臨床検査マーカーの発現割合はすべての投与群及び患者層で同様であった。

- 全体として、TEAE/重篤な有害事象、治験薬の最終投与後 3 日目以降に発現した有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を含む非出血関連有害事象の発現割合は、各投与群及び各患者層において同様であった。

参考文献一覧

1) Hurlen M et al., N Engl J Med 2002:347:969-974

2) Rothberg MB et al., Ann Intern Med 2005:143:241-250

2.7.6.4 【国際共同試験】冠動脈疾患又は末梢動脈疾患患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 15786（報告書番号 PH-39342）

参照項目：5.3.5.4.4 PH-39342, 5.3.5.4.5 15786_J_analysis

2.7.6.4.1 試験計画の概要

試験の標題：

冠動脈疾患又は末梢動脈疾患患者におけるリバーロキサバンによる主要心血管イベントの抑制を検討する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、イベント主導型、多施設共同、第Ⅲ相試験

実施医療機関：602 施設（カナダ、米国、オーストラリア、ベルギー、スイス、ドイツ、デンマーク、フィンランド、フランス、英国、アイルランド、イスラエル、イタリア、オランダ、スウェーデン、南アフリカ、チェコ、ハンガリー、ポーランド、ルーマニア、ロシア連邦、スロバキア、ウクライナ、中国、日本、韓国、マレーシア、フィリピン、アルゼンチン、ブラジル、チリ、コロンビア、エクアドル）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅲ相
最初の被験者の組入れ日：2013 年 2 月 28 日 最後の被験者の完了日： 2017 年 7 月 20 日 （主要評価のデータカットオフ）	

目的：

主要評価〔リバーロキサバン/アセチルサリチル酸（アスピリン、ASA）比較評価〕の主目的

- 冠動脈疾患（CAD）又は末梢動脈疾患（PAD）患者における心筋梗塞、脳卒中又は心血管死の複合エンドポイントの発現リスクの低減効果に関して、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回投与と ASA 100mg 1 日 1 回投与を比較検討すること
- CAD 又は PAD 患者における心筋梗塞、脳卒中又は心血管死の複合エンドポイントの発現リスクの低減効果に関して、リバーロキサバン 5mg 1 日 2 回投与と ASA 100mg 1 日 1 回投与を比較検討すること

リバーロキサバン/ASA 比較評価の副次目的

- CAD 又は PAD 患者における主要な血栓性イベント〔冠動脈疾患死（急性心筋梗塞による死亡、心突然死、又は心血管手術による死亡）、心筋梗塞、虚血性脳卒中、急性肢虚血〕の複合エンドポイントの発現リスクの低減効果に関して、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回投与、及びリバーロキサバン 5mg 1 日 2 回投与と、ASA 100mg 1 日 1 回投与を比較検討すること
- CAD 又は PAD 患者における主要な血栓性イベント（心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中、急性肢虚血）の複合エンドポイントの発現リスクの低減効果に関して、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100 mg 1 日 1 回投与、及びリバーロキサバン 5mg 1 日 2 回投与と、ASA 100mg 1 日 1 回投与を比較検討すること
- CAD 又は PAD 患者における全死亡のリスクの低減効果に関して、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回投与、及びリバーロキサバン 5mg 1 日 2 回投与と、ASA 100mg 1 日 1 回投与を比較検討すること

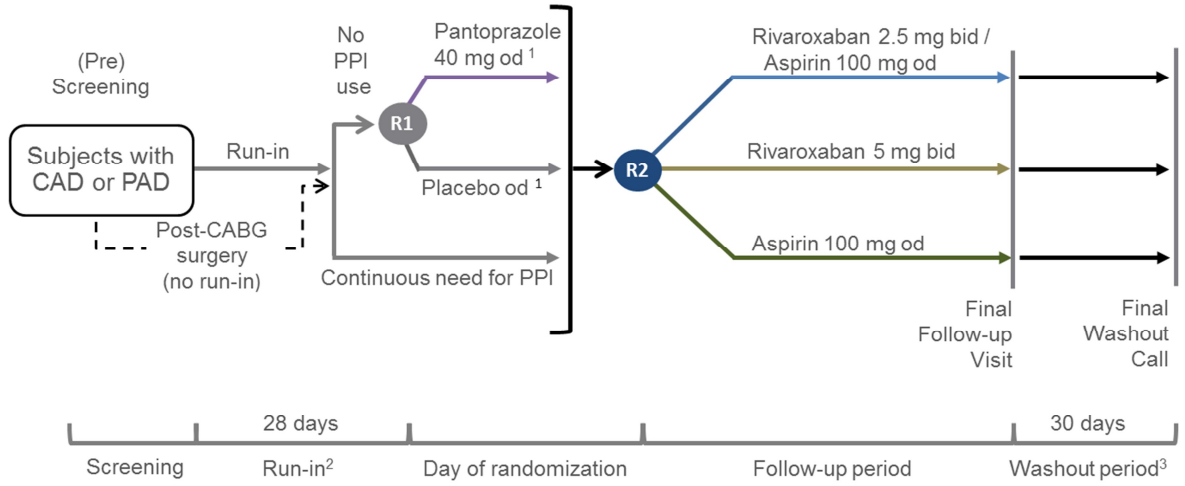
リバーロキサバン/ASA 比較評価の三次目的、pantoprazole 評価、冠動脈バイパス術（CABG）後に割付けられた被験者評価及びサブスタディについては、PH-39342/Section 9.3.1.1 及び 9.3.4～9.3.5 を参照のこと。

試験方法：

試験 15786 は、多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、イベント主導型（有効性主要評価項目 2,200 イベント以上）、第Ⅲ相試験であり、3×2 partial factorial デザインを採用し、平均 3～4 年の投与を受けることが期待できる CAD 又は PAD 患者 27,400 例以上を無作為に割付けることとし

た。

試験 15786 はスクリーニング期、導入期、フォローアップ期及びウォッシュアウト期の 4 期で構成された。



bid = twice daily, CABG = coronary artery bypass graft, CAD = coronary artery disease, od = once daily, PAD = peripheral artery disease, PHRI = Population Health Research Institute, PPI = proton pump inhibitor, R = randomization.
R1 and R2 were performed at same time via the PHRI randomization and drug management system. All study treatments were to be started on the day of randomization or one day thereafter.
1 The pantoprazole/placebo arms of the trial are still ongoing and will be reported at a later stage based on the second database release
2 Aspirin 100 mg od and rivaroxaban placebo as run-in medication
3 Subjects treated according to local standard of care

試験スケジュールを表 2.7.6.4-1 に示す。

導入期は、無作為割付けする治験薬の投与開始前 28 日間とした（CABG 後に割付けられた被験者では導入期を設定しなかった）。導入期には、抗血栓療法をすべて中止し、導入期用の治験薬（リバーロキサバン プラセボ＋ASA 100mg）を投与した。

フォローアップ期の開始時（第 0 日）に、導入期を完了し、試験を継続する意思のある被験者、及び CABG 後の被験者を無作為割付けし、治験薬の投与を開始した。各投与群の被験者に割付けられた治験薬を以下に示す。

最初に、プロトンポンプ阻害薬（PPI）による継続的な治療の必要がない被験者を、治験実施医療機関で層別して、pantoprazole（PPI、国内未承認）又は pantoprazole プラセボに 1：1 の比で無作為に割付けた。この割付けの目的は、抗血栓薬を使用している CAD 又は PAD 患者における上部消化管出血、潰瘍形成、消化管閉塞又は穿孔の発現リスクに関して、pantoprazole による低減効果を評価することであった（「pantoprazole 評価」）。
次に、全被験者（試験の組入れ時に既に PPI の投与を受けている被験者を含む）を、治験実施医療機関及び PPI の割付け状況（割付けなし、pantoprazole に割付け、pantoprazole プラセボに割付け）で層別して、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回投与群（A 群）、リバーロキサバン 5mg 1 日 2 回投与群（B 群）又は ASA 100mg 1 日 1 回投与群（C 群）のいずれかに 1：1：1 の比で無作為に割付けた。この抗血栓薬に関する群間で、有効性評価項目及び安全性評価項目を比較検討した（「リバーロキサバン/ASA 比較評価」）。

投与群	pantoprazole 割付けありの被験者		pantoprazole 割付けなしの被験者（他の PPI を使用した被験者）
	pantoprazole	pantoprazole プラセボ	
A 群	リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回 ＋ASA 100mg 1 日 1 回 ＋pantoprazole 40mg 1 日 1 回	リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回 ＋ASA 100mg 1 日 1 回 ＋pantoprazole プラセボ 1 日 1 回	リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回 ＋ASA 100mg 1 日 1 回 ＋他の PPI
B 群	リバーロキサバン 5mg 1 日 2 回 ＋ASA プラセボ 1 日 1 回 ＋pantoprazole 40mg 1 日 1 回	リバーロキサバン 5mg 1 日 2 回 ＋ASA プラセボ 1 日 1 回 ＋pantoprazole プラセボ 1 日 1 回	リバーロキサバン 5mg 1 日 2 回 ＋ASA プラセボ 1 日 1 回 ＋他の PPI
C 群	リバーロキサバン プラセボ 1 日 2 回 ＋ASA 100mg 1 日 1 回 ＋pantoprazole 40mg 1 日 1 回	リバーロキサバン プラセボ 1 日 2 回 ＋ASA 100mg 1 日 1 回 ＋pantoprazole プラセボ 1 日 1 回	リバーロキサバン プラセボ 1 日 2 回 ＋ASA 100mg 1 日 1 回 ＋他の PPI

フォローアップ期では、無作為割付け後 1 ヵ月目及び 6 ヵ月目、その後は 6 ヵ月ごとに被験者を来院させ、服薬遵守、休薬、評価項目としたイベント及び有害事象の情報を収集した。また、無作為割付け後 3 ヵ月目と 9 ヵ月目に電話による問診を実施した。ただし、日本では、無作為割付け後 2 ヵ月目までは 2 週間ごと、以降 6 ヵ月目までは 1 ヵ月ごと、その後は 3 ヵ月ごとに被験者を来院させた。治験薬の投与の有無又はイベント発現の有無にかかわらず、全被験者について試験期間を通じて追跡した。治験薬投与を中止した被験者についても、通常の試験の評価スケジュールで観察を続けることが推奨された。
有効性主要評価項目のイベント数が必要数に達した時点で試験を終了し、全被験者を来院させ、フォローアップ期の最終評価を実施した。フォローアップ期の最終来院の後はウォッシュアウト期とし、被験者は標準的な治療を受けた。ウォッシュアウト期終了時（フォローアップ期の最終来院後 30 日）に電話連絡を行い、問診により評価項目としたイベントと有害事象の情報を収集した。

CABG 後に割付けられた被験者

CABG 後に割付けられた被験者では、他の被験者と同様にスクリーニング期、フォローアップ期及びウォッシュアウト期を実施したが、導入期は設定しなかった。無作為割付けは、手術後 4～7 日の間で、胸腔チューブの抜去後 24 時間以上経過した後に行った。治験薬の初回投与は、抗凝固薬〔深部静脈血栓症（DVT）の発症抑制を含む〕の最終投与後 12 時間以上経過した後に行った。
CABG 後に割付けられた被験者には、コンピュータ断層撮影（CT）血管造影に対する特別な禁忌〔例：造影剤アレルギー、推算糸球体ろ過量（eGFR）が 30mL/min 未満〕がない限り、試験における評価の一環としてグラフト開存を評価するため 1 年後又はそれ以降に CT 血管造影を行うこととした。ただし、CABG の約 1 年後又はそれ以降に侵襲的冠動脈造影を行う場合は、CT 血管造影は不要とした。

被験薬：

リバーロキサバン、pantoprazole

用法・用量

リバーロキサバン（2.5mg、5mg、又はプラセボ）1 日 2 回（通常は朝と夕、約 12 時間の間隔）、経口投与

pantoprazole 40mg（又はプラセボ）1 日 1 回（通常は朝）、経口投与

投与期間

平均 3～4 年と推定

対照薬：

ASA

用法・用量

ASA 100mg（又はプラセボ）1 日 1 回（通常は朝）、経口投与

投与期間

平均 3～4 年と推定

選択・除外基準：

主な選択基準：

CAD 及び／又は PAD の定義に合致するもの

CAD では、以下の 1 つ以上を満たす患者を適格とした。

- 20 年以内の心筋梗塞の既往
- 安定又は不安定狭心症の症状又は既往のある多枝冠動脈疾患*
- 多枝病変に経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を施行
- 多枝病変に CABG を施行

*：侵襲的な冠動脈造影で少なくとも 2 本の主要冠動脈で狭窄率 50%以上が確認されている、非侵襲的な画像診断又は負荷テスト（運動又は薬理学的）で 2 本若しくはそれ以上の冠動脈領域における虚血が示唆される、あるいは 1 本の冠動脈領域で虚血が示唆され他の 1 つ若しくはそれ以上の冠動脈領域で血行再建が施行されているもの

PAD では、以下の 1 つ以上を満たす患者を適格とした。

- 大動脈 - 大腿動脈バイパス術、患肢バイパス術、あるいは腸骨動脈又は鼠径部以下の動脈への経皮的血管形成術の既往
- 動脈病変（外傷以外）による肢又は足切断の既往
- 間欠性跛行の既往があり、以下の 1 つ以上を満たすもの
  1） 足関節／上腕血圧比 0.90 未満
  2） 血管造影又は超音波 duplex 法により確認された有意な末梢動脈狭窄（50%以上）
- 頚動脈血行再建術の既往がある（例：動脈内膜切除、ステント留置）、若しくは無症候性（6 ヵ月以内の同側脳卒中又は一過性虚血発作を伴わない）で、かつ超音波 duplex 法又は血管造影により、頚動脈の狭窄率 50%以上と確認されたもの

CAD 患者については、以下の基準についても少なくとも 1 つを満たしていなければならない。

- 65 歳以上、又は
- 65 歳未満で、2 つ以上の動脈*で動脈硬化病変又は血行再建術が確認されているか、以下の危険因子のうち 2 つ以上を有するもの
  1）現在喫煙しているもの（割付け前 1 年以内）
  2）糖尿病
  3）eGFR が 60mL/min 未満の腎機能障害
  4）心不全
  5）発症後 1 ヵ月以上経過した非ラクナ性虚血性脳卒中
  *：CAD は冠動脈に動脈硬化病変を有することから、更に 1 つの動脈硬化病変が必要である（例：大動脈、若しくは脳、消化管、下肢、上肢、又は腎臓への供給動脈）

主な除外基準：

- 出血のリスクが高いもの
- 過去 1 ヵ月の脳卒中の既往、あるいは出血性脳卒中又はラクナ性脳卒中の既往を有するもの
- 駆出率が 30%未満であることが確認されている、あるいはニューヨーク心臓協会（NYHA）クラスⅢ又はⅣの症状を呈する重度の心不全を有するもの
- eGFR が 15mL/min 未満のもの
- 2 剤抗血小板療法、ASA 以外の抗血小板療法、又は他の経口抗凝固療法が必要とされるもの
- 予後不良と考えられる（転移性癌など）、あるいは試験による介入に対して有害反応が生じるリスクが増加する非心血管疾患を有するもの
- リバーロキサバン、ASA、pantoprazole 又は治験薬添加物に対する過敏症の既往を有するもの、

あるいはこれらの薬剤のいずれかが禁忌であるもの
- 強力なCYP3A4阻害薬及びP-糖タンパク（P-gp）阻害薬〔例えば、ケトコナゾールなどのアゾール系抗真菌薬、リトナビルなどのヒト免疫不全ウイルス（HIV）-プロテアーゼ阻害薬〕又はリファンピシン、rifabutin、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン等の強力なCYP3A4誘導薬の全身治療を受けているもの
- 凝固障害を伴う肝疾患を有するもの

有効性の評価項目：

有効性主要評価項目

心筋梗塞、脳卒中又は心血管死の複合エンドポイント

有効性副次評価項目
- 冠動脈疾患死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は急性肢虚血の複合エンドポイント
- 心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は急性肢虚血の複合エンドポイント
- 全死亡

安全性の評価項目：

安全性主要評価項目

以下に定義する国際血栓止血学会（ISTH）の修正分類（以下、修正ISTH分類）の「重大な出血」

(1) 致死的出血

(2) 重要な部位又は臓器の症候性出血（関節内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内、髄腔内、頭蓋内、眼球内、呼吸器、心膜、肝臓、膵臓、後腹膜、副腎、腎臓など）

(3) 再手術を必要とする手術部位の出血

(4) 入院*が必要な出血

＊ 救急医療センターを受診し、同日に退院した場合も「入院」とした。

注：致死的出血は、治験責任（分担）医師が死に至ると判断した出血である。致死的な脳出血が心血管死に該当する以外は、出血に関連した死亡は非心血管死である。硬膜下出血は、非心血管死である。

消化管イベントは、以下に示すように「出血事象」及び「非出血事象」に分類し、前者のみ出血事象に含めた。
- 消化管の出血事象
  - 内視鏡検査又はX線検査により確認された臨床的に明らかな胃十二指腸からの出血
  - 出血部位は不明であるが、臨床的に明らかな上部消化管からの出血
  - 2g/dL以上のヘモグロビン量の低下を伴う、消化管からと考えられる潜在性の出血
- 消化管の非出血事象
  - 症候性の胃十二指腸潰瘍
  - 多発性の胃十二指腸びらんを伴う消化管痛
  - 消化管閉塞又は穿孔

その他の評価項目

試験15786では、有害事象の収集方法が日本と国外で異なっていた。

有効性主要評価項目、有効性副次評価項目、有効性三次評価項目、安全性主要評価項目、予測されたイベント[a)]は、国外では緊急報告の対象から除外し、イベントとしてのみ記録し有害事象として記録

a)予定されていた入院、非血管性の重篤な有害事象のうち試験対象集団において高頻度で発現することが予測されるもの（うつ病、肺炎、外傷、慢性閉塞性肺疾患、糖尿病）

しなかった。日本では「新規に診断された癌」、「有効性評価項目のうち、治験薬と関連があると判断された事象」、「出血事象」、「予測されたイベント」は緊急報告の対象とし、有害事象としても収集した。「予測されたイベント」のうち、「予定されていた入院」については、治験実施計画書（日本版第4版、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）発行前までに報告されたものを緊急報告対象とした。

以下の事象は、国内外ともに、有害事象として記録された。

- 非心血管死（致死的出血を除く）
- 非心血管性の重篤な有害事象（評価項目、予測されたイベントを除く）
- 治験薬投与を再開した際に再発した非心血管性の有害事象
- 治験責任（分担）医師が特に関心を持った有害事象
- 特別に評価すべき有害事象
  - 妊娠の転帰及びあらゆる先天異常
  - Bayer社のGlobal Pharmacovigilanceが注意してモニタリングしている事象で、試験対象集団に薬物が投与されていない場合は通常発現しないと考えられる事象（本カテゴリーに分類される事象は、治験実施計画書改定8第3版を参照のこと）
- 治験薬投与中止に至った非重篤な有害事象

また、この他に、日本ではすべての非重篤な有害事象を収集した。

臨床検査

スクリーニング時（又は導入期開始時）及び無作為割付け時に、血清クレアチニン及び総コレステロールを測定した。また、心筋梗塞、心不全及び重大な出血事象が起こった場合、以下のバイオマーカーを測定した。

- 心筋梗塞：トロポニンT、トロポニンI、クレアチニンキナーゼ心筋型アイソザイム（CK-MB）、乳酸脱水素酵素（LDH）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びミオグロビン
- 心不全：脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）及びヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント（NT-pro BNP）
- 重大な出血：血清クレアチニン

日本では、以下の血液学的検査及び血液生化学検査を、スクリーニング時（又は導入期開始時）及び無作為割付け時に加え、無作為割付け後1ヵ月目、1年目、3年目及び5年目に実施した。

- 血液学的検査の項目：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）
- 血液生化学検査の項目：Na、K、Cl、Mg、Ca、アルブミン、血中尿素窒素（BUN）、AST、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、総ビリルビン、血清クレアチニン、総コレステロール

その他、スクリーニング時（又は導入期開始時）、無作為割付け後2年目、フォローアップ期の最終来院時に、拡張期及び収縮期血圧（両腕及び両足首で測定）、並びに心拍数を測定した。

被験者数：

目標被験者数：

少なくとも27,400例（少なくとも2,200例に有効性主要評価項目のイベントが発現するまで）
なお、PAD被験者が全体の1/4程度となることを目指した。
日本人の目標被験者数は1,500例（試験開始時600例）とした。

設定根拠：

試験15786における被験者数は、当初、対照群であるC群の年間イベント発現率を4.0%～4.5%と想定し、C群との比較において、A群及びB群それぞれの相対リスク減少率（RRR：1-ハザード比と定義）20%を90%の検出力で確認するためには、少なくとも19,500例を無作為に割付け、少なくとも2,200例に有効性主要評価項目のイベントが発現する必要があると推定した。その後、ORIGIN試験及びTIMI50試験のデータに基づき、C群の年間イベント発現率の想定を3.0%～4.0%に変更し、少なくとも21,400例を無作為割付けすることとした。しかし、試験15786開始後の最初の2年間に無作為割付けされた被験者数が予想より少なく、試験全体（A～C群）の年間イベント発現率も想定の

3.0%～4.0%の下限を下回っていた。このため、被験者数を増加し、少なくとも 27,400 例を無作為に割付け、少なくとも 2,200 例に有効性主要評価項目のイベントが発現するまで試験を継続することとした。一方、日本人の目標被験者数は当初は 600 例であったが、目標を早期に達成できたため、1,500 例まで拡大することとした。

解析時（初回データベース）：

無作為割付け時：A 群 9,152 例、B 群 9,117 例、C 群 9,126 例

解析方法：

解析対象集団

intention-to-treat（ITT）：無作為割付けされたすべての被験者

安全性解析対象集団（SAF）：無作為割付けされ、治験薬投与を少なくとも 1 回は受けた被験者

有効性主要評価項目の解析：

有効性の主要評価項目の解析は ITT を用い、リバーロキサバン/ASA 比較評価のデータカットオフ日（2017 年 2 月 6 日）までに発現したイベント判定委員会による判定（以下、委員会判定）に基づいて実施した。以下の 2 つの比較を行った。

- A 群の C 群に対する優越性
- B 群の C 群に対する優越性

2 つの比較は、PPI の割付け状況（割付けなし、pantoprazole 40mg 1 日 1 回に割付け、pantoprazole プラセボに割付け）を層別因子として、それぞれ別の log-rank 検定を用いて実施した。
累積イベント発現率の Kaplan-Meier 推定値を算出し、抗血栓療法の 3 つの投与群におけるイベント発現の時期及びすべての時点での治療効果の一貫性（各比較で 2 つの生存曲線は交差しないか）を評価した。ハザード比及び対応する両側 95%信頼区間（CI）を、2 つの層別 Cox 比例ハザードモデルによって推定した。割付けられた群に関係なく、打ち切りを行った。更に、有効性主要評価項目の発現について、抗血栓薬と pantoprazole の交互作用を Cox 比例ハザードモデルを用い検討した。更に、有効性主要評価項目の発現について、抗血栓薬と pantoprazole の交互作用を検討した。

有効性副次評価項目の解析：

有効性副次評価項目の解析は、ITT の原則に基づいて実施し、有効性主要評価項目と同様の統計手法を用いた。

安全性主要評価項目の解析：

安全性主要評価項目は無作為割付けから修正 ISTH 分類の「重大な出血」とした。安全性主要評価項目の主要解析は、ITT を対象とし、有効性主要評価項目の解析と同様の方法で行った。更に、SAF を対象とし「Treat emergent outcomes data scope」、「Plus 30 days safety data scope」、「Follow up + Wash out data scope」及び「Within 30 days after discontinuation data scope」の data scope[b)]の集計を行った。

---

b) data scope の定義を以下に示す。

- 「ITT data scope」：無作為割付け時以降、リバーロキサバン/ASA 比較評価のデータカットオフ日（2017 年 2 月 6 日）までに発現したイベント
- 「Treatment emergent outcomes data scope」：無作為割付け時以降、治験薬（抗血栓薬）投与終了後 2 日目までに発現したイベント
- 「Plus 30 days safety data scope」：無作為割付け時以降、治験薬（抗血栓薬）投与終了後 30 日目までに発現したイベント
- 「Follow-up＋washout data scope」：無作為割付け時以降、各被験者のフォローアップ期の全期間及びウォッシュアウト期に発現したイベント
- 「Post treatment data scope」：治験薬（抗血栓薬）投与終了後 3 日目以降に発現したイベント
- 「Within 30 days after discontinuation data scope」：治験薬（抗血栓薬）投与終了後 1 日目から 30 日目までの間に発現したイベント
- 「Run-in set」：導入期に発現したイベント

その他の評価項目：
有害事象はICH国際医薬用語集（MedDRA）Ver. 20.0で読み替え、発現割合を示した。有害事象の集計は日本人と外国人で別々に行った。臨床検査値及びバイタルサインは記述統計量で示した。有害事象について、SAFを対象とし「ITT data scope」、「Treatment emergent outcomes data scope」、「Follow up + Wash out data scope」、「Post treatment data scope」及び「Within 30 days after discontinuation data scope」のdata scopeの集計を行った。更に、「Run-in set」での集計についても実施した。

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の初回投与から最終投与後2日までに発現した有害事象とした。

表 2.7.6.4-1 試験スケジュール

	プレスクリーニング[a]	スクリーニング期/導入期	割付け	フォローアップ期																ウォッシュアウト期
Visit		1	2	2.1[v]	3	3.1[v] (6w), 3.2[v] (2m)	4[w] (3m), 4.1[v] (4m), 4.2[v] (5m)	5	6[w]	7	7.1[v] (1y3m), 8 (1y6m), 8.1[v] (1y9m)	9	9.1[v] (2y3m), 10 (2y6m), 10.1[v] (2y9m)	11	11.1[v] (3y3m), 12 (3y6m), 12.1[v] (3y9m)	13	13.1[v] (4y3m), 14 (4y6m), 14.1[v] (4y9m)	15[n]	最終来院日	ウォッシュアウト
時期		-4w	0	2w	1m	2w ごと	1m ごと	6m	9m	1y	3m ごと	2y	3m ごと	3y	3m ごと	4y	3m ごと	5y		最終来院 30 日後[m]
許容範囲[q]			± 5d	± 3d	± 3d	± 3d	± 5d	± 5d	± 4w	± 4w	± 4w	± 4w	± 4w	± 4w	± 4w	± 4w	± 4w	± 4w	± 4w	± 4w	± 5d
同意取得(プレスクリーニングで必要な場合)	○																			
同意取得		○[r]																		
選択除外基準	○	○	○																	
人口統計学的データ		○																		
病歴及び手術歴			○																	
身体的検査[b]		○										○							○	
併用薬		○	○									○							○	
閉経前の女性を対象とした妊娠検査		○																		
臨床検査[c]		○[d]	○[e]		○					○				○				○		
DNA 採血と検体保管			○[f]		○[f]															
食事及び活動性に関する質問票		○[o]	○[o]		○[p]							○								
MoCA, DSS 及び SAGE[t]		○[o]	○[o]		○[p]							○							○	
EQ-5D[g]		○[o]	○[o]		○[p]							○							○	
医療経済 (health care costs)			○																	
運転状況			○																	
CABG 後に割付けされる被験者を対象とした EuroSCORE			○																	
CT 血管造影[h]										○[h]										
脳の MRI[i]			○																○	

2.7.6.4

	プレスクリーニング[a]	スクリーニング期/導入期	割付け	フォローアップ期																ウォッシュアウト期
Visit		1	2	2.1[v]	3	3.1[v] (6w), 3.2[v] (2m)	4[w] (3m), 4.1[v] (4m), 4.2[v] (5m)	5	6[w]	7	7.1[v] (1y3m), 8 (1y6m), 8.1[v] (1y9m)	9	9.1[v] (2y3m), 10 (2y6m), 10.1[v] (2y9m)	11	11.1[v] (3y3m), 12 (3y6m), 12.1[v] (3y9m)	13	13.1[v] (4y3m), 14 (4y6m), 14.1[v] (4y9m)	15[n]	最終来院日	ウォッシュアウト
時期		-4w	0	2w	1m	2w ごと	1m ごと	6m	9m	1y	3m ごと	2y	3m ごと	3y	3m ごと	4y	3m ごと	5y		最終来院 30 日後[m]
許容範囲[q]			± 5d	± 3d	± 3d	± 3d	± 5d	± 5d	± 4w	± 4w	± 4w	± 4w	± 4w	± 4w	± 4w	± 4w	± 4w	± 4w	± 4w	± 5d
評価項目イベントの記録			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象[j]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
治験薬処方		○[k]	○[l]					○		○	○[u]	○	○[u]	○	○[u]	○	○[u]	○		
治験薬の服薬遵守			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
治験薬管理			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

w：週、m：月、y：年、d：日

a. プレスクリーニング来院は必須ではなく、一部の治験実施医療機関において一部の被験者を対象に実施した。CABG の 4～7 日後に無作為割付けされる被験者はプレスクリーニング来院を必要としなかった。

b. 体重、身長、胴囲径及び臀囲径、心拍数、足関節／上腕血圧比

c. 血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）
血液生化学検査：Na、K、Cl、Mg、Ca、アルブミン、BUN、AST、ALT、総ビリルビン、血清クレアチニン、総コレステロール
なお、総コレステロールは、スクリーニング期若しくは割付け時及び導入期の来院のみ評価を行った。

d. 過去 3 ヵ月以内に実施されていない場合

e. CABG の 4～7 日後に無作為割付けされる被験者を対象に血清クレアチニン値のみ検査を行った。その他 CABG 術後以外の被験者は、本 Visit から 3 ヵ月以内の総コレステロール及び血清クレアチニン値を使用可能。

f. COMPASS-MIND サブスタディの被験者における、中央測定用の血液及び DNA 検体の採取は任意であった。採取を行う場合は、割付け時の治験薬投与前、無作為割付け後 1 ヵ月若しくは可能な限り近いタイミングで行った。治験薬開始前の初回の検体が採取できなかった場合は、採取は不要であった。初回検体の採取の有無にかかわらず、1 ヵ月来院の採取は行った。DNA 検体若しくは 2 回目の検体が採取できなかった場合、次回来院時に採取を行わなければならなかった。

g. 無作為割付け時（「o」を参照）、2 年後及びフォローアップ期の最終来院の時点、並びに各評価項目のイベント発現後の次回来院時に実施した。

h. CABG の 4～7 日後に無作為割付けされる全被験者を対象として、グラフト開存を評価するため 1 年後若しくはそれ以降の時点で CT 血管造影を実施した（特別な禁忌のある被験者を除く）。被験者が何らかの事情で CABG の 1 年後若しくはそれ以降に侵襲的冠動脈造影を行う場合は、CT 血管造影を行う必要はなかった。

i. COMPASS-MIND サブスタディの被験者のみを対象として、無作為割付け後及びフォローアップ終了時付近で脳の MRI を実施した。

j. 有害事象については、同意取得時から治験薬の最終投与 30 日後までにおいて評価した。
k. 治験薬以外の ASA の投与を中止した。導入期用の治験薬を処方した。CABG を受けた患者については、術後 4～7 日に無作為割付けし、導入期用の治験薬を処方しなかった。ただし、これらの被験者についても、スクリーニング及び導入期の来院に関する CRF の記録は必要であった。
l. 導入期用の治験薬を中止し、無作為割付けした治験薬の投与を開始した。
m. 電話による問診
n. 必要数の有効性主要評価項目のイベントが発現するまで 3 ヵ月ごとに来院を継続した。
o. 無作為割付けの来院時に予定している質問票（SAGE、DSS、MoCA、EQ-5D 並びに食事及び活動性に関する質問票）のうち、すべて又はいくつかの調査をスクリーニング期及び導入期の来院時若しくは無作為割付けの来院後可能な限り速やかに（CABG の 4～7 日後に割付けられる被験者は除外、「p」を参照）実施した。
p. CABG の 4～7 日後に無作為割付けされる被験者は、1 ヵ月来院で質問票（SAGE、DSS、MoCA、EQ-5D 並びに食事及び活動性に関する質問票）を実施した。
q. 規定の Visit は決められた時期に可能な限り近く設定し、その Visit の許容範囲内で実施されることが望ましかった。Visit の許容範囲内での来院が困難な場合、特に被験者や治験実施医療機関のコントロールを超えた不測の事態による際は、被験者及び治験実施医療機関双方の都合を考慮し、規定 Visit にできるだけ近いタイミングで来院を設定した。
r. CABG 患者については、手術前若しくは後に同意書への署名を取得した。
s. CABG 患者については、術後 4～7 日の間に無作為割付けを実施した。医学的又はその他背景による理由からこの期間に無作為割付けが困難な場合は、CABG の 14 日後までに無作為割付けを実施するものとした。
t. 各評価項目のイベント発現後の次回来院時も同様に実施した。
u. Visit 8、10、12 及び 14（6 ヵ月ごと）に治験薬処方を行った。
v. 日本における追加 visit
w. 日本以外は電話による問診

2.7.6.4.2 成績

本項には、リバーロキサバン/ASA 比較評価のデータベースに基づく成績を示す。pantoprazole 評価は、盲検下で継続中であり、試験終了後の最終データに基づき、別途報告する。

2.7.6.4.2.1 試験対象集団

2.7.6.4.2.1.1 被験者の内訳

リバーロキサバン/ASA 比較評価のデータカットオフ日（2017 年 2 月 6 日）までの治験薬（抗血栓薬）の投与中止被験者数及び中止理由を表 2.7.6.4-2 に示す。治験薬（抗血栓薬）の投与中止の累積発現率は、PH-39342/Figure 14.1.4/6 を参照のこと。

スクリーニングで適格とされた 29,801 例のうち、CABG を予定した 1,534 例を除く 28,267 例が導入期に進み、導入期用の治験薬（リバーロキサバンのプラセボ＋ASA 100mg）が投与された（PH-39342/Table 14.1.2/3、14.1.2/4）。導入期に治験薬が投与された被験者のうち、2,320 例は導入期を完了しなかった（PH-39342/Table 14.1.2/4）。導入期の未完了理由は、治験薬投与不遵守（1,645 例）が最も多く、次いで同意撤回（729 例）が多かった。

導入期を完了した 25,947 例及び CABG 後に割付けられた（導入期の設定なし）1,448 例の計 27,395 例がリバーロキサバン/ASA 比較評価に無作為割付けされ、フォローアップ期に進んだ（PH-39342/Table 14.1.2/5、14.1.2/7）。なお、このうち 9,797 例が他の PPI 使用のために pantoprazole 割付けされず、17,598 例が pantoprazole 割付けされた。無作為割付けされた被験者のうち、治験薬〔抗血栓薬[c)]〕が投与された被験者は 27,351 例であった（PH-39342/Table 14.1.2/2）。

フォローアップ期を完了した被験者（死亡例を含む）は、27,310 例（99.7%）であった（PH-39342/Table 14.1.2/9）。このうち、死亡した被験者は 1,159 例（4.2%）であった。フォローアップ期を完了しなかった被験者は 85 例（0.3%）で、その内訳は、同意撤回が 54 例（0.2%）、追跡不能が 31 例（0.1%）であった。なお、リバーロキサバン/ASA 比較評価のデータカットオフ日時点でフォローアップ期を完了しなかった被験者は 63 例（0.2%）で、その内訳は、同意撤回が 36 例（0.1%）、追跡不能が 27 例（＜0.1%）であった（PH-39342/Table 14.1.2/8）。

フォローアップ期を完了した被験者（死亡例を除く）のうち、ウォッシュアウト期を完了した被験者は、25,843 例であった。ウォッシュアウト期の未完了理由は、拒否（208 例）が最も多く、次いで死亡（49 例）が多かった（PH-39342/Table 14.1.2/10）。

なお、無作為割付けが故意ではなく 2 回実施された被験者が 7 例認められたが、2 回目の割付けについては割付け被験者数に含めなかった（PH-39342/Table 14.1.2/12）。また、無作為割付けが 2 回実施された場合、1 回目に割付けられた治験薬の投与は継続し、2 回目に割付けられた

---

c) 以下のいずれかを投与した。

1. リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回 + ASA 100mg 1 日 1 回
2. リバーロキサバン 5mg 1 日 2 回 + ASA プラセボ 1 日 1 回
3. リバーロキサバン プラセボ 1 日 2 回 + ASA 100mg 1 日 1 回

治験薬の投与は中止した。2 回目の割付け後に報告されたすべてのイベントは 1 回目の割付けの被験者番号のイベントとして移行した。

リバーロキサバン/ASA 比較評価のデータカットオフ日までに、リバーロキサバン又はそのプラセボ、及び ASA 又はそのプラセボの両方の投与を中止した被験者は、4,587 例（16.7%）であった。リバーロキサバン又はそのプラセボの投与を中止した被験者の割合は、4,687 例（17.1%）であった。リバーロキサバン又はそのプラセボの主な中止理由は、同意撤回 1,685 例（6.2%）、治験責任（分担）医師の判断 902 例（3.3%）、非盲検での投薬 785 例（2.9%）であった。ASA 又はそのプラセボの投与を中止した被験者は、4,631 例（16.9%）であった。ASA 又はそのプラセボの主な中止理由は、同意撤回 1,681 例（6.1%）、治験責任（分担）医師の判断 892 例（3.3%）であった。

表 2.7.6.4-2 リバーロキサバン/ASA 比較評価のデータカットオフ日までの治験薬（抗血栓薬）投与中止被験者数及び中止理由（全被験者、ITT）

	Riva 2.5 mg bid/ Aspirin 100 mg od	Riva 5 mg bid	Aspirin 100 mg od	Total
	N = 9152 (100%)	N = 9117 (100%)	N = 9126 (100%)	N=27395 (100%)
Premature permanent discontinuation:				
Both rivaroxaban/placebo and aspirin/placebo	1544 (16.9%)	1591 (17.5%)	1452 (15.9%)	4587 (16.7%)
Only rivaroxaban/placebo	41 (0.4%)	29 (0.3%)	30 (0.3%)	100 (0.4%)
Only aspirin/placebo	19 (0.2%)	17 (0.2%)	8 (<0.1%)	44 (0.2%)
No premature permanent discontinuation reported	7548 (82.5%)	7480 (82.0%)	7636 (83.7%)	22664 (82.7%)
Premature permanent discontinuation of rivaroxaban/placebo	1585 (17.3%)	1620 (17.8%)	1482 (16.2%)	4687 (17.1%)
With reason for discontinuation [a]				
Adverse event [b,c]	215 (2.3%)	220 (2.4%)	157 (1.7%)	592 (2.2%)
Bleeding	232 (2.5%)	173 (1.9%)	94 (1.0%)	499 (1.8%)
Use of open-label medication [d]	252 (2.8%)	267 (2.9%)	266 (2.9%)	785 (2.9%)
Physician decision	272 (3.0%)	317 (3.5%)	313 (3.4%)	902 (3.3%)
SAE/ESI [c]	91 (1.0%)	76 (0.8%)	77 (0.8%)	244 (0.9%)
Subject decision	529 (5.8%)	575 (6.3%)	581 (6.4%)	1685 (6.2%)
No premature permanent discontinuation for rivaroxaban/placebo reported	7567 (82.7%)	7497 (82.2%)	7644 (83.8%)	22708 (82.9%)
Premature permanent discontinuation of aspirin/placebo	1563 (17.1%)	1608 (17.6%)	1460 (16.0%)	4631 (16.9%)
With reason for discontinuation [a]				
Adverse event [b,c]	208 (2.3%)	213 (2.3%)	146 (1.6%)	567 (2.1%)
Bleeding	224 (2.4%)	167 (1.8%)	93 (1.0%)	484 (1.8%)
Use of open-label medication [d]	254 (2.8%)	273 (3.0%)	266 (2.9%)	793 (2.9%)
Physician decision	276 (3.0%)	308 (3.4%)	308 (3.4%)	892 (3.3%)
SAE/ESI [c]	83 (0.9%)	77 (0.8%)	71 (0.8%)	231 (0.8%)
Subject decision	524 (5.7%)	576 (6.3%)	581 (6.4%)	1681 (6.1%)
No premature permanent discontinuation for aspirin/placebo reported	7589 (82.9%)	7509 (82.4%)	7666 (84.0%)	22764 (83.1%)

bid = twice daily, ESI = Event of special interest, ITT = intention-to-treat, od = once daily, riva = rivaroxaban

a Investigators were asked to tick all reasons leading to discontinuation by type of antithrombotic study drug.

b Non-serious adverse events not classified as an event of special interest by the investigator

c Details on AEs leading to discontinuation of antithrombotic study drug are presented in PH-39342/Section 10.4.3.3.

d For details on the use of open-label medication resulting in permanent discontinuation or interruption of study drug refer to PH-39342/Sections 10.4.3.3.1 and 8.1.2.

The last discontinuation documented for a subject is summarized if no restart of study drug was reported. The same subjects could have discontinued both study drugs either for the same reason at the same time or at separate occasions. The same subject can be counted in each of the groups. Global rivaroxaban/aspirin outcomes cut-off date = 06 FEB 2017.

Source: PH-39342/Table 14.1.4/5, 14.1.4/6

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.1.4/5～14.1.4/6 を参照のこと。

2.7.6.4.2.1.2 治験実施計画書からの重大な逸脱

治験実施計画書からの重大な逸脱又は不遵守が報告された被験者は、2,256/27,395 例（8.2%）であった（PH-39342/Table 14.1.5/2）。主な逸脱又は不遵守の内容は、その他 1,504（5.5%）、選択基準違反 317 例（1.2%）、除外基準違反 165 例（0.6%）、重篤な有害事象又はイベントの報告不遵守 136 例（0.5%）であった。

なお、日本人の結果は 15786_J_analysis/Table 14.1.5/2 を参照のこと。

2.7.6.4.2.1.3 解析対象集団

無作為割付けされた 27,395 例〔A 群 9,152 例、B 群 9,117 例、C 群 9,126 例（以下、同順）〕を ITT とした（PH-39342/Table 14.1.2/1）。

ITT のうち外国人[d)]は A 群 8,633 例、B 群 8,599 例、C 群 8,607 例、SAF は A 群 8,617 例、B 群 8,593 例、C 群 8,588 例、日本人は A 群 519 例、B 群 518 例、C 群 519 例、SAF は A 群 517 例、B 群 517 例、C 群 519 例であった（PH-39342/Table 14.3.3/2、14.3.3/3、14.3.3/5、14.3.3/6）。

ITT のうち、CABG 後に割付けられた被験者は 1,448 例（502 例、483 例、463 例）であった。治験薬（抗血栓薬）が投与されなかった 44 例（18 例、7 例、19 例）を除く 27,351 例（9,134 例、9,110 例、9,107 例）を SAF とした。

なお、日本人の結果は 15786_J_analysis/Table 14.1.2/1 を参照のこと。

2.7.6.4.2.1.4 人口統計学的特性

全被験者（ITT）における人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.4-3 に示す。

ITT の 27,395 例のうち、男性は 21,375 例（78.0%）、年齢（平均）は 68.2 歳、体重は 80.86kg であった。人種は、白人が 17,027 例（62.2%）で最も多く、次いでヒスパニックが 5,278 例（19.3%）であった。収縮期血圧は 135.52mmHg、拡張期血圧は 77.55mmHg であった。eGFR 値〔慢性腎臓病疫学共同研究（CKD-EPI）の推定式で計算〕は、60mL/min 未満の被験者が 6,276 例（22.9%）で、15mL/min 未満の被験者はいなかった。ベースラインのコレステロール値は 166.390mg/dL であった。人口統計学的特性に群間で大きな違いはなかった。

CAD 及び PAD 別の部分集団では、CAD〔24,824/27,395 例（90.6%）〕の人口統計学的特性は、全被験者と大きな違いはなかった（PH-39342/Table 14.1.6/7）。CAD と比較して PAD では、女性（CAD 20.3%、PAD 28.2%）、喫煙者（20.3%、27.5%）及び eGFR が 60mL/min 未満の被験者（22.4%、27.8%）が多く、脂質低下薬の使用ありの被験者（92.0%、83.5%）が少なかった。CAD かつ PAD〔4,906 例（17.9%）〕では、女性が 22.9%、喫煙者は 25.1%、eGFR が 60mL/min 未満は 27.8%、脂質低下薬の使用ありの被験者は 91.4%であった。

d) 国外の施設で組み入れられた被験者

表 2.7.6.4-3 人口統計学的及びベースライン特性（全被験者、ITT）

		Riva 2.5 mg bid/ Aspirin 100 mg od	Riva 5 mg bid	Aspirin 100 mg od	Total
		N = 9152 (100%)	N = 9117 (100%)	N = 9126 (100%)	N=27395 (100%)
Sex	Male	7093 (77.5%)	7145 (78.4%)	7137 (78.2%)	21375 (78.0%)
	Female	2059 (22.5%)	1972 (21.6%)	1989 (21.8%)	6020 (22.0%)
Race or ethnic group [a]	Chinese	388 (4.2%)	381 (4.2%)	376 (4.1%)	1145 (4.2%)
	Hispanic	1769 (19.3%)	1751 (19.2%)	1758 (19.3%)	5278 (19.3%)
	White/Caucasian	5673 (62.0%)	5672 (62.2%)	5682 (62.3%)	17027 (62.2%)
	South Asian	107 (1.2%)	102 (1.1%)	106 (1.2%)	315 (1.1%)
	Other Asian	956 (10.4%)	938 (10.3%)	915 (10.0%)	2809 (10.3%)
	Black/African American	76 (0.8%)	94 (1.0%)	92 (1.0%)	262 (1.0%)
	Other	183 (2.0%)	179 (2.0%)	197 (2.2%)	559 (2.0%)
Age (years)	N	9152	9117	9126	27395
	Mean ± SD	68.3 ± 7.9	68.2 ± 7.9	68.2 ± 8.0	68.2 ±7.9
Age group	<65	2150 (23.5%)	2183 (23.9%)	2184 (23.9%)	6517 (23.8%)
	65-<75	5078 (55.5%)	5060 (55.5%)	5045 (55.3%)	15183 (55.4%)
	≥75	1924 (21.0%)	1874 (20.6%)	1897 (20.8%)	5695 (20.8%)
Age group	<55	566 (6.2%)	517 (5.7%)	570 (6.2%)	1653 (6.0%)
	55-<65	1584 (17.3%)	1666 (18.3%)	1614 (17.7%)	4864 (17.8%)
	65-75	5431 (59.3%)	5407 (59.3%)	5375 (58.9%)	16213 (59.2%)
	>75	1571 (17.2%)	1527 (16.7%)	1567 (17.2%)	4665 (17.0%)
Weight (kg)	N	9142	9113	9121	27376
	Mean ± SD	80.72 ± 16.46	80.80 ± 16.06	81.05 ± 16.26	80.86 ± 16.26
Weight group	<50 kg	152 (1.7%)	113 (1.2%)	126 (1.4%)	391 (1.4%)
	50-90 kg	6695 (73.2%)	6691 (73.4%)	6678 (73.2%)	20064 (73.2%)
	>90 kg	2295 (25.1%)	2309 (25.3%)	2317 (25.4%)	6921 (25.3%)
Body mass index (kg/m^2)	N	9140	9113	9120	27373
	Mean ± SD	28.31± 4.77	28.33 ± 4.64	28.38 ± 4.73	28.34 ± 4.72
Fragile subject [b]		2308 (25.2%)	2246 (24.6%)	2284 (25.0%)	6838 (25.0%)
Waist-Hip ratio	N	9133	9107	9121	27361
	Mean ± SD	0.9790 ± 0.0814	0.9782 ± 0.0791	0.9791 ± 0.0797	0.9788 ± 0.0801
Baseline SBP	N	9151	9117	9125	27393
	Mean ± SD	135.53 ± 17.46	135.50 ± 17.74	135.54 ± 17.50	135.52 ± 17.57
Baseline DBP	N	9149	9114	9125	27388
	Mean ± SD	77.45 ± 9.93	77.56 ± 10.06	77.65 ± 9.95	77.55 ± 9.98
Baseline ABI	N	9002	8974	8973	26949
	Mean ± SD	1.1032 ± 0.2020	1.1021 ± 0.2101	1.1014 ± 0.2074	1.1022 ± 0.2065
Baseline ABI categories	<0.9	1190 (13.0%)	1217 (13.3%)	1233 (13.5%)	3640 (13.3%)
	≥0.9	7812 (85.4%)	7757 (85.1%)	7740 (84.8%)	23309 (85.1%)
Tobacco use at baseline	No	7208 (78.8%)	7166 (78.6%)	7154 (78.4%)	21528 (78.6%)
	Yes	1944 (21.2%)	1951 (21.4%)	1972 (21.6%)	5867 (21.4%)
History of Tobacco use	Never	2922 (31.9%)	2932 (32.2%)	2903 (31.8%)	8757 (32.0%)
	Former	4286 (46.8%)	4234 (46.4%)	4251 (46.6%)	12771 (46.6%)
	Current	1944 (21.2%)	1951 (21.4%)	1972 (21.6%)	5867 (21.4%)
Any prior CABG surgery	No	6448 (70.5%)	6562 (72.0%)	6540 (71.7%)	19550 (71.4%)
	Yes	2704 (29.5%)	2555 (28.0%)	2586 (28.3%)	7845 (28.6%)
Study baseline CABG surgery (at randomization)					
	No	8650 (94.5%)	8634 (94.7%)	8663 (94.9%)	25947 (94.7%)
	Yes	502 (5.5%)	483 (5.3%)	463 (5.1%)	1448 (5.3%)
Prior CABG surgery category					
No prior CABG		6448 (70.5%)	6562 (72.0%)	6540 (71.7%)	19550 (71.4%)
Study baseline CABG surgery		502 (5.5%)	483 (5.3%)	463 (5.1%)	1448 (5.3%)

		Riva 2.5 mg bid/ Aspirin 100 mg od	Riva 5 mg bid	Aspirin 100 mg od	Total
		N = 9152 (100%)	N = 9117 (100%)	N = 9126 (100%)	N=27395 (100%)
Other history of prior CABG surgery		2202 (24.1%)	2072 (22.7%)	2123 (23.3%)	6397 (23.4%)
Region	North America	1304 (14.2%)	1305 (14.3%)	1309 (14.3%)	3918 (14.3%)
	Western Europe/ AUS/ISR/ZAF	2855 (31.2%)	2845 (31.2%)	2855 (31.3%)	8555 (31.2%)
	Eastern Europe	1607 (17.6%)	1612 (17.7%)	1604 (17.6%)	4823 (17.6%)
	Asia Pacific	1332 (14.6%)	1319 (14.5%)	1304 (14.3%)	3955 (14.4%)
	South America	2054 (22.4%)	2036 (22.3%)	2054 (22.5%)	6144 (22.4%)
Region	US	497 (5.4%)	485 (5.3%)	493 (5.4%)	1475 (5.4%)
	Non-US	8655 (94.6%)	8632 (94.7%)	8633 (94.6%)	25920 (94.6%)
Baseline eGFR (mL/min) [c]	N	9148	9113	9126	27387
	Mean ± SD	73.860 ± 17.856	73.782 ± 17.910	73.737 ± 18.121	73.793 ± 17.962
Baseline renal function:					
eGFR [c]	missing	4 (<0.1%)	4 (<0.1%)	0	8 (<0.1%)
	<60 mL/min	2054 (22.4%)	2108 (23.1%)	2114 (23.2%)	6276 (22.9%)
	≥60 mL/min	7094 (77.5%)	7005 (76.8%)	7012 (76.8%)	21111 (77.1%)
eGFR [c]	missing	4 (<0.1%)	4 (<0.1%)	0	8 (<0.1%)
	15 - <30 mL/min	77 (0.8%)	80 (0.9%)	86 (0.9%)	243 (0.9%)
	30-<60 mL/min	1977 (21.6%)	2028 (22.2%)	2028 (22.2%)	6033 (22.0%)
	≥60 mL/min	7094 (77.5%)	7005 (76.8%)	7012 (76.8%)	21111 (77.1%)
Baseline total cholesterol (mg/dL)	N	8986	8962	8976	26924
	Mean ± SD	167.219 ± 177.925	164.976 ± 146.521	166.971 ± 180.385	166.390 ± 168.993
Lipid lowering agent use at randomization		8239 (90.0%)	8204 (90.0%)	8158 (89.4%)	24601 (89.8%)

ABI = ankle-brachial index, AUS/ISR/ZAF = Australia, Israel, South Africa, bid = twice daily, CABG = coronary artery bypass graft, DBP = diastolic blood pressure, eGFR = estimated glomerular filtration rate, ITT = intention-to-treat, od = once daily, riva = rivaroxaban, SBP = systolic blood pressure, SD = standard deviation

a Race is not recorded on the case report form but defined based on documented ethnicity

b Fragility = yes in source table includes subjects with age >75 years or weight ≤50 kg or baseline eGFR <50 mL/min

c eGFR calculated based on Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula.

Source: PH-39342/Table 14.1.7/1

なお、日本人の結果は 15786_J_analysis/Table 14.1.6/7 及び 14.1.7/1 を参照のこと。

2.7.6.4.2.1.5 ベースラインの CAD 及び PAD の特性

全被験者（ITT）におけるベースラインの CAD 及び PAD の特性を表 2.7.6.4-4 に示す。

CAD 及び PAD は、スクリーニング時の治験責任（分担）医師による診断に加え、CRF に記載された病歴に基づき、治験実施計画書の定義に従い診断した。CAD は 24,824 例（90.6%）、PAD は 7,470 例（27.3%）、CAD かつ PAD は 4,906 例（17.9%）であった。ベースラインの CAD 及び PAD の特性に、群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.4-4 ベースラインの CAD 及び PAD の特性（全被験者、ITT）

		Riva 2.5 mg bid/ Aspirin 100 mg od	Riva 5 mg bid	Aspirin 100 mg od	Total
		N = 9152 (100%)	N = 9117 (100%)	N = 9126 (100%)	N=27395 (100%)
Investigator assessment at screening					
CAD	Yes	8164 (89.2%)	8132 (89.2%)	8116 (88.9%)	24412 (89.1%)
	No	988 (10.8%)	985 (10.8%)	1010 (11.1%)	2983 (10.9%)
PAD	Yes	2021 (22.1%)	1980 (21.7%)	2030 (22.2%)	6031 (22.0%)
	No	7131 (77.9%)	7137 (78.3%)	7096 (77.8%)	21364 (78.0%)
CAD and PAD	Yes	1075 (11.7%)	1021 (11.2%)	1065 (11.7%)	3161 (11.5%)
CAD only [a]		7089 (77.5%)	7111 (78.0%)	7051 (77.3%)	21251 (77.6%)
PAD only [a]		946 (10.3%)	959 (10.5%)	965 (10.6%)	2870 (10.5%)
Assigned to CAD and PAD [b]					
CAD	Yes	8313 (90.8%)	8250 (90.5%)	8261 (90.5%)	24824 (90.6%)
	No	839 (9.2%)	867 (9.5%)	865 (9.5%)	2571 (9.4%)
PAD	Yes	2492 (27.2%)	2474 (27.1%)	2504 (27.4%)	7470 (27.3%)
	No	6660 (72.8%)	6643 (72.9%)	6622 (72.6%)	19925 (72.7%)
CAD and PAD	Yes	1656 (18.1%)	1609 (17.6%)	1641 (18.0%)	4906 (17.9%)
CAD only [a]		6657 (72.7%)	6641 (72.8%)	6620 (72.5%)	19918 (72.7%)
PAD only [a]		836 (9.1%)	865 (9.5%)	863 (9.5%)	2564 (9.4%)

bid = twice daily, CAD = coronary artery disease, ITT = intention-to-treat, od = once daily, PAD = peripheral artery disease, riva = rivaroxaban

a Subjects for whom a CAD and/or PAD diagnosis was not confirmed or missing are not shown (n = 7)

b In addition to the investigator diagnosis, a subject could also be assigned to the CAD or PAD subgroup programmatically if the baseline or medical history information in the CRF met the protocol definition.

Source: PH-39342/Table 14.1.6/7

なお、日本人の結果は 15786_J_analysis/Table 14.1.6/7 を参照のこと。

2.7.6.4.2.1.6 CABG 後に割付けられた被験者のベースライン特性

CABG 後に割付けられた被験者は、1,448 例（A 群 502 例、B 群 483 例、C 群 463 例）であった（PH-39342/Table 14.1.6/14）。狭心症の重症度の評価に用いる Canadian Cardiovascular Society（CCS）スコアがクラスⅡ（日常の活動はわずかながら制限される）に分類された被験者は全体の 42.7%、クラスⅢ（日常生活が制限される）は 23.3%であった。CABG 後に割付けられた被験者のベースライン特性に、群間で大きな違いはなかった。

日本人では、CABG 後に割付けされた被験者はいなかった（15786_J_analysis/Table 14.1.6/14）。

2.7.6.4.2.1.7 病歴（CAD 及び PAD 以外）

全被験者（ITT）における病歴を表 2.7.6.4-5 に示す。

心筋梗塞の病歴のある被験者は 17,028/27,395 例（62.2%）であった。安定狭心症の病歴のある被験者は 8,634 例（31.5%）、不安定狭心症の病歴のある被験者は、5,207 例（19.0%）であった。経皮的冠動脈形成術/アテローム切除術/PCI を施行された被験者は、14,862 例（54.3%）、CABG を施行された被験者（無作為割付け前 4～7 日の施行例を除く）は、6,471 例（23.6%）であった。被験者の病歴に、群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.4-5 病歴（CAD 及び PAD 以外）（全被験者、ITT）

		Riva 2.5 mg bid/ Aspirin 100 mg od	Riva 5 mg bid	Aspirin 100 mg od	Total
		N = 9152 (100%)	N = 9117 (100%)	N = 9126 (100%)	N=27395 (100%)
MI	No	3498 (38.2%)	3464 (38.0%)	3405 (37.3%)	10367 (37.8%)
	Yes	5654 (61.8%)	5653 (62.0%)	5721 (62.7%)	17028 (62.2%)
Years since last MI	N	5644	5638	5710	16992
	Mean ± SD	7.121 ± 6.468	7.105 ± 6.493	7.052 ± 6.427	7.093 ± 6.462
Years since last MI (categories)	<1	410 (4.5%)	403 (4.4%)	425 (4.7%)	1238 (4.5%)
	1 to <2	798 (8.7%)	774 (8.5%)	769 (8.4%)	2341 (8.5%)
	2 to ≤5	1612 (17.6%)	1614 (17.7%)	1667 (18.3%)	4893 (17.9%)
	>5	2824 (30.9%)	2847 (31.2%)	2849 (31.2%)	8520 (31.1%)
History of prior MI and age <65 years	No	7802 (85.2%)	7753 (85.0%)	7741 (84.8%)	23296 (85.0%)
	Yes	1350 (14.8%)	1364 (15.0%)	1385 (15.2%)	4099 (15.0%)
History of prior MI and eGFR <60 mL/min	No	7904 (86.4%)	7821 (85.8%)	7845 (86.0%)	23570 (86.0%)
	Yes	1248 (13.6%)	1296 (14.2%)	1281 (14.0%)	3825 (14.0%)
Presence of stable angina					
	No	6297 (68.8%)	6226 (68.3%)	6238 (68.4%)	18761 (68.5%)
	Yes	2855 (31.2%)	2891 (31.7%)	2888 (31.6%)	8634 (31.5%)
Presence of unstable angina					
	No	7419 (81.1%)	7332 (80.4%)	7437 (81.5%)	22188 (81.0%)
	Yes	1733 (18.9%)	1785 (19.6%)	1689 (18.5%)	5207 (19.0%)
Coronary PTCA/Atherectomy/PCI					
	No	4181 (45.7%)	4131 (45.3%)	4221 (46.3%)	12533 (45.7%)
	Yes	4971 (54.3%)	4986 (54.7%)	4905 (53.7%)	14862 (54.3%)
CABG surgery (excluding peri-operative CABG 4-7 days before randomization), yes		2232 (24.4%)	2096 (23.0%)	2143 (23.5%)	6471 (23.6%)
Specified as:					
Multi-vessel		2109 (23.0%)	1982 (21.7%)	2029 (22.2%)	6120 (22.3%)
Post CABG recurrent angina		528 (5.8%)	513 (5.6%)	510 (5.6%)	1551 (5.7%)
Post CABG recurrent ischemia		335 (3.7%)	313 (3.4%)	346 (3.8%)	994 (3.6%)
Presence of:					
Peripheral artery bypass surgery					
	No	8893 (97.2%)	8817 (96.7%)	8860 (97.1%)	26570 (97.0%)
	Yes	259 (2.8%)	300 (3.3%)	266 (2.9%)	825 (3.0%)
Peripheral percutaneous transluminal angioplasty					
	No	8682 (94.9%)	8639 (94.8%)	8640 (94.7%)	25961 (94.8%)
	Yes	470 (5.1%)	478 (5.2%)	486 (5.3%)	1434 (5.2%)
Peripheral artery bypass surgery or peripheral percutaneous transluminal angioplasty					
	No	8484 (92.7%)	8414 (92.3%)	8452 (92.6%)	25350 (92.5%)
	Yes	668 (7.3%)	703 (7.7%)	674 (7.4%)	2045 (7.5%)
Limb or foot amputation for arterial vascular disease					
	No	9036 (98.7%)	9010 (98.8%)	9014 (98.8%)	27060 (98.8%)
	Yes	116 (1.3%)	107 (1.2%)	112 (1.2%)	335 (1.2%)
Intermittent claudication					
	No	7854 (85.8%)	7861 (86.2%)	7851 (86.0%)	23566 (86.0%)
	Yes	1298 (14.2%)	1256 (13.8%)	1275 (14.0%)	3829 (14.0%)
History of polyvascular disease and number of vascular beds affected [a]					
1 vascular bed affected		7078 (77.3%)	7069 (77.5%)	7039 (77.1%)	21186 (77.3%)
2 vascular beds affected		1613 (17.6%)	1598 (17.5%)	1589 (17.4%)	4800 (17.5%)
3 vascular beds affected		459 (5.0%)	448 (4.9%)	497 (5.4%)	1404 (5.1%)

		Riva 2.5 mg bid/ Aspirin 100 mg od	Riva 5 mg bid	Aspirin 100 mg od	Total
		N = 9152 (100%)	N = 9117 (100%)	N = 9126 (100%)	N=27395 (100%)
History of both prior MI and poly-vascular disease or multivessel CAD[b]					
	No	5773 (63.1%)	5754 (63.1%)	5791 (63.5%)	17318 (63.2%)
	Yes	3379 (36.9%)	3363 (36.9%)	3335 (36.5%)	10077 (36.8%)
Diabetes					
	No	5704 (62.3%)	5698 (62.5%)	5652 (61.9%)	17054 (62.3%)
	Yes	3448 (37.7%)	3419 (37.5%)	3474 (38.1%)	10341 (37.7%)
Heart failure					
If Yes, NYHA		1963 (21.4%)	1960 (21.5%)	1979 (21.7%)	5902 (21.5%)
	Class I	685 (7.5%)	738 (8.1%)	707 (7.7%)	2130 (7.8%)
	Class II	1274 (13.9%)	1221 (13.4%)	1270 (13.9%)	3765 (13.7%)
	Class III	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	6 (<0.1%)
	Unknown	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Known ejection fraction	Yes, in %	5057 (55.3%)	4933 (54.1%)	5005 (54.8%)	14995 (54.7%)
	N	5057	4928	5004	14989
	Mean ± SD	56.188 ± 10.336	55.920 ± 10.484	55.673 ± 10.387	55.928 ± 10.403
Hypertension					
	No	2245 (24.5%)	2269 (24.9%)	2249 (24.6%)	6763 (24.7%)
	Yes	6907 (75.5%)	6848 (75.1%)	6877 (75.4%)	20632 (75.3%)
TIA					
	No	8953 (97.8%)	8906 (97.7%)	8899 (97.5%)	26758 (97.7%)
	Yes	199 (2.2%)	211 (2.3%)	227 (2.5%)	637 (2.3%)
Any stroke					
	No	8801 (96.2%)	8771 (96.2%)	8791 (96.3%)	26363 (96.2%)
	Yes	351 (3.8%)	346 (3.8%)	335 (3.7%)	1032 (3.8%)
Cancer					
	No	8556 (93.5%)	8536 (93.6%)	8582 (94.0%)	25674 (93.7%)
	Yes	596 (6.5%)	581 (6.4%)	544 (6.0%)	1721 (6.3%)
Bleeding requiring transfusion					
	No	8904 (97.3%)	8879 (97.4%)	8889 (97.4%)	26672 (97.4%)
	Yes	248 (2.7%)	238 (2.6%)	237 (2.6%)	723 (2.6%)

bid = twice daily, CABG = coronary artery bypass graft, CAD = coronary artery disease, eGFR = estimated glomerular filtration rate, ITT = intention-to-treat, MI = myocardial infarction, NYHA = New York heart association, od = once daily, PAD = peripheral artery disease, PCI = percutaneous coronary intervention, PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty, riva = rivaroxaban, TIA = transient ischemic attack, SD = standard deviation

a Polyvascular disease, vascular beds affected (CAD, PAD, cerebrovascular disease, i.e., prior stroke or asymptomatic carotid artery stenosis ≥50%/revascularization).

b Multivessel CAD =CAD and medical history of angina, PTCA, or CABG with multivessel coronary disease.

Source: PH-39342/Table 14.1.6/1

なお、日本人の結果は 15786_J_analysis/Table 14.1.6/1 を参照のこと。

2.7.6.4.2.1.8 前治療薬及び併用薬

2.7.6.4.2.1.8.1 前治療薬

全被験者（ITT）において、前治療薬として抗凝固薬を使用した被験者は、95/27,395 例（0.3%）であった（PH-39342/Table 14.1.8/2）。最も多く使用された抗凝固薬はワルファリン/ビタミン K 拮抗薬（30 例、0.1%）で、次いで非経口抗凝固薬（12 例、0.1%未満）、リバーロキサバン（9 例、0.1%未満）であった。前治療薬として抗凝固薬を使用した全被験者（95 例）において、導入期前には抗凝固薬の使用を中止した。前治療薬としての抗凝固薬の使用状況に群間で大きな違いはなかった。

全被験者において、前治療薬として抗血小板薬を使用した被験者は、24,358/27,395 例（88.9%）であった（PH-39342/Table 14.1.8/5）。最も多く使用された抗血小板薬は ASA（23,825 例、87.0%）で、次いでクロピドグレル（1,985 例、7.2%）であった。前治療薬として抗血小板薬を使用したが、導入期前に抗血小板薬の使用を中止した被験者は、24,355 例（88.9%）であった。前治療薬としての抗血小板薬の使用状況に群間で大きな違いはなかった。

CABG 後に割付けられた 1,448 例において、最も多く使われた抗血栓薬は ASA（1,421 例、98.1%）であった（PH-39342/Table 14.1.8/43）。抗血栓薬の使用状況に群間で大きな違いはなかった。

全被験者において、前治療薬として PPI を使用した被験者は、9,134/27,395 例（33.3%）であった（PH-39342/Table 14.1.8/1）。最も多く使用された PPI は pantoprazole（3,229 例、11.8%）で、次いでオメプラゾール（3,172 例、11.6%）であった。前治療薬としての PPI の使用状況に群間で大きな違いはなかった。

なお、日本人の抗血小板薬使用については 15786_J_analysis/Table 14.1.8/5 を、抗凝固薬の使用については 15786_J_analysis/Table 14.1.8/2 を、PPI の使用については 15786_J_analysis/Table 14.1.8/1 を参照のこと。

2.7.6.4.2.1.8.2 併用薬

2.7.6.4.2.1.8.2.1 抗血小板薬

全被験者（ITT）において、治験薬以外の抗血小板薬を少なくとも 1 回併用した被験者は、5,281/27,395 例（19.3%）であった。最も多く使用された抗血小板薬は ASA（4,795 例、17.5%）で、次いでクロピドグレル（1,485 例、5.4%）、チカグレロル（210 例、0.8%）であった（PH-39342/Table 14.1.8/28）。治験薬以外の抗血小板薬の使用状況に群間で大きな違いはなかった。

なお、日本人の結果は 15786_J_analysis/Table 14.1.8/28 を参照のこと。

2.7.6.4.2.1.8.2.2 その他の併用薬

全被験者（ITT）において、フォローアップ期に少なくとも 1 回併用薬（試験開始前に eCRF に規定した併用薬）を使用した被験者は、27,297/27,395（99.6%）であった。最も多く使われた併用薬は、脂質低下薬（25,717 例、93.9%）であり、次いでアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬/アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）（21,628 例、78.9%）、β遮断薬（20,682 例、75.5%）であった（PH-39342/Table 14.1.8/32）。フォローアップ期に使用した併用薬に群間で大きな違いはなかった。

なお、日本人の結果は 15786_J_analysis/Table 14.1.8/32 を参照のこと。

2.7.6.4.2.2 有効性の結果

2.7.6.4.2.2.1 治験薬（抗血栓薬）の投与状況

全被験者（ITT）における、リバーロキサバン/ASA 比較評価のデータカットオフ日までの治験薬（抗血栓薬）の投与期間を表 2.7.6.4-6 に示す。

全被験者において、データカットオフ日までの治験薬（抗血栓薬）の投与期間の中央値は、615 日（四分位範囲：390～832 日、平均：619.8 日）であった。投与期間区分別では 18 ヵ月超

24 ヵ月以下の被験者が 6,384 例（23.3%）で最も多かった。治験薬投与期間に群間で大きな違いはなかった。

CAD 及び PAD 別の部分集団では、CAD の投与期間の中央値は、628 日（四分位範囲：397～844 日、平均 628.8 日）、PAD では 561 日（351～783 日、574.6 日）、CAD かつ PAD では 589 日（363～810 日、596.2 日）であった（PH-39342/Table 16.1.9.4.1/26、16.1.9.4.1/28、16.1.9.4.1/30）。

表 2.7.6.4-6 リバーロキサバン/ASA 比較評価のデータカットオフ日までの治験薬（抗血栓薬）の投与期間（全被験者、ITT）

	Riva 2.5 mg bid/ Aspirin 100 mg od	Riva 5 mg bid	Aspirin 100 mg od	Total
	N = 9152 (100%)	N = 9117 (100%)	N = 9126 (100%)	N=27395 (100%)
Duration of treatment period with riva, aspirin and/or matching placebo (days)				
Mean (SD)	619.0 (297.9)	616.4 (298.9)	623.8 (297.2)	619.8 (298.0)
Median (IQR)	615.0 (388-831)	613.0 (385-827)	620.0 (392-837)	615.0 (390- 832)
Duration of treatment period with riva, aspirin and/or matching placebo - categories				
≤1 month (30 days)	173 (1.9%)	183 (2.0%)	169 (1.9%)	525 (1.9%)
>1 month ≤6 months	537 (5.9%)	534 (5.9%)	494 (5.4%)	1565 (5.7%)
> 6 months ≤12 months	1391 (15.2%)	1410 (15.5%)	1406 (15.4%)	4207 (15.4%)
>12 months ≤18 months	1648 (18.0%)	1655 (18.2%)	1653 (18.1%)	4956 (18.1%)
>18 months ≤24 months	2159 (23.6%)	2124 (23.3%)	2101 (23.0%)	6384 (23.3%)
>24 months ≤30 months	1496 (16.3%)	1478 (16.2%)	1520 (16.7%)	4494 (16.4%)
>30 months ≤36 months	1253 (13.7%)	1224 (13.4%)	1267 (13.9%)	3744 (13.7%)
>36 months ≤42 months	460 (5.0%)	489 (5.4%)	486 (5.3%)	1435 (5.2%)
>42 months ≤48 months	35 (0.4%)	20 (0.2%)	30 (0.3%)	85 (0.3%)
Duration of treatment period with study riva/placebo (days)				
Mean (SD)	619.9 (297.4)	617.5 (298.4)	625.1 (296.7)	620.8 (297.5)
Median (IQR)	615.0 (389-831)	614.0 (386-830)	622.0 (393-838)	616.0 (390-832)
Duration of treatment period with study riva/placebo - categories				
≤1 month (30 days)	168 (1.8%)	178 (2.0%)	166 (1.8%)	512 (1.9%)
>1 month ≤6 months	531 (5.8%)	526 (5.8%)	484 (5.3%)	1541 (5.6%)
> 6 months ≤12 months	1392 (15.2%)	1407 (15.4%)	1405 (15.4%)	4204 (15.3%)
>12 months ≤18 months	1649 (18.0%)	1660 (18.2%)	1654 (18.1%)	4963 (18.1%)
>18 months ≤24 months	2165 (23.7%)	2129 (23.4%)	2105 (23.1%)	6399 (23.4%)
>24 months ≤30 months	1496 (16.3%)	1479 (16.2%)	1524 (16.7%)	4499 (16.4%)
>30 months ≤36 months	1255 (13.7%)	1228 (13.5%)	1268 (13.9%)	3751 (13.7%)
>36 months ≤42 months	460 (5.0%)	490 (5.4%)	490 (5.4%)	1440 (5.3%)
>42 months ≤48 months	36 (0.4%)	20 (0.2%)	30 (0.3%)	86 (0.3%)
Duration of treatment period with aspirin/placebo (days)				
Mean (SD)	621.0 (297.4)	618.4 (298.0)	625.2 (296.8)	621.5 (297.4)
Median (IQR)	616.0 (390-832)	614.0 (389-831)	622.0 (394-838)	616.0 (391-833)
Duration of treatment period with aspirin/placebo – categories				
≤1 month (30 days)	164 (1.8%)	181 (2.0%)	168 (1.8%)	513 (1.9%)
>1 month ≤6 months	526 (5.7%)	514 (5.6%)	483 (5.3%)	1523 (5.6%)
> 6 months ≤12 months	1386 (15.1%)	1404 (15.4%)	1403 (15.4%)	4193 (15.3%)
>12 months ≤18 months	1654 (18.1%)	1658 (18.2%)	1654 (18.1%)	4966 (18.1%)
>18 months ≤24 months	2162 (23.6%)	2135 (23.4%)	2104 (23.1%)	6401 (23.4%)
>24 months ≤30 months	1498 (16.4%)	1484 (16.3%)	1521 (16.7%)	4503 (16.4%)
>30 months ≤36 months	1262 (13.8%)	1232 (13.5%)	1271 (13.9%)	3765 (13.7%)
>36 months ≤42 months	465 (5.1%)	489 (5.4%)	491 (5.4%)	1445 (5.3%)
>42 months ≤48 months	35 (0.4%)	20 (0.2%)	30 (0.3%)	85 (0.3%)

bid = twice daily, IQR = interquartile range, ITT = intention-to-treat, Max = maximum, Min = minimum, N = number of subjects, od = once daily, riva = rivaroxaban, SD = standard deviation.
Table displays treatment duration up until the global riva/aspirin outcomes cut-off date (06 FEB 2017). The same subjects could have discontinued both study drugs either at the same time or at separate occasions.
Duration with study treatment rivaroxaban, aspirin and/or matching placebo (including days on/off study drug) = Min (Date first antithrombotic treatment was permanently discontinued, 06 FEB 2017) - Randomization date + 1
Duration of treatment period with <type> = Min (Date of last dose of <type>, 06 FEB 2017) - Randomization date + 1, where <type> is replaced by rivaroxaban/placebo or aspirin/placebo

If date of last dose of study treatment = randomization date, then the subject never took study drug and the duration is 0 days. Because the number of days off study drug cannot be reliably determined from the case report form data, study drug duration excluding study drug interruptions or compliance was not calculated.
Source: PH-39342/Table 14.1.4/17

なお、日本人の結果は 15786_J_analysis/Table 14.1.4/17 を参照のこと。

2.7.6.4.2.2.2 有効性主要評価項目

2.7.6.4.2.2.2.1 複合エンドポイント（心筋梗塞、脳卒中又は心血管死）

全被験者（ITT）における有効性主要評価項目の結果を表 2.7.6.4-7 に示す。

有効性主要評価項目である心筋梗塞、脳卒中又は心血管死の複合エンドポイントの発現割合は、A 群、B 群及び C 群で、それぞれ 4.1%（379/9,152 例）、4.9%（448/9,117 例）及び 5.4%（496/9,126 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 2.18、2.60 及び 2.88 であった。A 群の C 群に対するハザード比は 0.76〔95%CI：0.66～0.86、p＝0.00004（log-rank 検定）〕であり、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回投与は ASA 100mg 1 日 1 回投与と比較して有効性主要評価項目の発現リスクを統計学的に有意に低減することが示された。log-rank 検定統計量（z＝4.1260）は、1 回目の中間解析で事前に規定した試験早期中止の基準値の 4 を超えていた。B 群の C 群に対するハザード比は 0.90（0.79～1.03、p＝0.11490）であり、ハザード比の点推定値は 1 を下回っていたが、統計学的に有意な差ではなかった。

表 2.7.6.4-7 有効性主要評価項目（全被験者、ITT）

Primary efficacy outcome:		
composite of MI, stroke or CV death	**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od (N=9152, 100%)	379 (4.1%)	2.18 (1.97;2.41)
Riva 5 mg bid (N=9117, 100%)	448 (4.9%)	2.60 (2.37;2.86)
Aspirin 100 mg od (N=9126, 100%)	496 (5.4%)	2.88 (2.64;3.15)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od		
Hazard ratio (95% CI)	0.76 (0.66;0.86)	
Log-rank p-value	0.00004	
Log-rank test (z) statistic	4.1260	
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od		
Hazard ratio (95% CI)	0.90 (0.79;1.03)	
Log-rank p-value	0.11490	
Log-rank test (z) statistic	1.5765	
MI	**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od (N=9152)	178 (1.9%)	1.02 (0.87;1.18)
Riva 5 mg bid (N=9117)	182 (2.0%)	1.05 (0.90;1.22)
Aspirin 100 mg od (N=9126)	205 (2.2%)	1.18 (1.03;1.36)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od		
Hazard ratio (95% CI)	0.86 (0.70;1.05)	
Log-rank p-value	0.14458	
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od		
Hazard ratio (95% CI)	0.89 (0.73;1.08)	
Log-rank p-value	0.24392	
Stroke	**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od (N=9152)	83 (0.9%)	0.47 (0.38;0.59)
Riva 5 mg bid (N=9117)	117 (1.3%)	0.67 (0.56;0.81)
Aspirin 100 mg od (N=9126)	142 (1.6%)	0.82 (0.69;0.96)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od		
Hazard ratio (95% CI)	0.58 (0.44;0.76)	
Log-rank p-value	0.00006	

2.7.6.4

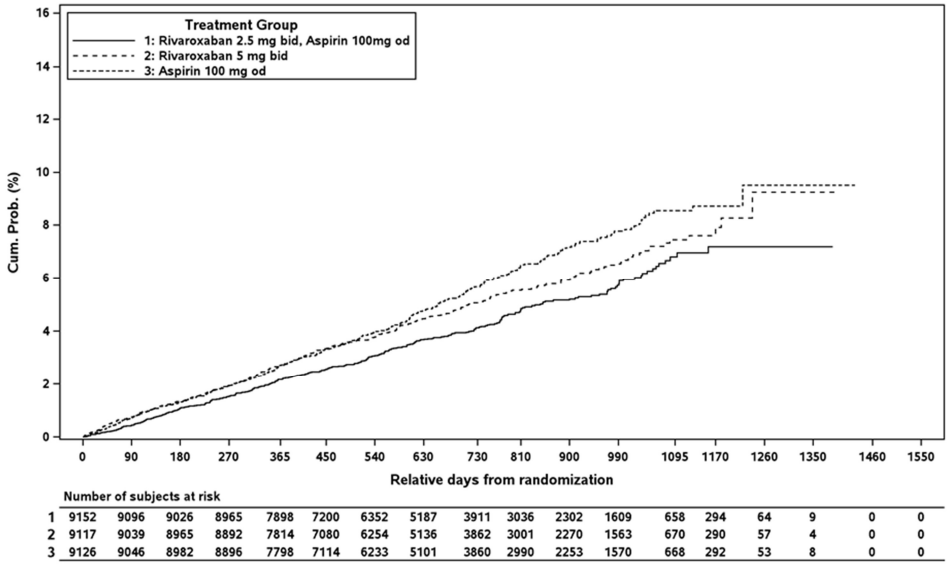
Primary efficacy outcome:			
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)		0.82 (0.65;1.05)	
Log-rank p-value		0.12065	
CV death		**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od	(N=9152)	160 (1.7%)	0.91 (0.77;1.06)
Riva 5 mg bid	(N=9117)	195 (2.1%)	1.11 (0.96;1.28)
Aspirin 100 mg od	(N=9126)	203 (2.2%)	1.16 (1.00;1.33)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)		0.78 (0.64;0.96)	
Log-rank p-value		0.02053	
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)		0.96 (0.79;1.17)	
Log-rank p-value		0.69006	

bid = twice daily, CI = confidence interval, CV = cardiovascular, HR = hazard ratio, ITT = intention-to-treat, MI = myocardial infarction, od = once daily, p-yrs = patient-years, riva = rivaroxaban.
Table displays **unrefuted** outcomes = outcome events meeting the definition in the event adjudication plan.
The primary efficacy outcome is composed of the first occurrence of MI, stroke, or CV death (includes fatal MI and stroke).
For composite outcomes and each component, the first event after randomization is considered. Subsequent events of the same type are not shown.
n/100 p-yrs: incidence rate estimated as number of subjects with incident events divided by the cumulative at risk time in the reference population, where a subject is no longer at risk once an incident event occurred.
HRs (95% CI) are based on the stratified Cox proportional hazards model (stratification factor: proton pump inhibitor use).
Log-rank p-values (two-sided) are based on the stratified log-rank test.
Log-rank test statistic: test statistic of the stratified log-rank test
Stroke includes ischemic stroke, hemorrhagic stroke, and uncertain or unknown stroke.
Global riva/aspirin outcomes cut-off date = 06 FEB 2017.
Source: PH-39342/Table 14.2.1/1, 14.2.1/5

有効性主要評価項目の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定を図 2.7.6.4-1 に示す。

C 群と比較して、A 群では治験薬投与開始後早期から有効性主要評価項目の発現抑制に差が認められ、B 群では治験薬投与開始後 540 日以降に認められた。有効性主要評価項目の累積イベント発現率は、無作為割付け後 1 年間の Kaplan-Meier 推定において、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）で、それぞれ 2.17%（95%CI：1.88～2.49）、2.68%（2.37～3.04）及び 2.72%（2.41～3.08）であった（PH-39342/Table 14.2.1/9）。無作為割付け後 2 年間では、それぞれ 4.13%（3.70～4.61）、5.06%（4.58～5.59）及び 5.66%（5.14～6.23）であった。無作為割付け後約 2.5 年間（900 日間）では、それぞれ 5.20%（4.66～5.81）、5.93%（5.37～6.56）及び 7.17%（6.52～7.89）であった。

図 2.7.6.4-1 有効性主要評価項目の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定（全被験者、ITT）



bid = twice daily, Cum. = cumulative, ITT = intention-to-treat, od = once daily, Prob. = probability.
Figure displays unrefuted outcomes = outcome events meeting the definition in the event adjudication plan.
Global rivaroxaban/aspirin outcomes cut-off date = 06 FEB 2017.
Source: PH-39342/Figure 14.2.1/1

pantoprazole 割付けの有無別の有効性主要評価項目の発現については、PH-39342/Table 14.2.2/43 を参照のこと。また、抗血栓薬と pantoprazole 割付けの有無との交互作用については、PH-39342/Table 14.2.2/44 を参照のこと。

抗血栓薬と pantoprazole の交互作用

有効性主要評価項目の発現について、抗血栓薬と pantoprazole（pantoprazole 40mg 又は pantoprazole プラセボ）の交互作用を検討した結果、「リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回投与と ASA 100mg 1 日 1 回投与の比較」に対する pantoprazole の交互作用の p 値は 0.4065、「リバーロキサバン 5mg 1 日 2 回投与と ASA 100mg 1 日 1 回投与の比較」に対する pantoprazole の交互作用の p 値は 0.3655 であり、抗血栓薬の評価に対して pantoprazole による交互作用は示唆されなかった（PH-39342/Table 14.2.2/3）。

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.2.1/1、14.2.1/5、14.2.2/3、14.2.2/44、14.2.2/50 及び Figure 14.2.1/1 を参照のこと。

2.7.6.4.2.2.2.2 有効性主要評価項目の構成要素

2.7.6.4.2.2.2.2.1 心筋梗塞

心筋梗塞の発現割合は、A 群、B 群及び C 群で、それぞれ 1.9%（178/9,152 例）、2.0%（182/9,117 例）及び 2.2%（205/9,126 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 1.02、1.05 及び 1.18 であった（表 2.7.6.4-7）。A 群の C 群に対するハザード比は 0.86〔95% CI：0.70～1.05、p＝0.14458（log-rank 検定）〕、B 群の C 群に対するハザード比は 0.89（0.73～1.08、p＝0.24392）であった。心筋梗塞の発現リスクは、ハザード比の点推定値で見た

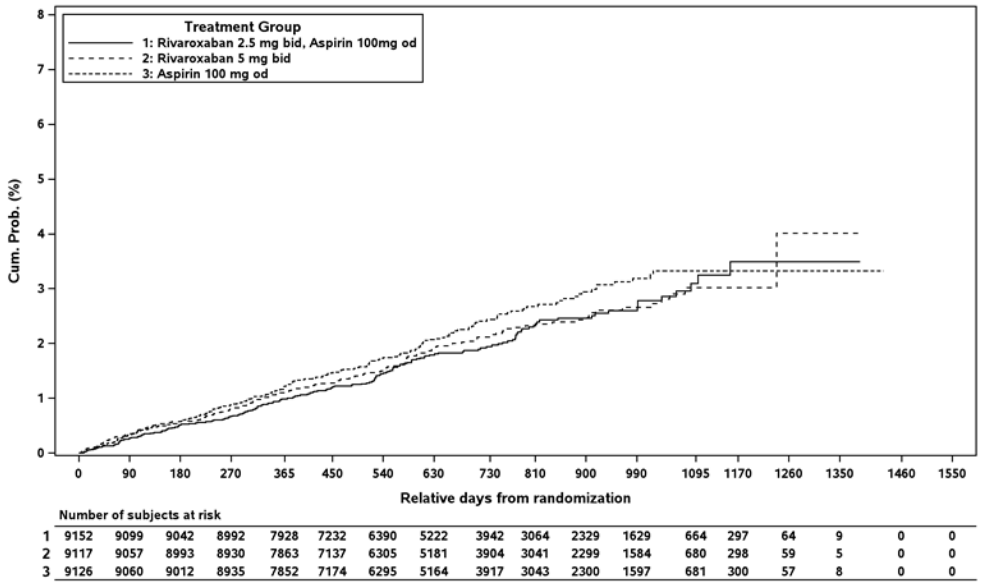
場合 ASA 100mg 1 日 1 回投与と比較し、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回投与で数値的に低く、有効性主要評価項目での結果を支持するものであった。

心筋梗塞のほどんど（516/565 例）が「手技と関連のない心筋梗塞」であった（PH-39342/Table 14.2.1/45）。周術期の心筋梗塞は 23 例に発現し、心筋梗塞疑いが 29 例含まれた。

無作為割付けからデータカットオフまでに心筋梗塞の発現がなかった被験者は全体で 26,830 例（97.9%）、1 回が 537 例（2.0%）、2 回が 26 例（0.1%未満）、3 回以上が 2 例（0.1%未満）であった。心筋梗塞の 1 例あたりの発現回数に群間で大きな差はなかった（PH-39342/Table 14.2.1/47）。

心筋梗塞の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定を図 2.7.6.4-2 に示す。C 群と比較して、A 群では治験薬投与開始早期から心筋梗塞の発現抑制に差が認められた。

図 2.7.6.4-2 心筋梗塞の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定（全被験者、ITT）



bid = twice daily, Cum. = cumulative, ITT = intention-to-treat, od = once daily, Prob. = probability.
Figure displays unrefuted outcomes = outcome events meeting the definition in the event adjudication plan.
Global rivaroxaban/aspirin outcomes cut-off date = 06 FEB 2017.
Source: PH-39342/Figure 14.2.1/9

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.2.1/45、14.2.1/47 及び Figure 14.2.1/9 を参照のこと。

2.7.6.4.2.2.2.2.2 脳卒中

脳卒中の発現割合は、A 群、B 群及び C 群で、それぞれ 0.9%（83/9,152 例）、1.3%（117/9,117 例）及び 1.6%（142/9,126 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 0.47、0.67 及び 0.82 であった（表 2.7.6.4-7）。A 群の C 群に対するハザード比は 0.58〔95% CI：0.44～0.76、p＝0.00006（log-rank 検定）〕、B 群の C 群に対するハザード比は 0.82（0.65～1.05、p＝0.12065）であった。脳卒中の発現リスクは、ASA 100mg 1 日 1 回投与と比較し、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回投与で数値的に低く、有効性主要評価項目での結果を支持するものであった。

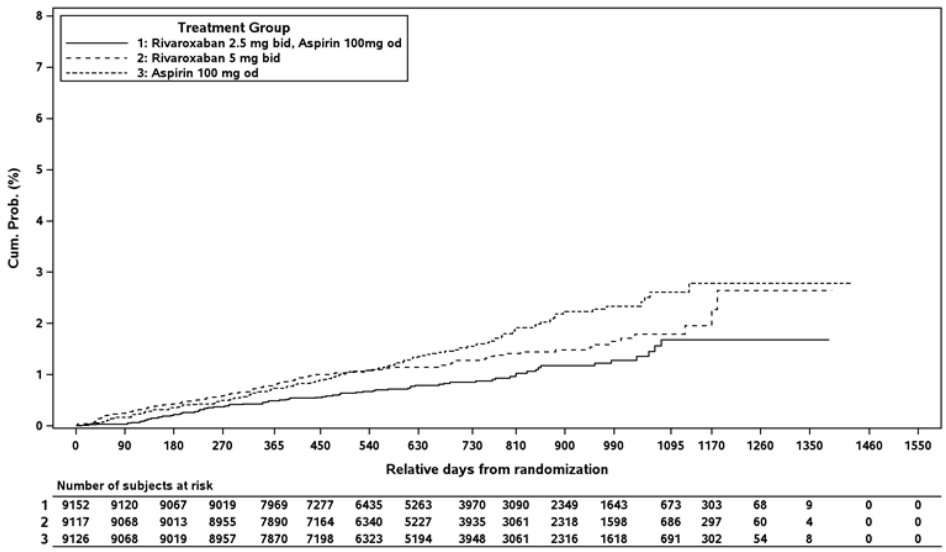
脳卒中のタイプ別では、虚血性脳卒中が最も多く（272/342 例）、次いで出血性脳卒中（52 例）及びタイプ不明の脳卒中（19 例）であった（PH-39342/Table 14.2.1/49）。虚血性脳卒中の発現割合は A 群、B 群及び C 群（以下、同順）で、それぞれ 0.7%、0.9%及び 1.4%であり、出血性脳卒中の発現割合はそれぞれ 0.2%、0.3%、0.1%であった。

無作為割付けからデータカットオフまでに脳卒中の発現がなかった被験者は全体で 27,053 例（98.8%）、1 回が 325 例（1.2%）、2 回が 15 例（0.1%未満）、3 回以上が 2 例（0.1%未満）であった。脳卒中の 1 例あたりの発現回数に群間で大きな差はなかった（PH-39342/Table 14.2.1/51）。

脳卒中の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定を図 2.7.6.4-3 に示す。

C 群と比較して、A 群では治験薬投与開始後早期から有効性主要評価項目の発現抑制に差が認められ、B 群では治験薬投与開始後 540 日以降に差が認められた。

図 2.7.6.4-3 脳卒中の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定（全被験者、ITT）



bid = twice daily, Cum. = cumulative, ITT = intention-to-treat, od = once daily, Prob. = probability.
Figure displays unrefuted outcomes = outcome events meeting the definition in the event adjudication plan.
Global rivaroxaban/aspirin outcomes cut-off date = 06 FEB 2017.
Source: PH-39342/Figure 14.2.1/13

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.2.1/49、14.2.1/51 及び Figure 14.2.1/13 を参照のこと。

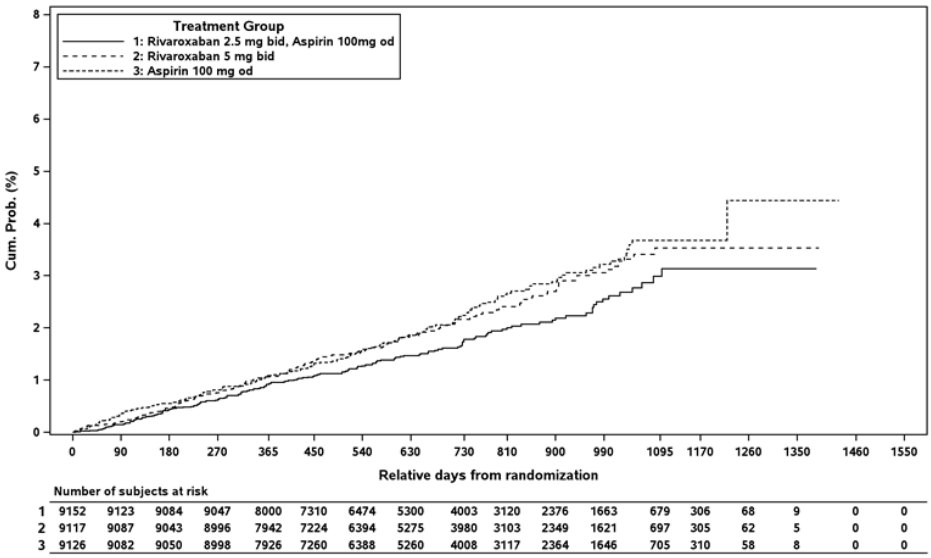
2.7.6.4.2.2.2.2.3 心血管死

心血管死の発現割合は、A 群、B 群及び C 群で、それぞれ 1.7%（160/9,152 例）、2.1%（195/9,117 例）及び 2.2%（203/9,126 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 0.91、1.11 及び 1.16 であった（表 2.7.6.4-7）。A 群の C 群に対するハザード比は 0.78〔95% CI：0.64～0.96、p＝0.02053（log-rank 検定）〕、B 群の C 群に対するハザード比は 0.96（0.79～1.17、p＝0.69006）であった。心血管死の発現リスクは、ハザード比の点推定値で見た場合、ASA 100mg 1 日 1 回投与と比較し、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回投与で数値的に低く、有効性主要評価項目での結果を支持するものであった。

心血管死の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定を図 2.7.6.4-4 に示す。

C 群と比較して、A 群では治験薬投与開始早期から心血管死の発現抑制に差が認められ、B 群と C 群では差は認められなかった。

図 2.7.6.4-4 心血管死の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定（全被験者、ITT）



bid = twice daily, Cum. = cumulative, ITT = intention-to-treat, od = once daily, Prob. = probability.
Figure displays unrefuted outcomes = outcome events meeting the definition in the event adjudication plan.
Global rivaroxaban/aspirin outcomes cut-off date = 06 FEB 2017.
Source: PH-39342/Figure 14.2.1/5

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.2.1/43～14.2.1/44 及び Figure 14.2.1/5 を参照のこと。

2.7.6.4.2.2.2.3 主要な部分集団解析：CAD、PAD、CAD かつ PAD

全被験者（ITT）における、CAD、PAD、CAD かつ PAD の部分集団別の有効性主要評価項目の結果を表 2.7.6.4-8 に示す。

表 2.7.6.4-8 CAD 及び PAD 別（CAD、PAD、CAD かつ PAD）の有効性主要評価項目（全被験者、ITT）

Primary efficacy outcome: composite of MI, stroke, or CV death			
CAD yes		**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od	(N=8313, 100%)	347 (4.2%)	2.17 (1.95;2.41)
Riva 5 mg bid	(N=8250, 100%)	411 (5.0%)	2.60 (2.36;2.87)
Aspirin 100 mg	(N=8261, 100%)	460 (5.6%)	2.91 (2.65;3.19)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			0.74 (0.65;0.86)
Log-rank p-value			0.00003
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			0.89 (0.78;1.02)
Log-rank p-value			0.09410

Primary efficacy outcome: composite of MI, stroke, or CV death			
PAD yes		**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od	(N=2492, 100%)	126 (5.1%)	2.82 (2.35;3.36)
Riva 5 mg bid	(N=2474, 100%)	149 (6.0%)	3.39 (2.87;3.98)
Aspirin 100 mg od	(N=2504, 100%)	174 (6.9%)	3.92 (3.36;4.54)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			0.72 (0.57;0.90)
Log-rank p-value			0.00466
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			0.86 (0.69;1.08)
Log-rank p-value			0.19223
CAD and PAD		**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od	(N=1656, 100%)	94 (5.7%)	3.06 (2.47;3.75)
Riva 5 mg bid	(N=1609, 100%)	112 (7.0%)	3.76 (3.09;4.52)
Aspirin 100 mg od	(N=1641, 100%)	138 (8.4%)	4.55 (3.83;5.38)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			0.67 (0.52;0.87)
Log-rank p-value			0.00262
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			0.83 (0.64;1.06)
Log-rank p-value			0.13365

bid = twice daily, CAD = coronary artery disease, CI = confidence interval, CV = cardiovascular, HR = hazard ratio, ITT = intention-to-treat, MI = myocardial infarction, od = once daily, PAD = peripheral artery disease, p-yrs = patient-years, riva = rivaroxaban.
The diagnosis is based on the investigator assessment taking into account the individual medical history characteristics. Table displays unrefuted outcomes = outcome events meeting the definition in the event adjudication plan. The primary efficacy outcome is composed of the first occurrence of MI, stroke, or CV death (includes fatal MI and stroke).
n/100 p-yrs: incidence rate estimated as number of subjects with incident events divided by the cumulative at risk time in the reference population, where a subject is no longer at risk once an incident event occurred.
HRs (95% CI) are based on the stratified Cox proportional hazards model (stratification factor: proton pump inhibitor use); Log-rank p-values (two-sided) are based on the stratified log-rank test.
Stroke includes ischemic stroke, hemorrhagic stroke, and uncertain or unknown stroke.
Global riva/aspirin outcomes cut-off date = 06 FEB 2017.
Source: PH-39342/Table 14.2.1/2, 14.2.1/6

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.2.1/2 及び 14.2.1/6 を参照のこと。

2.7.6.4.2.2.2.3.1 CAD

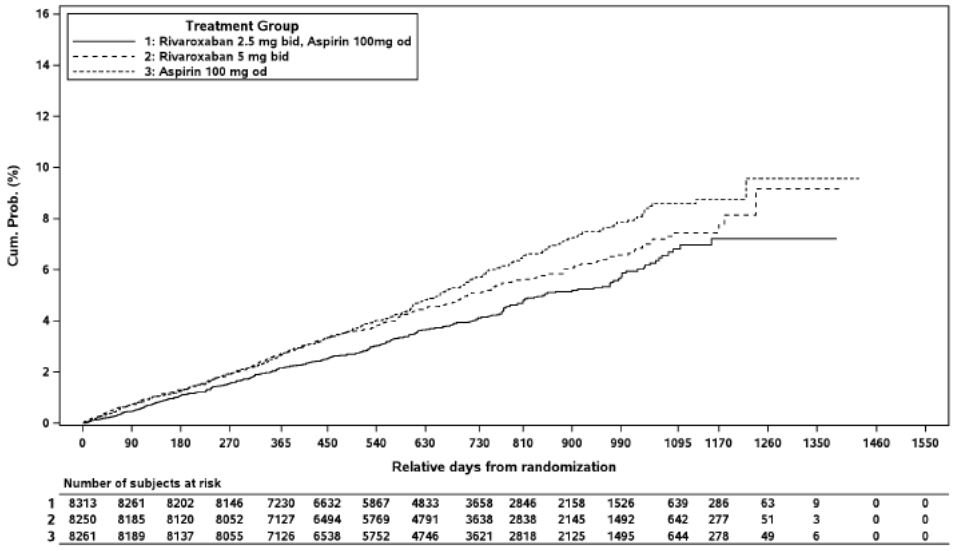
CAD の被験者では、有効性主要評価項目の発現割合は、A 群、B 群及び C 群で、それぞれ 4.2%（347/8,313 例）、5.0%（411/8,250 例）及び 5.6%（460/8,261 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 2.17、2.60 及び 2.91 であった。A 群の C 群に対するハザード比は 0.74〔95%CI：0.65～0.86、p＝0.00003（log-rank 検定）〕、B 群の C 群に対するハザード比は 0.89（0.78～1.02、p＝0.09410）であった。CAD の被験者の結果は、全被験者の結果と大きな違いはなかった。

CAD の被験者における、有効性主要評価項目の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定を図 2.7.6.4-5 に示す。

C 群と比較して、A 群では治験薬投与開始後早期から有効性主要評価項目の発現抑制に差が認められ、B 群では治験薬投与開始後 540 日以降に差が認められた。有効性主要評価項目の累積イベント発現率は、無作為割付け後 1 年間の Kaplan-Meier 推定において、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）で、それぞれ 2.14%（95%CI：1.85～2.48）、2.67%（2.34～3.04）及び 2.72%（2.39～3.10）であった（PH-39342/Table 14.2.1/11）。無作為割付け後約 2 年間では、それぞれ 4.11%（3.66～4.61）、5.09%（4.59～5.65）及び 5.72%（5.17～6.31）であった。無作為

割付け後約 2.5 年間（900 日間）では、それぞれ 5.19%（4.63～5.82）、6.02%（5.42～6.67）及び 7.25%（6.57～8.00）であった。

図 2.7.6.4-5 有効性主要評価項目の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定：CAD（全被験者、ITT）



bid = twice daily, CAD = coronary artery disease, Cum. = cumulative, ITT = intention-to-treat, od = once daily, Prob. = probability.
Figure displays unrefuted outcomes = outcome events meeting the definition in the event adjudication plan.
Global rivaroxaban /aspirin outcomes cut-off date = 06 FEB 2017.
Source: PH-39342/Figure 14.2.1/3

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.2.1/11 及び Figure 14.2.1/3 を参照のこと。

2.7.6.4.2.2.2.3.2 PAD

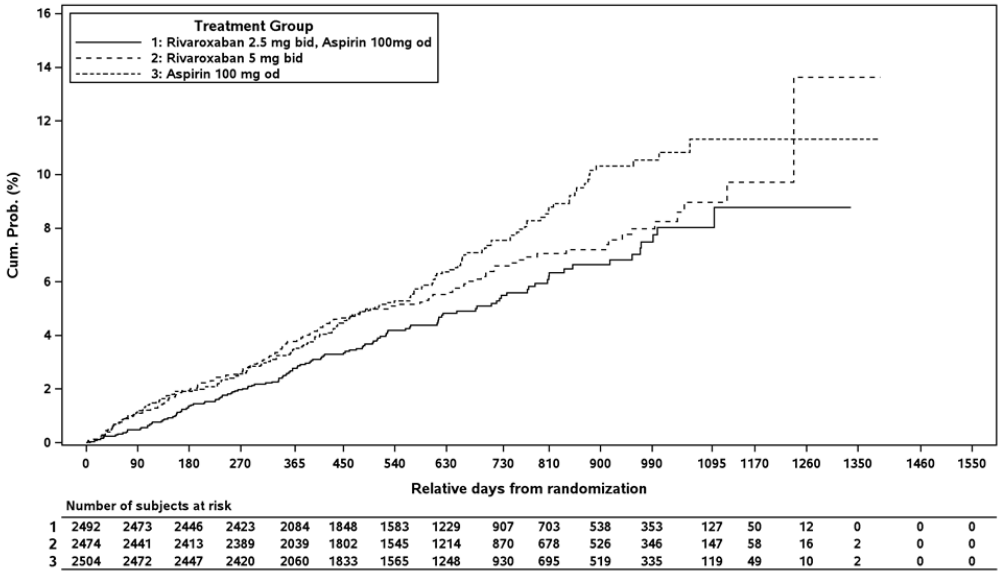
PAD の被験者では、有効性主要評価項目の発現割合は、A 群、B 群及び C 群で、それぞれ 5.1%（126/2,492 例）、6.0%（149/2,474 例）及び 6.9%（174/2,504 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 2.82、3.39 及び 3.92 であった。A 群の C 群に対するハザード比は 0.72〔95%CI：0.57～0.90、p＝0.00466（log-rank 検定）〕、B 群の C 群に対するハザード比は 0.86（0.69～1.08、p＝0.19223）であった。PAD の被験者では、有効性主要評価項目の発現リスクはハザード比の点推定値で見た場合 ASA 100mg 1 日 1 回投与と比較しリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回投与で数値的に低く、全被験者の結果と同様の傾向であった。

PAD の被験者における、有効性主要評価項目の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定を図 2.7.6.4-6 に示す。

C 群と比較して、A 群では治験薬投与開始後早期から有効性主要評価項目の発現抑制に差が認められ、B 群では治験薬投与開始後 540 日以降に差が認められた。有効性主要評価項目の累積イベント発現率は、無作為割付け後 1 年間の Kaplan-Meier 推定において、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）で、それぞれ 2.77%（95%CI：2.19～3.51）、3.77%（3.08～4.61）及び 3.52%（2.86～4.33）であった（PH-39342/Table 14.2.1/12）。無作為割付け後 2 年間では、それぞれ 5.49%（4.54～6.64）、6.59%（5.55～7.82）及び 7.54%（6.42～8.85）であった。無作為割

付け後約 2.5 年間（900 日間）では、それぞれ 6.63（5.47～8.03）、7.20%（6.06～8.55）及び 10.32%（8.77～12.13）であった。

図 2.7.6.4-6 有効性主要評価項目の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定：PAD（全被験者、ITT）



bid = twice daily, Cum. = cumulative, ITT = intention-to-treat, od = once daily, PAD = peripheral artery disease, Prob. = probability.
Figure displays unrefuted outcomes = outcome events meeting the definition in the event adjudication plan.
Global rivaroxaban /aspirin outcomes cut-off date = 06 FEB 2017.
Source: PH-39342/Figure 14.2.1/4

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.2.1/12 及び Figure 14.2.1/4 を参照のこと。

2.7.6.4.2.2.2.3.3 CAD かつ PAD

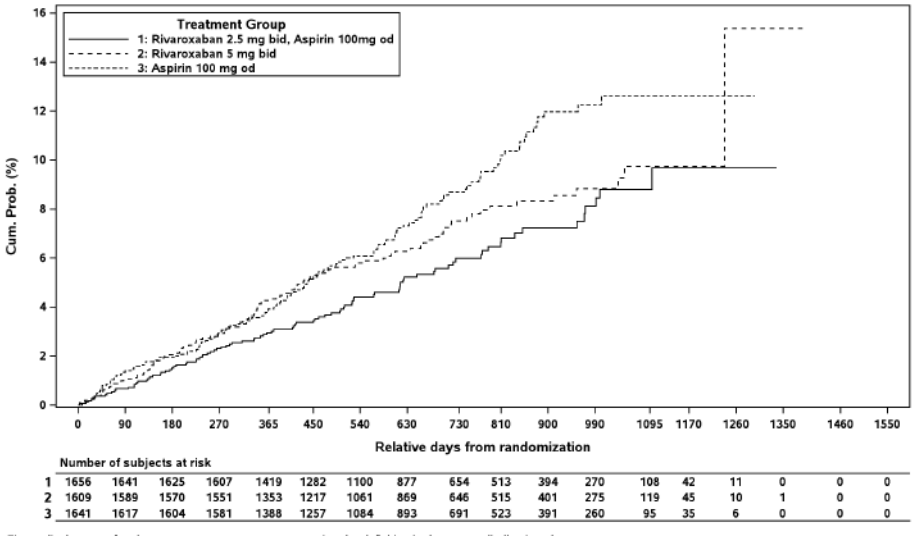
CAD かつ PAD の被験者では、有効性主要評価イベントの発現割合は、A 群、B 群及び C 群で、それぞれ 5.7%（94/1,656 例）、7.0%（112/1,609 例）及び 8.4%（138/1,641 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 3.06、3.76 及び 4.55 であった。A 群の C 群に対するハザード比は 0.67〔95%CI：0.52～0.87、p＝0.00262（log-rank 検定）〕、B 群の C 群に対するハザード比は 0.83（0.64～1.06、p＝0.13365）であった。CAD かつ PAD の被験者の結果は、全被験者の結果と大きな違いはなかった。

CAD かつ PAD の被験者における、有効性主要評価項目の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定を図 2.7.6.4-7 に示す。

C 群と比較して、A 群では治験薬投与開始後早期から有効性主要評価項目の発現抑制に差が認められ、B 群では治験薬投与開始後 540 日以降に差が認められた。有効性主要評価項目の累積イベント発現率は、無作為割付け後 1 年間の Kaplan-Meier 推定において、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）で、それぞれ 2.95%（95%CI：2.23～3.89）、4.27%（3.37～5.39）及び 3.92%（3.07～4.99）であった（PH-39342/Table 14.2.1/10）。無作為割付け後 2 年間では、それぞれ 5.99%（4.81～7.46）、7.52%（6.19～9.11）及び 8.69%（7.26～10.39）であった。無作為割

付け後約 2.5 年間（900 日間）では、それぞれ 7.23%（5.79～9.00）、8.32%（6.85～10.08）及び 11.97%（10.04～14.25）であった。

図 2.7.6.4-7 有効性主要評価項目の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定：CAD かつ PAD（全被験者、ITT）



bid = twice daily, CAD = coronary artery disease, Cum. = cumulative, ITT = intention-to-treat, od = once daily, PAD = peripheral artery disease, Prob. = probability.
Figure displays unrefuted outcomes = outcome events meeting the definition in the event adjudication plan.
Global rivaroxaban/aspirin outcomes cut-off date = 06 FEB 2017.
Source: PH-39342/Figure 14.2.1/2

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.2.1/10 及び Figure 14.2.1/2 を参照のこと。

2.7.6.4.2.2.2.4 感度分析

ITT における有効性主要評価項目について、感度分析を実施した結果、結果の頑健性が示された。詳細については、PH-39342/Section 9.3.1.3 を参照のこと。

2.7.6.4.2.2.2.5 有効性主要評価項目の医師判定

有効性主要評価項目の構成要素について医師判定と委員会判定の結果を比較したところ、1,430 件中 1,323 件の判定は一致していた。委員会判定により不採用となった医師判定によるイベントの割合は、心筋梗塞の 16.3%、脳卒中の 17.6%、心血管死の 4.2%であった（PH-39342/Table 14.2.2/1）。これらの結果に群間で大きな違いはなかった。

医師判定による有効性主要評価項目の発現割合は、A 群、B 群及び C 群でそれぞれ 4.5%（411/9,152 例）、5.2%（477/9,117 例）及び 5.9%（542/9,126 例）であり、委員会判定（4.1%、4.9%及び 5.4%）と同様であった（表 2.7.6.4-7、PH-39342/Table 14.2.1/3）。発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 2.37、2.78 及び 3.16 であった。A 群の C 群に対するハザード比は 0.75〔95%CI：0.66～0.85、p＝0.00001（log-rank 検定）〕となり、有効性主要評価項目の発現リスクを 25%低減することが示された。B 群の C 群に対するハザード比は 0.88（0.78～0.99、p＝0.03948〕であり、委員会判定と大きな違いはなかった。心筋梗塞（15%低

減）、脳卒中（40%低減）及び心血管死（26%低減）についても、医師判定と委員会判定で大きな違いはなかった（PH-39342/Table 14.2.1/7）。

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.2.2/1、14.2.1/3 及び 14.2.1/7 を参照のこと。

2.7.6.4.2.2.2.6 その他の解析

2.7.6.4.2.2.2.6.1 フォローアップ期最終来院までのイベント発現

全被験者（ITT）における医師判定による有効性主要評価項目のフォローアップ期最終来院までの発現割合は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 4.8%（442/9,152 例）、5.7%（520/9,117 例）及び 6.3%（579/9,126 例）であった（PH-39342/Table 14.2.2/74）。この結果は、医師判定による有効性主要評価項目のデータカットオフ日までの発現割合（4.5%、5.2%、5.9%、PH-39342/Table 14.2.1/3）及び委員会判定による有効性主要評価項目のデータカットオフ日までの発現割合（4.1%、4.9%、5.4%、表 2.7.6.4-7）と大きく違わなかった。

なお、日本人被験者の結果は 15786_J_analysis/Table 14.2.2/72 に示す。

2.7.6.4.2.2.2.6.2 治験薬（抗血栓薬）投与終了後のイベント発現

(1) ウォッシュアウト期

全被験者（ITT）におけるウォッシュアウト期の最終来院までの有効性主要評価項目の発現割合を表 2.7.6.4-9 に示す。

ウォッシュアウト期中の有効性主要評価項目の発現割合は低かった。委員会判定に基づくウォッシュアウト期中の有効性主要評価項目は、計 52 例（0.2%）に見られた。医師判定では計 62 例（0.2%）に見られ、委員会判定と同程度であった。各構成要素である心筋梗塞、脳卒中及び心血管死についても同様の結果が見られた。

表 2.7.6.4-9 ウォッシュアウト期の有効性主要評価項目の発現割合（全被験者、ITT）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid, Aspirin 100mg od N=8680 (100%)	Rivaroxaban 5 mg bid N=8587 (100%)	Aspirin 100 mg od N=8581 (100%)
Primary efficacy outcome			
MI, stroke, or CV death	13 (0.1%)	26 (0.3%)	13 (0.2%)
MI	7 (<0.1%)	12 (0.1%)	7 (<0.1%)
Stroke	3 (<0.1%)	4 (<0.1%)	1 (<0.1%)
CV Death	4 (<0.1%)	10 (0.1%)	7 (<0.1%)
Investigator-reported primary efficacy outcome			
MI, stroke, or CV death	18 (0.2%)	27 (0.3%)	17 (0.2%)
MI	10 (0.1%)	13 (0.2%)	8 (<0.1%)
Stroke	6 (<0.1%)	5 (<0.1%)	2 (<0.1%)
CV Death	4 (<0.1%)	9 (0.1%)	9 (0.1%)

bid = twice daily, CV = cardiovascular, ITT = intention-to-treat, MI = myocardial infarction, od = once daily, riva = rivaroxaban.
N = number of subjects with at least one day under observation after final rivaroxaban/aspirin follow-up visit
The table shows number of subjects with primary efficacy outcome after final rivaroxaban/aspirin follow-up visit up until rivaroxaban/aspirin washout visit.
The primary efficacy outcome is composed of the first occurrence of MI, stroke, or CV death. For composite outcomes and each component, only the first experienced outcome event after final rivaroxaban/aspirin follow-up visit until end of rivaroxaban/aspirin washout visit is considered.
Source: PH-39342/Table 14.2.2/75, 14.2.2/76

なお、日本人被験者の結果は 15786_J_analysis/Table 14.2.2/73 及び 14.2.2/74 を参照のこと。

(2) 治験薬（抗血栓薬）投与終了後 30 日間

全被験者（ITT）における治験薬（抗血栓薬）投与終了後 30 日間の有効性主要評価項目の発現割合を表 2.7.6.4-10 に示す。

委員会判定に基づく治験薬投与終了後 30 日間での有効性主要評価項目は、計 144 例（0.5%）に見られた。医師判定では計 159 例（0.6%）に見られ、委員会判定と同程度であった。各構成要素である心筋梗塞、脳卒中及び心血管死についても同様の結果が見られた。

表 2.7.6.4-10 治験薬（抗血栓薬）投与終了後 30 日間の有効性主要評価項目の発現割合（全被験者、ITT）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid, Aspirin 100mg od N=8896 (100%)	Rivaroxaban 5 mg bid N=8838 (100%)	Aspirin 100 mg od N=8812 (100%)
Primary efficacy outcome			
MI, stroke, or CV death	40 (0.4%)	53 (0.6%)	51 (0.6%)
MI	24 (0.3%)	20 (0.2%)	26 (0.3%)
Stroke	8 (<0.1%)	13 (0.1%)	9 (0.1%)
CV Death	10 (0.1%)	22 (0.2%)	19 (0.2%)
Investigator-reported primary efficacy outcome			
MI, stroke, or CV death	45 (0.5%)	57 (0.6%)	57 (0.6%)
MI	26 (0.3%)	24 (0.3%)	29 (0.3%)
Stroke	10 (0.1%)	15 (0.2%)	11 (0.1%)
CV Death	11 (0.1%)	22 (0.2%)	21 (0.2%)

bid = twice daily, CV = cardiovascular, MI = myocardial infarction, od = once daily, riva = rivaroxaban, SAF = safety analysis set.
Note: Results are provided for the SAF, because potential observations after treatment discontinuation can only be observed for subjects who received at least one dose of rivaroxaban/aspirin study medication constituting the SAF and to allow a direct comparison with safety outcome events during that period.
N = Number of subjects with permanent discontinuation of any antithrombotic study medication who have at least one day follow-up post last dose of antithrombotic study medication.
The primary efficacy outcome is composed of the first occurrence of MI, stroke, or CV death. For composite outcomes and each component, only the first event within 30 days after permanent discontinuation is considered.
Stroke includes ischemic stroke, hemorrhagic stroke, and uncertain or unknown stroke
Source: PH-39342/Table 14.2.2/94, 14.2.2/95

なお、日本人被験者の結果は、15786_J_analysis/Table 14.2.2/92 及び 14.2.2/93 を参照のこと。

(3) 治験薬（抗血栓薬）投与中止後

全被験者（ITT）における治験薬（抗血栓薬）投与中止後の有効性主要評価項目の発現割合を表 2.7.6.4-11 に示す。

治験薬投与中止後の委員会判定に基づく有効性主要評価項目は、計 394 例（1.5%）に見られた。医師判定では計 434 例（1.6%）に見られ、委員会判定と同程度であった。各構成要素である心筋梗塞、脳卒中及び心血管死についても同様の結果が見られ、全体的に 0.7%以下であった。

表 2.7.6.4-11 治験薬（抗血栓薬）投与中止後の有効性主要評価項目の発現割合（全被験者、ITT）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid, Aspirin 100mg od N=8913 (100%)	Rivaroxaban 5 mg bid N=8844 (100%)	Aspirin 100 mg od N=8831 (100%)
Primary efficacy outcome			
MI, stroke, or CV death	117 (1.3%)	140 (1.6%)	137 (1.6%)
MI	57 (0.6%)	53 (0.6%)	54 (0.6%)
Stroke	23 (0.3%)	32 (0.4%)	37 (0.4%)
CV Death	50 (0.6%)	66 (0.7%)	61 (0.7%)
Investigator-reported primary efficacy outcome			
MI, stroke, or CV death	131 (1.5%)	148 (1.7%)	155 (1.8%)
MI	64 (0.7%)	61 (0.7%)	66 (0.7%)
Stroke	31 (0.3%)	37 (0.4%)	43 (0.5%)
CV Death	51 (0.6%)	64 (0.7%)	66 (0.7%)

bid = twice daily, CV = cardiovascular, ITT = intention-to-treat, MI = myocardial infarction, od = once daily, riva = rivaroxaban.
N = Number of subjects with permanent discontinuation of any antithrombotic study medication who have at least one day follow-up post last dose of antithrombotic study medication.
The primary efficacy outcome is composed of the first occurrence of MI, stroke, or CV death. For composite outcomes and each component, the first event after permanent discontinuation is considered. Subsequent events of the same type are not shown.
Stroke includes ischemic stroke, hemorrhagic stroke, and uncertain or unknown stroke.
Source: PH-39342/Table 14.2.2/92, 14.2.2/93

なお、日本人被験者の結果は、15786_J_analysis/Table 14.2.2/90 及び 14.2.2/91 を参照のこと。

2.7.6.4.2.2.3 有効性副次評価項目

2.7.6.4.2.2.3.1 有効性副次評価項目（委員会判定）

有効性副次評価項目の発現割合（%）及び発現率（100 人年あたり）を表 2.7.6.4-12 に、有効性副次評価項目の発現に対するリバーロキサバンの効果を表 2.7.6.4-13 に示す。

表 2.7.6.4-12 有効性副次評価項目の発現割合及び発現率（全被験者、ITT）

	Riva 2.5 mg bid/ Aspirin 100 mg od		Riva 5 mg bid		Aspirin 100 mg od	
	N=9152 (100%)	n/100 p-yrs (95% CI)	N=9117 (100%)	n/100 p-yrs (95% CI)	N=9126 (100%)	n/100 p-yrs (95% CI)
MI, ischemic stroke, ALI, CHD death	329 (3.6%)	1.89 (1.69;2.11)	397 (4.4%)	2.31 (2.09;2.54)	450 (4.9%)	2.62 (2.38;2.87)
MI	178 (1.9%)	1.02 (0.87;1.18)	182 (2.0%)	1.05 (0.90;1.22)	205 (2.2%)	1.18 (1.03;1.36)
Ischemic stroke	64 (0.7%)	0.36 (0.28;0.47)	83 (0.9%)	0.48 (0.38;0.59)	125 (1.4%)	0.72 (0.60;0.86)
ALI	22 (0.2%)	0.12 (0.08;0.19)	24 (0.3%)	0.14 (0.09;0.20)	40 (0.4%)	0.23 (0.16;0.31)
CHD death	86 (0.9%)	0.49 (0.39;0.60)	128 (1.4%)	0.73 (0.61;0.87)	117 (1.3%)	0.67 (0.55;0.80)
MI, ischemic stroke, ALI, CV death	389 (4.3%)	2.24 (2.02;2.47)	453 (5.0%)	2.63 (2.40;2.89)	516 (5.7%)	3.00 (2.75;3.27)
CV death	160 (1.7%)	0.91 (0.77;1.06)	195 (2.1%)	1.11 (0.96;1.28)	203 (2.2%)	1.16 (1.00;1.33)
Mortality (all-cause)	313 (3.4%)	1.78 (1.58;1.98)	366 (4.0%)	2.09 (1.88;2.32)	378 (4.1%)	2.16 (1.95;2.39)
Non-CV death	153 (1.7%)	0.87 (0.74;1.02)	171 (1.9%)	0.98 (0.84;1.13)	175 (1.9%)	1.00 (0.86;1.16)

ALI = acute limb ischemia, bid = twice daily, CHD = coronary heart disease, CI = confidence interval, CV = cardiovascular, ITT = intention-to-treat, MI = myocardial infarction, od = once daily, p-yrs = patient-years, riva = rivaroxaban.
Table displays **unrefuted** outcomes = outcome events meeting the definition in the event adjudication plan.

Secondary efficacy outcomes are composed of the first occurrence of (i) MI, ischemic stroke, ALI, or CHD death, (ii), MI, ischemic stroke, ALI, or CV death and (iii) death. For composite outcomes and each component, the first event after randomization is considered. Subsequent events of the same type are not shown.
n/100 p-yrs: incidence rate estimated as number of subjects with incident events divided by the cumulative at-risk time in the reference population, where a subject is no longer at risk once an incident event occurred.
CHD death includes death due to acute MI, sudden cardiac death, or death due to a CV procedure and is only identified via adjudication but not reported as such by the investigator.
Global riva/aspirin outcomes cut-off date = 06 FEB 2017.
Source: PH-39342/Table 14.2.4/1

表 2.7.6.4-13 有効性副次評価項目の発現に対するリバーロキサバンの効果（全被験者、ITT）

	Riva 2.5 mg bid/ Aspirin 100 mg od versus Aspirin 100 mg od		Riva 5 mg bid versus Aspirin 100 mg od	
	HR (95% CI)	Log-rank p-value	HR (95% CI)	Log-rank p-value
MI, ischemic stroke, ALI, CHD death	0.72 (0.63;0.83)	0.00001	0.88 (0.77;1.01)	0.06437
MI	0.86 (0.70;1.05)	0.14458	0.89 (0.73;1.08)	0.24392
Ischemic stroke	0.51 (0.38;0.69)	0.00001	0.66 (0.50;0.88)	0.00359
ALI	0.55 (0.32;0.92)	0.02093	0.60 (0.36;1.00)	0.04609
CHD death	0.73 (0.55;0.96)	0.02611	1.09 (0.85;1.41)	0.48118
MI, ischemic stroke, ALI, CV death	0.74 (0.65;0.85)	0.00001	0.88 (0.77;0.99)	0.03995
CV death	0.78 (0.64;0.96)	0.02053	0.96 (0.79;1.17)	0.69006
Mortality (all-cause)	0.82 (0.71;0.96)	0.01062	0.97 (0.84;1.12)	0.66418
Non-CV death	0.87 (0.70;1.08)	0.20357	0.98 (0.79;1.21)	0.83451

ALI = acute limb ischemia, bid = twice daily, CHD = coronary heart disease, CI = confidence interval, CV = cardiovascular, ITT = intention-to-treat, MI = myocardial infarction, od = once daily, riva = rivaroxaban.
Table displays **unrefuted** outcomes = outcome events meeting the definition in the event adjudication plan.
Secondary efficacy outcomes are composed of the first occurrence of (i) MI, ischemic stroke, ALI, or CHD death, (ii) MI, ischemic stroke, ALI, or CV death and (iii) death. For composite outcomes and each component, the first event after randomization is considered. Subsequent events of the same type are not shown.
HRs (95% CI) are based on the stratified Cox proportional hazards model.
Log-rank p-values (two-sided) are based on the stratified log-rank test.
CHD death includes death due to acute MI, sudden cardiac death, or death due to a CV procedure and is only identified via adjudication but not reported as such by the investigator.
Global riva/aspirin outcomes cut-off date = 06 FEB 2017.
Source: PH-39342/Table 14.2.4/5

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.2.4/1 及び 14.2.4/5 を参照のこと。

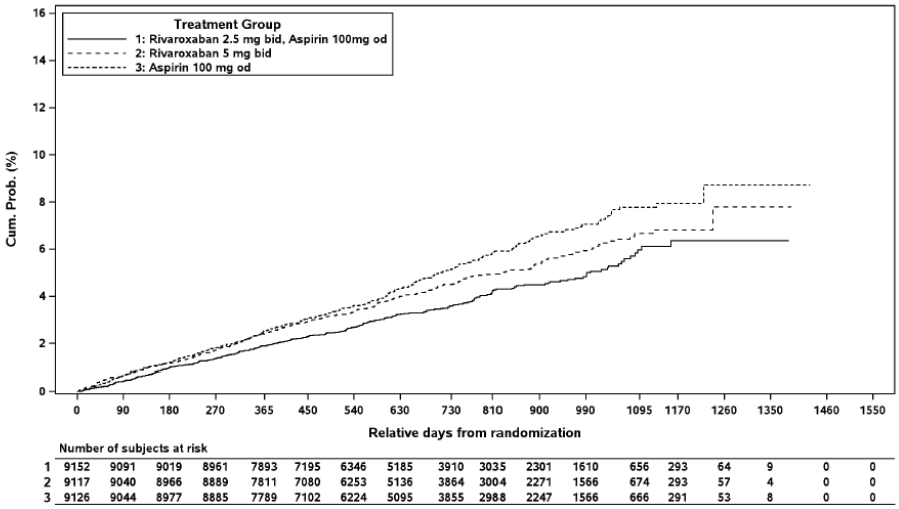
2.7.6.4.2.2.3.1.1 冠動脈疾患死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は急性肢虚血の複合エンドポイント

冠動脈疾患死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は急性肢虚血の複合エンドポイントの発現割合は、A 群、B 群及び C 群で、それぞれ 3.6%（329/9,152 例）、4.4%（397/9,117 例）及び 4.9%（450/9,126 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 1.89、2.31 及び 2.62 であった（表 2.7.6.4-12）。A 群の C 群に対するハザード比は 0.72〔95%CI：0.63～0.83、p＝0.00001（log-rank 検定）〕、B 群の C 群に対するハザード比は 0.88（0.77～1.01、p＝0.06437）であった（表 2.7.6.4-13）。冠動脈疾患死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は急性肢虚血の複合エンドポイントの発現リスクは、ハザード比の点推定値で見た場合 ASA 100mg 1 日 1 回投与と比較し、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回投与で数値的に低かった。

冠動脈疾患死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は急性肢虚血の複合エンドポイントの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定を図 2.7.6.4-8 に示す。

有効性主要評価項目の結果と同様に、C 群と比較して、A 群では治験薬投与開始後早期から冠動脈疾患死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は急性肢虚血の複合エンドポイントの発現抑制に差が認められ、B 群では治験薬投与開始後 540 日以降に差が認められた。冠動脈疾患死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は急性肢虚血の複合エンドポイントの累積イベント発現率は、無作為割付け後 1 年間の Kaplan-Meier 推定において、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）で、それぞれ 1.90%（95%CI：1.63～2.20）、2.40%（2.10～2.74）及び 2.53%（2.22～2.87）であった（PH-39342/Table 14.2.4/9）。無作為割付け後 2 年間では、それぞれ 3.59%（3.19～4.04）、4.50%（4.04～5.00）及び 5.14%（4.65～5.69）であった。

図 2.7.6.4-8 冠動脈疾患死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は急性肢虚血の複合エンドポイントの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定（全被験者、ITT）



bid = twice daily, Cum. = cumulative, ITT = intention-to-treat, od = once daily, Prob. = probability.
Figure displays unrefuted outcomes = outcome events meeting the definition in the event adjudication plan.
Global rivaroxaban/aspirin outcomes cut-off date = 06 FEB 2017.
Source: PH-39342/Figure 14.2.4/1

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.2.4/9 及び Figure 14.2.4/1 を参照のこと。

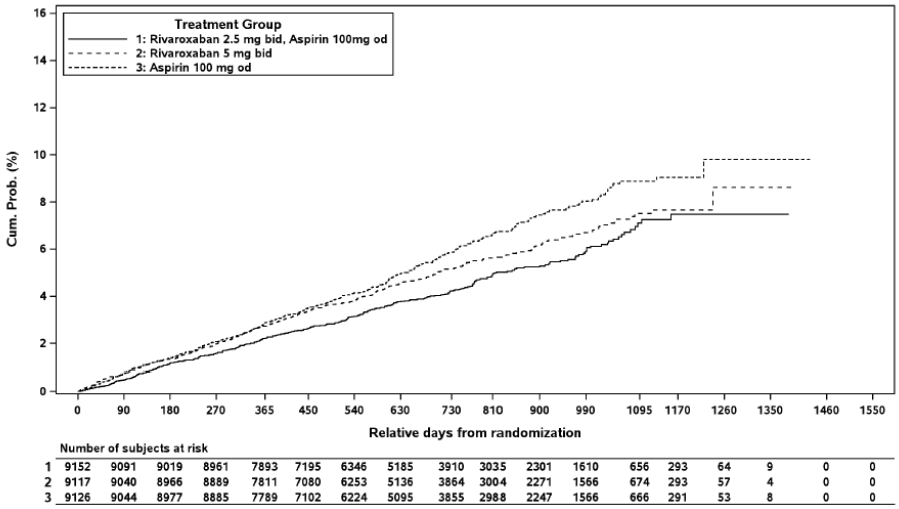
2.7.6.4.2.2.3.1.2 心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は急性肢虚血の複合エンドポイント

心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は急性肢虚血の複合エンドポイントの発現割合は、A 群、B 群及び C 群で、それぞれ 4.3%（389/9,152 例）、5.0%（453/9,117 例）及び 5.7%（516/9,126 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 2.24、2.63 及び 3.00 であった（表 2.7.6.4-12）。A 群の C 群に対するハザード比は 0.74〔95%CI：0.65～0.85、p＝0.00001（log-rank 検定）〕、B 群の C 群に対するハザード比は 0.88（0.77～0.99、p＝0.03995）であった（表 2.7.6.4-13）。心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は急性肢虚血の複合エンドポイントの発現リスクは、ハザード比の点推定値で見た場合 ASA 100mg 1 日 1 回投与と比較し、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回投与で数値的に低かった。

心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は急性肢虚血の複合エンドポイントの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定を図 2.7.6.4-9 に示す。

有効性主要評価項目の結果と同様に、C 群と比較して、A 群では治験薬投与開始後早期から心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は急性肢虚血の複合エンドポイントの発現抑制に差が認められ、B 群では治験薬投与開始後 540 日以降に認められた。心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は急性肢虚血の複合エンドポイントの累積イベント発現率は、無作為割付け後 1 年間の Kaplan-Meier 推定において、A 群、B 群及び C 群で、それぞれ 2.21%（95%CI：1.92～2.53）、2.71%（2.40～3.07）及び 2.87%（2.54～3.24）であった（PH-39342/Table 14.2.4/37）。無作為割付け後 2 年間では、それぞれ 4.22%（3.78～4.71）、5.15%（4.66～5.68）及び 5.87%（5.35～6.45）であった。

図 2.7.6.4-9 心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は急性肢虚血の複合エンドポイントの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定（全被験者、ITT）



bid = twice daily, Cum. = cumulative, ITT = intention-to-treat, od = once daily, Prob. = probability.
Figure displays unrefuted outcomes = outcome events meeting the definition in the event adjudication plan.
Global rivaroxaban/aspirin outcomes cut-off date = 06 FEB 2017.
Source: PH-39342/Figure 14.2.4/17

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.2.4/37 及び Figure 14.2.4/17 を参照のこと。

2.7.6.4.2.2.3.1.3 全死亡

全死亡は、非心血管死、心血管死（心血管死のサブグループである冠動脈疾患死を含む）に分類した。冠動脈疾患死には、心筋梗塞による死亡、心突然死、心血管手術による死亡が含まれ、委員会判定に基づくもののみとした。原因不明の死亡については、心血管死に含めた。

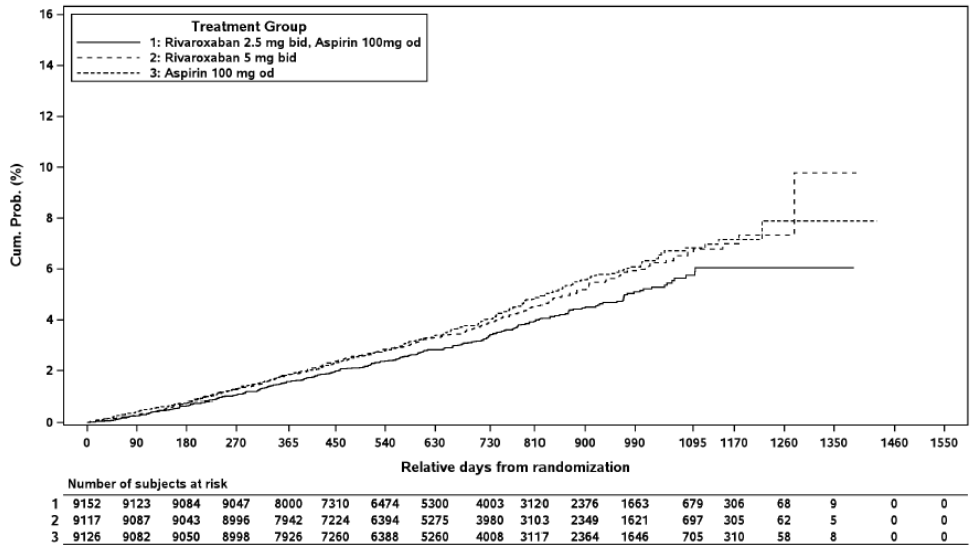
全死亡の発現割合は、A 群、B 群及び C 群で、それぞれ 3.4%（313/9,152 例）、4.0%（366/9,117 例）及び 4.1%（378/9,126 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 1.78、2.09 及び 2.16 であった（表 2.7.6.4-12）。A 群の C 群に対するハザード比は 0.82〔95%CI：0.71～0.96、p＝0.01062（log-rank 検定）〕、B 群の C 群に対するハザード比は 0.97（0.84～1.12、p＝0.66418）であった（表 2.7.6.4-13）。全死亡の発現リスクは ASA 100mg 1 日 1 回投与と比較し、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回投与で数値的に低かった。心血管死及び非心血管死それぞれについても、ハザード比の点推定値で見た場合 ASA 100mg 1 日 1 回投与と比較し、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回投与で数値的に低かった。

死因は、心血管死が非心血管死より多かった（PH-39342/Table 14.2.1/43）。心血管死の死因で最も多かったのは、冠動脈疾患死（0.9%、1.4%、1.3%）であり、次いで心突然死（0.8%、1.2%、0.9%）であった。非心血管死の死因で最も多かったのは、悪性腫瘍死（0.8%、1.0%、1.0%）であり、次いで悪性腫瘍死及び出血以外の死（0.9%、0.9%、0.9%）であった。

全死亡の累積イベント発現率に関するKaplan-Meier推定を図 2.7.6.4-10に示す。

C群と比較して、A群では治験薬投与開始後早期から全死亡の発現抑制に差が認められ、B群では明確な差は認められなかった。全死亡の累積イベント発現率は、無作為割付け後1年間のKaplan-Meier推定において、A群、B群及びC群（以下、同順）で、それぞれ1.56%（95%CI：1.32～1.84）、1.85%（1.59～2.15）及び1.85%（1.59～2.16）であった（PH-39342/Table 14.2.4/45）。無作為割付け後2年間では、それぞれ3.41%（3.01～3.86）、3.89%（3.46～4.36）及び4.03%（3.60～4.52）であった。

図 2.7.6.4-10 全死亡の累積イベント発現率に関するKaplan-Meier推定（全被験者、ITT）



bid = twice daily, CHD = coronary heart disease, Cum. = cumulative, CV = cardiovascular, ITT = intention-to-treat, od = once daily, Prob. = probability.
Figure displays unrefuted outcomes = outcome events meeting the definition in the event adjudication plan.
Global rivaroxaban/aspirin outcomes cut-off date = 06 FEB 2017.
CHD death includes death due to acute myocardial infarction, sudden cardiac death, or death due to a CV procedure and is only identified via adjudication but not reported as such by the investigator.
Source: PH-39342/Figure 14.2.4/21

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.2.1/43、14.2.4/45及びFigure 14.2.4/21を参照のこと。

2.7.6.4.2.2.3.2 有効性副次評価項目（医師判定）

有効性副次評価項目（虚血性脳卒中、急性肢虚血及び全死亡）の医師判定と委員会判定の結果のクロス集計では、委員会判定により不採用となった医師判定によるイベントの割合は、虚血性脳卒中で18.1%（62/342例）、急性下肢虚血で51.0%（122/239例）、全死亡で0%（0/1,057例）であった（PH-39342/Table 14.2.5/1）。これらの結果に群間で大きな違いはなかった。

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.2.5/1 を参照のこと。

2.7.6.4.2.2.3.2.1 冠動脈疾患死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は急性肢虚血の複合エンドポイント

医師判定による冠動脈疾患死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は急性肢虚血の複合エンドポイントの発現割合は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）で、それぞれ 4.2%（381/9,152 例）、5.2%（474/9,117 例）及び 5.9%（538/9,126 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 2.20、2.76 及び 3.15 であった（PH-39342/Table 14.2.4/3）。A 群の C 群に対するハザード比は 0.70〔95%CI：0.61～0.80、p＜0.00001（log-rank 検定）〕、B 群の C 群に対するハザード比は 0.88（0.78～0.99、p＝0.03939）であった（PH-39342/Table 14.2.4/7）。医師判定の結果は、委員会判定と大きな違いはなかった。

2.7.6.4.2.2.3.2.2 心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は急性肢虚血の複合エンドポイント

医師判定による心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は急性肢虚血の複合エンドポイントの発現割合は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）で、それぞれ 4.7%（429/9,152 例）、5.7%（518/9,117 例）及び 6.5%（593/9,126 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 2.48、3.02 及び 3.47 であった（PH-39342/Table 14.2.4/3）。A 群の C 群に対するハザード比は 0.71〔95%CI：0.63～0.81、p＜0.00001（log-rank 検定）〕、B 群の C 群に対するハザード比は 0.87（0.77～0.98、p＝0.02126）であった（PH-39342/Table 14.2.4/7）。医師判定の結果は、委員会判定と大きな違いはなかった。

2.7.6.4.2.2.3.2.3 全死亡

医師判定により心血管死に分類された 552 件の死亡のうち 23 件は、委員会判定により非心血管死に再分類され、委員会判定においても心血管死に分類された死亡は 529 件であった（PH-39342/Table 14.2.2/1）。しかしながら、委員会判定による心血管死の総数は 558 例であり（PH-39342/Table 14.2.1/1）、計 29 件の死亡（558－529 例）は医師判定では非心血管死に分類されていたが委員会判定により心血管死に再分類された。

医師判定による心血管死の発現割合は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）で、それぞれ 1.7%（154/9,152 例）、2.1%（192/9,117 例）及び 2.3%（206/9,126 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 0.87、1.10 及び 1.18 であった（PH-39342/Table 14.2.4/3）。心血管死における A 群の C 群に対するハザード比は 0.74〔95%CI：0.60～0.92、p＝0.00511（log-rank 検定）〕、B 群の C 群に対するハザード比は 0.93（0.77～1.13、p＝0.48334）であった（PH-39342/Table 14.2.4/7）。医師判定の結果は、委員会判定と大きな違いはなかった。

医師判定による非心血管死の発現割合は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）で、それぞれ 1.7%（159/9,152 例）、1.9%（174/9,117 例）及び 1.9%（172/9,126 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 0.90、0.99 及び 0.98 であった（PH-39342/Table 14.2.4/3）。非心血管死における A 群の C 群に対するハザード比は 0.92〔95%CI：0.74～1.14、p＝0.44049（log-rank 検定）〕、B 群の C 群に対するハザード比は 1.01（0.82～1.25、p＝0.90831）であった（PH-39342/Table 14.2.4/7）。医師判定の結果は、委員会判定と大きな違いはなかった。

医師判定に基づく全死亡については、2.7.6.4.2.3.4 を参照のこと。

2.7.6.4.2.2.3.3 その他の解析

2.7.6.4.2.2.3.3.1 フォローアップ期の最終来院までのイベント発現

フォローアップ期の最終来院までに発現した冠動脈疾患死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は急性肢虚血の複合エンドポイントの発現割合は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）で、それぞれ 3.9%（357/9,152 例）、4.7%（432/9,117 例）及び 5.2%（476/9,126 例）で、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 1.90、2.32 及び 2.56 であった（PH-39342/Table 14.2.5/52）。

フォローアップ期の最終来院までに発現した心筋梗塞、虚血性脳卒中、急性肢虚血又は心血管死の複合エンドポイントの発現割合は、それぞれ 4.6%（424 例）、5.4%（495 例）及び 6.0%（551 例）で、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 2.25、2.66 及び 2.96 であった。

フォローアップ期の最終来院までに認められた全死亡の発現割合は、それぞれ 3.8%（351 例）、4.4%（402 例）及び 4.6%（419 例）で、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 1.84、2.12 及び 2.21 であった。

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.2.5/72 を参照のこと。

2.7.6.4.2.2.3.3.2 治験薬（抗血栓薬）投与終了後のイベント発現

ウォッシュアウト期

ウォッシュアウト期における冠動脈疾患死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は急性肢虚血の複合エンドポイントの発現割合は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）で、0.1%（13/8,680 例）、0.3%（25/8,587 例）及び 0.2%（13/8,581 例）であった（PH-39342/Table 14.2.5/55）。心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は急性肢虚血の複合エンドポイントの発現割合は、0.2%（19 例）、0.3%（27 例）及び 0.2%（15 例）、全死亡の発現割合は、0.1%未満（8 例）、0.2%（15 例）及び 0.2%（14 例）であった（PH-39342/Table 14.2.5/56）。

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.2.5/75 及び 14.2.5/76 を参照のこと。

治験薬（抗血栓薬）投与終了後 30 日間

全被験者において、治験薬（抗血栓薬）投与終了後からフォローアップ期の最終来院までの冠動脈疾患死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は急性肢虚血の複合エンドポイントの発現割合は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）で、0.4%（36/8,896 例）、0.5%（45/8,838 例）及び 0.6%（51/8,812 例）、心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は急性肢虚血の複合エンドポイントの発現割合は、0.4%（40 例）、0.6%（55 例）及び 0.6%（56 例）、全死亡の発現割合は、0.4%（32 例）、0.5%（40 例）及び 0.5%（40 例）であった（PH-39342/Table 14.2.5/60）。

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.2.5/80 を参照のこと。

治験薬（抗血栓薬）投与中止後

治験薬（抗血栓薬）投与中止後における、冠動脈疾患死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は急性肢虚血の複合エンドポイントの発現割合は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）で、1.1%（100/8,913 例）、1.3%（114/8,844 例）及び 1.3%（116/8,831 例）、心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は急性肢虚血の複合エンドポイントの発現割合は、1.4%（121 例）、1.6%（144 例）及び 1.6%（142 例）、全死亡の発現割合は、1.6%（139 例）、1.8%（160 例）及び 1.8%（162 例）であった（PH-39342/Table 14.2.5/58）。

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.2.5/78 を参照のこと。

2.7.6.4.2.3 安全性の結果

安全性の主要評価項目の評価は ITT 及び SAF を対象とした。その他の安全性評価は SAF を対象とした。

2.7.6.4.2.3.1 治験薬（抗血栓薬）の曝露状況

全被験者の投与期間の平均は、666.0 日であった（PH-39342/Table 14.1.4/16）。群別では、A 群 665.4 日、B 群 662.0 日、C 群 670.5 日であった。

2.7.6.4.2.3.2 有害事象の要約

有害事象の収集方法は、日本と国外で異なるため、有害事象の集計の多くは、全被験者を対象とせず、外国人及び日本人を分けて集計した。本報告書では、有害事象について主に外国人の結果を示す。

外国人における有害事象の要約を表 2.7.6.4-14 に、全被験者における有害事象の要約を表 2.7.6.4-15 に示す。日本人における有害事象の要約は PH-39342/Table 14.3.3/5 を参照のこと。

外国人では、TEAE の発現割合は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 8.9%（764/8,617 例）、8.9%（767/8,593 例）及び 8.0%（689/8,588 例）、治験薬（抗血栓薬）と関連のある TEAE の発現割合はそれぞれ 2.9%（253 例）、2.9%（246 例）及び 2.2%（191 例）であった。重篤な TEAE の発現割合はそれぞれ 5.6%（485 例）、5.5%（476 例）及び 5.3%（453 例）、治験薬（抗血栓薬）と関連のある重篤な TEAE の発現割合はそれぞれ 0.3%（27 例）、0.3%（25 例）及び 0.2%（15 例）であった。治験薬（抗血栓薬）の投与中止に至った TEAE の発現割合はそれぞれ 3.4%（291 例）、3.4%（289 例）及び 2.7%（228 例）であった。治験薬（抗血栓薬）の投与中止に至った重篤な TEAE の発現割合はそれぞれ 0.7%（63 例）、0.8%（67 例）及び 0.7%（60 例）であった。

表 2.7.6.4-14 有害事象の要約（外国人、SAF）

	Riva 2.5 mg bid, Aspirin 100mg od N=8617 (100%)	Riva 5 mg bid N=8593 (100%)	Aspirin 100 mg od N=8588 (100%)
Any AE *	881 (10.2%)	882 (10.3%)	794 (9.2%)
TEAE	764 (8.9%)	767 (8.9%)	689 (8.0%)
Post-treatment AE	150 (1.7%)	156 (1.8%)	140 (1.6%)
Pre-discontinuation AE	310 (3.6%)	292 (3.4%)	252 (2.9%)
Serious AE	611 (7.1%)	603 (7.0%)	570 (6.6%)
Serious TEAE	485 (5.6%)	476 (5.5%)	453 (5.3%)
AE with outcome death	188 (2.2%)	198 (2.3%)	198 (2.3%)
Study drug-related TEAE - anti-thrombotic study medication	253 (2.9%)	246 (2.9%)	191 (2.2%)
Study drug-related TESAE - anti-thrombotic study medication	27 (0.3%)	25 (0.3%)	15 (0.2%)
Permanent discontinuation of anti-thrombotic study medication due to TEAE	291 (3.4%)	289 (3.4%)	228 (2.7%)
Permanent discontinuation of anti-thrombotic study medication due to TESAE	63 (0.7%)	67 (0.8%)	60 (0.7%)

AE = adverse event, bid = twice daily, od= once daily, Riva = rivaroxaban, SAF =safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event, TESAE = treatment-emergent serious adverse event
Only AEs that occurred after randomization are taken into account.
Pre-discontinuation AE: all events that started during the 30 days period before premature permanent discontinuation of any antithrombotic study treatment but not earlier than the day of randomization.
* Includes events of special interest (ESI).

Source: PH-39342/Table 14.3.3/6

表 2.7.6.4-15 有害事象の要約（全被験者、SAF）

	Riva 2.5 mg bid, Aspirin 100mg od N=9134 (100%)	Riva 5 mg bid N=9110 (100%)	Aspirin 100 mg od N=9107 (100%)
Any AE *	1344 (14.7%)	1329 (14.6%)	1254 (13.8%)
TEAE	1219 (13.3%)	1211 (13.3%)	1140 (12.5%)
Post-treatment AE	252 (2.8%)	242 (2.7%)	214 (2.3%)
Pre-discontinuation AE	410 (4.5%)	378 (4.1%)	331 (3.6%)
Serious AE	784 (8.6%)	772 (8.5%)	713 (7.8%)
Serious TEAE	641 (7.0%)	624 (6.8%)	582 (6.4%)
AE with outcome death	203 (2.2%)	210 (2.3%)	204 (2.2%)
Study drug-related TEAE - anti-thrombotic study medication	417 (4.6%)	369 (4.1%)	286 (3.1%)
Study drug-related TESAE - anti-thrombotic study medication	53 (0.6%)	41 (0.5%)	20 (0.2%)
Permanent discontinuation of anti-thrombotic study medication due to TEAE	312 (3.4%)	307 (3.4%)	238 (2.6%)
Permanent discontinuation of anti-thrombotic study medication due to TESAE	75 (0.8%)	74 (0.8%)	64 (0.7%)

AE = adverse event, bid = twice daily, od= once daily, Riva = rivaroxaban, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event, TESAE = treatment-emergent serious adverse event
Only AEs that occurred after randomization are taken into account.
"All subjects" includes both Japan and non-Japan subjects.
Pre-discontinuation AE: all events that started during the 30 days period before premature permanent discontinuation of any antithrombotic study treatment but not earlier than the day of randomization.
* Includes events of special interest (ESI).
Source: PH-39342/Table 14.3.3/4

外国人における、部分集団別の TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合を表 2.7.6.4-16 に示す。

TEAE 及び治験薬（抗血栓薬）と関連のある TEAE の発現割合は、CAD、PAD、CAD かつ PAD の部分集団において同様であった。性別（男性又は女性）及び年齢（65 歳未満、65 歳以上 74 歳まで、75 歳以上）の部分集団においても、TEAE 及び治験薬（抗血栓薬）と関連のある TEAE の発現割合は同様であった。

表 2.7.6.4-16 部分集団別の TEAE 及び重篤な TEAE（外国人、SAF）

Adverse event type (all events) *		Riva 2.5 mg bid/ Aspirin 100 mg od	Riva 5 mg bid	Aspirin 100 mg od
CAD/PAD				
CAD only	*N*	6193	6197	6159
Any AE	n (%)	596 (9.6%)	588 (9.5%)	539 (8.8%)
Any TEAE	n (%)	520 (8.4%)	511 (8.2%)	471 (7.6%)
Any TESAE	n (%)	318 (5.1%)	312 (5.0%)	295 (4.8%)
PAD only	*N*	816	832	836
Any AE	n (%)	94 (11.5%)	91 (10.9%)	77 (9.2%)
Any TEAE	n (%)	80 (9.8%)	76 (9.1%)	60 (7.2%)
Any TESAE	n (%)	57 (7.0%)	51 (6.1%)	45 (5.4%)
CAD and PAD	*N*	1605	1562	1591
Any AE	n (%)	191 (11.9%)	203 (13.0%)	178 (11.2%)
Any TEAE	n (%)	164 (10.2%)	180 (11.5%)	158 (9.9%)
Any TESAE	n (%)	110 (6.9%)	113 (7.2%)	113 (7.1%)
Sex (males versus females)				
Males N		6631	6701	6671
Any AE	n (%)	694 (10.5%)	678 (10.1%)	609 (9.1%)

Adverse event type (all events) *		Riva 2.5 mg bid/ Aspirin 100 mg od	Riva 5 mg bid	Aspirin 100 mg od
Any TEAE	n (%)	596 (9.0%)	589 (8.8%)	530 (7.9%)
Any TESAE	n (%)	385 (5.8%)	362 (5.4%)	349 (5.2%)
Females	*N*	1986	1892	1917
Any AE	n (%)	187 (9.4%)	204 (10.8%)	185 (9.7%)
Any TEAE	n (%)	168 (8.5%)	178 (9.4%)	159 (8.3%)
Any TESAE	n (%)	100 (5.0%)	114 (6.0%)	104 (5.4%)
Age (years)				
< 65 years	*N*	2107	2133	2132
Any AE	n (%)	166 (7.9%)	146 (6.8%)	153 (7.2%)
Any TEAE	n (%)	143 (6.8%)	132 (6.2%)	135 (6.3%)
Any TESAE	n (%)	100 (4.7%)	83 (3.9%)	93 (4.4%)
≥ 65 to 74 years	*N*	4755	4733	4712
Any AE	n (%)	490 (10.3%)	509 (10.8%)	425 (9.0%)
Any TEAE	n (%)	434 (9.1%)	443 (9.4%)	368 (7.8%)
Any TESAE	n (%)	258 (5.4%)	269 (5.7%)	236 (5.0%)
≥ 75 years	*N*	1755	1727	1744
Any AE	n (%)	225 (12.8%)	227 (13.1%)	216 (12.4%)
Any TEAE	n (%)	187 (10.7%)	192 (11.1%)	186 (10.7%)
Any TESAE	n (%)	127 (7.2%)	124 (7.2%)	124 (7.1%)

bid = twice daily, CAD = coronary artery disease, od= once daily, PAD = peripheral artery disease, Riva = rivaroxaban, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event, TESAE = treatmentemergent serious adverse event
TE(S)AEs are all events with onset at the date of or after randomization and up until 2 days following permanent discontinuation of any antithrombotic study treatment.
* Includes events of special interest (ESI).
Source: PH-39342/Table 14.3.3/16

なお、日本人の結果は、PH-39342/Table 14.3.3/15 を参照のこと。

2.7.6.4.2.3.3 有害事象

2.7.6.4.2.3.3.1 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

外国人において、いずれかの群で 0.1%以上に発現した TEAE を表 2.7.6.4-17 に示す。

TEAE の発現割合は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 8.9%（765/8,617 例）、8.9%（767/8,593 例）及び 8.0%（689/8,588 例）であった。最もよく見られた器官別大分類（SOC）は「胃腸障害」〔2.0%（171 例）、2.0%（168 例）及び 1.7%（150 例）〕であり、次いで「感染症および寄生虫症」〔1.3%（113 例）、1.4%（120 例）及び 1.4%（118 例）〕が多かった（PH-39342/Table 14.3.3/24）。最もよく見られた基本語（PT）は、下痢〔0.2%（18 例）、0.4%（34 例）及び 0.2%（17 例）〕で、次いで急性腎障害〔0.3%（23 例）、0.3%（22 例）及び 0.2%（17 例）〕が多かった。

表 2.7.6.4-17 いずれかの群で 0.1%以上に発現した TEAE（外国人、SAF）

Preferred term MedDRA version 20.0		Riva 2.5 mg bid, Aspirin 100mg od N=8617 (100%)	Riva 5 mg bid N=8593 (100%)	Aspirin 100 mg od N=8588 (100%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害			
Anaemia	貧血	15 (0.2%)	11 (0.1%)	4 (<0.1%)
Cardiac disorders	心臓障害			
Atrial fibrillation	心房細動	18 (0.2%)	16 (0.2%)	20 (0.2%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害			
Diarrhoea	下痢	18 (0.2%)	34 (0.4%)	17 (0.2%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	24 (0.3%)	17 (0.2%)	16 (0.2%)
Gastritis	胃炎	20 (0.2%)	7 (<0.1%)	14 (0.2%)
Dyspepsia	消化不良	11 (0.1%)	10 (0.1%)	11 (0.1%)
Abdominal pain	腹痛	8 (<0.1%)	14 (0.2%)	7 (<0.1%)
Nausea	悪心	11 (0.1%)	8 (<0.1%)	6 (<0.1%)
Pancreatitis	膵炎	5 (<0.1%)	11 (0.1%)	8 (<0.1%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	10 (0.1%)	7 (<0.1%)	5 (<0.1%)
Constipation	便秘	6 (<0.1%)	2 (<0.1%)	9 (0.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態			
Chest pain	胸痛	8 (<0.1%)	12 (0.1%)	2 (<0.1%)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	9 (0.1%)	4 (<0.1%)	7 (<0.1%)
Malaise	倦怠感	1 (<0.1%)	9 (0.1%)	2 (<0.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症			
Sepsis	敗血症	16 (0.2%)	16 (0.2%)	15 (0.2%)
Pneumonia	肺炎	10 (0.1%)	12 (0.1%)	16 (0.2%)
Urinary tract infection	尿路感染	13 (0.2%)	12 (0.1%)	6 (<0.1%)
Cellulitis	蜂巣炎	8 (<0.1%)	9 (0.1%)	6 (<0.1%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	14 (0.2%)	10 (0.1%)	10 (0.1%)
Neoplasm malignant	悪性新生物	1 (<0.1%)	6 (<0.1%)	9 (0.1%)
Nervous system disorders	神経系障害			
Dizziness	浮動性めまい	16 (0.2%)	11 (0.1%)	11 (0.1%)
Headache	頭痛	11 (0.1%)	14 (0.2%)	8 (<0.1%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害			
Acute kidney injury	急性腎障害	23 (0.3%)	22 (0.3%)	17 (0.2%)
Renal failure	腎不全	10 (0.1%)	6 (<0.1%)	5 (<0.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	4 (<0.1%)	9 (0.1%)	5 (<0.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害			
Rash	発疹	9 (0.1%)	11 (0.1%)	10 (0.1%)
Pruritus	そう痒症	9 (0.1%)	16 (0.2%)	3 (<0.1%)

bid = twice daily, od= once daily, Riva = rivaroxaban, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
All events with onset at the date of or after randomization and up until 2 days following permanent discontinuation of any antithrombotic study treatment
TEAE includes events of special interest (ESI).
Coded by Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 20.0
Source: PH-39342/Table 14.3.3/68

なお、日本人の結果は、PH-39342/Table 14.3.3/23 及び 14.3.3/67 を参照のこと。

2.7.6.4.2.3.3.1.1 治験薬（抗血栓薬）と関連のある TEAE

外国人における、発現割合がいずれかの群で 0.1%以上の治験薬（抗血栓薬）と関連のある TEAE を表 2.7.6.4-18 に示す。

外国人では、治験薬（抗血栓薬）と関連のある TEAE の発現割合は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 2.9%（253/8,617 例）、2.9%（246/8,593 例）及び 2.2%（191/8,588 例）であった。最もよく見られた SOC は「胃腸障害」〔0.9%（76 例）、0.8%（71 例）及び 0.6%（53 例）〕で、次いで「皮膚および皮下組織障害」〔0.4%（36 例）、0.5%（46 例）及び 0.3%（22 例）〕が多かった（PH-39342/Table 14.3.3/40）。最もよく見られた PT は、心房細動〔0.2%（14 例）、0.1%（12 例）及び 0.1%（9 例）〕で、次いで上腹部痛〔0.2%（14 例）、0.1%未満（8 例）及び 0.1%未満（5 例）〕が多かった。

表 2.7.6.4-18 いずれかの群で 0.1%以上に発現したの治験薬（抗血栓薬）と関連のある TEAE（外国人、SAF）

Preferred term MedDRA version 20.0		Riva 2.5 mg bid, Aspirin 100mg od N=8617 (100%)	Riva 5 mg bid N=8593 (100%)	Aspirin 100 mg od N=8588 (100%)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**			
Anaemia	貧血	9 (0.1%)	7 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Cardiac disorders	**心臓障害**			
Atrial fibrillation	心房細動	14 (0.2%)	12 (0.1%)	9 (0.1%)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**			
Abdominal pain upper	上腹部痛	14 (0.2%)	8 (<0.1%)	5 (<0.1%)
Diarrhoea	下痢	8 (<0.1%)	12 (0.1%)	4 (<0.1%)
Gastritis	胃炎	11 (0.1%)	2 (<0.1%)	8 (<0.1%)
Nervous system disorders	**神経系障害**			
Dizziness	浮動性めまい	12 (0.1%)	7 (<0.1%)	6 (<0.1%)
Headache	頭痛	7 (<0.1%)	9 (0.1%)	5 (<0.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**			
Rash	発疹	8 (<0.1%)	10 (0.1%)	8 (<0.1%)
Pruritus	そう痒症	8 (<0.1%)	14 (0.2%)	2 (<0.1%)

bid = twice daily, od= once daily, Riva = rivaroxaban, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
All events with onset at the date of or after randomization and up until 2 days following permanent discontinuation of any antithrombotic study treatment
TEAE includes events of special interest (ESI).
Coded by Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 20.0
Source: PH-39342/Table 14.3.3/72

なお、日本人の結果は、PH-39342/Table 14.3.3/39 及び 14.3.3/71 に示す。

2.7.6.4.2.3.3.1.2 TEAE の重症度

外国人では、TEAE の重症度別の発現割合は、軽度が A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 1.6%（140/8,617 例）、1.9%（167/8,593 例）及び 1.7%（147/8,588 例）、中等度がそれぞれ 4.1%（355 例）、4.1%（351 例）及び 3.4%（295 例）、高度がそれぞれ 3.1%（269 例）、2.9%（249 例）及び 2.9%（247 例）であった（PH-39342/Table 14.3.3/56）。高度の TEAE で最もよく見られた SOC は「心臓障害」〔0.1%（10 例）、0.2%（16 例）、0.2%（14 例）〕で、最もよく見られた PT は敗血症〔0.1%（11 例）、0.1%（12 例）、0.1%（10 例）〕及び肺の悪性新生物〔0.2%（14 例）、0.1%（9 例）、0.1%（10 例）〕であった。

なお、日本人の結果は、PH-39342/Table 14.3.3/55 を参照のこと。