2.7.6.4.2.3.3.2 治験薬投与終了後3日目以降に認められた有害事象

外国人では、治験薬（抗血栓薬）投与終了後 3 日目以降に発現した有害事象の発現割合は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 1.7%（150/8,617 例）、1.8%（156/8,593 例）及び 1.6%（140/8,588 例）であった（PH-39342/Table 14.3.3/36）。最もよく見られた SOC は「感染症および寄生虫症」〔0.5%（40 例）、0.4%（38 例）、0.4%（35 例）〕で、最もよく見られた PT は敗血症〔0.1%未満（7 例）、0.1%（10 例）及び 0.1%未満（8 例）〕であった。

なお、日本人の結果は、PH-39342/Table 14.3.3/35 を参照のこと。

2.7.6.4.2.3.4 死亡

心血管死は有効性主要評価項目の構成要素であり、全死亡は有効性副次評価項目の一つである。ITT を用いた解析結果は、2.7.6.4.2.2.2.2.3 及び 2.7.6.4.2.2.3.1.3 に示した。有効性の結果の項では、ITT で認められた死因について評価した。本項では、SAF における治験責任（分担）医師の報告に基づく心血管死及び心血管死以外の死因を評価した。

全被験者において、フォローアップ期又はウォッシュアウト期に認められた死亡を表 2.7.6.4-19 に、治験薬投与下で認められた死亡を表 2.7.6.4-20 に示す。

全被験者では、フォローアップ期又はウォッシュアウト期に認められた死亡は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 3.9%（358 例）、4.6%（416 例）及び 4.7%（432 例）であり、このうち心血管死はそれぞれ 1.9%（176 例）、2.4%（221 例）及び 2.6%（237 例）、非心血管死はそれぞれ 2.0%（180 例）、2.1%（194 例）及び 2.1%（194 例）であった。死亡の原因は、心血管死では心突然死（目撃者のいない死亡を含む）〔1.1%（97 例）、1.4%（130 例）及び 1.3%（119 例）〕、非心血管死では癌〔0.9%（78 例）、1.0%（88 例）及び 1.0%（95 例）〕が多かった。

全被験者では、治験薬投与下で認められた死亡は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 2.5%（226 例）、2.9%（265 例）及び 3.1%（279 例）であり、このうち心血管死はそれぞれ 1.4%（131 例）、1.8%（163 例）及び 1.9%（177 例）、非心血管死がそれぞれ 1.0%（95 例）、1.1%（102 例）及び 1.1%（102 例）であった。死亡の原因は、心血管死では心突然死（目撃者のいない死亡を含む）〔0.9%（78 例）、1.1%（101 例）及び 1.0%（95 例）〕、非心血管死では癌〔0.3%（27 例）、0.4%（34 例）及び 0.4%（40 例）〕が多かった。

表 2.7.6.4-19 フォローアップ期又はウォッシュアウト期に認められた死亡（全被験者、SAF）

	Riva2.5 mg bid, Aspirin 100mg od N=9134 (100%)	Riva 5 mg bid N=9110 (100%)	Aspirin 100 mg od N=9107 (100%)
Death (all-cause mortality)	358 (3.9%)	416 (4.6%)	432 (4.7%)
CV cause	176 (1.9%)	221 (2.4%)	237 (2.6%)
sudden cardiac death (incl. unwitnessed)	97 (1.1%)	130 (1.4%)	119 (1.3%)
cardiac mechanical / pump failure	22 (0.2%)	29 (0.3%)	27 (0.3%)
other cardiovascular cause (e.g. stroke, MI, PE, etc.)	57 (0.6%)	62 (0.7%)	91 (1.0%)
Non-CV cause	180 (2.0%)	194 (2.1%)	194 (2.1%)
cancer	78 (0.9%)	88 (1.0%)	95 (1.0%)
cancer diagnosed before randomization	0	0	0
cancer diagnosed after randomization	78 (0.9%)	88 (1.0%)	95 (1.0%)
respiratory failure	21 (0.2%)	25 (0.3%)	30 (0.3%)
gastrointestinal	4 (<0.1%)	5 (<0.1%)	3 (<0.1%)
liver failure	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)	0
infection / sepsis	30 (0.3%)	28 (0.3%)	24 (0.3%)
renal failure	4 (<0.1%)	6 (<0.1%)	8 (<0.1%)

	Riva2.5 mg bid, Aspirin 100mg od N=9134 (100%)	Riva 5 mg bid N=9110 (100%)	Aspirin 100 mg od N=9107 (100%)
accident or trauma	8 (<0.1%)	10 (0.1%)	3 (<0.1%)
suicide	3 (<0.1%)	4 (<0.1%)	2 (<0.1%)
bleeding other than hemorrhagic stroke	3 (<0.1%)	5 (<0.1%)	7 (<0.1%)
other non-vascular cause	26 (0.3%)	20 (0.2%)	22 (0.2%)
Unknown cause	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)

bid = twice daily, CV = cardiovascular, MI = myocardial infarction, od= once daily, PE = pulmonary embolism, Riva = rivaroxaban, SAF = safety analysis set
Follow-up and wash out data scope (SAF) includes all events occurring after the date and time of randomization during the entire follow-up and wash-out periods.
Source: PH-39342/Table 14.3.2/3

表 2.7.6.4-20 治験薬投与下で認められた死亡（全被験者、SAF）

	Rivaroxaban 2.5 mg bid, Aspirin 100mg od N=9134 (100%)	Rivaroxaban 5 mg bid N=9110 (100%)	Aspirin 100 mg od N=9107 (100%)
Death (all-cause mortality)	226 (2.5%)	265 (2.9%)	279 (3.1%)
CV cause	131 (1.4%)	163 (1.8%)	177 (1.9%)
sudden cardiac death (incl. unwitnessed)	78 (0.9%)	101 (1.1%)	95 (1.0%)
cardiac mechanical / pump failure	16 (0.2%)	18 (0.2%)	18 (0.2%)
other cardiovascular cause (e.g. stroke, MI, PE, etc.)	37 (0.4%)	44 (0.5%)	64 (0.7%)
Non-CV cause	95 (1.0%)	102 (1.1%)	102 (1.1%)
cancer	27 (0.3%)	34 (0.4%)	40 (0.4%)
cancer diagnosed before randomization	0	0	0
cancer diagnosed after randomization	27 (0.3%)	34 (0.4%)	40 (0.4%)
respiratory failure	13 (0.1%)	15 (0.2%)	21 (0.2%)
gastrointestinal	4 (<0.1%)	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
liver failure	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0
infection / sepsis	19 (0.2%)	17 (0.2%)	11 (0.1%)
renal failure	3 (<0.1%)	4 (<0.1%)	7 (<0.1%)
accident or trauma	6 (<0.1%)	6 (<0.1%)	2 (<0.1%)
suicide	2 (<0.1%)	4 (<0.1%)	2 (<0.1%)
bleeding other than hemorrhagic stroke	1 (<0.1%)	4 (<0.1%)	4 (<0.1%)
other non-vascular cause	19 (0.2%)	15 (0.2%)	13 (0.1%)
Unknown cause	0	0	0

bid = twice daily, CV = cardiovascular, MI = myocardial infarction, od= once daily, PE = pulmonary embolism, Riva = rivaroxaban, SAF = safety analysis set
Treatment emergent outcomes data scope includes all events occurring after the date and time of randomization and up until 2 days following permanent discontinuation of antithrombotic study treatment.
Source: PH-39342/Table 14.3.2/2

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.3.2/2 及び 14.3.2/3 を参照のこと。

2.7.6.4.2.3.5 重篤な有害事象

外国人において、いずれかの群で 0.1%以上に発現した重篤な TEAE を表 2.7.6.4-21 に示す。

外国人では、重篤な TEAE の発現割合は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 5.6%（485/8,617 例）、5.5％（476/8,593 例）及び 5.3％（453/8,588 例）であった（PH-39342/Table 14.3.3/26）。最もよく見られた SOC は「感染症および寄生虫症」〔1.3％（110 例）、1.4%（118 例）及び 1.3%（110 例）〕で、最もよく見られた PT は、敗血症〔0.2%（16 例）、0.2%（16 例）及び 0.2%（15 例）〕であった。

表 2.7.6.4-21 いずれかの群で 0.1%以上に発現した重篤な TEAE（外国人、SAF）

Primary system organ class 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	11 (0.1%)	9 (0.1%)	2 (<0.1%)
Cardiac disorders	心臓障害			
Atrial fibrillation	心房細動	4 (<0.1%)	4 (<0.1%)	10 (0.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害			
Pancreatitis	膵炎	5 (<0.1%)	10 (0.1%)	8 (<0.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態			
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	9 (0.1%)	4 (<0.1%)	7 (<0.1%)
Chest pain	胸痛	6 (<0.1%)	11 (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%)	11 (0.1%)	15 (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%)	9 (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%)	16 (0.2%)
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%)

bid = twice daily, od= once daily, Riva = rivaroxaban, SAF = safety analysis set, TESAE = treatment-emergent serious 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.
Coded by Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 20.0
Source: PH-39342/Table 14.3.3/70

なお、日本人の結果は、PH-39342/Table 14.3.3/25 及び 14.3.3/69 を参照のこと。

2.7.6.4.2.3.5.1 治験薬（抗血栓薬）と関連のある重篤な TEAE

外国人では、治験薬（抗血栓薬）と関連のある重篤な TEAE の発現割合は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 0.3%（27/8,617 例）、0.3%（25/8,593 例）及び 0.2%（15/8,588 例）であった（PH-39342 Table 14.3.3/42）。各投与群において報告された治験薬（抗血栓薬）と関連のある重篤な TEAE の発現割合は、いずれも 0.1%未満であった。

なお、日本人の結果は、PH-39342/Table 14.3.3/41 に示す。

2.7.6.4.2.3.5.2 治験薬投与終了後に発現した重篤な有害事象

外国人では、治験薬（抗血栓薬）投与終了後 3 日目以降に認められた重篤な有害事象の発現割合は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 1.7%（149/8,617 例）、1.8%（151/8,593 例）及び 1.6%（139/8,588 例）であった。最もよく見られた治験薬投与終了後 3 日目以降に認められた重篤な有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」〔0.5%（40 例）、0.4%（38 例）及び 0.4%（35 例）〕で、次いで「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）」〔0.4%（31 例）、0.4%（38 例）及び 0.4%（37 例）〕及び「腎および尿路障害」〔0.3%（23 例）、0.2%（14 例）及び 0.1%未満（5 例）〕であった（PH-39342/Table

14.3.3/38）。治験薬投与終了後 3 日目以降に認められた重篤な有害事象の PT は、いずれのも全体で 0.1%未満であった。

なお、日本人の結果は、PH-39342/Table 14.3.3/37 を参照のこと。

2.7.6.4.2.3.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.4.2.3.6.1 治験薬（抗血栓薬）の投与中止に至った TEAE

外国人において、いずれかの群で 0.1%以上に発現した治験薬（抗血栓薬）の投与中止に至った TEAE を表 2.7.6.4-22 に示す。

外国人では、治験薬（抗血栓薬）の投与中止に至った TEAE の発現割合は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 3.4%（291/8,617 例）、3.4%（289/8,593 例）及び 2.7%（228/8,588 例）であった（PH-39342/Table 14.3.3/44）。最もよく見られた SOC は「胃腸障害」〔0.9%（76 例）、0.8%（70 例）及び 0.6%（54 例）〕で、次いで「心臓障害」〔0.3%（26 例）、0.4%（33 例）及び 0.4%（32 例）〕が多かった。最もよく見られた PT は心房細動〔0.2%（17 例）、0.2%（14 例）及び 0.1%（11 例）〕で、次いで上腹部痛〔0.2%（13 例）、0.1%未満（8 例）及び 0.1%未満（4 例）〕が多かった。

表 2.7.6.4-22 いずれかの群で 0.1%以上に発現した治験薬（抗血栓薬）の投与中止に至った TEAE（外国人、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 20.0		Rivaroxaban 2.5 mg bid, Aspirin 100mg od N=8617 (100%)	Rivaroxaban 5 mg bid N=8593 (100%)	Aspirin 100 mg od N=8588 (100%)
Cardiac disorders	**心臓障害**			
Atrial fibrillation	心房細動	17 (0.2%)	14 (0.2%)	11 (0.1%)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**			
Abdominal pain upper	上腹部痛	13 (0.2%)	8 (<0.1%)	4 (<0.1%)
Diarrhoea	下痢	8 (<0.1%)	12 (0.1%)	4 (<0.1%)
Gastritis	胃炎	11 (0.1%)	1 (<0.1%)	7 (<0.1%)
Nervous system disorders	**神経系障害**			
Dizziness	浮動性めまい	10 (0.1%)	6 (<0.1%)	6 (<0.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**			
Rash	発疹	6 (<0.1%)	10 (0.1%)	8 (<0.1%)
Pruritus	そう痒症	6 (<0.1%)	11 (0.1%)	2 (<0.1%)

bid = twice daily, od= once daily, Riva = rivaroxaban, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
Permanent discontinuation of antithrombotic medication refers to the last report of premature permanent discontinuation of rivaroxaban and/or aspirin due to AE before global rivaroxaban/aspirin outcomes cut-off date (06 FEB 2017).
All events with onset at the date of or after randomization and up until 2 days following permanent discontinuation of antithrombotic study treatment. Events with missing start date and end date of or after randomization are also considered.
TEAE includes events of special interest.
Coded by Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 20.0
Source: PH-39342/Table 14.3.3/76

なお、日本人の結果は、PH-39342/Table 14.3.3/43 及び 14.3.3/75 を参照のこと。

2.7.6.4.2.3.6.2 治験薬（抗血栓薬）の投与中止に至った重篤な TEAE

外国人では、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、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 0.7%（63/8,617 例）、0.8%（67/8,593 例）及び 0.7%（60/8,588 例）であった。最もよく見られた SOC は、「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）」〔0.2%（13 例）、0.1%未満（8 例）及び 0.2%（13 例）〕で、

次いで「感染症および寄生虫症」〔0.1%未満（3 例）、0.2%（13 例）及び 0.1%未満（6 例）〕が多かった（PH-39342/Table 14.3.3/46）。各投与群において報告された治験薬（抗血栓薬）の投与中止に至った重篤な TEAE の PT は、いずれも 0.1%未満であった。

なお、日本人の結果は、PH-39342/Table 14.3.3/45 を参照のこと。

2.7.6.4.2.3.6.3 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象として、「肝不全」及び「汎血球減少症」の報告があった。詳細については、PH-39342/Section 10.4.3.3.2 及び叙述（PH-39342/Section 15）を参照のこと。

2.7.6.4.2.3.7 妊娠

全被験者において、1 例の男性被験者のパートナーに妊娠の報告があった。当該被験者（4[redacted] 歳白人、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回投与開始）のパートナー（2 回の妊娠及び 1 回の人工妊娠中絶の経験があり）は、ヒト絨毛性ゴナドトロピン定量（HCG）及び超音波検査により妊娠が確認され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に正期産児を出産した。

2.7.6.4.2.3.8 臨床検査

本試験では、フォローアップ期の臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学的検査）の評価は、日本人のみを対象に実施した。臨床検査値の結果は、PH-39342/Table 14.3.6/23、14.3.6/26～14.3.6/34 を参照のこと。

心筋梗塞、心不全及び重大な出血事象が起こった場合のバイオマーカーの結果を以下に記載する。

2.7.6.4.2.3.8.1 心筋梗塞のバイオマーカー

心筋梗塞のバイオマーカーとして、トロポニン T、トロポニン I、CK-MB、乳酸脱水素酵素（LDH）、AST 及びミオグロビンを測定した。全被験者において、測定されたサンプル数は少なかったが、群間で臨床的に重要な違いはなかった（PH-39342/Table 14.3.6/23、14.3.6/24）。

2.7.6.4.2.3.8.2 心不全のバイオマーカー

心不全のバイオマーカーとして、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-proBNP）を測定した。全被験者において、測定されたサンプル数は少なかったが、群間で臨床的に重要な違いはなかった（PH-39342/Table 14.3.6/25）。

2.7.6.4.2.3.8.3 出血に関連した臨床検査

全被験者（ITT）における、重大な出血に関連した血清クレアチニンの結果は、PH-39342/Table 14.3.6/26 を参照のこと。治験責任（分担）医師の報告による重大な出血に関連したヘモグロビン低下の記述統計量は、PH-39342/Section 10.7.4 を参照のこと。

2.7.6.4.2.3.9 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

全被験者（ITT）において、収縮期及び拡張期血圧、心拍数、並びに足関節血圧の平均値はいずれも、ベースラインからの変化量は小さく、群間で大きな違いはなかった（PH-39342/Table 14.3.6/1、14.3.6/2、14.3.6/4、14.3.6/7、14.3.6/8）。

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.3.6/1、14.3.6/2、14.3.6/4、14.3.6/7 及び 14.3.6/8 を参照のこと。

2.7.6.4.2.3.10 安全性主要評価項目：出血事象

修正 ISTH 分類の「重大な出血」を安全性主要評価項目とした。

2.7.6.4.2.3.10.1 ITT/SAF 別修正 ISTH 分類の「重大な出血」

2.7.6.4.2.3.10.1.1 修正 ISTH 分類の「重大な出血」

全被験者（ITT）における、無作為割付けからリバーロキサバン/ASA 比較評価のデータカットオフ日までに認められた修正 ISTH 分類の「重大な出血」の結果を表 2.7.6.4-23 に示す。

修正 ISTH 分類の「重大な出血」の発現割合は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 3.1%（288/9,152 例）、2.8%（255/9,117 例）及び 1.9%（170/9,126 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 1.67、1.48 及び 0.98 であった。A 群の C 群に対するハザード比は 1.70〔95%CI：1.40～2.05、p＜0.00001（log-rank 検定）〕、B 群の C 群に対するハザード比は 1.51（1.25～1.84、p＝0.00003）であった。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 回投与は、ASA 100mg 1 日 1 回投与と比較し、「重大な出血」の発現リスクが数値的に高かった。

分類別では、各項目において出血の発現リスクは C 群と比較して A 群及び B 群で数値的に高かった。

表 2.7.6.4-23 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認められた修正 ISTH 分類の「重大な出血」（全被験者、ITT）

Modified ISTH major bleeding		**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od	(N=9152; 100%)	288 (3.1%)	1.67 (1.48;1.87)
Riva 5 mg bid	(N=9117; 100%)	255 (2.8%)	1.48 (1.30;1.67)
Aspirin 100 mg od	(N=9126; 100%)	170 (1.9%)	0.98 (0.84;1.14)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			1.70 (1.40;2.05)
Log-rank p-value			<0.00001*
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			1.51 (1.25;1.84)
Log-rank p-value			0.00003
Fatal		**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od	(N=9152)	15 (0.2%)	0.09 (0.05;0.14)
Riva 5 mg bid	(N=9117)	14 (0.2%)	0.08 (0.04;0.13)
Aspirin 100 mg od	(N=9126)	10 (0.1%)	0.06 (0.03;0.10)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			1.49 (0.67;3.33)
Log-rank p-value			0.32164
Comparison: Riva 5 mg bid versus Aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			1.40 (0.62;3.15)
Log-rank p-value			0.41395
Critical organ bleeding (non-fatal) [a]		**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/Aspirin 100 mg od	(N=9152)	63 (0.7%)	0.36 (0.28;0.46)
Riva 5 mg bid	(N=9117)	77 (0.8%)	0.44 (0.35;0.55)
Aspirin 100 mg od	(N=9126)	49 (0.5%)	0.28 (0.21;0.37)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			1.28 (0.88;1.86)
Log-rank p-value			0.19679

Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			1.58 (1.10;2.26)
Log-rank p-value			0.01176
Requiring re-operation (non-fatal and non-critical organ)		**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/Aspirin 100 mg od	(N=9152)	10 (0.1%)	0.06 (0.03;0.10)
Riva 5 mg bid	(N=9117)	16 (0.2%)	0.09 (0.05;0.15)
Aspirin 100 mg od	(N=9126)	8 (<0.1%)	0.05 (0.02;0.09)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			1.24 (0.49;3.14)
Log-rank p-value			0.65119
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			2.00 (0.86;4.67)
Log-rank p-value			0.10233
Hospitalization (a) (non-fatal, non-critical organ, not leading to re-operation)		**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od	(N=9152)	208 (2.3%)	1.20 (1.04;1.37)
Riva 5 mg bid	(N=9117)	154 (1.7%)	0.89 (0.75;1.04)
Aspirin 100 mg od	(N=9126)	109 (1.2%)	0.63 (0.51;0.76)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			1.91 (1.51;2.41)
Log-rank p-value			<0.00001*
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			1.42 (1.11;1.81)
Log-rank p-value			0.00489
Hospitalization where admission date < discharge date		**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od	(N=9152)	172 (1.9%)	0.99 (0.85;1.15)
Riva 5 mg bid	(N=9117)	125 (1.4%)	0.72 (0.60;0.86)
Aspirin 100 mg od	(N=9126)	90 (1.0%)	0.52 (0.42;0.63)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			1.91 (1.48;2.46)
Log-rank p-value			<0.00001*
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			1.39 (1.06;1.83)
Log-rank p-value			0.01583
Hospitalization where admission date = discharge date		**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od	(N=9152)	36 (0.4%)	0.20 (0.14;0.28)
Riva 5 mg bid	(N=9117)	29 (0.3%)	0.17 (0.11;0.24)
Aspirin 100 mg od	(N=9126)	21 (0.2%)	0.12 (0.07;0.18)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			1.70 (0.99;2.92)
Log-rank p-value			0.04983
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			1.39 (0.79;2.44)
Log-rank p-value			0.24500

bid = twice daily, CI = confidence interval, ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis, ITT = intention-to-treat, N = total number of subjects/treatment group, n = number of subjects with an outcome event, od = once daily, p-yrs = patient-years, Riva = rivaroxaban

Note: * P-value is displayed with 5 digits in the source table, which were all zero. Since the actual p-value is not zero, number was manually rounded.

Table includes events that are classified as major bleeding events during the adjudication process.

For each outcome, the first event experienced per subject is considered. Subsequent events of the same type are not shown. Therefore subcategories do not necessarily sum up to overall category.

[a] Refers to symptomatic critical organ bleeding (non-fatal)

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.

HR (95% CI): Hazard ratios (95% confidence interval) are based on the stratified Cox proportional hazards model.

Log-rank p-value: P-values (two-sided) are based on the stratified log-rank test.

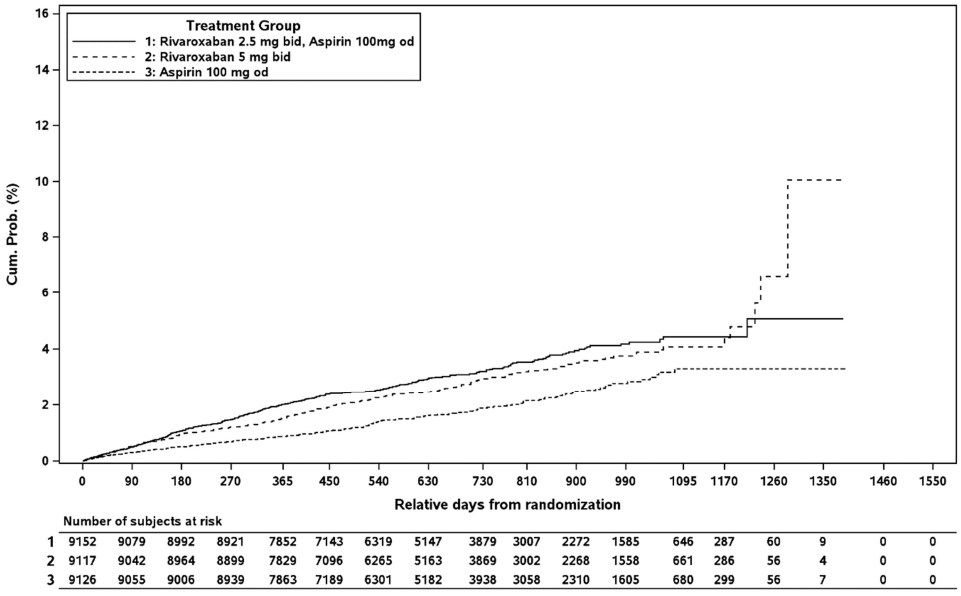
(a): Refers to hospitalization or presentation to an acute care facility with discharge the same day.

ITT data scope includes all events that occur after randomization and up until the global rivaroxaban/aspirin outcomes cut-off date (06 FEB 2017, inclusive) for each subject.
Source: PH-39342/Table 14.3.1/1, 14.3.1/24

無作為割付けからリバーロキサバン/ASA 比較評価のデータカットオフ日までに認められた修正 ISTH 分類の「重大な出血」の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定を図 2.7.6.4-11 に示す。

C 群と比較して、A 群及び B 群では治験薬投与開始後早期から修正 ISTH 分類の「重大な出血」の累積イベント発現率が高く、無作為割付け後 180 日以降は、A 群の累積イベント発現率は B 群より高かった。A 群と C 群の差は無作為割付け後 1 年以降一定であり、「重大な出血」は早期に発現することが示唆された。修正 ISTH の「重大な出血」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 2.02%（95%CI：1.75～2.33）、1.52%（1.29～1.80）及び 0.87%（0.70～1.09）であった（PH-39342/Table 14.3.1/42）。無作為割付け後 2 年間では、それぞれ 3.21%（2.84～3.63）、2.95%（2.58～3.37）及び 1.88%（1.59～2.23）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 3.94%（3.47～4.47）、3.50%（3.06～4.01）及び 2.48%（2.09～2.94）であった。

図 2.7.6.4-11 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認められた修正 ISTH 分類の「重大な出血」の累積イベント発現率の Kaplan-Meier 推定（全被験者、ITT）



bid = twice daily, ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis, ITT = intention-to-treat, od = once daily
Figure includes events that are classified as major bleeding events during the adjudication process.
ITT data scope includes all events that occur after randomization and up until the global rivaroxaban/aspirin outcomes cut-off date (06 FEB 2017, inclusive) for each subject.
Source: PH-39342/Figure 14.3.1/1

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.3.1/1、14.3.1/24、14.3.1/42 及び Figure 14.3.1/1 を参照のこと。

pantoprazole 割付けの有無別の修正 ISTH の「重大な出血」の発現割合については、PH-39342/Table 14.3.1/146 を参照のこと。また、抗血栓薬と pantoprazole 割付けの有無の交互作用については、PH-39342/Table 14.3.1/183 を参照のこと。

抗血栓薬と pantoprazole の交互作用

修正 ISTH 分類の「重大な出血」について、抗血栓薬と pantoprazole（pantoprazole 40mg 又は pantoprazole placebo）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 0.7342、「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 0.5685 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 14.3.1/100）。

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.3.1/100 を参照のこと。

2.7.6.4.2.3.10.1.2 CAD 及び PAD 別の修正 ISTH 分類の「重大な出血」

全被験者（ITT）における、CAD 及び PAD 別（CAD、PAD、CAD かつ PAD）の無作為割付けからリバーロキサバン/ASA 比較評価のデータカットオフ日までに認められた修正 ISTH 分類の「重大な出血」の結果を表 2.7.6.4-24 に示す。

表 2.7.6.4-24 CAD 及び PAD 別の修正 ISTH 分類の「重大な出血」（全被験者、ITT）

Primary safety outcome: Modified ISTH major bleeding			
CAD yes		**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od	(N=8313; 100%)	263 (3.2%)	1.65 (1.46;1.87)
Riva 5 mg bid	(N=8250; 100%)	236 (2.9%)	1.49 (1.31;1.70)
Aspirin 100 mg od	(N=8261; 100%)	158 (1.9%)	0.99 (0.84;1.16)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)		1.66 (1.37;2.03)	
Log-rank p-value		<0.00001*	
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)		1.51 (1.23;1.84)	
Log-rank p-value		0.00006	
PAD yes		**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od	(N=2492; 100%)	77 (3.1%)	1.73 (1.37;2.17)
Riva 5 mg bid	(N=2474; 100%)	79 (3.2%)	1.79 (1.42;2.23)
Aspirin 100 mg od	(N=2504; 100%)	48 (1.9%)	1.07 (0.79;1.42)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)		1.61 (1.12;2.31)	
Log-rank p-value		0.00890	
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)		1.68 (1.17;2.40)	
Log-rank p-value		0.00435	
CAD and PAD		**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od	(N=1656; 100%)	52 (3.1%)	1.70 (1.27;2.23)
Riva 5 mg bid	(N=1609; 100%)	60 (3.7%)	2.00 (1.53;2.58)
Aspirin 100 mg od	(N=1641; 100%)	36 (2.2%)	1.17 (0.82;1.62)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)		1.43 (0.93;2.19)	
Log-rank p-value		0.09819	
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)		1.71 (1.13;2.59)	
Log-rank p-value		0.00989	

bid = twice daily, CAD = coronary artery disease, CI = confidence interval, ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis, ITT = intention-to-treat, od = once daily, PAD = peripheral artery disease, p-yrs = patient-years, Riva = rivaroxaban

Note: * P-value is displayed with 5 digits in the source table, which were all zero. Since the actual p-value is not zero, number

was manually rounded.
The diagnosis is based on the investigator assessment at screening and additionally taking into account the individual baseline and medical history characteristics.
Table includes events that are classified as major bleeding events during the adjudication process.
For each outcome, the first event experienced per subject is considered.
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.
HR (95% CI): Hazard ratios (95% confidence interval) are based on the stratified Cox proportional hazards model.
Log-rank p-value: P-values (two-sided) are based on the stratified log-rank test.
ITT data scope includes all events that occur after randomization and up until the global rivaroxaban/aspirin outcomes cut-off date (06 FEB 2017, inclusive) for each subject.
Source: PH-39342/Table 14.3.1/2, 14.3.1/25

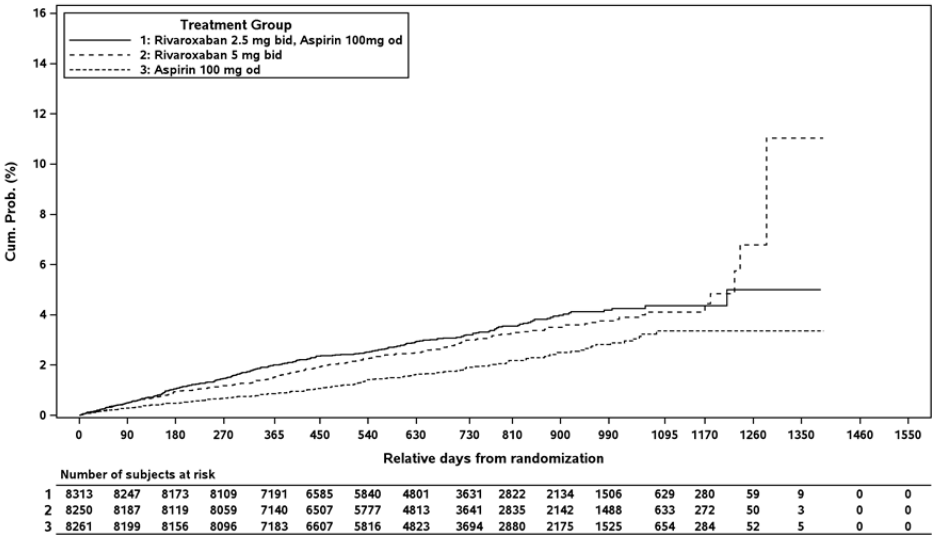
CAD の被験者

CAD の被験者では、修正 ISTH 分類の「重大な出血」の発現割合は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 3.2%（263/8,313 例）、2.9%（236/8,250 例）及び 1.9%（158/8,261 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 1.65、1.49 及び 0.99 であった。A 群の C 群に対するハザード比は 1.66〔95%CI：1.37～2.03、p＜0.00001（log-rank 検定）〕、B 群の C 群に対するハザード比は 1.51（1.23～1.84、p＝0.00006）であった。

CAD の被験者において、無作為割付けからリバーロキサバン/ASA 比較評価のデータカットオフ日までに認められた修正 ISTH 分類の「重大な出血」の、累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定を図 2.7.6.4-12 に示す。

C 群と比較して、A 群及び B 群では治験薬投与開始後早期から修正 ISTH 分類の「重大な出血」の累積イベント発現率が高く、無作為割付け後 180 日以降は、A 群の累積イベント発現率は B 群よりも高かった。A 群と C 群の差は無作為割付け後 1 年以降一定であり、「重大な出血」は早期に発現することが示唆された。修正 ISTH の「重大な出血」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、CAD の被験者では、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 2.00%（95%CI：1.72～2.33）、1.52%（1.28～1.82）及び 0.86%（0.68～1.09）であった(PH-39342/Table 14.3.1/44)。無作為割付け後 2 年間では、それぞれ 3.21%（2.82～3.65）、3.00%（2.61～3.44）及び 1.91%（1.60～2.28）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 3.99%（3.50～4.55）、3.50%（3.05～4.02）及び 2.51%（2.10～2.99）であった。

図 2.7.6.4-12 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認められた修正 ISTH 分類の「重大な出血」の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定：CAD の被験者（全被験者、ITT）



bid = twice daily, CAD = coronary artery disease, ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis, ITT = intention-to-treat, od = once daily
Figure includes events that are classified as major bleeding events in subjects with CAD yes during the adjudication process. ITT data scope includes all events that occur after randomization and up until the global rivaroxaban/aspirin outcomes cut-off date (06 FEB 2017, inclusive) for each subject.
Source: PH-39342/Figure 14.3.1/3

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.3.1/2、14.3.1/25、14.3.1/44 及び Figure 14.3.1/3 を参照のこと。

PAD の被験者

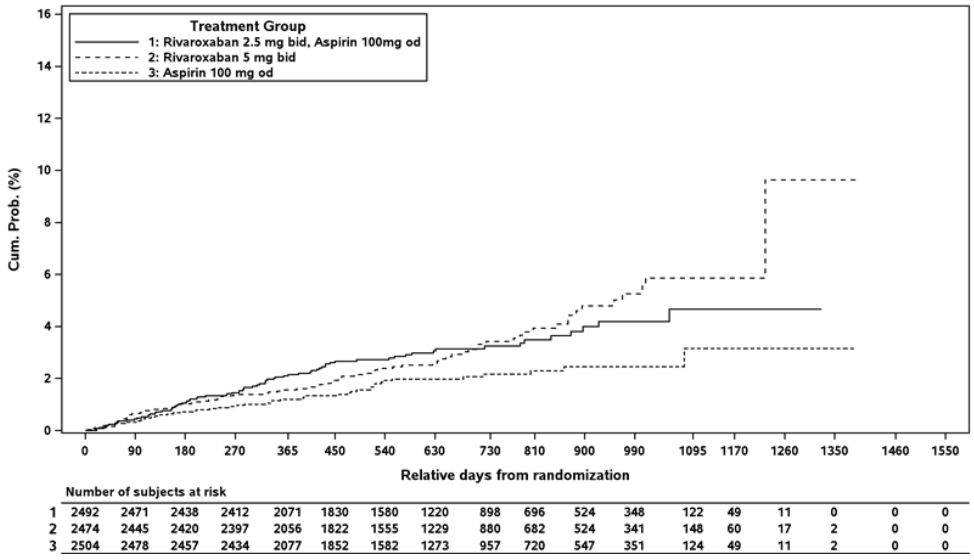
PAD の被験者では、修正 ISTH 分類の「重大な出血」の発現割合は、それぞれ 3.1%（77/2,492 例）、3.2%（79/2,474 例）及び 1.9%（48/2,504 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 1.73、1.79 及び 1.07 であった。A 群の C 群に対するハザード比は 1.61〔95%CI：1.12～2.31、p＝0.00890（log-rank 検定）〕、B 群の C 群に対するハザード比は 1.68（1.17～2.40、p＝0.00435）であった。

PAD の被験者において、無作為割付けからリバーロキサバン/ASA 比較評価のデータカットオフ日までに認められた修正 ISTH 分類の「重大な出血」の、累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定を図 2.7.6.4-13 に示す。

C 群と比較して、A 群及び B 群では治験薬投与開始後早期から修正 ISTH 分類の「重大な出血」の累積イベント発現率が高く、無作為割付け後 180 日以降は、A 群の累積イベント発現率は B 群よりも高かった。A 群と C 群の差は無作為割付け後 1 年以降一定であり、「重大な出血」は早期に発現することが示唆された。修正 ISTH の「重大な出血」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 2.16%（95%CI：1.65～2.82）、1.57%（1.14～2.15）及び 1.19%（0.83～1.71）であった（PH-39342/Table 14.3.1/45）。無作為割付け後 2 年間では、それぞれ 3.24%（2.56～4.11）、3.43%（2.66～4.41）及び 2.17%（1.61～2.93）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 4.00%（3.10～5.14）、4.79%（3.69～6.19）及び 2.46%（1.80～3.35）であった。

図 2.7.6.4-13 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認められた修正 ISTH 分類の「重大な出血」の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定：PAD の被験者（全被験者、ITT）



bid = twice daily, ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis, ITT = intention-to-treat, od = once daily, PAD = peripheral artery disease
Figure includes events that are classified as major bleeding events in subjects with PAD yes during the adjudication process. ITT data scope includes all events that occur after randomization and up until the global rivaroxaban/aspirin outcomes cut-off date (06 FEB 2017, inclusive) for each subject.
Source: PH-39342/Figure 14.3.1/4

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.3.1/2、14.3.1/25、14.3.1/45 及び Figure 14.3.1/4 を参照のこと。

CAD かつ PAD の被験者

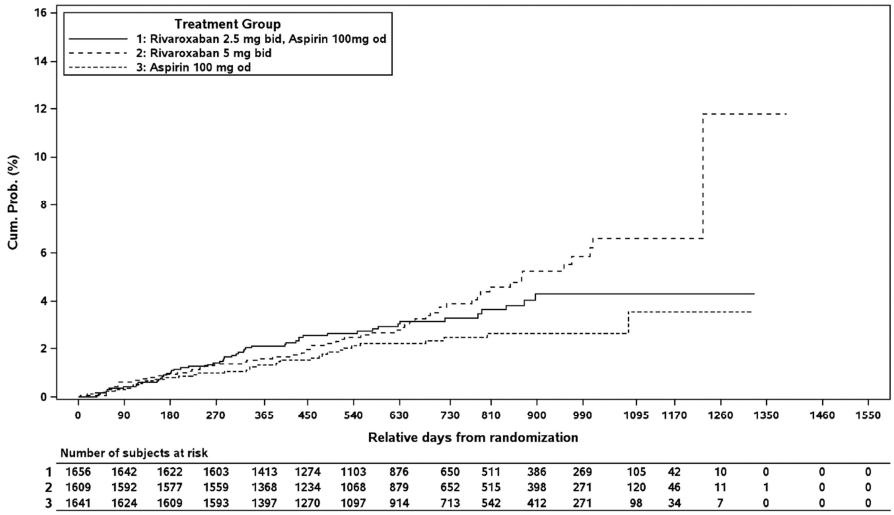
CAD かつ PAD の被験者では、修正 ISTH 分類の「重大な出血」の発現割合は、それぞれ 3.1%（52/1,656 例）、3.7%（60/1,609 例）及び 2.2%（36/1,641 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 1.70、2.00 及び 1.17 であった。A 群の C 群に対するハザード比は 1.43〔95% CI：0.93～2.19、p＝0.09819（log-rank 検定）〕、B 群の C 群に対するハザード比は 1.71（1.13～2.59、p＝0.00989）であった。

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 回投与は、ASA 100mg 1 日 1 回投与と比較し、「重大な出血」の発現リスクは、CAD かつ PAD、CAD 及び PAD 別のいずれにおいても数値的に高かった。この結果は、全被験者での結果と大きな違いはなかった。

CAD かつ PAD の、無作為割付けからリバーロキサバン/ASA 比較評価のデータカットオフ日までに認められた修正 ISTH 分類の「重大な出血」の、累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定を図 2.7.6.4-14 に示す。

C 群と比較して、A 群及び B 群では治験薬投与開始後早期から修正 ISTH 分類の「重大な出血」の累積イベント発現率が高く、無作為割付け後 180 日以降は、A 群の累積イベント発現率は B 群よりも高かった。A 群と C 群の差は無作為割付け後 1 年以降一定であり、「重大な出血」は早期に発現することが示唆された。修正 ISTH の「重大な出血」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 2.11％（95％CI：1.51～2.94）、1.59％（1.07～2.34）及び 1.32％（0.86～2.02）であった（PH-39342/Table 14.3.1/43）。無作為割付け後 2 年間では、それぞれ 3.27％（2.45～4.37）、3.90％（2.91～5.21）及び 2.46％（1.75～3.46）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 4.30％（3.17～5.82）、5.23％（3.93～6.95）及び 2.63％（1.87～3.71）であった。

図 2.7.6.4-14 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認められた修正 ISTH 分類の「重大な出血」の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定：CAD かつ PAD の被験者（全被験者、ITT）



bid = twice daily, CAD = coronary artery disease, ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis, ITT = intention-to-treat, od = once daily, PAD = peripheral artery disease
Figure includes events that are classified as major bleeding events in subjects with both, CAD and PAD during the adjudication process. ITT data scope includes all events that occur after randomization and up until the global rivaroxaban/aspirin outcomes cut-off date (06 FEB 2017, inclusive) for each subject.
Source: PH-39342/Figure 14.3.1/2

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.3.1/2、14.3.1/25、14.3.1/43 及び Figure 14.3.1/2 を参照のこと。

2.7.6.4.2.3.10.1.3 治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」

全被験者における、治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」の結果を表 2.7.6.4-25 に示す。

治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」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％（263/9,134 例）、2.5％（225/9,110 例）及び 1.6％（144/9,107 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 1.58、1.36 及び 0.86 であった。A 群の C 群に対するハザード比は 1.84〔95％CI：1.50～2.26、p＜0.00001（log-rank 検定）〕、B 群の C 群に対するハザード比は 1.60（1.30～1.97、p＝0.00001）であった。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 回投与は、ASA 100mg 1 日 1 回投与と比較し、治験薬投与下での「重大な出血」の発現リスクは数値的に高かった。

分類別では、各項目において出血の発現リスクは C 群と比較して A 群及び B 群で数値的に高かった。

表 2.7.6.4-25 治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」（全被験者、SAF）

Modified ISTH major bleeding		**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od	(N=9134; 100%)	263 (2.9%)	1.58 (1.40;1.79)
Riva 5 mg bid	(N=9110; 100%)	225 (2.5%)	1.36 (1.19;1.55)
Aspirin 100 mg od	(N=9107; 100%)	144 (1.6%)	0.86 (0.72;1.01)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			1.84 (1.50;2.26)
Log-rank p-value			<0.00001*
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			1.60 (1.30;1.97)
Log-rank p-value			0.00001
Fatal		**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od	(N=9134)	12 (0.1%)	0.07 (0.04;0.12)
Riva 5 mg bid	(N=9110)	13 (0.1%)	0.08 (0.04;0.13)
Aspirin 100 mg od	(N=9107)	8 (<0.1%)	0.05 (0.02;0.09)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			1.51 (0.62;3.69)
Log-rank p-value			0.36360
Comparison: Riva 5 mg bid versus Aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			1.64 (0.68;3.96)
Log-rank p-value			0.26529
Critical organ bleeding (non-fatal) [a]		**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od	(N=9134)	58 (0.6%)	0.35 (0.26;0.45)
Riva 5 mg bid	(N=9110)	63 (0.7%)	0.38 (0.29;0.49)
Aspirin 100 mg od	(N=9107)	43 (0.5%)	0.26 (0.18;0.34)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			1.36 (0.91;2.01)
Log-rank p-value			0.12821
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			1.50 (1.02;2.21)
Log-rank p-value			0.03998
Requiring re-operation (non-fatal and non-critical organ)		**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od	(N=9134)	7 (<0.1%)	0.04 (0.02;0.09)
Riva 5 mg bid	(N=9110)	14 (0.2%)	0.08 (0.05;0.14)
Aspirin 100 mg od	(N=9107)	6 (<0.1%)	0.04 (0.01;0.08)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			1.17 (0.39;3.48)
Log-rank p-value			0.77596
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			2.36 (0.91;6.14)
Log-rank p-value			0.06957
Hospitalization (a) (non-fatal, non-critical organ, not leading to re-operation)		**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od	(N=9134)	188 (2.1%)	1.13 (0.97;1.30)
Riva 5 mg bid	(N=9110)	138 (1.5%)	0.83 (0.70;0.98)
Aspirin 100 mg od	(N=9107)	91 (1.0%)	0.54 (0.44;0.66)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			2.08 (1.62;2.67)
Log-rank p-value			<0.00001*
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			1.54 (1.18;2.01)
Log-rank p-value			0.00123

2.7.6.4

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 60 of 93

Hospitalization where admission date < discharge date		n (%)	n/100 p-yrs (95% CI)
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od	(N=9134)	155 (1.7%)	0.93 (0.79;1.09)
Riva 5 mg bid	(N=9110)	110 (1.2%)	0.66 (0.55;0.80)
Aspirin 100 mg od	(N=9107)	74 (0.8%)	0.44 (0.35;0.55)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			2.11 (1.60;2.78)
Log-rank p-value			<0.00001*
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			1.51 (1.13;2.03)
Log-rank p-value			0.00565
Hospitalization where admission date = discharge date		**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od	(N=9134)	33 (0.4%)	0.20 (0.14;0.28)
Riva 5 mg bid	(N=9110)	28 (0.3%)	0.17 (0.11;0.24)
Aspirin 100 mg od	(N=9107)	19 (0.2%)	0.11 (0.07;0.18)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			1.74 (0.99;3.07)
Log-rank p-value			0.05060
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)			1.50 (0.84;2.69)
Log-rank p-value			0.17005

bid = twice daily, CI = confidence interval, ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis, N = total number of subjects/treatment group, n = number of subjects with an outcome event, od = once daily, p-yrs = patient years, Riva = rivaroxaban, SAF = safety analysis set

Note: * P-value is displayed with 5 digits in the source table, which were all zero. Since the actual p-value is not zero, number was manually rounded.

Table includes events that are classified as major bleedings during the adjudication process.

For each outcome, the first event experienced per subject is considered. Subsequent events of the same type are not shown. Therefore subcategories do not necessarily sum up to overall category.

[a] Refers to symptomatic critical organ bleeding (non-fatal)

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.

HR (95% CI): Hazard ratios (95% confidence interval) are based on the stratified Cox proportional hazards model.

Log-rank p-value: P-values (two-sided) are based on the stratified log-rank test.

(a): Refers to hospitalization or presentation to an acute care facility with discharge the same day.

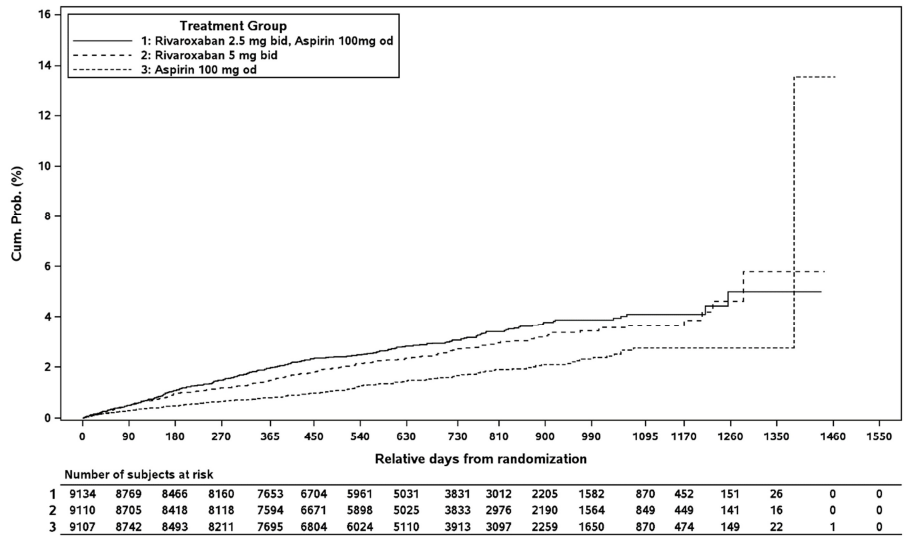
Treatment emergent outcomes data scope includes all events occurring after the date and time of randomization and up until 2 days following permanent discontinuation of antithrombotic study treatment.

Source: PH-39342/Table 14.3.1/4, 14.3.1/27

治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」の、累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定を図 2.7.6.4-15 に示す。

C 群と比較して、A 群及び B 群では治験薬投与開始後早期から修正 ISTH 分類の「重大な出血」の累積イベント発現率が高く、無作為割付け後 180 日以降は、A 群の累積イベント発現率は B 群より高かった。A 群と C 群の差は無作為割付け後 1 年以降一定であり、「重大な出血」は早期に発現することが示唆された。治験薬投与下で発現した修正 ISTH の「重大な出血」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 1.97%（95%CI：1.70～2.29）、1.48%（1.24～1.75）及び 0.79%（0.62～1.00）であり、ASA 100mg 1 日 1 回投与と比較して、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 回投与で高かった（PH-39342/Table 14.3.1/47）。無作為割付け後 2 年間では、それぞれ 3.06%（2.69～3.48）、2.72%（2.36～3.13）及び 1.67%（1.39～2.00）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 3.77%（3.31～4.30）、3.23%（2.80～3.73）及び 2.09%（1.74～2.51）であった。

図 2.7.6.4-15 治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定（全被験者、SAF）



bid = twice daily, ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis, ITT = intention-to-treat, od = once daily
Figure includes events that are classified as major bleeding events during the adjudication process.
Treatment emergent outcomes data scope includes all events occurring after the date and time of randomization and up until 2 days following permanent discontinuation of antithrombotic study treatment.
Source: PH-39342/Figure 14.3.1/6

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.3.1/4、14.3.1/27、14.3.1/47 及び Figure 14.3.1/6 を参照のこと。

pantoprazole の割付けの有無別の修正 ISTH の「重大な出血」の発現割合は、PH-39342/Table 14.3.1/182 を参照のこと。また、抗血栓薬と pantoprazole 割付けの有無の交互作用については、PH-39342/Table 14.3.1/184 を参照のこと。

抗血栓薬と pantoprazole の交互作用

修正 ISTH 分類の「重大な出血」について、抗血栓薬と pantoprazole（pantoprazole 40mg 又は pantoprazole placebo）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 0.4433、「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 0.1926 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 14.3.1/101）。

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.3.1/101 を参照のこと。

2.7.6.4.2.3.10.1.4 CAD 及び PAD 別の治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」

全被験者における、CAD 及び PAD 別（CAD、PAD、CAD かつ PAD）の治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」の結果を表 2.7.6.4-26 に示す。

表 2.7.6.4-26 治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」の CAD 及び PAD 別の部分集団解析（全被験者、SAF）

Primary safety outcome: Any modified ISTH major bleeding		
CAD yes	**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od (N=8295; 100%)	240 (2.9%)	1.57 (1.38;1.78)
Riva 5 mg bid (N=8243; 100%)	206 (2.5%	1.36 (1.18;1.56)
Aspirin 100 mg od (N=8243; 100%)	133 (1.6%)	0.86 (0.72;1.02)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od		
Hazard ratio (95% CI)	1.82 (1.47;2.24)	
Log-rank p-value	<0.00001*	
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od		
Hazard ratio (95% CI)	1.58 (1.27;1.97)	
Log-rank p-value	0.00003	
PAD yes	**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od (N=2486; 100%)	65 (2.6%)	1.55 (1.19;1.97)
Riva 5 mg bid (N=2471; 100%)	61 (2.5%)	1.47 (1.12;1.88)
Aspirin 100 mg od (N=2500; 100%)	39 (1.6%)	0.90 (0.64;1.23)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od		
Hazard ratio (95% CI)	1.75 (1.17;2.61)	
Log-rank p-value	0.00561	
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od		
Hazard ratio (95% CI)	1.63 (1.09;2.44)	
Log-rank p-value	0.01577	
CAD and PAD	**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od (N=1650; 100%)	42 (2.5%)	1.46 (1.05;1.97)
Riva 5 mg bid (N=1606; 100%)	42 (2.6%)	1.51 (1.09;2.04)
Aspirin 100 mg od (N=1638; 100%)	28 (1.7%)	0.95 (0.63;1.37)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od		
Hazard ratio (95% CI)	1.51 (0.94;2.44)	
Log-rank p-value	0.08772	
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od		
Hazard ratio (95% CI)	1.60 (0.99;2.59)	
Log-rank p-value	0.05109	

bid = twice daily, CAD = coronary artery disease, CI = confidence interval, ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis, od = once daily, PAD = peripheral artery disease, p-yrs = patient years, Riva = rivaroxaban, SAF = safety analysis set

Note: * P-value is displayed with 5 digits in the source table, which were all zero. Since the actual p-value is not zero, number was manually rounded.

The diagnosis is based on the investigator assessment taking into account the individual medical history characteristics.

Table includes events that are classified as major bleedings during the adjudication process.

For each outcome, the first event experienced per subject is considered.

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.

HR (95% CI): Hazard ratios (95% confidence interval) are based on the stratified Cox proportional hazards model.

Log-rank p-value: P-values (two-sided) are based on the stratified log-rank test.

Treatment emergent outcomes data scope includes all events occurring after the date and time of randomization and up until 2 days following permanent discontinuation of antithrombotic study treatment.

Source: PH-39342/Table 14.3.1/5, 14.3.1/28

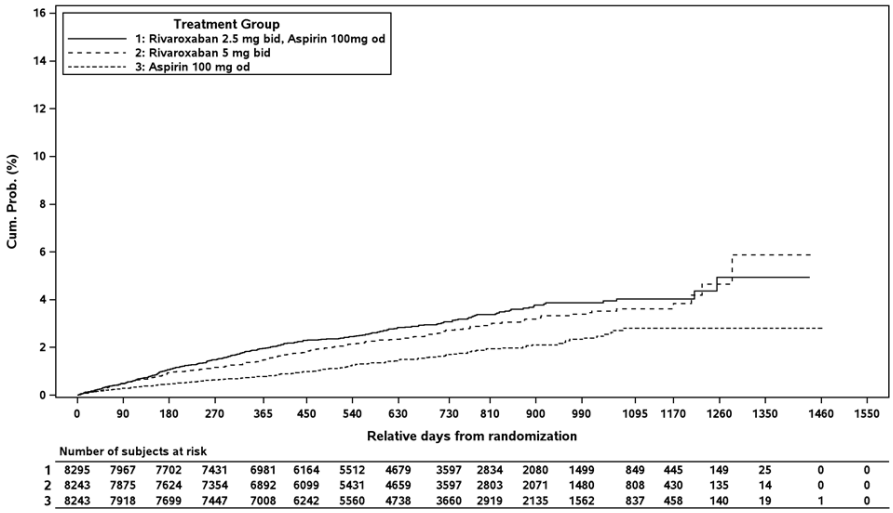
CAD の被験者

CAD の被験者では、治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」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%（240/8,295 例）、2.5%（206/8,243 例）及び 1.6%（133/8,243 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 1.57、1.36 及び 0.86 であった。A 群の C 群に対するハザード比は 1.82〔95%CI：1.47～2.24、p＜0.00001（log-rank 検定）〕、B 群の C 群に対するハザード比は 1.58（1.27～1.97、p＝0.00003）であった。

CAD の被験者において、治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定を図 2.7.6.4-16 に示す。

C 群と比較して、A 群及び B 群では治験薬投与開始後早期から修正 ISTH 分類の「重大な出血」の累積イベント発現率が高く、無作為割付け後 180 日以降は、A 群の累積イベント発現率は B 群より高かった。A 群と C 群の差は無作為割付け後 1 年以降一定であり、「重大な出血」は早期に発現することが示唆された。治験薬投与下で発現した修正 ISTH の「重大な出血」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 1.97%（95%CI：1.68～2.30）、1.48%（1.23～1.77）及び 0.78%（0.61～1.00）であった（PH-39342/Table 14.3.1/49）。無作為割付け後 2 年間では、それぞれ 3.07%（2.69～3.52）、2.73%（2.35～3.16）及び 1.70%（1.40～2.05）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 3.77%（3.29～4.33）、3.18%（2.74～3.69）及び 2.11%（1.75～2.54）であった。

図 2.7.6.4-16 治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」の累積イベント発現率の Kaplan-Meier 推定：CAD の被験者（全被験者、SAF）



bid = twice daily, CAD = coronary artery disease, ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis, od = once daily, Riva = rivaroxaban, SAF = safety analysis set
Figure includes events that are classified as major bleedings in subjects with CAD yes during the adjudication process.
Treatment-emergent outcomes data scope includes all events occurring after the date and time of randomization and up until 2 days following permanent discontinuation of antithrombotic study treatment.
Source: PH-39342/Figure 14.3.1/8

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.3.1/5、14.3.1/28、14.3.1/49 及び Figure 14.3.1/8 を参照のこと。

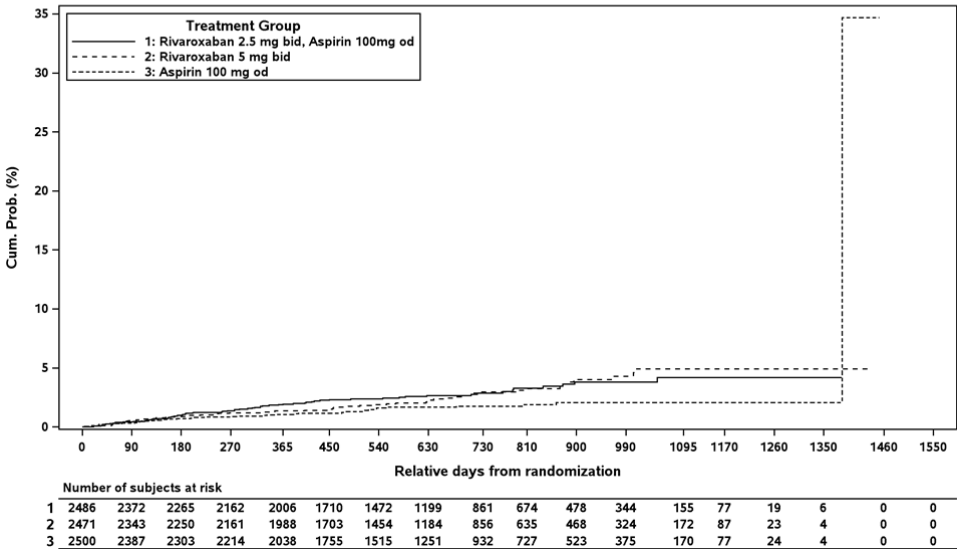
PAD の被験者

PAD の被験者では、治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」の発現割合は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 2.6%（65/2,486 例）、2.5%（61/2,471 例）及び 1.6%（39/2,500 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 1.55、1.47 及び 0.90 であった。A 群の C 群に対するハザード比は 1.75〔95%CI：1.17～2.61、p＝0.00561（log-rank 検定）〕、B 群の C 群に対するハザード比は 1.63（1.09～2.44、p＝0.01577）であった。

PAD の被験者において、治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定を図 2.7.6.4-17 に示す。

C 群と比較して、A 群及び B 群では治験薬投与開始後早期から修正 ISTH 分類の「重大な出血」の累積イベント発現率が高く、無作為割付け後 180 日以降は、A 群の累積イベント発現率は B 群より高かった。A 群と C 群の差は無作為割付け後 1 年以降一定であり、「重大な出血」は早期に発現することが示唆された。治験薬投与下で発現した修正 ISTH の「重大な出血」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 1.93%（95%CI：1.44～2.59）、1.35%（0.95～1.91）及び 1.06%（0.72～1.57）であった（PH-39342/Table 14.3.1/50）。無作為割付け後 2 年間では、それぞれ 2.88%（2.21～3.74）、2.96%（2.23～3.93）及び 1.76%（1.26～2.45）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 3.81%（2.88～5.04）、4.01%（2.98～5.39）及び 2.05%（1.45～2.90）であった。

図 2.7.6.4-17 治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定：PAD の被験者（全被験者、SAF）



CAD = coronary artery disease, ISTH= International Society on Thrombosis and Haemostasis, PAD = peripheral artery disease, SAF = safety analysis set
Figure includes events that are classified as major bleedings in subjects with PAD yes during the adjudication process.
Treatment emergent outcomes data scope includes all events occurring after the date and time of randomization and up until 2 days following permanent discontinuation of antithrombotic study treatment.
Source: PH-39342/Figure 14.3.1/9

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.3.1/5、14.3.1/28、14.3.1/50 及び Figure 14.3.1/9 を参照のこと。

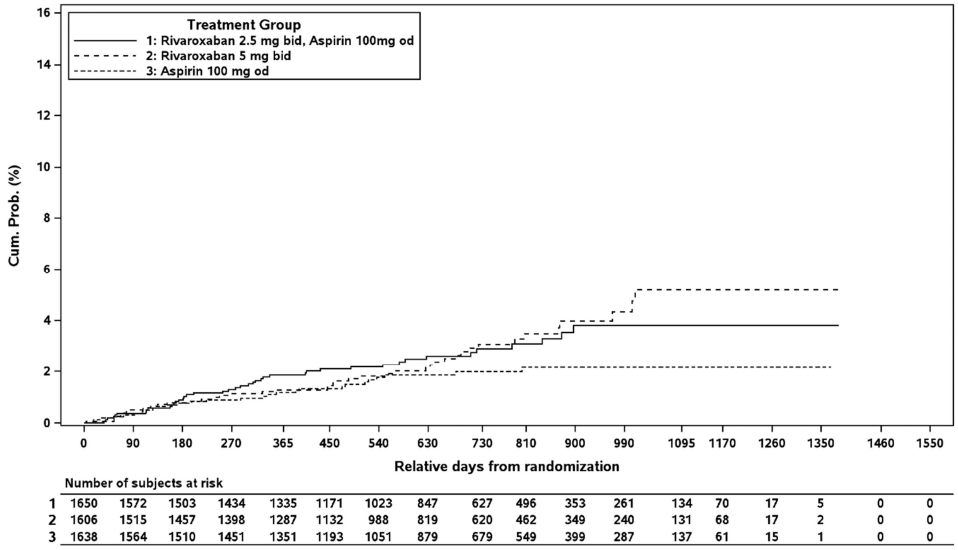
CAD かつ PAD の被験者

CAD かつ PAD の被験者では、治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」の発現割合は、それぞれ 2.5%（42/1,650 例）、2.6%（42/1,606 例）及び 1.7%（28/1,638 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 1.46、1.51 及び 0.95 であった。A 群の C 群に対するハザード比は 1.51〔95%CI：0.94～2.44、p＝0.08772（log-rank 検定）〕、B 群の C 群に対するハザード比は 1.60（0.99～2.59、p＝0.05109）であった。

CAD かつ PAD の被験者において、治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定を図 2.7.6.4-18 に示す。

CAD かつ PAD においても、C 群と比較して、A 群及び B 群では治験薬投与開始後早期から修正 ISTH 分類の「重大な出血」の累積イベント発現率が高く、無作為割付け後 180 日以降は、A 群の累積イベント発現率は B 群より高かった。A 群と C 群の差は無作為割付け後 1 年以降一定であり、「重大な出血」は早期に発現することが示唆された（PH-39342/Table 14.3.1/48）。治験薬投与下で発現した修正 ISTH の「重大な出血」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 1.86%（95%CI：1.29～2.68）、1.28%（0.82～2.00）及び 1.17%（0.74～1.86）であった。無作為割付け後 2 年間では、それぞれ 2.90%（2.09～4.01）、3.08%（2.19～4.33）及び 1.99%（1.36～2.92）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 3.81%（2.71～5.34）、3.98%（2.82～5.60）及び 2.17%（1.48～3.18）であった。

図 2.7.6.4-18 治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定：CAD かつ PAD の被験者（全被験者、SAF）



CAD = coronary artery disease, ISTH= International Society on Thrombosis and Haemostasis, PAD = peripheral artery disease, SAF = safety analysis set
Figure includes events that are classified as major bleedings in subjects with CAD and PAD during the adjudication process. Treatment emergent outcomes data scope includes all events occurring after the date and time of randomization and up until 2 days following permanent discontinuation of antithrombotic study treatment.
Source: PH-39342/Figure 14.3.1/7

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.3.1/5、14.3.1/28、14.3.1/48 及び Figure 14.3.1/7 を参照のこと。

2.7.6.4.2.3.10.2 分類及び出血部位別の治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」

全被験者における、治験薬投与下で発現した「致死的出血」を表 2.7.6.4-27 に示す。

「致死的出血」の発現割合は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 0.1%（12 例）、0.1%（13 例）及び 0.1%未満（8 例）であった。部位別では頭蓋内が最も多く、発現例数はそ

れぞれ 6 例、7 例及び 3 例（発現割合はいずれも 0.1%未満）であり、そのほとんどが脳出血であった。次に多かった部位は消化管で、それぞれ 0 例、3 例及び 2 例であった。

表 2.7.6.4-27 分類及び部位別の治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」：致死的出血（全被験者、SAF）

	Riva 2.5 mg bid/ Aspirin 100 mg od	Riva 5 mg bid	Aspirin 100 mg od
	N= 9134 (100%)	N= 9110 (100%)	N=9107 (100%)
Modified ISTH major bleeding	263 (2.9%)	225 (2.5%)	144 (1.6%)
Fatal	**12 (0.1%)**	**13 (0.1%)**	**8 (<0.1%)**
Gastrointestinal	0	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Gastrointestinal (excluding oral cavity and esophagus)	0	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Gastric and duodenal	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Large intestine/colon	0	1 (<0.1%)	0
Intracranial	6 (<0.1%)	7 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Sub/epi/extradural	1 (<0.1%)	0	0
Hemorrhagic stroke *	5 (<0.1%)	7 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Intracerebral/intraparenchymal	3 (<0.1%)	5 (<0.1%)	0
Subarachnoid	0	0	3 (<0.1%)
Intraventricular	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0
Skin or injection site	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Respiratory tract	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0
Retroperitoneal	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Unknown site	1 (<0.1%)	0	0
Other	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)

bid = twice daily, ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis, od = once daily, Riva = rivaroxaban, SAF = safety analysis set
Table includes events that are classified as major bleeding events during the adjudication process.
Each event is counted in the most severe hierarchical category (fatal; critical organ bleeding; bleeding into surgical site requiring re-operation; bleeding leading to hospitalization) only.
For each outcome, the first major bleeding event experienced per subject is considered. Subsequent events of the same type are not shown. Therefore subcategories do not necessarily sum up to overall category.
Treatment emergent outcomes data scope includes all events occurring after the date and time of randomization and up until 2 days following permanent discontinuation of antithrombotic study treatment.
* Major bleeding based on investigator-reported site of intracranial bleeding (subarachnoid, intraparenchymal hemorrhage, intraventricular) were subject to stroke adjudication. If assessed as unrefuted hemorrhagic stroke after adjudication by the stroke committee these cases are also reported in PH-39342/Section 9.3.1.1.2.
Source: PH-39342/Table 14.3.1/12

全被験者における、治験薬投与下で発現した「重要な部位又は臓器の症候性出血」を表 2.7.6.4-28 に示す。

「重要な部位又は臓器の症候性出血」の発現割合は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 0.6%（58 例）、0.7%（63 例）及び 0.5%（43 例）であった。部位別では、頭蓋内が最も多く、それぞれ 0.2%（16 例）、0.3%（27 例）及び 0.2%（16 例）、次いで眼内がそれぞれ 0.2%（16 例）、0.1%未満（3 例）及び 0.1%未満（8 例）であった。

表 2.7.6.4-28 分類及び部位別の治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」：重要な部位又は臓器の症候性出血（全被験者、SAF）

	Riva 2.5 mg bid/ Aspirin 100 mg od	Riva 5 mg bid	Aspirin 100 mg od
	N= 9134 (100%)	N= 9110 (100%)	N=9107 (100%)
Modified ISTH major bleeding	263 (2.9%)	225 (2.5%)	144 (1.6%)
Critical organ bleeding (non-fatal) *	**58 (0.6%)**	**63 (0.7%)**	**43 (0.5%)**
Intracranial	16 (0.2%)	27 (0.3%)	16 (0.2%)
Sub/epi/extradural	5 (<0.1%)	5 (<0.1%)	8 (<0.1%)
Hemorrhagic stroke [a]	12 (0.1%)	22 (0.2%)	9 (<0.1%)
Intracerebral/intraparenchymal	8 (<0.1%)	14 (0.2%)	1 (<0.1%)
Subarachnoid	3 (<0.1%)	5 (<0.1%)	6 (<0.1%)
Intraventricular	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Intraarticular	0	7 (<0.1%)	0
Intramuscular	3 (<0.1%)	0	0
With compartment syndrome	1 (<0.1%)	0	0
Without compartment syndrome [b]	2 (<0.1%)	0	0
Intraspinal	3 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Intraocular	16 (0.2%)	3 (<0.1%)	8 (<0.1%)
Retinal [b]	6 (<0.1%)	7 (<0.1%)	4 (<0.1%)
Respiratory tract	9 (<0.1%)	5 (<0.1%)	7 (<0.1%)
Urinary tract	0	5 (<0.1%)	0
Kidney	0	5 (<0.1%)	0
Pericardial	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Intraabdominal	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Pancreas	1 (<0.1%)	0	0
Intraabdominal, other	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Retroperitoneal	0	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Unknown site [b]	0	4 (<0.1%)	0
Other [b]	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	4 (<0.1%)

bid = twice daily, ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis, od = once daily, Riva = rivaroxaban, SAF = safety analysis set

Table includes events that are classified as major bleeding events during the adjudication process.

Each event is counted in the most severe hierarchical category (fatal; critical organ bleeding; bleeding into surgical site requiring re-operation; bleeding leading to hospitalization) only.

* Refers to symptomatic critical organ bleeding (non-fatal)

For each outcome, the first major bleeding event experienced per subject is considered. Subsequent events of the same type are not shown. Therefore subcategories do not necessarily sum up to overall category.

Treatment emergent outcomes data scope includes all events occurring after the date and time of randomization and up until 2 days following permanent discontinuation of antithrombotic study treatment.

[a] Major bleeding based on investigator-reported site of intracranial bleeding (subarachnoid, intraventricular, intracerebral/intraparenchymal hemorrhage) were subject to stroke adjudication. If assessed as unrefuted hemorrhagic stroke after adjudication by the stroke committee these, cases are also reported in PH-39342/Section 9.3.1.1.2.

[b] Symptomatic bleeding at sites such as intramuscular without compartment syndrome, retinal, unknown site not specified above, and other were included in the adjudication algorithm as additional critical sites. This ensured that medically important events were considered as major bleedings even though not generally included in the list of critical sites nor in other categories of the protocol definition.

Source: PH-39342/Table 14.3.1/12

全被験者における、治験薬投与下で発現した「再手術を必要とする手術部位の出血」を表 2.7.6.4-29 に示す。

「再手術を必要とする手術部位の出血」の発現割合は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 0.1%未満（7 例）、0.2%（14 例）及び 0.1%未満（6 例）であった。部位別では、皮膚又は投与部位が最も多く、発現例数はそれぞれ 1 例、8 例及び 3 例（いずれも発現割合は 0.1%未満）、次いで消化管がそれぞれ 6 例、2 例及び 2 例（いずれも発現割合は 0.1%未満）であった。

表 2.7.6.4-29 分類及び部位別の治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」：再手術を必要とする手術部位の出血（全被験者、SAF）

	Riva 2.5 mg bid/ Aspirin 100 mg od	Riva 5 mg bid	Aspirin 100 mg od
	N= 9134 (100%)	N= 9110 (100%)	N=9107 (100%)
Modified ISTH major bleeding	263 (2.9%)	225 (2.5%)	144 (1.6%)
Bleeding into surgical site requiring re-operation (non-fatal and non-critical organ)	**7 (<0.1%)**	**14 (0.2%)**	**6 (<0.1%)**
Gastrointestinal	6 (<0.1%)	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Oral cavity and esophagus	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0
Gastrointestinal (excluding oral cavity and esophagus)	5 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Large intestine/colon	3 (<0.1%)	0	0
Rectal	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0
Unknown site	0	0	2 (<0.1%)
Skin or injection site	1 (<0.1%)	8 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Urinary tract	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)	0
Urinary tract, other	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)	0
Genital	0	0	1 (<0.1%)
Other	0	1 (<0.1%)	0

bid = twice daily, ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis, od = once daily, Riva = rivaroxaban, SAF = safety analysis set
Table includes events that are classified as major bleeding events during the adjudication process.
Each event is counted in the most severe hierarchical category (fatal; critical organ bleeding; bleeding into surgical site requiring re-operation; bleeding leading to hospitalization) only.
For each outcome, the first major bleeding event experienced per subject is considered. Subsequent events of the same type are not shown. Therefore subcategories do not necessarily sum up to overall category.
Treatment emergent outcomes data scope includes all events occurring after the date and time of randomization and up until 2 days following permanent discontinuation of antithrombotic study treatment.
Source: PH-39342/Table 14.3.1/12

全被験者における、治験薬投与下で発現した「入院が必要な出血」を表 2.7.6.4-30 に示す。

「入院が必要な出血」の発現割合は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 2.1%（188 例）、1.5%（138 例）及び 1.0%（91 例）であった。このうち、「1 泊以上の入院を伴った出血」の発現割合はそれぞれ 1.7%（155 例）、1.2%（110 例）及び 0.8%（74 例）であり、「入院当日に退院となった出血」の発現割合はそれぞれ 0.4%（33 例）、0.3%（28 例）及び 0.2%（19 例）であった。部位別では、「1 泊以上の入院を伴った出血」は、消化管が最も多く、それぞれ 1.2%（111 例）、0.7%（61 例）及び 0.5%（43 例）であり、「入院当日に退院となった出血」は、皮膚又は投与部位が最も多く、それぞれ 0.1%（13 例）、0.1%未満（7 例）及び 0.1%未満（5 例）、次いで消化管がそれぞれ 0.1%未満（6 例）、0.1%（11 例）及び 0.1%未満（6 例）であった。

表 2.7.6.4-30 分類及び部位別の治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」：入院が必要な出血（全被験者、SAF）

	Riva 2.5 mg bid/ Aspirin 100 mg od	Riva 5 mg bid	Aspirin 100 mg od
	N= 9134 (100%)	N= 9110 (100%)	N=9107 (100%)
Modified ISTH major bleeding	263 (2.9%)	225 (2.5%)	144 (1.6%)
Bleeding leading to any hospitalization (a) (non-fatal, non-critical organ, not leading to re-operation)	**188 (2.1%)**	**138 (1.5%)**	**91 (1.0%)**
Bleeding leading to hospitalization where admission date < discharge date	**155 (1.7%)**	**110 (1.2%)**	**74 (0.8%)**

	Riva 2.5 mg bid/ Aspirin 100 mg od	Riva 5 mg bid	Aspirin 100 mg od
	N= 9134 (100%)	N= 9110 (100%)	N=9107 (100%)
Gastrointestinal	111 (1.2%)	61 (0.7%)	43 (0.5%)
Oral cavity and esophagus	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Gastrointestinal (excluding oral cavity and esophagus)	108 (1.2%)	59 (0.7%)	41 (0.5%)
Gastric and duodenal	43 (0.5%)	27 (0.3%)	15 (0.2%)
Small intestine	1 (<0.1%)	0	0
Large intestine/colon	13 (0.1%)	13 (0.1%)	7 (<0.1%)
Rectal	23 (0.3%)	7 (<0.1%)	7 (<0.1%)
Unknown site	31 (0.3%)	12 (0.1%)	13 (0.1%)
Intracranial	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Sub/epi/extradural	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Hemorrhagic stroke	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Intracerebral/intraparenchymal	1 (<0.1%)	0	0
Subarachnoid	0	0	1 (<0.1%)
Skin or injection site	10 (0.1%)	12 (0.1%)	2 (<0.1%)
Intraarticular	1 (<0.1%)	0	0
Intramuscular	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0
Without compartment syndrome	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0
Intraocular	1 (<0.1%)	0	0
Retinal	0	0	1 (<0.1%)
Eye, conjunctival/peri-orbital	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0
Epistaxis	4 (<0.1%)	4 (<0.1%)	5 (<0.1%)
Respiratory tract	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Urinary tract	9 (<0.1%)	15 (0.2%)	14 (0.2%)
Urinary tract, other	9 (<0.1%)	15 (0.2%)	14 (0.2%)
Genital	6 (<0.1%)	7 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Pericardial	0	0	1 (<0.1%)
Intraabdominal	0	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Liver	0	0	1 (<0.1%)
Intraabdominal, other	0	2 (<0.1%)	0
Adrenal	1 (<0.1%)	0	0
Unknown site	4 (<0.1%)	5 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Other	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0
Bleeding leading to hospitalization where admission date = discharge date	**33 (0.4%)**	**28 (0.3%)**	**19 (0.2%)**
Gastrointestinal	6 (<0.1%)	11 (0.1%)	6 (<0.1%)
Oral cavity and esophagus	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0
Gastrointestinal (excluding oral cavity and esophagus)	5 (<0.1%)	10 (0.1%)	6 (<0.1%)
Gastric and duodenal	1 (<0.1%)	0	4 (<0.1%)
Large intestine/colon	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0
Rectal	1 (<0.1%)	4 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Unknown	2 (<0.1%)	4 (<0.1%)	0
Skin or injection site	13 (0.1%)	7 (<0.1%)	5 (<0.1%)
Intramuscular	1 (<0.1%)	0	0
Without compartment syndrome	1 (<0.1%)	0	0
Epistaxis	8 (<0.1%)	2 (<0.1%)	5 (<0.1%)
Respiratory tract	0	0	1 (<0.1%)
Urinary tract	3 (<0.1%)	8 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Kidney	0	1 (<0.1%)	0
Urinary tract, other	3 (<0.1%)	7 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Genital	0	0	1 (<0.1%)
Unknown site	1 (<0.1%)	0	0
Other	1 (<0.1%)	0	0

bid = twice daily, ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis, od = once daily, Riva = rivaroxaban, SAF = safety analysis set

Table includes events that are classified as major bleeding events during the adjudication process.

For each outcome, the first major bleeding event experienced per subject is considered. Subsequent events of the same type are not shown. Therefore subcategories do not necessarily sum up to overall category.

Non-fatal non-critical organ bleedings leading to any hospitalization with discharge on same day (admission date = discharge date) and overnight hospitalization (discharge date > admission date)
(a) Refers to hospitalization or presentation to an acute care facility with discharge the same day.
Treatment emergent outcomes data scope includes all events occurring after the date and time of randomization and up until 2 days following permanent discontinuation of antithrombotic study treatment.
Bleeding events in critical organs were non-symptomatic but classified as major bleeding events if they led to hospitalization.
Source: PH-39342/Table 14.3.1/12

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.3.1/12 を参照のこと。

2.7.6.4.2.3.10.3 出血部位別の治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」

全被験者における、部位別の治験薬投与下で発現した「重大な出血」の結果を表 2.7.6.4-31 に、部位別の治験薬投与下で発現した「重大な出血」の発現に対するリバーロキサバンの影響を表 2.7.6.4-32 に示す。

「重大な出血」が最も多かった部位は消化管〔A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 1.3%（122/9,134 例）、0.8%（77/9,110 例）及び 0.6%（51/9,107 例）〕であり、A 群の C 群に対するハザード比は、2.41〔95%CI：1.74～3.34、p＜0.00001（log-rank 検定）〕、B 群の C 群に対するハザード比は 1.54（1.08～2.19、p＝0.01651）であった。次に多かったのは頭蓋内〔0.3%（23 例）、0.4%（35 例）及び 0.2%（21 例）〕であり、A 群の C 群に対するハザード比は、1.09〔95%CI：0.61～1.98、p＝0.76345（log-rank 検定）〕、B 群の C 群に対するハザード比は 1.69（0.98～2.90、p＝0.05475）であった。

表 2.7.6.4-31 部位別の治験薬投与下で発現した「重大な出血」（全被験者、SAF）

Events	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%)
Modified ISTH major bleeding	263 (2.9%)	225 (2.5%)	144 (1.6%)
Gastrointestinal	122 (1.3%)	77 (0.8%)	51 (0.6%)
Oral cavity and esophagus	5 (<0.1%)	5 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Gastrointestinal (excluding oral cavity and esophagus)	117 (1.3%)	73 (0.8%)	49 (0.5%)
Gastric and duodenal	44 (0.5%)	29 (0.3%)	20 (0.2%)
Small intestine	1 (<0.1%)	0	0
Large intestine/colon	17 (0.2%)	16 (0.2%)	7 (<0.1%)
Rectal	25 (0.3%)	12 (0.1%)	9 (<0.1%)
Unknown	33 (0.4%)	16 (0.2%)	15 (0.2%)
Intracranial	23 (0.3%)	35 (0.4%)	21 (0.2%)
Sub/epi/extradural	6 (<0.1%)	6 (<0.1%)	9 (<0.1%)
Hemorrhagic stroke [a]	18 (0.2%)	29 (0.3%)	13 (0.1%)
Intracerebral/intraparenchymal	12 (0.1%)	19 (0.2%)	1 (<0.1%)
Subarachnoid	3 (<0.1%)	5 (<0.1%)	10 (0.1%)
Intraventricular	4 (<0.1%)	5 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Skin or injection site	25 (0.3%)	25 (0.3%)	11 (0.1%)
Intraarticular	1 (<0.1%)	7 (<0.1%)	0
Intramuscular	6 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0
With compartment syndrome	1 (<0.1%)	0	0
Without compartment syndrome [b]	5 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0
Intraspinal	3 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Intraocular	17 (0.2%)	3 (<0.1%)	8 (<0.1%)
Retinal [b]	6 (<0.1%)	7 (<0.1%)	5 (<0.1%)
Eye, conjunctival/peri-orbital	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0
Epistaxis	12 (0.1%)	6 (<0.1%)	10 (0.1%)
Respiratory tract	12 (0.1%)	8 (<0.1%)	8 (<0.1%)
Urinary tract	13 (0.1%)	31 (0.3%)	17 (0.2%)
Kidney	0	6 (<0.1%)	0

Events	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%)
Urinary tract, other	13 (0.1%)	25 (0.3%)	17 (0.2%)
Genital	6 (<0.1%)	7 (<0.1%)	5 (<0.1%)
Pericardial	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
Intraabdominal	2 (<0.1%)	4 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Liver	0	0	1 (<0.1%)
Pancreas	1 (<0.1%)	0	0
Intrabdominal, other	1 (<0.1%)	4 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Retroperioneal	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Adrenal	1 (<0.1%)	0	0
Unknown site [b]	6 (<0.1%)	9 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Other [b]	5 (<0.1%)	3 (<0.1%)	5 (<0.1%)

bid = twice daily, ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis, od = once daily, Riva = rivaroxaban, SAF = safety analysis set

Table includes events that are classified as major bleeding events during the adjudication process.

For each outcome, the first major bleeding event experienced per subject is considered. Subsequent events of the same type are not shown. Therefore subcategories do not necessarily sum up to overall category.

Treatment emergent outcomes data scope includes all events occurring after the date and time of randomization and up until 2 days following permanent discontinuation of antithrombotic study treatment.

a Major bleeding based on investigator-reported site of intracranial bleeding (subarachnoid, intraparenchymal hemorrhage, intraventricular) were subject to stroke adjudication. If assessed as unrefuted hemorrhagic stroke after adjudication by the stroke committee these, cases are also reported in PH-39342/Section 9.3.1.1.2

b Symptomatic bleeding at sites such as intramuscular without compartment syndrome, retinal, unknown site not specified above, and other were included in the adjudication algorithm as additional critical sites. This ensured that medically important events were considered as major bleedings even though not generally included in the list of critical sites nor in other categories of the protocol definition

Source: PH-39342/Table 14.3.1/20

表 2.7.6.4-32 部位別の治験薬投与下で発現した「重大な出血」の発現に対するリバーロキサバンの影響（全被験者、SAF）

Gastrointestinal		**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od	(N=9134; 100%)	122 (1.3%)	0.73 (0.61;0.87)
Riva 5 mg bid	(N=9110; 100%)	77 (0.8%)	0.46 (0.37;0.58)
Aspirin 100 mg od	(N=9107; 100%)	51 (0.6%)	0.30 (0.23;0.40)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)		2.41 (1.74;3.34)	
Log-rank p-value		<0.00001*	
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)		1.54 (1.08;2.19)	
Log-rank p-value		0.01651	
Intracranial		**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od	(N=9134)	23 (0.3%)	0.14 (0.09;0.21)
Riva 5 mg bid	(N=9110)	35 (0.4%)	0.21 (0.15;0.29)
Aspirin 100 mg od	(N=9107)	21 (0.2%)	0.12 (0.08;0.19)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)		1.09 (0.61;1.98)	
Log-rank p-value		0.76345	
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)		1.69 (0.98;2.90)	
Log-rank p-value		0.05475	

bid = twice daily, CI = confidence interval, HR = Hazard ratio, od = once daily, Riva = rivaroxaban, SAF = safety analysis set

Note: * P-value is displayed with 5 digits in the source table, which were all zero. Since the actual p-value is not zero, number was manually rounded.

Table includes events that are classified as major bleeding events during the adjudication process.

For each outcome, only the first major bleeding event experienced per subject is analyzed.

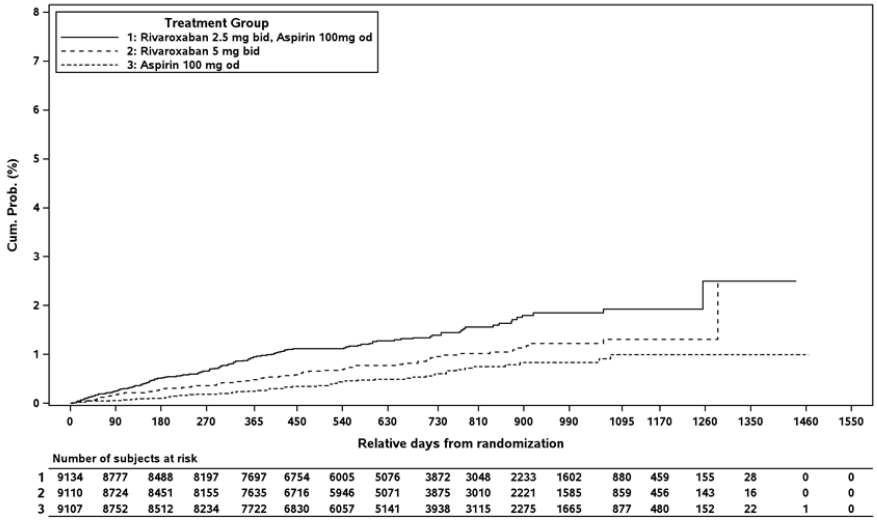
HR (95% CI): Hazard ratios (95% confidence interval) are based on the stratified Cox proportional hazards model.

Log-rank p-value: P-values (two-sided) are based on the stratified log rank test.

Treatment emergent outcomes data scope includes all events occurring after the date and time of randomization and up until 2 days following permanent discontinuation of antithrombotic study treatment.
Source: PH-39342/Table 14.3.1/4, 14.3.1/27

治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」である消化管出血の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定を図 2.7.6.4-19 に示す。C 群と比較して、A 群及び B 群では治験薬投与開始後早期から治験薬投与開始直後から、消化管出血の累積イベント発現率が高かった。累積イベント発現率の差は、約 1 年後に安定していた。

図 2.7.6.4-19 治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」（消化管出血）の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定（全被験者、SAF）

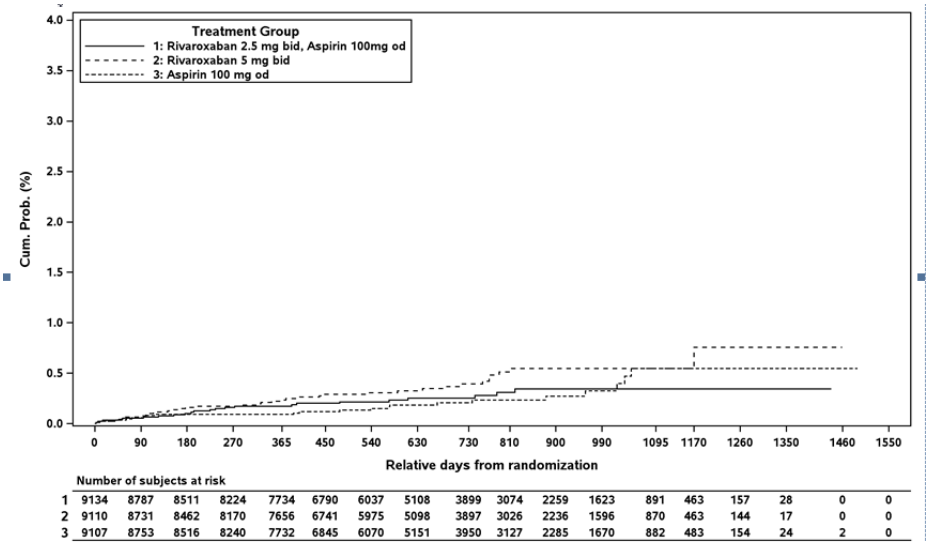


bid = twice daily, ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis, ITT = intention-to-treat, od = once daily
Figure includes events that are classified as major bleeding events during the adjudication process.
Treatment emergent outcomes data scope includes all events occurring after the date and time of randomization and up until 2 days following permanent discontinuation of antithrombotic study treatment.
Source: PH-39342/Figure 14.3.1/44

治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」である頭蓋内出血の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定を図 2.7.6.4-20 に示す。

投与群間の差は小さく、C 群と比較して A 群、B 群において、頭蓋内出血が増加する傾向は認められなかった。

図 2.7.6.4-20 治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」（頭蓋内出血）の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定（全被験者、SAF）



bid = twice daily, ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis, ITT = intention-to-treat, od = once daily
Figure includes events that are classified as major bleeding events during the adjudication process.
Treatment emergent outcomes data scope includes all events occurring after the date and time of randomization and up until 2 days following permanent discontinuation of antithrombotic study treatment.
Source: PH-39342/Figure 14.3.1/54

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.3.1/4、14.3.1/20、14.3.1/27 及び Figure 14.3.1/44 及び 14.3.1/54 を参照のこと。

2.7.6.4.2.3.10.4 分類及び重症度別の治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」

全被験者における、分類及び重症度別の治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」の結果を表 2.7.6.4-33 に示す。なお、対象とした出血はイベント判定委員会が修正 ISTH 分類の「重大な出血」としたイベントとし、重症度は治験責任（分担）医師の判定を用いた。

治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」の重症度は軽度と中等度が多く、高度と判定されたイベントの発現割合は、「重要な部位又は臓器の症候性出血」で、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 0.2%（14 例）、0.2%（18 例）及び 0.1%未満（6 例）、「再手術を必要とする手術部位の出血」ではいずれの投与群も 0.1%未満（発現例数はそれぞれ 2 例、3 例及び 1 例）、「1 泊以上の入院が必要な出血」でそれぞれ 0.4%（32 例）、0.3%（26 例）及び 0.1%（13 例）、「入院当日に退院となった出血」では A 群と B 群では 0.1%未満（発現例数はそれぞれ 4 例及び 1 例）で、C 群では認められなかった。

表 2.7.6.4-33 分類及び重症度別の治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」（全被験者、SAF）

	Riva 2.5 mg bid/ Aspirin 100 mg od	Riva 5 mg bid	Aspirin 100 mg od
	N= 9134 (100%)	N=9110 (100%)	N=9107 (100%)
Any modified ISTH major bleeding	263 (2.9%)	225 (2.5%)	144 (1.6%)
Fatal	12 (0.1%)	13 (0.1%)	8 (<0.1%)
Critical organ bleeding (non-fatal) *	58 (0.6%)	63 (0.7%)	43 (0.5%)
MILD	29 (0.3%)	27 (0.3%)	25 (0.3%)
MODERATE	15 (0.2%)	18 (0.2%)	12 (0.1%)
SEVERE	14 (0.2%)	18 (0.2%)	6 (<0.1%)
Bleeding into surgical site requiring re-operation (non-fatal, non-critical organ)	7 (<0.1%)	14 (0.2%)	6 (<0.1%)
MILD	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
MODERATE	4 (<0.1%)	10 (0.1%)	3 (<0.1%)
SEVERE	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Bleeding leading to any hospitalization (a) (non-fatal, non-critical organ, not leading to re-operation)	188 (2.1%)	138 (1.5%)	91 (1.0%)
Bleeding leading to hospitalization where admission date < discharge date	155 (1.7%)	110 (1.2%)	74 (0.8%)
Missing	1 (<0.1%)		
MILD	46 (0.5%)	28 (0.3%)	24 (0.3%)
MODERATE	76 (0.8%)	56 (0.6%)	37 (0.4%)
SEVERE	32 (0.4%)	26 (0.3%)	13 (0.1%)
Bleeding leading to hospitalization where admission date = discharge date	33 (0.4%)	28 (0.3%)	19 (0.2%)
MILD	15 (0.2%)	18 (0.2%)	13 (0.1%)
MODERATE	14 (0.2%)	9 (<0.1%)	6 (<0.1%)
SEVERE	4 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0

bid = twice daily, ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis, od = once daily, Riva = rivaroxaban, SAF = safety analysis set

Due to the nature of fatality, severity is not analyzed for fatal bleeding. Table includes events that are classified as major bleeding events during the adjudication process. Intensity is reported by the investigator and not adjudicated. Each event is counted in the most severe hierarchical category (fatal; critical organ bleeding; bleeding into surgical site requiring re-operation; bleeding leading to hospitalization) only.

* Refers to symptomatic critical organ bleeding (non-fatal)

(a) Refers to hospitalization or presentation to an acute care facility with discharge the same day.

Multiple events are counted per subject, but only once per hierarchical category. If a subject has several events within a hierarchical category, e. g. critical organ bleeding (non-fatal), the maximum intensity over these events is displayed.

Treatment emergent outcomes data scope includes all events occurring after the date and time of randomization and up until 2 days following permanent discontinuation of antithrombotic study treatment.

Source: PH-39342/Table 14.3.1/39

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.3.1/39 を参照のこと。

2.7.6.4.2.3.11 出血事象に関する部分集団解析

2.7.6.4.2.3.11.1 治験薬投与下で発現した修正 ISTH の「重大な出血」の部分集団解析

治験薬投与下で発現した修正 ISTH の「重大な出血」について、CAD（有、無）、PAD（有、無）、CAD 及び PAD（有、無）、CAD のみ/PAD のみ/CAD 及び PAD 両方、無症候性頚動脈狭窄（50%以上）及び血行再建の既往（有、無）、全身性の動脈硬化性疾患〔CAD、PAD、脳血管疾患

（脳卒中又は 50%以上の無症候性頚動脈狭窄及び血管再生）〕の既往がある被験者の動脈硬化が認められた血管床数（1 つ、2 つ、3 つ）、CABG の手術歴（有、無）、本試験の無作為割付けの 4～7 日前に実施された CABG（有、無）、CABG の実施時期別（手術歴無、本試験の無作為割付けの 4～7 日前に実施、それ以外の時期に実施）、心筋梗塞、脳卒中又は PAD のいずれかの既往（CAPRIE 試験）と同様の患者集団（有、無）、心筋梗塞の既往（有、無）、心筋梗塞及び全身性の動脈硬化性疾患の併発の既往、又は多枝 CAD の既往のいずれか（有、無）での部分集団解析を行った。その他、地域、性別、年齢、人種、体重、腎機能、喫煙状況等による部分集団解析についても実施した。

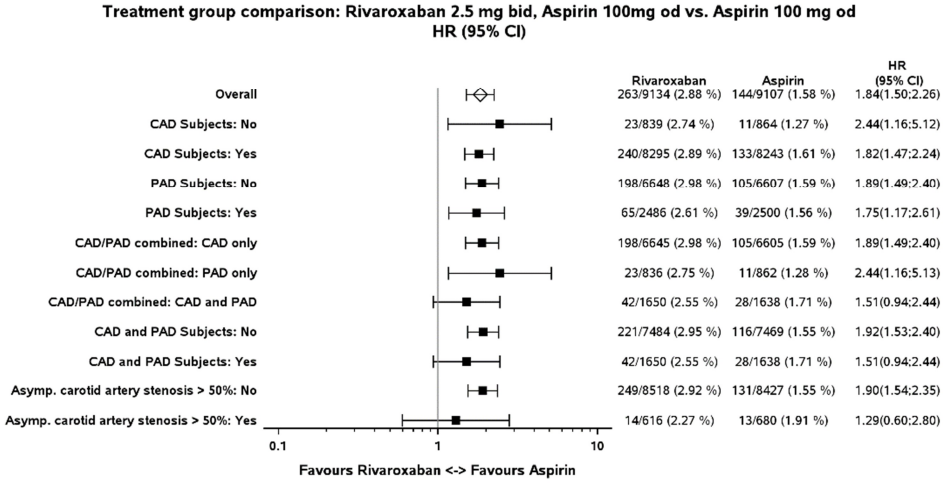
A 群と C 群の比較

全被験者における、各部分集団で治験薬投与下で発現した修正 ISTH の「重大な出血」について、A 群と C 群の Forest プロットを図 2.7.6.4-21 に示す。

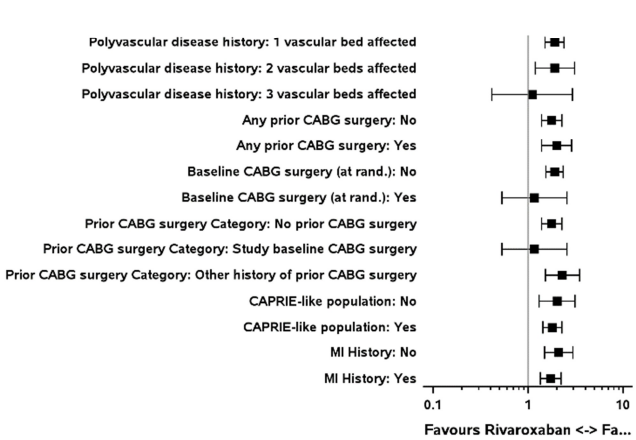
全被験者では、ほとんどの部分集団で A 群に対する C 群のハザード比は 1 を超えており、95% CI の下限値も 1 を超えていた。A 群に対する C 群のハザード比が 1 未満であった部分集団は、年齢 55 歳未満の被験者のみであった。

治験薬投与下で発現した修正 ISTH の「重大な出血」の発現について、抗血栓薬と各部分集団の交互作用を検討した結果、末梢動脈バイパス術又は末梢経皮的血管形成術の経験ありの被験者を除くいずれの部分集団でも、抗血栓薬との交互作用は示唆されなかった（PH-39342/Table 14.3.1/184）。

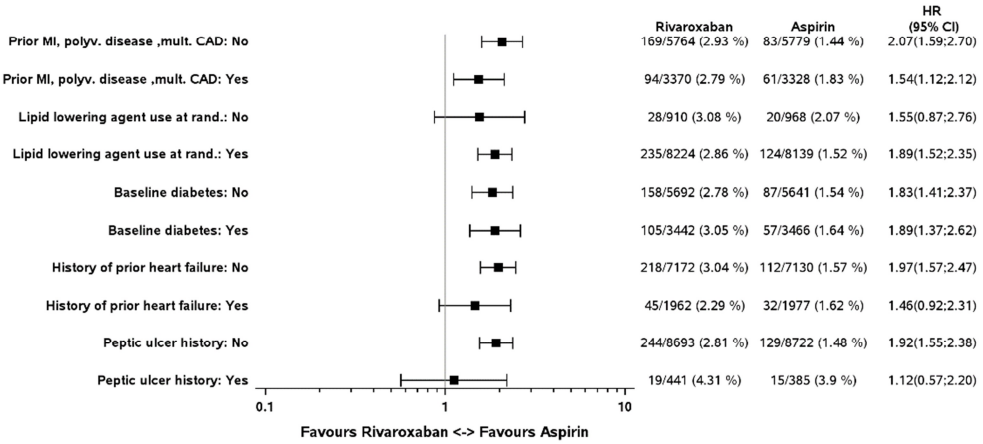
図 2.7.6.4-21 各部分集団における治験薬投与下で発現した修正 ISTH の「重大な出血」_Forest プロット：A 群と C 群の比較（全被験者、SAF）



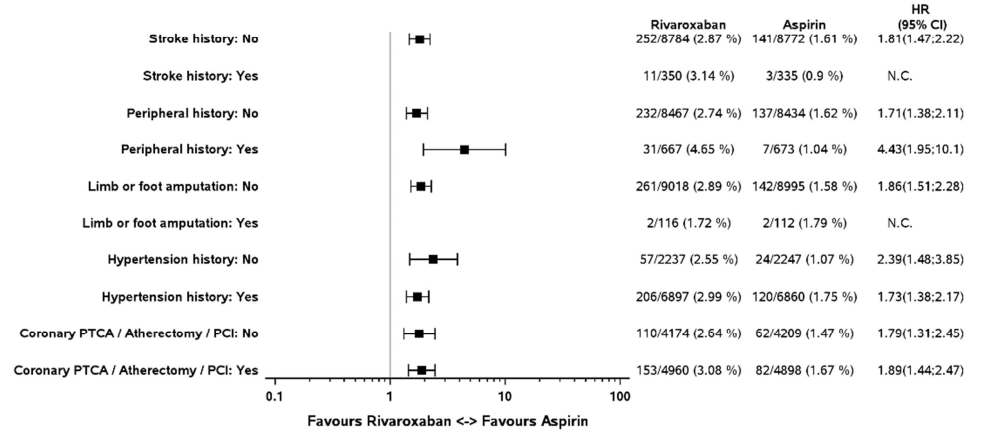
Treatment group comparison: Rivaroxaban 2.5 mg bid, Aspirin 100mg od vs. Aspirin 100 mg od
HR (95% CI)



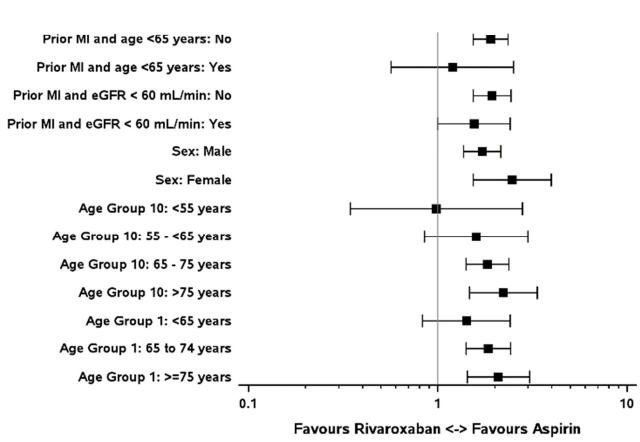
Treatment group comparison: Rivaroxaban 2.5 mg bid, Aspirin 100mg od vs. Aspirin 100 mg od
HR (95% CI)



Treatment group comparison: Rivaroxaban 2.5 mg bid, Aspirin 100mg od vs. Aspirin 100 mg od
HR (95% CI)

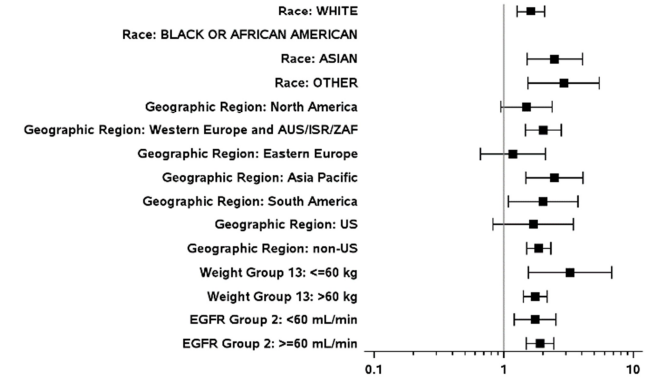


Treatment group comparison: Rivaroxaban 2.5 mg bid, Aspirin 100mg od vs. Aspirin 100 mg od
HR (95% CI)



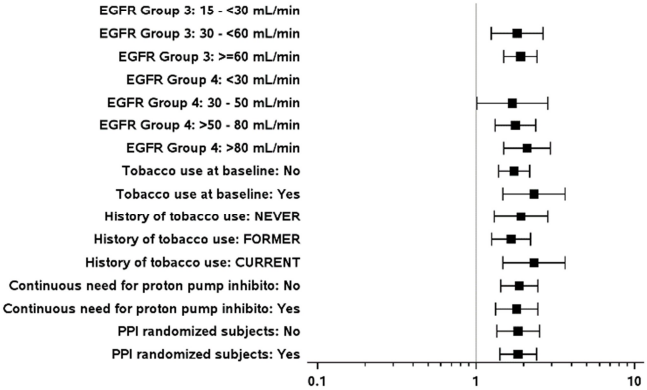
	Rivaroxaban	Aspirin	HR (95% CI)
Prior MI and age <65 years: No	248/7785 (3.19 %)	131/7724 (1.7 %)	1.90(1.54;2.35)
Prior MI and age <65 years: Yes	15/1349 (1.11 %)	13/1383 (0.94 %)	1.19(0.57;2.51)
Prior MI and eGFR < 60 mL/min: No	213/7889 (2.7 %)	111/7829 (1.42 %)	1.94(1.54;2.44)
Prior MI and eGFR < 60 mL/min: Yes	50/1245 (4.02 %)	33/1278 (2.58 %)	1.55(1.00;2.41)
Sex: Male	202/7077 (2.85 %)	120/7125 (1.68 %)	1.72(1.37;2.15)
Sex: Female	61/2057 (2.97 %)	24/1982 (1.21 %)	2.47(1.54;3.97)
Age Group 10: <55 years	7/565 (1.24 %)	7/570 (1.23 %)	0.98(0.34;2.80)
Age Group 10: 55 - <65 years	25/1581 (1.58 %)	16/1611 (0.99 %)	1.60(0.85;2.99)
Age Group 10: 65 - 75 years	160/5419 (2.95 %)	88/5365 (1.64 %)	1.83(1.41;2.37)
Age Group 10: >75 years	71/1569 (4.53 %)	33/1561 (2.11 %)	2.22(1.47;3.36)
Age Group 1: <65 years	32/2146 (1.49 %)	23/2181 (1.05 %)	1.41(0.83;2.42)
Age Group 1: 65 to 74 years	148/5067 (2.92 %)	81/5036 (1.61 %)	1.84(1.41;2.42)
Age Group 1: >=75 years	83/1921 (4.32 %)	40/1890 (2.12 %)	2.09(1.43;3.05)

Treatment group comparison: Rivaroxaban 2.5 mg bid, Aspirin 100mg od vs. Aspirin 100 mg od
HR (95% CI)

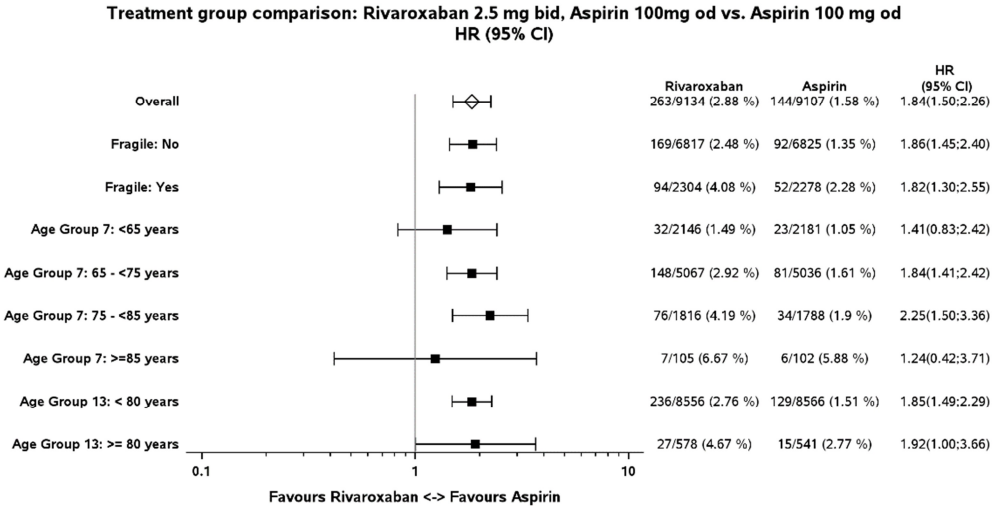


	Rivaroxaban	Aspirin	HR (95% CI)
Race: WHITE	170/5661 (3 %)	106/5667 (1.87 %)	1.61(1.27;2.06)
Race: BLACK OR AFRICAN AMERICAN	1/76 (1.32 %)	3/92 (3.26 %)	N.C.
Race: ASIAN	55/1446 (3.8 %)	22/1395 (1.58 %)	2.47(1.51;4.05)
Race: OTHER	37/1951 (1.9 %)	13/1953 (0.67 %)	2.90(1.54;5.45)
Geographic Region: North America	46/1299 (3.54 %)	31/1303 (2.38 %)	1.49(0.95;2.35)
Geographic Region: Western Europe and AUS/ISR/ZAF	111/2849 (3.9 %)	56/2850 (1.96 %)	2.02(1.46;2.79)
Geographic Region: Eastern Europe	25/1606 (1.56 %)	21/1601 (1.31 %)	1.18(0.66;2.10)
Geographic Region: Asia Pacific	51/1327 (3.84 %)	21/1302 (1.61 %)	2.46(1.48;4.09)
Geographic Region: South America	30/2053 (1.46 %)	15/2051 (0.73 %)	2.01(1.08;3.74)
Geographic Region: US	20/496 (4.03 %)	12/492 (2.44 %)	1.68(0.82;3.45)
Geographic Region: non-US	243/8638 (2.81 %)	132/8615 (1.53 %)	1.86(1.50;2.30)
Weight Group 13: <=60 kg	31/897 (3.46 %)	9/835 (1.08 %)	3.24(1.54;6.81)
Weight Group 13: >60 kg	232/8227 (2.82 %)	135/8268 (1.63 %)	1.75(1.42;2.16)
EGFR Group 2: <60 mL/min	75/2051 (3.66 %)	45/2110 (2.13 %)	1.74(1.20;2.52)
EGFR Group 2: >=60 mL/min	188/7080 (2.66 %)	99/6997 (1.41 %)	1.91(1.49;2.43)

Treatment group comparison: Rivaroxaban 2.5 mg bid, Aspirin 100mg od vs. Aspirin 100 mg od
HR (95% CI)



	Rivaroxaban	Aspirin	HR (95% CI)
EGFR Group 3: 15 - <30 mL/min	0/77 (0 %)	2/85 (2.35 %)	N.C.
EGFR Group 3: 30 - <60 mL/min	75/1974 (3.8 %)	43/2025 (2.12 %)	1.82(1.25;2.64)
EGFR Group 3: >=60 mL/min	188/7080 (2.66 %)	99/6997 (1.41 %)	1.91(1.49;2.43)
EGFR Group 4: <30 mL/min	0/77 (0 %)	2/85 (2.35 %)	N.C.
EGFR Group 4: 30 - 50 mL/min	39/886 (4.4 %)	23/896 (2.57 %)	1.70(1.01;2.84)
EGFR Group 4: >50 - 80 mL/min	122/4462 (2.73 %)	69/4455 (1.55 %)	1.77(1.32;2.38)
EGFR Group 4: >80 mL/min	102/3706 (2.75 %)	50/3671 (1.36 %)	2.10(1.50;2.94)
Tobacco use at baseline: No	202/7195 (2.81 %)	117/7137 (1.64 %)	1.74(1.38;2.18)
Tobacco use at baseline: Yes	61/1939 (3.15 %)	27/1970 (1.37 %)	2.32(1.48;3.66)
History of tobacco use: NEVER	74/2916 (2.54 %)	40/2894 (1.38 %)	1.92(1.30;2.83)
History of tobacco use: FORMER	128/4279 (2.99 %)	77/4243 (1.81 %)	1.67(1.26;2.21)
History of tobacco use: CURRENT	61/1939 (3.15 %)	27/1970 (1.37 %)	2.32(1.48;3.66)
Continuous need for proton pump inhibito: No	150/5866 (2.56 %)	80/5842 (1.37 %)	1.88(1.43;2.46)
Continuous need for proton pump inhibito: Yes	113/3268 (3.46 %)	64/3265 (1.96 %)	1.80(1.33;2.45)
PPI randomized subjects: No	112/3271 (3.42 %)	62/3260 (1.9 %)	1.84(1.35;2.51)
PPI randomized subjects: Yes	151/5863 (2.58 %)	82/5847 (1.4 %)	1.84(1.41;2.41)



bid = twice daily, CI = confidence interval, HR = Hazard ratio, ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis, od = once daily
Figure includes events that are classified as major bleeding events during the adjudication process.
The first event experienced per subject is considered.
HR (95% CI): Hazard ratios (95% confidence interval) are based on the stratified Cox proportional hazards model estimated within each level of the subgroup variable.
NC = Not calculated, i.e. in case of < 5 events in either treatment group, no HR was calculated
Treatment emergent outcomes data scope includes all events occurring after the date and time of randomization and up until 2 days following permanent discontinuation of antithrombotic study treatment
Source: PH-39342/Figure 14.3.1/64, 16.1.9.4.3/2

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Figure 14.3.1/64 を参照のこと。

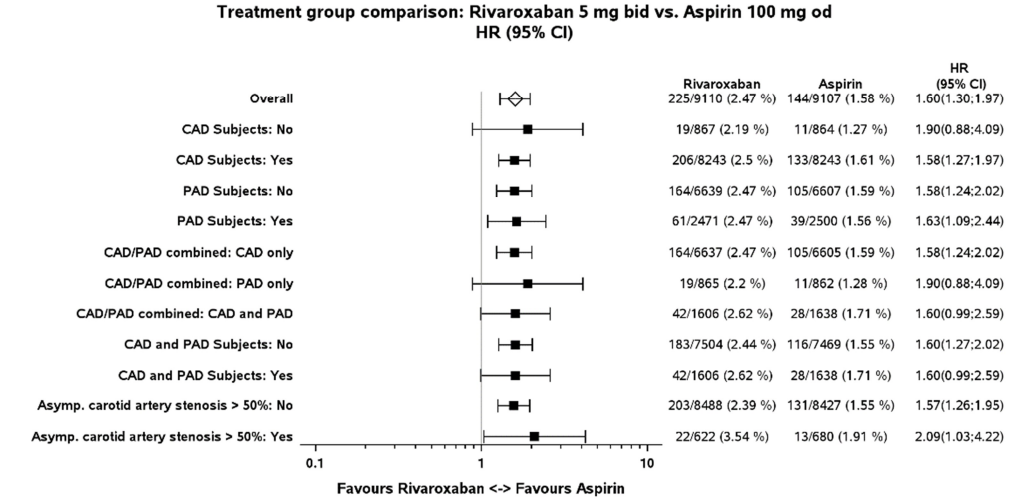
B 群と C 群の比較

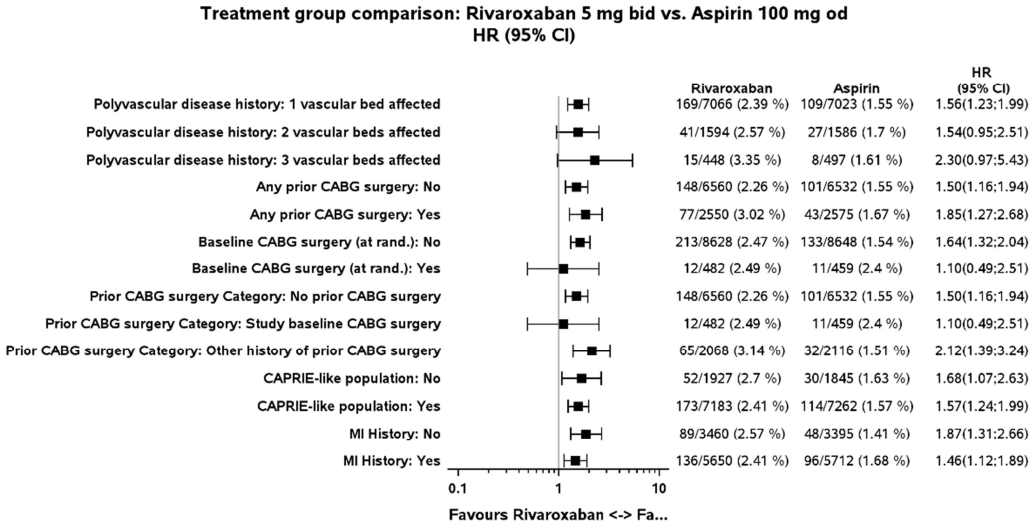
全被験者における、各部分集団で治験薬投与下で発現した修正 ISTH の「重大な出血」について、B 群と C 群の Forest プロットを図 2.7.6.4-22 に示す。

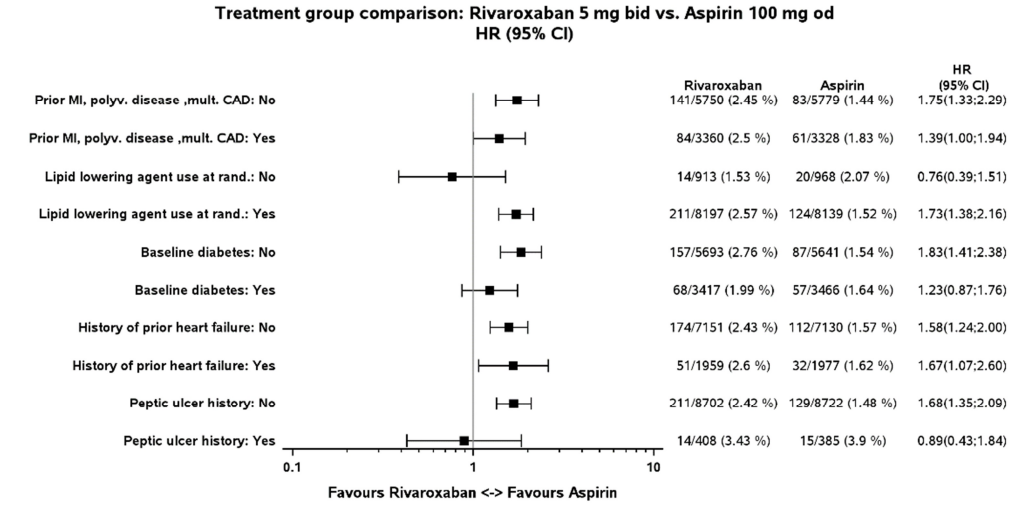
全被験者では、ほとんどの部分集団で B 群に対する C 群のハザード比は 1 を超えており、95% CI の下限値も 1 を超えていた。ハザード比が 1 未満であった部分集団は、脂質低下薬の使用あり、及び消化性潰瘍の既往ありの被験者であった。体重が 60 kg以下の被験者（発現割合：B 群 3.2%、C 群 1.08%、ハザード比：3.06、95%CI：1.43～6.53）では、60kg 超の被験者（発現割合：B 群 2.4%、C 群 1.63%、ハザード比：1.51、95%CI：1.21～1.88）と比較して修正 ISTH の「重大な出血」の発現リスクが高い傾向がみられた。

治験薬投与下で発現した修正 ISTH の「重大な出血」の発現について、抗血栓薬と各部分集団の交互作用を検討した結果、脂質低下薬の使用ありの被験者を除くいずれの部分集団でも、抗血栓薬との交互作用は示唆されなかった（PH-39342/Table 14.3.1/184）。

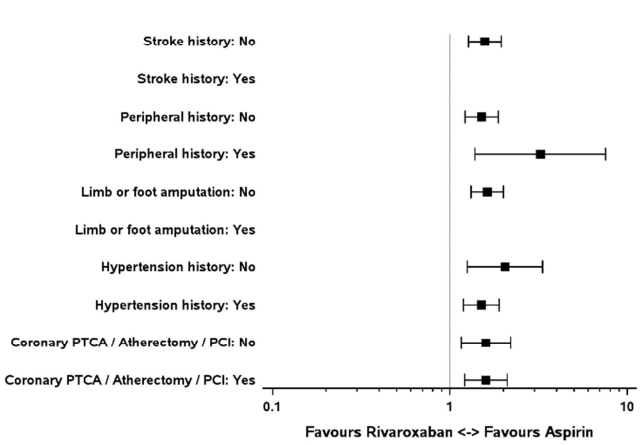
図 2.7.6.4-22 各部分集団における治験薬投与下で発現した修正 ISTH の「重大な出血」_Forest プロット：B 群と C 群の比較（全被験者、SAF）





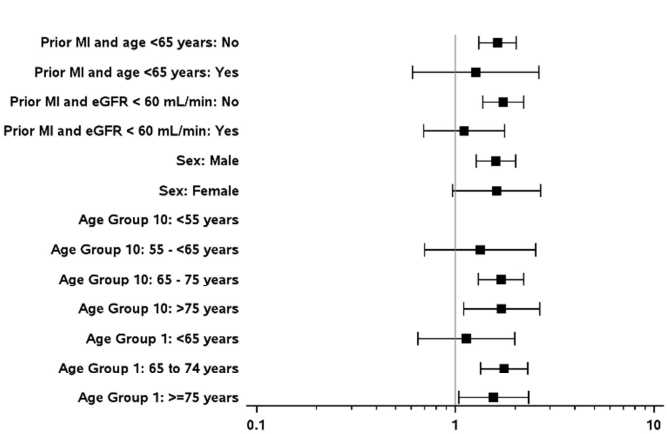


Treatment group comparison: Rivaroxaban 5 mg bid vs. Aspirin 100 mg od
HR (95% CI)



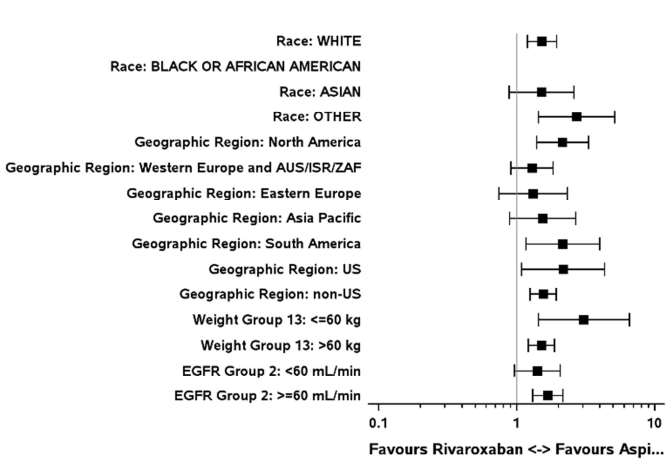
	Rivaroxaban	Aspirin	HR (95% CI)
Stroke history: No	217/8765 (2.48 %)	141/8772 (1.61 %)	1.57(1.27;1.94)
Stroke history: Yes	8/345 (2.32 %)	3/335 (0.9 %)	N.C.
Peripheral history: No	202/8408 (2.4 %)	137/8434 (1.62 %)	1.51(1.22;1.88)
Peripheral history: Yes	23/702 (3.28 %)	7/673 (1.04 %)	3.23(1.39;7.54)
Limb or foot amputation: No	225/9003 (2.5 %)	142/8995 (1.58 %)	1.62(1.31;2.00)
Limb or foot amputation: Yes	0/107 (0 %)	2/112 (1.79 %)	N.C.
Hypertension history: No	49/2267 (2.16 %)	24/2247 (1.07 %)	2.05(1.26;3.33)
Hypertension history: Yes	176/6843 (2.57 %)	120/6860 (1.75 %)	1.50(1.19;1.90)
Coronary PTCA / Atherectomy / PCI: No	96/4126 (2.33 %)	62/4209 (1.47 %)	1.60(1.16;2.20)
Coronary PTCA / Atherectomy / PCI: Yes	129/4984 (2.59 %)	82/4898 (1.67 %)	1.60(1.21;2.11)

Treatment group comparison: Rivaroxaban 5 mg bid vs. Aspirin 100 mg od
HR (95% CI)

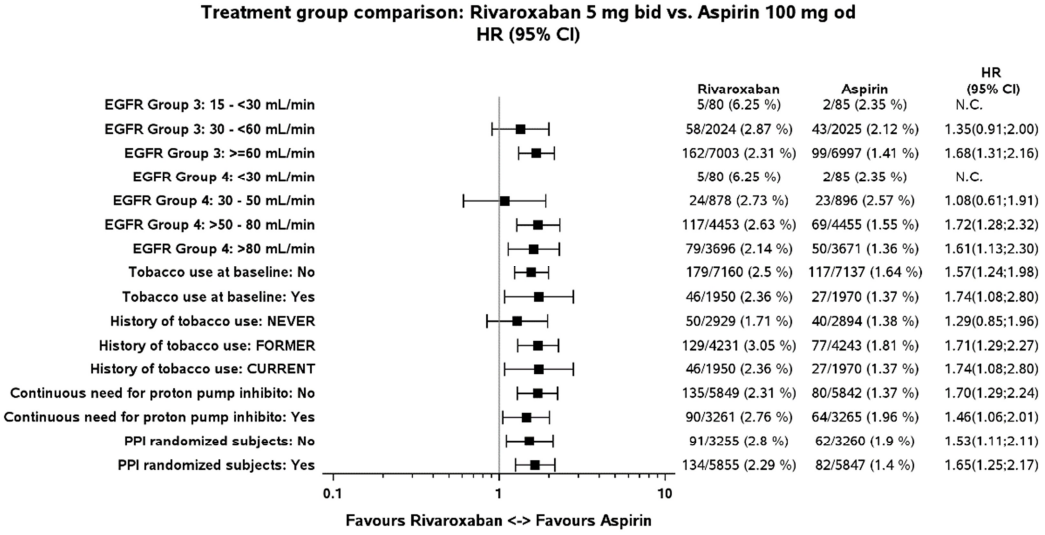


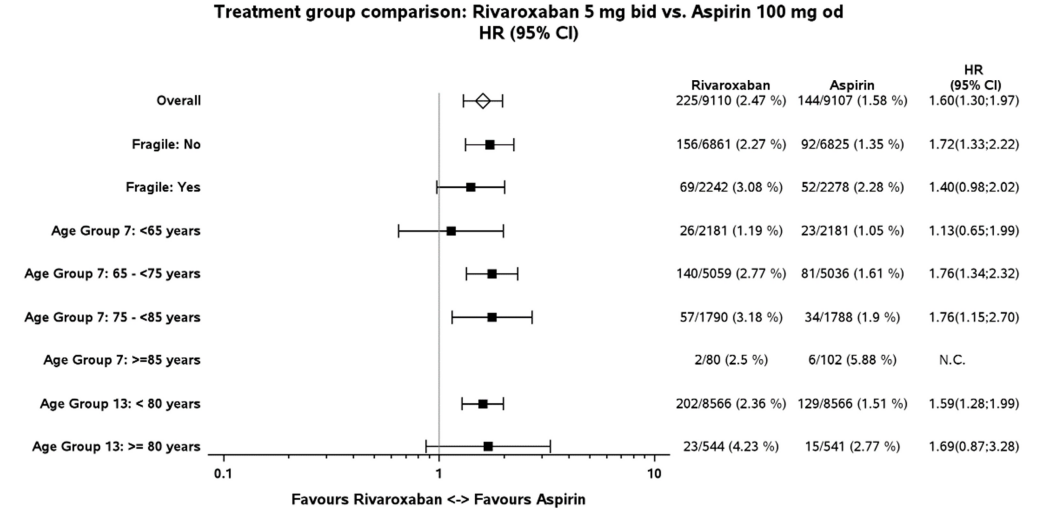
	Rivaroxaban	Aspirin	HR (95% CI)
Prior MI and age <65 years: No	209/7746 (2.7 %)	131/7724 (1.7 %)	1.63(1.31;2.03)
Prior MI and age <65 years: Yes	16/1364 (1.17 %)	13/1383 (0.94 %)	1.27(0.61;2.64)
Prior MI and eGFR < 60 mL/min: No	188/7816 (2.41 %)	111/7829 (1.42 %)	1.74(1.38;2.20)
Prior MI and eGFR < 60 mL/min: Yes	37/1294 (2.86 %)	33/1278 (2.58 %)	1.11(0.69;1.77)
Sex: Male	187/7139 (2.62 %)	120/7125 (1.68 %)	1.60(1.27;2.01)
Sex: Female	38/1971 (1.93 %)	24/1982 (1.21 %)	1.61(0.97;2.68)
Age Group 10: <55 years	4/517 (0.77 %)	7/570 (1.23 %)	N.C.
Age Group 10: 55 - <65 years	22/1664 (1.32 %)	16/1611 (0.99 %)	1.33(0.70;2.54)
Age Group 10: 65 - 75 years	147/5405 (2.72 %)	88/5365 (1.64 %)	1.70(1.30;2.21)
Age Group 10: >75 years	52/1524 (3.41 %)	33/1561 (2.11 %)	1.71(1.10;2.66)
Age Group 1: <65 years	26/2181 (1.19 %)	23/2181 (1.05 %)	1.13(0.65;1.99)
Age Group 1: 65 to 74 years	140/5059 (2.77 %)	81/5036 (1.61 %)	1.76(1.34;2.32)
Age Group 1: >=75 years	59/1870 (3.16 %)	40/1890 (2.12 %)	1.56(1.04;2.33)

Treatment group comparison: Rivaroxaban 5 mg bid vs. Aspirin 100 mg od
HR (95% CI)



	Rivaroxaban	Aspirin	HR (95% CI)
Race: WHITE	157/5669 (2.77 %)	106/5667 (1.87 %)	1.52(1.19;1.95)
Race: BLACK OR AFRICAN AMERICAN	1/94 (1.06 %)	3/92 (3.26 %)	N.C.
Race: ASIAN	33/1417 (2.33 %)	22/1395 (1.58 %)	1.51(0.88;2.59)
Race: OTHER	34/1930 (1.76 %)	13/1953 (0.67 %)	2.71(1.43;5.14)
Geographic Region: North America	63/1303 (4.83 %)	31/1303 (2.38 %)	2.15(1.40;3.31)
Geographic Region: Western Europe and AUS/ISR/ZAF	71/2843 (2.5 %)	56/2850 (1.96 %)	1.29(0.91;1.83)
Geographic Region: Eastern Europe	27/1611 (1.68 %)	21/1601 (1.31 %)	1.31(0.74;2.32)
Geographic Region: Asia Pacific	32/1317 (2.43 %)	21/1302 (1.61 %)	1.54(0.89;2.67)
Geographic Region: South America	32/2036 (1.57 %)	15/2051 (0.73 %)	2.15(1.17;3.98)
Geographic Region: US	24/485 (4.95 %)	12/492 (2.44 %)	2.17(1.08;4.34)
Geographic Region: non-US	201/8625 (2.33 %)	132/8615 (1.53 %)	1.55(1.25;1.94)
Weight Group 13: <=60 kg	26/813 (3.2 %)	9/835 (1.08 %)	3.06(1.43;6.53)
Weight Group 13: >60 kg	199/8293 (2.4 %)	135/8268 (1.63 %)	1.51(1.21;1.88)
EGFR Group 2: <60 mL/min	63/2104 (2.99 %)	45/2110 (2.13 %)	1.41(0.96;2.07)
EGFR Group 2: >=60 mL/min	162/7003 (2.31 %)	99/6997 (1.41 %)	1.68(1.31;2.16)





bid = twice daily, CI = confidence interval, HR = Hazard ratio, ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis, od = once daily
Figure includes events that are classified as major bleeding events during the adjudication process.
The first event experienced per subject is considered.
HR (95% CI): Hazard ratios (95% confidence interval) are based on the stratified Cox proportional hazards model estimated within each level of the subgroup variable.
NC = Not calculated, i.e. in case of < 5 events in either treatment group, no HR was calculated.
Treatment emergent outcomes data scope includes all events occurring after the date and time of randomization and up until 2 days following permanent discontinuation of antithrombotic study treatment
Source: PH-39342/Figure 14.3.1/64, 16.1.9.4.3/2

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Figure 14.3.1/64 を参照のこと。

2.7.6.4.2.3.11.2 CABG 後に割付けされた被験者

CABG 後に割付けされた被験者における、無作為割付けからリバーロキサバン/ASA 比較評価のデータカットオフ日までに認められた修正 ISTH 分類の「重大な出血」の結果を表 2.7.6.4-34 に示す。

CABG 後に割付けされた被験者では、修正 ISTH 分類の「重大な出血」の発現割合は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 2.8%（14/502 例）、3.9%（19/483 例）及び 2.8%（13/463 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 1.66、2.35 及び 1.65 であった。A 群の C 群に対するハザード比は 1.00〔95%CI：0.47～2.13、p＝0.99744（log-rank 検定）〕、B 群の C 群に対するハザード比は 1.46（0.72～2.96、p＝0.29180）であった（表 2.7.6.4-35）。

表 2.7.6.4-34 修正 ISTH 分類の「重大な出血」（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認められたイベント）（CABG 後に割付けされた被験者、ITT）

	Riva 2.5 mg bid/ Aspirin 100 mg od		Riva 5 mg bid		Aspirin 100 mg od	
	N = 502 (100%)	**n/100 p-yrs (95% CI)**	**N = 483 (100%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**	**N = 463 (100%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Modified ISTH major bleeding	14 (2.8%)	1.66 (0.91;2.78)	19 (3.9%)	2.35 (1.42;3.67)	13 (2.8%)	1.65 (0.88;2.82)
Fatal	1 (0.2%)	0.12 (0.00;0.65)	1 (0.2%)	0.12 (0.00;0.68)	0	0
Critical organ bleeding (non-fatal) *	3 (0.6%)	0.35 (0.07;1.02)	3 (0.6%)	0.37 (0.08;1.07)	2 (0.4%)	0.25 (0.03;0.90)
Hospitalization (a) (non-fatal, non-critical organ not leading to re-operation)	10 (2.0%)	1.18 (0.56;2.17)	15 (3.1%)	1.85 (1.04;3.06)	11 (2.4%)	1.39 (0.69;2.49)
Hospitalization where admission date < discharge date	7 (1.4%)	0.82 (0.33;1.69)	12 (2.5%)	1.48 (0.76;2.59)	9 (1.9%)	1.13 (0.52;2.15)
Hospitalization where admission date = discharge date	3 (0.6%)	0.35 (0.07;1.02)	3 (0.6%)	0.37 (0.08;1.07)	2 (0.4%)	0.25 (0.03;0.90)
Site of major bleeding						
Gastrointestinal	5 (1.0%)	0.58 (0.19;1.36)	9 (1.9%)	1.11 (0.51;2.10)	6 (1.3%)	0.75 (0.28;1.64)
Gastrointestinal (excl. oral cavity and esophagus)	5 (1.0%)	0.58 (0.19;1.36)	9 (1.9%)	1.11 (0.51;2.10)	6 (1.3%)	0.75 (0.28;1.64)
Intracranial	2 (0.4%)	0.23 (0.03;0.84)	1 (0.2%)	0.12 (0.00;0.68)	0	0
Minor bleeding	39 (7.8%)	4.79 (3.41;6.55)	28 (5.8%)	3.59 (2.39;5.19)	27 (5.8%)	3.52 (2.32;5.13)

bid = twice daily, CI = confidence interval, ITT = intention-to-treat, od = once daily, p-yrs = patient-years, Riva = rivaroxaban.

Table displays unrefuted outcomes = outcome events meeting the definition in the event adjudication plan.

For each outcome, only the first event after randomization is considered. All subsequent events of the same type are not shown.

* Refers to symptomatic critical organ bleeding (non-fatal)

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.

(a) Refers to hospitalization or presentation to an acute care facility with discharge the same day

Global riva/aspirin outcomes cut-off date = 06 FEB 2017.

Source: PH-39342/Table 14.2.8/1

表 2.7.6.4-35 修正 ISTH 分類の「重大な出血」に対するリバーロキサバンの治療効果（CABG 後に割付けされた被験者、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
Modified ISTH major bleeding	1.00 (0.47;2.13)	0.99744	1.46 (0.72;2.96)	0.29180
Fatal	Not calculated		Not calculated	
Critical organ bleeding (non-fatal) *	Not calculated		Not calculated	
Requiring re-operation (non-fatal and non- critical organ)	Not calculated		Not calculated	
Hospitalization (a)(non-fatal, non-critical organ not leading to re-operation)	0.85 (0.36;1.99)	0.70288	1.38 (0.63;3.00)	0.41908
Hospitalization where admission date < discharge date	0.73 (0.27;1.96)	0.52699	1.34 (0.56;3.19)	0.50413
Hospitalization where admission date = discharge date	Not calculated		Not calculated	
Site of major bleeding				
Gastrointestinal	0.79 (0.24;2.58)	0.69156	1.53 (0.54;4.30)	0.41723
Gastrointestinal (excl. oral cavity and esophagus)	0.79 (0.24;2.58)	0.69156	1.53 (0.54;4.30)	0.41723
Intracranial	Not calculated		Not calculated	
Minor bleeding	1.36 (0.83;2.23)	0.21276	1.00 (0.59;1.70)	0.99131

bid = twice daily, CABG = coronary artery bypass graft, CI = confidence interval, HR = hazard ratio, ITT = intention-to-treat, od = once daily, Riva = rivaroxaban.
Table displays events that are classified as major or minor bleeding events during the adjudication process.
For each outcome, the first event after randomization is considered. Subsequent events of the same type are not shown.
* Refers to symptomatic critical organ bleeding (non-fatal)
HR (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.
Not calculated = in case of < 5 events, no HR was calculated.
(a) Refers to hospitalization or presentation to an acute care facility with discharge the same day.
Global riva/aspirin outcomes cut-off date = 06 FEB 2017.
Source: PH-39342/Table 14.2.8/2

なお、日本人では、CABG 後に割付けされた被験者はいなかった。

2.7.6.4.2.3.12 治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」の分析

全被験者における、治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」について、分析結果を表 2.7.6.4-36 に示す。

報告された治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」のうち、ヘモグロビン値が最大で 2g/dL 以上の低下を示した出血については、詳細が不明なものが最も多く A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 59.2%（170/287 件）、65.0%（154/237 件）及び 74.5%（117/157 件）であった。出血の重症度は軽度又は中等度が多く、高度の出血はそれぞれ 23.7%（68 件）、25.3%（60 件）及び 18.5%（29 件）であった。出血の発現は突発的なものが多く、それぞれ 63.1%（181 件）、61.6%（146 件）及び 59.9%（94 件）であった。出血に対する処置は「他の治療」（約半数）及び「治療せず」（約 20%）が多かった。出血時に併発していた主たる疾患は、報告された中では「その他」及び「癌」が多かった。出血により治験薬（抗血栓薬）の投与を中止した被験者の割合は、それぞれ 76.0%（218 件）、70.9%（168 件）及び 64.3%（101 件）であった。

表 2.7.6.4-36 治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」の分析（全試験者、SAF）

	Rivar 2.5 mg bid, Aspirin 100mg od	Riva 5 mg bid	Aspirin 100 mg od
Total number of major bleedings	287 (100.0%)	237 (100.0%)	157 (100.0%)
Peak hemoglobin drop >= 2 g/dL			
missing	34 (11.8%)	29 (12.2%)	17 (10.8%)
Over <= 24 hours	27 (9.4%)	21 (8.9%)	6 (3.8%)
Over >24 hours	56 (19.5%)	33 (13.9%)	17 (10.8%)
Unknown	170 (59.2%)	154 (65.0%)	117 (74.5%)
Intensity of bleeding			
missing	2 (0.7%)	0	0
MILD	101 (35.2%)	79 (33.3%)	67 (42.7%)
MODERATE	116 (40.4%)	98 (41.4%)	61 (38.9%)
SEVERE	68 (23.7%)	60 (25.3%)	29 (18.5%)
Further characteristics of major bleeding			
Missing	47 (16.4%)	33 (13.9%)	23 (14.6%)
Inotropic support	7 (2.4%)	6 (2.5%)	10 (6.4%)
Procedure caused	29 (10.1%)	26 (11.0%)	18 (11.5%)
Spontanously caused	181 (63.1%)	146 (61.6%)	94 (59.9%)
Transfused within 48 hours	73 (25.4%)	56 (23.6%)	29 (18.5%)
Trauma caused	28 (9.8%)	33 (13.9%)	23 (14.6%)
Corrective therapy for bleeding			
Missing	53 (18.5%)	41 (17.3%)	29 (18.5%)
Antidote (if approved for rivaroxaban)	0	0	1 (0.6%)
Antifibrinolytics	7 (2.4%)	4 (1.7%)	2 (1.3%)
Bleeding into surgical site associated with re-operation	13 (4.5%)	15 (6.3%)	10 (6.4%)
Cryoprecipitate	1 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (1.3%)
Fresh frozen plasma	17 (5.9%)	21 (8.9%)	8 (5.1%)
None	62 (21.6%)	53 (22.4%)	35 (22.3%)
Other coagulation factor concentrates	2 (0.7%)	0	0
Other therapy	155 (54.0%)	118 (49.8%)	81 (51.6%)
Platelet	5 (1.7%)	2 (0.8%)	7 (4.5%)
Prothrombin complex concentrates	8 (2.8%)	4 (1.7%)	1 (0.6%)
Recombinant factor viia	0	0	1 (0.6%)
Major co-morbidities at the time of bleeding			
Missing	211 (73.5%)	178 (75.1%)	111 (70.7%)
Cancer	25 (8.7%)	10 (4.2%)	12 (7.6%)
Heart failure	4 (1.4%)	2 (0.8%)	4 (2.5%)
Hepatic disease	1 (0.3%)	7 (3.0%)	2 (1.3%)
Other	28 (9.8%)	24 (10.1%)	23 (14.6%)
Renal disease	15 (5.2%)	19 (8.0%)	7 (4.5%)
Respiratory disease	11 (3.8%)	5 (2.1%)	8 (5.1%)
Any antithrombotic study drug stopped for bleed	218 (76.0%)	168 (70.9%)	101 (64.3%)

bid = twice daily, od = once daily, Riva = rivaroxaban, SAF = safety analysis set
Table includes events that are classified as major bleeding events during the adjudication process.
Intensity is reported by the investigator and not adjudicated.
Number of events classified as major bleeding during adjudication. Table may include multiple events per subject.
Treatment emergent outcomes data scope includes all events occurring after the date and time of randomization and up until 2 days following permanent discontinuation of antithrombotic study treatment
Source: PH-39342/Table 14.3.1/105

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.3.1/105 を参照のこと。