2.7.6.4.2.3.13 出血事象に関するその他の解析

2.7.6.4.2.3.13.1 出血による治験薬（抗血栓薬）の投与中止

全被験者における、出血（「重大な出血」及び「重大な出血」以外の出血）により治験薬（抗血栓薬）の投与を中止した被験者の割合を表 2.7.6.4-37 に示す。

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、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 2.7%（247/9,134 例）、2.0%（186/9,110 例）及び 1.2%（105/9,107 例）であった。出血部位は消化管〔1.0%（95 例）、0.8%（74 例）及び 0.4%（40 例）〕が最も多く、次いで鼻出血〔0.4%（38 例）、0.2%（17 例）及び 0.2%（18 例）〕、尿路〔0.3%（31 例）、0.3%（30 例）及び 0.1%未満（9 例）〕であった。

表 2.7.6.4-37 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（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 bleeding leading to permanent discontinuation	247 (2.7%)	186 (2.0%)	105 (1.2%)
Gastrointestinal	95 (1.0%)	74 (0.8%)	40 (0.4%)
Oral cavity and esophagus	5 (<0.1%)	8 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Gastrointestinal (excluding oral cavity and esophagus)	90 (1.0%)	67 (0.7%)	39 (0.4%)
Gastric and duodenal	33 (0.4%)	23 (0.3%)	16 (0.2%)
Small intestine	1 (<0.1%)	0	0
Large intestine/colon	4 (<0.1%)	8 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Rectal	29 (0.3%)	20 (0.2%)	9 (<0.1%)
Unknown site	23 (0.3%)	17 (0.2%)	11 (0.1%)
Intracranial	11 (0.1%)	14 (0.2%)	9 (<0.1%)
Sub/epi/extradural	3 (<0.1%)	4 (<0.1%)	4 (<0.1%)
Hemorrhagic stroke *	8 (<0.1%)	10 (0.1%)	5 (<0.1%)
Intracerebral/intraparenchymal	5 (<0.1%)	5 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Subarachnoid	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Intraventricular	3 (<0.1%)	4 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Transformation of ischemic stroke	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Skin or injection site	36 (0.4%)	12 (0.1%)	13 (0.1%)
Intraarticular	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0
Intramuscular	2 (<0.1%)	0	0
With compartment syndrome	1 (<0.1%)	0	0
Without compartment syndrome	1 (<0.1%)	0	0
Intraspinal	2 (<0.1%)	0	0
Intraocular	3 (<0.1%)	4 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Retinal	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Eye, conjunctival/peri-orbital	1 (<0.1%)	4 (<0.1%)	4 (<0.1%)
Epistaxis	38 (0.4%)	17 (0.2%)	18 (0.2%)
Respiratory tract	5 (<0.1%)	4 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Urinary tract	31 (0.3%)	30 (0.3%)	9 (<0.1%)
Kidney	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0
Urinary tract, other	29 (0.3%)	29 (0.3%)	9 (<0.1%)
Genital	7 (<0.1%)	4 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Pericardial	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Intraabdominal	0	1 (<0.1%)	0
Intraabdominal, other	0	1 (<0.1%)	0
Unknown site	6 (<0.1%)	6 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Other	7 (<0.1%)	10 (0.1%)	0

bid = twice daily, od = once daily, Riva = rivaroxaban, SAF = safety analysis set
Permanent discontinuation of antithrombotic medication due to bleeding refers to the last report of premature permanent discontinuation of rivaroxaban and/or aspirin before global rivaroxaban/aspirin outcomes cut-off date (06 FEB 2017).

If the premature permanent discontinuation of antithrombotic medication were due to several bleedings at different sites, all are displayed.
Includes both major and minor bleeding events. Therefore a distinction between as reported by investigator and adjudication process classification is not needed.
Permanent discontinuations of study pantoprazole due to AEs are not shown but deferred to a later analysis.
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
Symptomatic bleeding at sites such as retinal and intramuscular without compartment syndrome was 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 14.3.1/216

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.3.1/232 を参照のこと。

2.7.6.4.2.3.13.2 治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」が複数回認められた被験者

全被験者において、治験薬投与下で発現した修正 ISTH 分類の「重大な出血」が 2 回認められた被験者は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 17 例、8 例及び 9 例、3 回以上認められた被験者はそれぞれ 2 例、1 例及び 1 例であった（PH-39342/Table 14.3.1/214）。

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.3.1/230 を参照のこと。

2.7.6.4.2.3.13.3 治験薬投与下で発現した重大ではない出血の部位別の解析

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ではない出血（修正 ISTH 分類の「重大な出血」以外の出血）の発現割合を表 2.7.6.4-38 に、その発現に対するリバーロキサバンの影響を表 2.7.6.4-39 に示す。

治験薬投与下で発現した重大ではない出血の発現割合は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 9.0%（821/9,134 例）、7.9%（722/9,110 例）及び 5.3%（485/9,107 例）であった。出血部位別では消化管〔2.7%（243 例）、2.7%（246 例）及び 1.4%（131 例）〕、皮膚又は投与部位〔2.7%（251 例）、1.6%（150 例）及び 1.8%（161 例）〕及び鼻（鼻出血）〔2.2%（205 例）、2.0%（182 例）及び 1.2%（109 例）〕が多かった。A 群の C 群に対するハザード比は 1.73〔95%CI：1.55～1.94、p＜0.00001（log-rank 検定）〕、B 群の C 群に対するハザード比は 1.53〔1.36～1.72、p＜0.00001〕であった。

表 2.7.6.4-38 部位別の治験薬投与下で発現した重大ではない出血の発現割合（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%)
Minor bleeding	821 (9.0%)	722 (7.9%)	485 (5.3%)
Gastrointestinal	243 (2.7%)	246 (2.7%)	131 (1.4%)
Oral cavity and esophagus	50 (0.5%)	55 (0.6%)	28 (0.3%)
Gastrointestinal (excluding oral cavity and esophagus)	197 (2.2%)	195 (2.1%)	103 (1.1%)
Gastric and duodenal	28 (0.3%)	28 (0.3%)	21 (0.2%)
Small intestine	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0
Large intestine/colon	23 (0.3%)	20 (0.2%)	8 (<0.1%)
Rectal	100 (1.1%)	99 (1.1%)	48 (0.5%)
Unknown	50 (0.5%)	54 (0.6%)	30 (0.3%)
Intracranial	2 (<0.1%)	0	4 (<0.1%)

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%)
Sub/epi/extradural	1 (<0.1%)	0	0
Hemorrhagic stroke *	2 (<0.1%)	0	4 (<0.1%)
Intracerebral/intraparenchymal	2 (<0.1%)	0	3 (<0.1%)
Subarachnoid	1 (<0.1%)	0	0
Intraventricular	0	0	1 (<0.1%)
Skin or injection site	251 (2.7%)	150 (1.6%)	161 (1.8%)
Intraarticular	3 (<0.1%)	0	0
Intramuscular	2 (<0.1%)	6 (<0.1%)	1 (<0.1%)
With compartment syndrome	0	1 (<0.1%)	0
Without compartment syndrome	2 (<0.1%)	5 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Intraocular	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Retinal	5 (<0.1%)	4 (<0.1%)	5 (<0.1%)
Eye, conjunctival/peri-orbital	37 (0.4%)	46 (0.5%)	22 (0.2%)
Epistaxis	205 (2.2%)	182 (2.0%)	109 (1.2%)
Respiratory tract	21 (0.2%)	21 (0.2%)	12 (0.1%)
Urinary tract	144 (1.6%)	115 (1.3%)	75 (0.8%)
Kidney	6 (<0.1%)	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Urinary tract, other	140 (1.5%)	112 (1.2%)	74 (0.8%)
Genital	23 (0.3%)	21 (0.2%)	10 (0.1%)
Unknown site	13 (0.1%)	11 (0.1%)	8 (<0.1%)
Other	5 (<0.1%)	1 (<0.1%)	4 (<0.1%)

bid = twice daily, od = once daily, Riva = rivaroxaban, SAF = safety analysis set
Table includes events that are classified as minor 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.
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 based on investigator-reported site of intracranial bleeding events (subarachnoid, intraparenchymal hemorrhage, intraventricular) could be 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 14.3.1/202

表 2.7.6.4-39 治験薬投与下で発現した重大ではない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）

Any bleeding		**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od	(N=9134; 100%)	1043 (11.4%)	6.64 (6.24;7.05)
Riva 5 mg bid	(N=9110; 100%)	910 (10.0%)	5.81 (5.43;6.20)
Aspirin 100 mg od	(N=9107; 100%)	613 (6.7%)	3.78 (3.48;4.09)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)		1.75 (1.58;1.93)	
Log-rank p-value		<0.00001*	
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)		1.53 (1.39;1.70)	
Log-rank p-value		<0.00001*	
Minor bleeding events		**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od	(N=9134)	821 (9.0%)	5.17 (4.82;5.54)
Riva 5 mg bid	(N=9110)	722 (7.9%)	4.57 (4.24;4.91)
Aspirin 100 mg od	(N=9107)	485 (5.3%)	2.97 (2.71;3.25)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)		1.73 (1.55;1.94)	
Log-rank p-value		<0.00001*	
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)		1.53 (1.36;1.72)	
Log-rank p-value		<0.00001*	

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 minor bleeding events during the adjudication process.
For each outcome, only the first 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 14.3.1/200, 14.3.1/204

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.3.1/216、14.3.1/218 及び 14.3.1/220 を参照のこと。

2.7.6.4.2.3.13.4 医師判定による重大又は重大ではない出血

全被験者における、医師判定による治験薬投与下で発現した重大又は重大ではない出血の発現割合を表 2.7.6.4-40 に示す。

医師判定による治験薬投与下で発現した「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％（262/9,134 例）、2.5％（224/9,110 例）及び 1.7％（151/9,107 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 1.58、1.36 及び 0.90 であった。A 群の C 群に対するハザード比は 1.75〔95%CI：1.43～2.14、p＜0.00001（log-rank 検定）〕、B 群の C 群に対するハザード比は 1.51（1.23～1.86、p＝0.00007）であった。医師判定による治験薬投与下で発現した重大ではない出血の発現割合は、それぞれ 9.0％（825 例）、7.9％（721 例）及び 5.3％（483 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 5.20、4.56 及び 2.96 であった。A 群の C 群に対するハザード比は 1.75（1.56～1.95、p＜0.00001）、B 群の C 群に対するハザード比は 1.54（1.37～1.72、p＜0.00001）であった。医師判定による治験薬投与下で発現した重大又は重大ではない出血の発現割合は、いずれも委員会判定による結果と同様であった。

表 2.7.6.4-40 医師判定による治験薬投与下で発現した重大又は重大ではない出血の発現割合（全被験者、SAF）

Any bleeding		**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od	(N=9134; 100%)	1046 (11.5%)	6.66 (6.26;7.07)
Riva 5 mg bid	(N=9110; 100%)	912 (10.0%)	5.82 (5.45;6.21)
Aspirin 100 mg od	(N=9107; 100%)	616 (6.8%)	3.79 (3.50;4.11)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)		1.74 (1.58;1.93)	
Log-rank p-value		<0.00001*	
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)		1.53 (1.38;1.70)	
Log-rank p-value		<0.00001*	
Modified ISTH major bleeding events		**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od	(N=9134)	262 (2.9%)	1.58 (1.39;1.78)
Riva 5 mg bid	(N=9110)	224 (2.5%)	1.36 (1.19;1.55)
Aspirin 100 mg od	(N=9107)	151 (1.7%)	0.90 (0.76;1.06)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)		1.75 (1.43;2.14)	
Log-rank p-value		<0.00001*	
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)		1.51 (1.23;1.86)	
Log-rank p-value		0.00007	

Minor bleeding events		**n (%)**	**n/100 p-yrs (95% CI)**
Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od	(N=9134)	825 (9.0%)	5.20 (4.85;5.57)
Riva 5 mg bid	(N=9110)	721 (7.9%)	4.56 (4.23;4.91)
Aspirin 100 mg od	(N=9107)	483 (5.3%)	2.96 (2.70;3.24)
Comparison: Riva 2.5 mg bid/aspirin 100 mg od versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)		1.75 (1.56;1.95)	
Log-rank p-value		<0.00001*	
Comparison: Riva 5 mg bid versus aspirin 100 mg od			
Hazard ratio (95% CI)		1.54 (1.37;1.72)	
Log-rank p-value		<0.00001*	

bid = twice daily, CI = confidence interval, ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis, 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.
For each outcome, 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.
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 14.3.1/206, 14.3.1/210

重大又は重大ではない出血の医師判定と委員会判定のクロス集計を表 2.7.6.4-41 に示す。

医師判定と委員会判定との結果が異なった場合、医師は再判定を行った。医師が「重大な出血」と判定したイベントは、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 286 件、237 件及び 164 件で、このうち重大ではない出血と再判定されたイベントは、それぞれ 10 件、14 件及び 12 件であった。医師が重大ではない出血と判定したイベントは、それぞれ 1,235 件、977 件及び 637 件で、このうち「重大な出血」と再判定されたイベントは、それぞれ 14 件、15 件及び 7 件であった。

表 2.7.6.4-41 重大又は重大ではない出血の医師判定と委員会判定のクロス集計（全被験者、SAF）

	Riva2.5 mg bid, Aspirin 100mg od	Riva 5 mg bid	Aspirin 100 mg od
Number of bleeding events reported by investigator as	**1521**	**1214**	**801**
Minor	1235	977	637
Classified as minor	1220	961	629
Re-classified as major	14	15	7
Missing hierarchical category	0	0	0
Fatal	0	0	0
Critical organ bleeding (non-fatal)	8	12	4
Bleeding into surgical site requiring re-operation (non-fatal, non-critical organ)	0	0	0
Bleeding leading to hospitalization (a) (non-fatal, non-critical organ, not leading to re-operation)	6	3	3
Bleeding leading to hospitalization where admission date < discharge date	3	0	2
Bleeding leading to hospitalization where admission date = discharge date	3	3	1
Has been refuted and defined as other category	1	1	1
Major	286	237	164
Re-classified as minor	10	14	12
Classified as major	273	222	150
Missing hierarchical category	0	0	0

	Riva2.5 mg bid, Aspirin 100mg od	Riva 5 mg bid	Aspirin 100 mg od
Fatal	12	13	8
Critical organ bleeding (non-fatal) *	58	51	42
Bleeding into surgical site requiring re-operation (non-fatal, non-critical organ)	9	15	6
Bleeding leading to hospitalization (non-fatal, non-critical organ, not leading to re-operation)	194	143	94
Bleeding leading to hospitalization where admission date < discharge date	162	116	74
Bleeding leading to hospitalization where admission date = discharge date	32	27	20
Has been refuted and defined as other category	3	1	2

bid = twice daily, od = once daily, Riva = rivaroxaban, SAF = safety analysis set
All reported events within the data scope are presented. Table may include multiple events per subject.
(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.
* Refers to symptomatic critical organ bleeding (non-fatal)
Source: PH-39342/Table 14.3.1/212

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.3.1/222、14.3.1/226 及び 14.3.1/228 を参照のこと。

2.7.6.4.2.3.13.5 導入期に発現した医師判定による修正 ISTH 分類の「重大な出血」

全被験者における、導入期に発現した医師判定による修正 ISTH 分類の「重大な出血」の発現割合を表 2.7.6.4-42 に示す。

導入期では、すべての被験者に ASA 100mg 1 日 1 回及びリバーロキサバンのプラセボ 1 日 2 回が投与され、導入期に発現した出血事象については委員会判定は行われなかった。導入期に発現した医師判定による修正 ISTH 分類の「重大な出血」は、6 例（0.1%未満）に認められた。分類別では、重要な部位又は臓器の症候性出血が 2 例、再手術を必要とする手術部位の出血が 1 例及び入院が必要な出血が 3 例であった。

表 2.7.6.4-42 導入期に発現した医師判定による修正 ISTH 分類の「重大な出血」の発現割合（全被験者、SAF）

Events	Not randomized to antithrombotic treatment N=2752 (100%)	Randomized to antithrombotic treatment N=25954 (100%)	Total N=28706 (100%)
Any modified ISTH major bleeding	3 (0.1%)	3 (<0.1%)	6 (<0.1%)
Critical organ bleeding (non-fatal) *	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
Intracranial	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Sub/epi/extradural	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Genital	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Bleeding into surgical site requiring re-operation (non-fatal and non-critical organ)	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Other	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Bleeding leading to any hospitalization (a) (non-fatal, non-critical organ, not leading to re-operation)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Gastrointestinal	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Gastrointestinal (excluding oral cavity and esophagus)	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Small intestine	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)

Events	Not randomized to antithrombotic treatment N=2752 (100%)	Randomized to antithrombotic treatment N=25954 (100%)	Total N=28706 (100%)
Skin or injection site	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Urinary tract	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Urinary tract, other	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Bleeding leading to hospitalization where admission date < discharge date **	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Gastrointestinal	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Gastrointestinal (excluding oral cavity and esophagus)	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Small intestine	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Skin or injection site	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Bleeding leading to hospitalization where admission date = discharge date	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Urinary tract	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Urinary tract, other	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)

Bleeding events during run-in were 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)
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.
Includes all events with onset at the date of or after dispense of aspirin 100 mg od run-in medication and up until the date of randomization (exclusive) for each subject.
(a) Refers to hospitalization or presentation to an acute care facility with discharge the same day.
** Admission date < discharge date means hospitalization with overnight stay.
Source: PH-39342/Table 14.3.1/221

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.3.1/237 を参照のこと。

2.7.6.4.2.3.13.6 消化管イベント

全被験者（ITT）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消化管イベントを表 2.7.6.4-43 に示す。

消化管イベントの発現割合は、A 群、B 群及び C 群（以下、同順）でそれぞれ 1.5%（138/9,152 例）、1.2%（110/9,117 例）及び 1.0%（90/9,126 例）であり、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 0.79、0.63 及び 0.52 であった。A 群の C 群に対するハザード比は 1.53〔95%CI：1.17～1.99、p＝0.00158（log-rank 検定）〕、B 群の C 群に対するハザード比は 1.22（0.93～1.62、p＝0.15285）であった（PH-39342/Table 14.3.1/222、14.3.1/224）。消化管イベントの発現リスクは、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 回投与でハザード比の点推定値の観点で数値的に高かった。

表 2.7.6.4-43 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消化管イベント（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=9117 (100%)	N=9126 (100%)
Gastrointestinal events	**138 (100.0%)**	**110 (100.0%)**	**90 (100.0%)**
Gastrointestinal bleeding events			
Overt bleeding of gastroduodenal origin confirmed by endoscopy or radiography	27 (19.6%)	16 (14.5%)	12 (13.3%)
Overt upper gastrointestinal bleeding of unknown origin	51 (37.0%)	42 (38.2%)	36 (40.0%)

	Riva 2.5 mg bid/ Aspirin 100 mg od	Riva 5 mg bid	Aspirin 100 mg od
	N=9152 (100%)	N=9117 (100%)	N=9126 (100%)
Bleeding of presumed occult upper gastrointestinal tract origin with documented decreased in Hb of 2 g/dL	17 (12.3%)	13 (11.8%)	8 (8.9%)
Gastrointestinal non-bleeding events			
Symptomatic gastroduodenal ulcer	7 (5.1%)	10 (9.1%)	8 (8.9%)
Gastrointestinal pain with underlying multiple gastroduodenal erosions	3 (2.2%)	4 (3.6%)	5 (5.6%)
Obstruction or perforation	33 (23.9%)	25 (22.7%)	21 (23.3%)

bid = twice daily, Hb = hemoglobin, ITT = intention-to-treat, od = once daily, PPI = proton pump inhibitor, Riva = rivaroxaban
Table displays unrefuted outcomes = outcome events meeting the definition in the event adjudication plan.
For composite outcomes and each component, the first event after randomization is considered. Subsequent events of the same type are not shown
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.
As part of the partial factorial design, subjects may have received continuous PPI, or may have been randomized to pantoprazole or placebo.
Source: PH-39342/Table 14.3.1/223

なお、日本人の結果は、15786_J_analysis/Table 14.3.1/238～14.3.1/240 を参照のこと。

2.7.6.4.3 結論

本試験結果より、以下の結論が得られた。

- 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、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リスクを低減することが示された〔ハザード比 0.76（95%CI：0.66～0.86）、p＝0.00004（log-rank 検定）〕。
  - 有効性主要評価項目の各構成要素においても、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回投与で ASA 100mg 1 日 1 回投与と比較して、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が認められた。
    - 心筋梗塞の発現リスク低減（ハザード比の点推定値 0.86）
    - 脳卒中の発現リスク低減（ハザード比の点推定値 0.58）
    - 心血管死の発現リスク低減（ハザード比の点推定値 0.78）
  - 全死亡の発現リスク低減（ハザード比の点推定値 0.82）
  - 急性肢虚血の発現リスク低減（ハザード比の点推定値 0.55）
  - 修正 ISTH 分類の「重大な出血」の 1.7 倍の有意な増加は、「入院が必要な出血」に起因するものであった。部位別では消化管出血が多かった。
  - 致死的出血、重要な部位又は臓器の症候性出血、又は頭蓋内出血の臨床的に明らかな増加は認められなかった。
- ASA 100mg 1 日 1 回投与と比較して、リバーロキサバン 5mg 1 日 2 回投与により、心筋梗塞、脳卒中又は心血管死の複合エンドポイントの有意な発現抑制は見られなかった。逆に、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。

- 本試験において、新たな副作用は認められなかった。

本試験結果及び良好なベネフィット・リスクプロファイルより、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回投与は、CAD 及び PAD 患者における心筋梗塞、脳卒中又は心血管死の発現リスクの低減に有効であることが示された。

2.7.6.5 【国際共同試験】冠動脈疾患を合併した非代償性心不全発現後の心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 16302（報告書番号 R-12742）

参照項目：5.3.5.4.8 R-12742、5.3.5.4.9 16302_J_analysis

2.7.6.5.1 試験計画の概要

試験の標題：

冠動脈疾患を合併した非代償性心不全発現後の心不全患者における全死亡、心筋梗塞及び脳卒中発症の抑制に関して、プラセボを対照としたリバーロキサバンの有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化、二重盲検、イベント主導型、多施設共同、第Ⅲ相試験

実施医療機関：963 施設（アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、ブルガリア、カナダ、中国、チェコ、デンマーク、エストニア、フランス、ドイツ、英国、ギリシャ、ハンガリー、イタリア、日本、韓国、ラトビア、リトアニア、マレーシア、メキシコ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、ロシア、スロバキア、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、トルコ、ウクライナ、米国）

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 8 月 29 日 最後の被験者の完了日： 2018 年 5 月 2 日	

目的：

有効性の主目的：

有意な冠動脈疾患（CAD）[1)]を合併する心不全を有し、標準治療を受けている患者を対象として、インデックスイベント後に認められる全死亡、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低減効果について、リバーロキサバンのプラセボに対する優越性を検証する。

有効性の副次目的：

有意な CAD を合併する心不全患者のインデックスイベント後に、以下の評価項目に関して、リバーロキサバンを標準治療に上乗せ投与した場合の効果をプラセボと比較検討する。

- 心血管死、又は心不全の増悪による再入院の複合エンドポイント
- 心血管死
- 心不全の増悪による再入院
- 心血管イベントによる再入院

有効性の探索目的については、R-12742/Section 5.5 を参照のこと。

安全性に関する目的：

有意な CAD を合併する心不全患者のインデックスイベント後に、以下の出血事象の発現に関して、リバーロキサバンを標準治療に上乗せ投与した場合の影響を、プラセボと比較検討する。

- 「致死的出血」[2)]又は「永続的な障害に陥る可能性のある重要な臓器における出血〔頭蓋内出血、髄腔内出血、眼内（硝子体又は網膜）出血、心嚢内出血、関節内出血、後腹膜出血、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血〕」の複合エンドポイント

1）有意な CAD の定義については、主な選択基準（5）を参照のこと。

- 「入院を必要とする出血」
- 国際血栓止血学会（ISTH）出血分類に基づく「重大な出血」
- 「重大ではないが臨床的に問題となる出血」（日本のみ）
- 「軽微な出血」（日本のみ）

また、全般的な安全性の評価についても実施した。

試験方法：

本試験は、有意な CAD を合併する心不全（罹患期間 3 ヵ月以上）患者において、臨床的アウトカム評価におけるリバーロキサバンのプラセボに対する優越性を検証する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、イベント主導型、多施設共同、第Ⅲ相試験である。

本試験は、スクリーニング期、二重盲検期及び試験全体における治験薬投与終了日（GTED：有効性主要評価項目のイベント発現件数が規定の目標数の約 1,200 件に達するまで）後の追跡調査期で構成された。無作為割付け日の最大 51 日前（インデックスイベントの治療で入院した場合、最大 21 日間[3)]の入院期間に、退院後最大 30 日を加算）までスクリーニング期が続き、その後推定 6～54 ヵ月の二重盲検期が続いた。GTED 後の追跡調査期間は、GTED の 30±15 日後の試験終了時（EOS）来院で終了した。被験者の本試験への参加期間は平均で約 29 ヵ月と推定された。

すべての選択基準を満たし、いずれの除外基準にも抵触しない被験者をリバーロキサバン群又はプラセボ群のいずれかに国ごとに層別した上で無作為割付けした。無作為割付け後、被験者には、二重盲検下で治験薬投与（リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回経口投与、又は外観上識別不能なプラセボの 1 日 2 回経口投与）を行った。すべての被験者に対して、心不全及び CAD の各国の診療ガイドラインに従って担当医師の処方判断による標準治療を併用した。標準治療で用いられる薬剤には、利尿薬、レニン・アンジオテンシン系（RAS）阻害薬／血管拡張薬〔アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）／ヒドララジン系薬剤又は硝酸薬〕及び禁忌でない場合の β 遮断薬、アルドステロン拮抗薬（適応がある場合）及びアスピリン／アセチルサリチル酸（ASA）（又は必要に応じてその他の抗血小板薬）が含まれた。ASA の用量は 100mg/日以下（臨床的に不適切な場合を除く）とした。抗血小板薬の 2 剤併用療法（DAPT）も適応があれば使用可能とした。

ACE 阻害薬又は ARB の代わりにアンジオテンシン受容体―ネプリライシン阻害剤（ARNI）がガイドライン治療に追加された場合、選択基準を満たす場合において、ARNI 治療を ARB とみなした。

有効性主要評価項目は、全死亡、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイントとした。主な安全性主要評価項目は、「致死的出血」又は「永続的な障害に陥る可能性のある重要な臓器における出血（頭蓋内出血、髄腔内出血、眼内出血（硝子体又は網膜）、心嚢内出血、関節内出血、後腹膜出血、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血）」の複合エンドポイントとした。その他の出血事象は、「入院を必要とする出血」及び ISTH 分類の「重大な出血」を評価した。

被験薬：

リバーロキサバン 2.5mg 錠

---

2) 「致死的出血」は以下の 3 つのカテゴリーのいずれかを満たすものとした。

- Category 1：主な死因であると治験責任（分担）医師が判断した ISTH 分類による「重大な出血」
- Category 2：主な死因ではないと治験責任（分担）医師が判断した ISTH 分類による「重大な出血」のうち、発現後 7 日以内に死亡に至った出血
- Category 3：出血のため入院し、発現後 7 日以内に死亡に至った出血

3) 日本の医療機関では、country-specific amendment INT-2/JPN-2（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により、インデックスイベントによる入院の在院期間が最大 30 日に変更された。

用法・用量

リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回（通常は朝と夜、約 12 時間の間隔をあける）、経口投与

投与期間

29 ヵ月（治験薬投与開始から GTED までの期間の推定平均値）

対照薬：

プラセボ

用法・用量

プラセボ 1 日 2 回（通常は朝と夜、約 12 時間の間隔をあける）、経口投与

投与期間

29 ヵ月（治験薬投与開始から GTED までの期間の推定平均値）

選択・除外基準：

主な選択基準

(1) 18 歳以上の男女

(2) スクリーニングの 3 ヵ月以上前に症候性心不全を発症したもの

(3) 無作為割付け前に、非代償性心不全の発現（インデックスイベント）のために、（a）1 泊以上の入院治療を、入院病棟、救急診療部、あるいは静注剤投与による薬物治療及び心不全患者のモニタリングが可能な医療施設において受けた患者、又は（b）心不全の症状を安定させるための非経口治療を要し、心不全の管理ができる医療施設を予定外で受診した患者[4)]。非代償性心不全の発現とは、呼吸困難又は疲労の増悪、末梢性浮腫や腹水などの客観的なうっ血の徴候、又は入院若しくは外来受診前より使用していた心不全治療薬の調節のいずれかに至った状態と定義する。状態が安定していることを条件として、退院時又は外来受診時、若しくは退院後又は外来受診後 30 日までの患者を無作為割付けの対象とした。

(4) 無作為割付け前 1 年以内に 40%以下の左室駆出率（LVEF）が確認されているもの。LVEF の測定値が複数ある場合は、直前の測定値を用いるが、その測定値は 40%以下でなければならない。LVEF の算出に際しては次のいずれかの方法を用いること：心エコー、核マルチゲート心プールシンチグラフィ（MUGA）スキャン、心臓 MRI、心臓 CT スキャン又は左室造影。

(5) 以下のいずれかの定義に当てはまる有意な CAD の所見を有したもの

- 心筋梗塞の既往
- 冠動脈バイパス術（CABG）の既往
- 冠動脈造影で 1 本又は複数の動脈に 50%以上の狭窄が認められる
- 経皮的冠動脈インターベンション（PCI）の既往（ステント使用の有無を問わない）
- 心筋梗塞、CABG、冠動脈造影又は PCI の既往のない患者の場合は、心電図所見（病的 Q 波）とこれに一致する壁運動異常が心エコー検査で認められること

(6) 各国の診療ガイドラインに従い、適切な用量で適切な心不全治療薬の投与を受けていたもの

- 利尿薬（組入れ条件。必要に応じて使用した。）
- ACE 阻害薬や ARB などの RAS 阻害薬、又は ACE 阻害薬及び ARB に不耐性の場合はヒドララジン、硝酸塩などの血管拡張薬（組入れ条件）

---

4) 本選択基準は、country-specific amendment INT-2/JPN-2（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により、インデックスイベントの治療を外来で受けた患者の組入れを許容できることとした。

- β遮断薬（被験者が無作為割付け時にβ遮断薬を服用していない場合は、臨床的に不適切な場合を除き、試験中に開始し、用量を漸増した。）
- アルドステロン拮抗薬（LVEF が 35%以下の場合。なお、LVEF が 35%を超えている場合にも使用可能で、試験中に増量可能であった。）
- ガイドラインで推奨された治療法を被験者に施行できない場合は、その理由を症例報告書（CRF）に記録すること。

(7) 各国の診療ガイドラインに従い、以下の薬剤を含む適切な CAD 治療薬の投与を受けていたもの（該当する場合）

- 臨床的に不適切であると判断されない限り、ASA の用量は、100mg/日以下とした
- 他の抗血小板薬では、クロピドグレル、チクロピジン、プラスグレル及びチカグレロルのみを、医学的な必要に応じて併用可能とした。投与量は添付文書に従った。

(8) 無作為割付け前のスクリーニング期間中に、BNP 値が 200pg/mL 以上又は NT-proBNP 値が 800pg/mL 以上（NT-proBNP 値を優先する）であったもの[5)]

主な除外基準

(1) 出血リスク：抗凝固療法が禁忌、あるいは許容できないと考えられる以下のような出血リスクが想定されると治験責任（分担）医師が判断したもの

- 活動性の内出血
- 臨床的に重大な出血、圧迫が不可能な部位からの出血又は無作為割付前 28 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ったもの
- 無作為割付け前 28 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）の既往があったもの
- コントロールされていない高血圧（収縮期血圧が 180mmHg 以上又は拡張期血圧が 100mmHg 以上のもの）

(2) 以下のような重症な合併症があるもの

- 心房細動又は長期的な抗凝固療法を必要とするその他の疾患を有するもの

  〔孤立性一過性心房細動を有する患者の組入れの可否については、治療を行う治験責任（分担）医師の判断に委ねた〕。
- インデックスイベント中に急性心筋梗塞と診断されたもの
- 無作為割付けの前後 28 日以内に心臓手術が予定されたもの

  （PCI 及び電気生理学的機器は例外とした）
- 無作為割付けの前後 14 日以内に埋め込み型除細動器又はペースメーカーなどの電気生理学的機器の埋め込み術が予定さたもの
- 心臓移植又は機械的補助人工心臓の装着が予定されたもの

---

5) 本選択基準は、global amendment INT-1（20■年■月■日）により、測定項目及び測定時点が明記された。

- 心不全に大きく関与している重度の弁疾患の既往が確認されたもの

  （例：圧較差が 40mmHg 超の大動脈狭窄又は逆流分画 60%以上の僧房弁逆流）

- 心室性頻脈が慢性的に発現している（30 秒を超える持続型であり、心室性頻脈に関連する症状を有する）もの

- 以下の原因による心不全：

  分娩後、感染（例：HIV、急性心筋炎）、薬物乱用（例：コカイン）、アルコール、浸潤性疾患（例：アミロイドーシス）又は一過性の可逆性疾患（例：甲状腺中毒症、不整脈）

- 無作為割付け時の心原性ショック

- スクリーニング時の推定糸球体ろ過率（eGFR）が 20mL/min 未満〔Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）〕[6]又はスクリーニング後 6 ヵ月以内に透析が予定されたもの

- 活動性悪性腫瘍又は生命予後を 6 ヵ月未満に制限するその他の疾患（基礎疾患の心不全は除く）

- 急性心内膜炎

- 血液ろ過又は透析による治療を受けていたもの

- 重要な肝疾患のあったもの〔例：急性肝炎、慢性活動性肝炎、肝硬変、凝固障害を伴う肝疾患、中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）〕

- スクリーニング時に貧血（ヘモグロビン値が 8g/dL 未満）が認められたもの

- 重度の消化性潰瘍疾患（少なくとも 2 回の上部消化管出血）の既往が確認されたもの

- 重度の血小板減少症（血小板数が 50,000/μL 未満）の既往があったもの

- HIV 感染が判明したもの

(3) 無作為割付け前 90 日以内の脳卒中の既往のあるもの

(4) インデックスイベントによる入院の在院期間が 22 日以上のもの[7]。入院日とは、在院期間の最初の日とし、退院日とは在院期間の最終日とした。

有効性の評価項目：

主要評価項目：

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：

- 心血管死、又は心不全の増悪による再入院の複合エンドポイント
- 心血管死
- 心不全の増悪による再入院
- 心血管イベントによる再入院

---

6) 本除外基準は、country-specific amendment JPN-1（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で変更された。日本人については、日本腎臓病学会が推奨する計算式を参照している。

7) 本除外基準は、country-specific amendment INT-2/JPN-2（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）において変更された。日本人については、インデックスイベントによる入院の在院期間が 31 日以上のものと規定されている。

安全性の評価項目：

- 「致死的出血」又は「永続的な障害に陥る可能性のある重要な臓器における出血［頭蓋内出血、髄腔内出血、眼内（硝子体又は網膜）出血、心嚢内出血、関節内出血、後腹膜出血、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血］」の複合エンドポイント
- その他の出血事象として、「入院を必要とする出血」、ISTH 分類による「重大な出血」を評価する
- 「重大ではないが臨床的に問題となる出血」（日本のみ）
- 「軽微な出血」（日本のみ）

その他の評価項目

有害事象については、以下に該当するものを収集・報告した。ただし、日本においては PMDA の報告用件を満たすため、全有害事象を収集・報告した。

- 治験薬投与中止に至った有害事象又は SAE
- 非心血管性の SAE（肺炎など）
- SAE 及び有効性評価項目のイベントとして報告された非心血管死
- 死亡に至った外傷性出血イベントは非心血管性イベントとし判断し、SAE として報告
- 以下の有害事象を含む（ただし、限定せず）一般的な薬物誘発反応は、SAE とみなした。
  - 重度の血小板減少症（血小板数が 50,000/mL 未満）、重度の好中球減少症（白血球数が 500/mL 未満）、汎血球減少症、再生不良性貧血を含む骨髄毒性の疑い
  - 過敏反応の疑い（例、アナフィラキシー、血管浮腫、重度の蕁麻疹、気管支痙攣など）
  - Stevens-Johnson 症候群のような重度の皮膚反応
  - 重度の肝障害の疑い

被験者数：

目標被験者数

5,000 例

設定根拠

本試験はイベント主導型試験であった。本試験は当初、全死亡、心筋梗塞又は脳卒中の発現に関して、20%の相対リスク低減〔RRR：1 から（プラセボに対するリバーロキサバンの）ハザード比を引いた値と定義〕を両側有意水準 5%、検出力 90%で検出するために、GTED まで（GTED 当日を含む）に、無作為割付された被験者のうち、984 件（別個の被験者）に有効性主要評価項目のイベントが発現するまで観察する試験として設定された。合計で約 5,000 例の被験者をリバーロキサバン群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の割合で無作為割付けした。

上述の被験者数は、以下の想定に基づいて推定した。

- プラセボ群におけるイベント発現率：19%/年
- 治験薬投与の早期中止に至る率：10%/年
- 追跡不能に至る率：1%/年
- 組入期間：24 ヵ月
- 試験期間（最初の被験者の無作為割付けから GTED まで）：31 ヵ月

RRR 及びイベント発現率の想定は、ATLAS ACS2-TIMI 51 試験でうっ血性心不全（心不全の部分集団）を合併した被験者における観察結果及び公表論文の成績に基づいた（R-12742/Section 16 Appendix 1 RIVAROXHFA3001_Protocol_Amend_INT-3 Section 11.2）。

本試験は、現在得られている試験データ（延長された組入れ期間、想定よりも低い有効性主要評価項

目のイベント発現率、想定よりも高い治験薬投与中止率）に基づく盲検下でのシミュレーション結果より、無作為割付けした被験者のうち 1,200 例に有効性主要評価項目のイベントが発現するまで観察を行うことに変更した[8)]。詳細は統計解析計画書（SAP）を参照のこと。

解析方法：

解析対象集団

- Intention-to-treat（ITT）：同意取得後、無作為割付けが行われたすべての被験者
- 治験実施計画書に適合した集団（PPS）：ITT の部分集団。治験実施計画書からの重大な逸脱があった被験者を除くすべての被験者
- 安全性解析対象集団（SAF）：ITT の部分集団。無作為割付け後に少なくとも 1 回又は一部の治験薬投与を受けたすべての被験者

観察期間

- GTED まで：無作為割付けから試験全体での治験薬投与終了日（当日を含む）まで
- 治験薬投与期：治験薬の初回投与から治験薬の最終投与 2 日後（当日を含む）まで
- 無作為割付け後：無作為割付けから被験者への最後の連絡まで
- 治験薬の初回投与後：治験薬の初回投与から被験者への最後の連絡まで
- 治験薬投与期外：治験薬の最終投与 3 日後から被験者への最後の連絡まで
- 治験薬の最終投与 3 日後から治験薬の最終投与 30 日後まで：治験薬の最終投与 3 日後から治験薬の最終投与 30 日後まで又は最終の連絡まで

有効性の解析

有効性の解析には ITT の GTED までのデータを用いた。有効性主要評価項目は、無作為割付けから死亡、心筋梗塞又は脳卒中が最初に発現するまでの時間とした。

治験実施地域ごとに層別した Log-rank 検定により、主要仮説検定を行った。最終解析に加え、有効性主要評価項目のイベントが約 600 例の被験者に観察された時点で中間解析も行った。主要解析には、同意取得後、無作為割付けが行われたすべての被験者に対する現地時間での GTED まで（中間解析についてはカットオフ日まで）に発現したすべてのイベントを含めた。実際に受けた投与にかかわらず、被験者は無作為割付けされた投与群に従って解析された。全体の有意水準 α は両側 5%とした。Lan-DeMets の方法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いて中止限界（stopping boundary）を設定し、全体の有意水準 α を維持することとした。

Kaplan-Meier 推定により算出した累積イベント発現率を図示し、イベントの発現時期及び経時的な治療効果の均一性を評価した。投与群（無作為割付けされた投与群）を唯一の共変量とし、治験実施地域ごとに層別した Cox 比例ハザードモデルを用いて RRR を推定した。

有効性主要評価項目のイベント発現リスクに対する低減効果において、リバーロキサバンのプラセボに対する優越性が検証された場合、その後、副次評価項目に対する治療効果についても逐次的検定により検証することとした。

逐次的検定手順では、次の仮説検定を行う前に、先行の検定で統計学的に有意な結果が得られていることが必要である。これらの副次評価項目は、主要評価項目の項で上述したイベント発現までの時間の解析によって評価した。

安全性の解析

安全性の解析は、SAF の治験薬投与期のデータを用いた。

---

8) country-specific amendment INT-3/JPN-2（20■年■月■日）において変更された。

主要評価項目の解析手法で、以下の項目を評価した。中止限界は設定しないが、名義的なｐ値を算出した。

- 安全性の主要評価項目である、「致死的出血」又は「永続的な障害に陥る可能性のある重要な臓器における出血」の複合エンドポイント
- 「入院を必要とする出血」
- ISTH 分類による「重大な出血」
- 追加で、日本の被験者のみ、「重大ではないが臨床的に問題となる出血」及び「軽微な出血」の要約統計量を算出した。

本試験では、対象を限定した安全性報告を実施した。つまり、治験実施計画書で規定した、有効性評価項目のイベント及び対象被験者に生じやすい心血管系の徴候又は症状は有害事象とはみなさず、該当する eCRF のページに有効性のイベントとして報告することとした。同様に、安全性評価項目のイベントの出血事象は有害事象として報告しないが、該当する eCRF の出血事象のページに安全性のイベントとして報告することとした。なお、PMDA の安全性報告要件に基づいて、日本の治験実施医療機関では、ISTH 分類による「重大ではないが臨床的に問題となる出血」及び「軽微な出血」についても報告対象とした。また、日本の治験実施医療機関では、重篤な出血事象を当局への緊急報告対象とした。

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。
治験責任（分担）医師が eCRF に入力する際に用いた有害事象名は、Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）を用いてコード化した。MedDRA の基本語ごとに、少なくとも 1 件の有害事象を報告した被験者の割合を投与群別に要約した。必要に応じて、要約や一覧表、又は被験者の症例経過を追加した。

2.7.6.5.2 成績

2.7.6.5.2.1 試験対象集団

2.7.6.5.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5-1 に示す。

計 5,667 例がスクリーニングを受け、のべ 5,025 例（個別症例として 5,022 例）が無作為割付けされた。その内訳は、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与群（以下、リバーロキサバン群）が 2,507 例、プラセボ群が 2,515 例であった。3 例は 2 回無作為割付けされた（R-12742/Attachment LSIDEM010）。これらの被験者は ITT では 1 回の無作為割付けのみが計上された（初回の無作為割付けの投与群を継続し、2 回目の無作為割付けの投与群を中止した）。よって、ITT には 5,022 例（リバーロキサバン群 2,507 例、プラセボ群 2,515 例）が採用された。

スクリーニングを受けた 5,667 例のうち、642 例（11.3%）はスクリーニング不適格であった（R-12742/Attachment TSIDEM003）。スクリーニング不適格の主な理由は、選択・除外基準に抵触が 572 例（10.1%）、同意撤回が 50 例（0.9%）であった。

GTED 時点で、ITT の 5,022 例のうち 4,900 例（97.6%）〔リバーロキサバン群 2,453 例（97.8%）、プラセボ群 2,447 例（97.3%）〕が試験を完了した。二重盲検期を完了した被験者は 3,692 例（73.7%）〔1,808 例（72.3%）、1,884 例（75.1%）〕であった。このうち、3,088 例（61.7%）〔1,518 例（60.7%）、1,570 例（62.6%）〕が GTED 時点で治験薬投与を継続していた（R-12742/Table 4）。

ITT に採用された 5,022 例のうち 3,792 例（75.5%）〔リバーロキサバン群 1,897 例（75.7%）、プラセボ群 1,895 例（75.3%）〕が EOS 来院を完了した。同意撤回した被験者を除いた 1,108 例（22.1%）〔556 例（22.2%）、552 例（21.9%）〕が試験期間中に死亡した。

二重盲検期を完了しなかった被験者は、1,316 例（26.3%）〔リバーロキサバン群 691 例（27.7%）、プラセボ群 625 例（24.9%）〕であった。GTED 時点で生存確認できた被験者は 5,013 例（99.8%）であった（R-12742/Attachment TSIDS023）。

表 2.7.6.5-1 被験者の内訳（スクリーニングされたすべての被験者）

	Rivaroxaban n(%)	Placebo n(%)	Total n(%)
All Screened Subjects			5667
Screen Failure Subjects			642 (11.3)
All Randomized Analysis Set	2508	2517	5025
Intent-to-Treat Analysis Set[1]	2507 (>99.9)	2515 (>99.9)	5022 (>99.9)
Subjects who Completed Study[2]	2453 (97.8)	2447 (97.3)	4900 (97.6)
Completed End of Study Visit	1897 (75.7)	1895 (75.3)	3792 (75.5)
Died (Excludes Subjects Withdrew Consent from Study)	556 (22.2)	552 (21.9)	1108 (22.1)
Subjects who did not Complete the Study[2]	54 (2.2)	68 (2.7)	122 (2.4)
Lost to Follow-Up	10 (0.4)	9 (0.4)	19 (0.4)
Withdrew Consent from Study	42 (1.7)	55 (2.2)	97 (1.9)
Died	9 (0.4)	19 (0.8)	28 (0.6)
Other	2 (<0.1)	4 (0.2)	6 (0.1)

	Rivaroxaban n(%)	Placebo n(%)	Total n(%)
Safety Analysis Set[1]	2499 (99.6)	2509 (99.7)	5008 (99.7)
Subjects who completed Double-Blind Treatment Phase[3]	1808 (72.3)	1884 (75.1)	3692 (73.7)
Subject who did not Complete Double-Blind Treatment Phase[3]	691 (27.7)	625 (24.9)	1316 (26.3)

GTED = Global Treatment End Date (the date when approximately 1,200 primary efficacy outcome events were predicted to have occurred (date is based on site local time)), EOS = End of Study
Note: All Randomized Analysis Set includes all randomized unique subjects plus 3 additional randomization numbers from double randomizations.
Note: Intent-to-Treat Analysis Set includes all randomized unique subjects who have a signed valid informed consent.
Note: Safety Analysis Set includes all intent-to-treat subjects who received at least one dose of study drug.
Note: 1: Percentages are calculated with the number of subjects in the randomization analysis set as the denominator.
Note: 2: Percentages are calculated with the number of subjects in the intent-to-treat analysis set as the denominator.
Note: 3: Percentages are calculated with the number of subjects in the safety analysis set as the denominator.
Note: Completed Double-Blind Treatment Phase: subjects who continued taking double-blind study drug until either the GTED or within 7 days before the death of the subjects.
Note: Completed Study: subjects who were followed according to the visit schedule until the end of study visit or had died.
Source: R-12742/Table 3

なお、日本人の結果については、16302_J_analysis/TSIDEM003J、TSIDS020J、TSIDS023J を参照のこと。

2.7.6.5.2.1.2 解析対象集団

ITT のうち、5,008 例（リバーロキサバン群 2,499 例、プラセボ群 2,509 例）が少なくとも 1 回以上、治験薬の投与を受け SAF に採用された（表 2.7.6.5-1）。14 例は無作為割付けされたが治験薬の投与を受けなかった（リバーロキサバン群 8 例、プラセボ群 6 例）。PP 集団には 4,806 例（2,401 例、2,405 例）が採用された（R-12742/Attachment TSIDEM001）。

SAF に採用された 5,008 例のうち、有効性評価項目のイベントが発現する以前に治験薬の投与を中止した被験者は、1,273 例（25.4%）〔リバーロキサバン群 668 例（26.7%）、プラセボ群 605 例（24.1%）〕であった（R-12742/Table 4）。投与中止の主な理由は、被験者による投与中止の希望 299 例（6.0%）、有害事象 265 例（5.3%）、心房細動 241 例（4.8%）、評価項目のイベント 166 例（3.3%）であった。

なお、日本人の結果については、16302_J_analysis/TSIDEM001J を参照のこと。

2.7.6.5.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

2.7.6.5.2.1.3.1 人口統計学的特性

ベースラインの人口統計学的特性を表 2.7.6.5-2 に示す。

ITT におけるベースラインの人口統計学的特性、疾患特性及びガイドラインに沿った治療はいずれの投与群でも同様であり、典型的な心不全の患者集団を反映していた。

ITT の 5,022 例のうち、東ヨーロッパの被験者は 3,224 例（64.2%）、白人は 4,128 例（82.2%）、男性は 3,872 例（77.1%）であった。年齢の平均値（範囲）は 66.40±10.17 歳（28～95 歳）で、1,191 例（23.7%）は 75 歳超であった。SAF 及び PP 集団においても同様の結果であった（R-12742/Attachment TSIDEM004C、TSIDEM004D）。

表 2.7.6.5-2 ベースラインの人口統計学的特性（ITT）

		Rivaroxaban (N=2507)	Placebo (N=2515)	Total (N=5022)
Sex, n (%)	N	2507	2515	5022
	Female	551 (22.0)	599 (23.8)	1150 (22.9)
	Male	1956 (78.0)	1916 (76.2)	3872 (77.1)
Race, n (%)	N	2507	2515	5022
	White	2063 (82.3)	2065 (82.1)	4128 (82.2)
	Black Or African American	29 (1.2)	36 (1.4)	65 (1.3)
	Asian	362 (14.4)	365 (14.5)	727 (14.5)
	Other	53 (2.1)	49 (1.9)	102 (2.0)
Ethnicity, n (%)	N	2507	2515	5022
	Hispanic or Latino	309 (12.3)	300 (11.9)	609 (12.1)
	Not Hispanic or Latino	2186 (87.2)	2203 (87.6)	4389 (87.4)
	Unknown	12 (0.5)	12 (0.5)	24 (0.5)
Region, n (%)	N	2507	2515	5022
	Eastern Europe	1610 (64.2)	1614 (64.2)	3224 (64.2)
	North America	74 (3.0)	75 (3.0)	149 (3.0)
	Asia Pacific	367 (14.6)	366 (14.6)	733 (14.6)
	Latin America	229 (9.1)	229 (9.1)	458 (9.1)
	Western Europe And South Africa	227 (9.1)	231 (9.2)	458 (9.1)
Age in Years	N	2507	2515	5022
	Mean	66.51	66.28	66.40
	SD	10.07	10.27	10.17
	Q1	59.00	59.00	59.00
	Median	66.00	66.00	66.00
	Q3	74.00	74.00	74.00
	Range	(32.0;93.0)	(28.0;95.0)	(28.0;95.0)
Age in Years (1), n (%)	N	2507	2515	5022
	18 to <65	1061 (42.3)	1098 (43.7)	2159 (43.0)
	65 to <75	851 (33.9)	821 (32.6)	1672 (33.3)
	≥ 75	595 (23.7)	596 (23.7)	1191 (23.7)
Baseline Height (cm)	N	2505	2513	5018
	Mean	168.34	168.34	168.34
	SD	8.63	8.72	8.68
	Q1	163.00	163.00	163.00
	Median	169.00	169.00	169.00
	Q3	175.00	175.00	175.00
	Range	(134.5;193.0)	(136.7;196.0)	(134.5;196.0)
Weight (kg)	N	2506	2513	5019
	Mean	78.54	79.15	78.85
	SD	16.82	17.38	17.10
	Q1	67.00	67.50	67.30
	Median	78.00	78.50	78.00
	Q3	89.00	89.00	89.00
	Range	(36.4;150.0)	(35.7;160.0)	(35.7;160.0)
BMI (kg/m^2)	N	2505	2513	5018
	Mean	27.61	27.82	27.71

	Rivaroxaban (N=2507)	Placebo (N=2515)	Total (N=5022)
SD	5.09	5.28	5.19
Q1	24.17	24.17	24.17
Median	27.06	27.19	27.12
Q3	30.32	30.93	30.67
Range	(15.6;51.1)	(15.0;59.5)	(15.0;59.5)

BMI = body mass index.
Note: Intent-to-Treat Analysis Set includes all randomized unique subjects who have a signed valid informed consent.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each category and treatment group as denominator.
Note: N under each baseline characteristic represents the number of subjects with non-missing values.
Note: Race and Ethnicity are self-reported by the subject.
Note: Q1 = 25th percentile, Q3 = 75th percentile.
Source: R-12742/Attachment TSIDEM004B

なお、日本人の結果については、R-12742/Attachment TSIDEM004E を参照のこと。

2.7.6.5.2.1.3.2 ベースラインの疾患特性

ITT において、ベースラインの疾患特性はいずれの投与群においても同様であった（R-12742/Attachment TSIDEM004B）。LVEF の中央値は 34%（四分位範囲：28%～38%）、NYHA 分類Ⅲ又はⅣの心不全であった被験者の割合は 53%であった。ベースラインの BNP 及び NT-proBNP の中央値は、リバーロキサバン群ではそれぞれ 700pg/mL（400～1,230pg/mL）及び 2,807pg/mL（1,533～6,360pg/mL）、プラセボ群では 695pg/mL（370～1,277pg/mL）及び 2,871pg/mL（1,492～6,260pg/mL）であった。また、ベースラインの D－ダイマーの中央値はいずれの投与群においても基準値の範囲内であり、リバーロキサバン群では 360μg/L（215～680μg/L）、プラセボ群では 360μg/L（215～650μg/L）であった。

CAD が確定診断された被験者は 5,019 例（99.9%）であった（R-12742/Attachment TSIDEM008）。いずれの被験者においても、心筋梗塞の既往（75.7%）、冠動脈造影で 1 本又は複数の動脈に 50%以上の狭窄が認められる（59.4%）、PCI の既往（51.4%）、CABG の既往（19.8%）、又は心電図所見（病的 Q 波）及びこれに一致する壁運動異常が心エコー検査で認められる（34.7%）の少なくとも 1 つの所見を有していた。

4,547 例（90.5%）がインデックスイベントのため 1 晩以上入院した。退院から無作為割付けまでの期間の平均値は 5.82 日であった（R-12742/Attachment TSIDEM004B）。心筋梗塞及び高血圧の病歴がある被験者の割合は、いずれの投与群においてもそれぞれ約 76%であり、糖尿病の病歴のある被験者の割合は、いずれの投与群においても約 40%であった。

なお、日本人の結果については、R-12742/Attachment TSIDEM004E、16302_J_analysis/TSIDEM008J を参照のこと。

2.7.6.5.2.1.3.3 心不全及び CAD に対する治療

ベースラインの治療

被験者は、心不全及び CAD に対するガイドラインに沿った治療を受けていた。ASA の 1 日投与量は、臨床的に不適切と判断されない限り、100mg 以下とした。DAPT（ASA 及びチカグレロル、クロピドグレル、チクロピジン又はプラスグレルの併用）は許容されていた。

これらの治療を受けていた被験者の割合は高く、いずれの投与群においても同様であった。利尿薬の投与を受けた被験者は 4,999 例（99.5%）〔リバーロキサバン群 2,495 例（99.5%）、プ

ラセボ群 2,504 例（99.6%）〕、ACE 阻害薬又は ARB は 4,660 例（92.8%）〔2,346 例（93.6%）、2,314 例（92.0%）〕、アルドステロン拮抗薬は 3,840 例（76.5%）〔1,918 例（76.5%）、1,922 例（76.4%）〕、β遮断薬は 4,642 例（92.4%）〔2,300 例（91.7%）、2,342 例（93.1%）〕であった（R-12742/Attachment TSIDEM004B）。ベースライン時に最も多く用いられた利尿薬はフロセミドで 3,796 例（75.6%）〔1,882 例（75.1%）、1,914 例（76.1%）〕に使用された（R-12742/Attachment TSICM018）。アスピリン（ASA）の投与を受けていたのは、4,675 例（93.1%）〔2,329 例（92.9%）、2,346 例（93.3%）〕であった。チエノピリジンの投与を受けた被験者は 2,015 例（40.1%）〔1,043 例（41.6%）、972 例（38.6%）〕、DAPT の投与を受けた被験者は 1,746 例（34.8%）〔907 例（36.2%）、839 例（33.4%）〕であった。

試験期間中の治療

心不全に対するガイドラインに沿った治療は、試験を通して（第 1 日から EOS 来院まで）継続した。EOS 来院の時点で、利尿薬、RAS 阻害薬／血管拡張薬及びβ遮断薬を使用した被験者の割合は、いずれの投与群においても 90%超であった（R-12742/Attachment TSICM017B）。アルドステロン拮抗薬を使用した被験者は 4,309 例（85.8%）〔リバーロキサバン群 2,152 例（85.9%）、プラセボ群 2,157 例（85.8%）〕であった。心不全に対するガイドラインに沿った治療の内容は、いずれの地域においても同様であった（R-12742/Attachment TSICM017A）。来院ごとの結果については、R-12742/Attachment TSICM017B を参照のこと。

CAD に対するガイドラインに沿った治療についても試験を通してデータを収集した。EOS 来院時点では、ASA の投与を受けた被験者は 3,752 例（87.1%）〔リバーロキサバン群 1,871 例（86.5%）、プラセボ群 1,881 例（87.6%）〕、DAPT の投与を受けた被験者は 1,015 例（23.6%）〔509 例（23.5%）、506 例（23.6%）〕であった（R-12742/Attachment TSICM023）。

なお、日本人の結果は、R-12742/Attachment TSIDEM004E、16302_J_analysis/TSIDEM004EJ、TSICM017AJ、TSICM017BJ、TSICM018J、TSICM023J を参照のこと。

2.7.6.5.2.1.3.4 病歴

ITT において、心疾患についての特定の病歴及び喫煙歴は、いずれの投与群においても同様であった（R-12742/Attachment TSIDEM010）。ベースライン時点では、661 例（13.2%）〔リバーロキサバン群 345 例（13.8%）、プラセボ群 316 例（12.6%）〕が心臓デバイス手術を受けていた。このうち、植込み型除細動器の植込み術を受けたのは 438 例（66.3%）〔234 例（67.8%）、204 例（64.6%）〕であった。106 例（2.1%）〔51 例（2%）、55 例（2.2%）〕は弁修復術の既往があり、16 例（0.3%）〔10 例（0.4%）、6 例（0.2%）〕は人工弁置換術を受けていた。

喫煙歴については、「以前の喫煙歴あり」が 2,203 例（43.9%）〔リバーロキサバン群 1,074 例（42.9%）、プラセボ群 1,129 例（44.9%）〕、「喫煙歴なし」が 2,050 例（40.8%）〔1,037 例（41.4%）、1,013 例（40.3%）〕で多く、「現在喫煙歴あり」は、768 例（15.3%）〔395 例（15.8%）、373 例（14.8%）〕であった。

ベースラインの LVEF の測定に心エコー検査を用いた被験者は 4,884 例（97.3%）〔リバーロキサバン群 2,440 例（97.3%）、プラセボ群 2,444 例（97.2%）〕であった（R-12742/Attachment TSIDEM009）。

なお、日本人の結果については、16302_J_analysis/TSIDEM009J、TSIDEM010J を参照のこと。

2.7.6.5.2.1.3.5 前治療

ほぼ全例（99.9%）が前治療薬の投与を受けており、使用された前治療薬の種類は、いずれの投与群においても同様であった（R-12742/Attachment TSICM019）。最もよく用いられた前治療薬は、血小板凝集阻害薬（ヘパリンを除く）の ASA 4,4116 例（87.9%）〔リバーロキサバン群 2,182 例（87.0%）、プラセボ群 2,234 例（88.8%）〕、単一スルホンアミドのフロセミド 3,796 例（75.6%）〔1,882 例（75.1%）、1,914 例（76.1%）〕、ヒドロキシメチルグルタリル CoA（HMG-CoA）還元酵素阻害剤のアトルバスタチン 1,548 例（30.8%）〔769 例（30.7%）、779 例（31.0%）〕、アトルバスタチンカルシウム 1,128 例（22.5%）〔544 例（21.7%）、584 例（23.2%）〕、アルドステロン拮抗薬のスピロノラクトン 3,145 例（62.6%）〔1,562 例（62.3%）、1,583 例（62.9%）〕及び単一 ACE 阻害薬の ramipril 1,243 例（24.8%）〔614 例（24.5%）、629 例（25.0%）〕であった。

無作為割付け前に開始した ASA、チエノピリジン及びその他の抗血小板薬

ITT のうち 4,953 例（98.6%）〔リバーロキサバン群 2,467 例（98.4%）、プラセボ群 2,486 例（98.8%）〕は抗血小板薬の投与を受けていた（R-12742/Attachment TSICM019）。各抗血小板薬の使用状況については、いずれの投与群においても同様であった。ASA の投与を受けた被験者は 4,703 例（93.6%）〔2,342 例（93.4%）、2,361 例（93.9%）〕、クロピドグレル又はクロピドグレル二硫酸塩は 2,046 例（40.7%）〔1,033 例（41.2%）、1,013 例（40.3%）〕、チカグレロルは 179 例（3.6%）〔98 例（3.9%）、81 例（3.5%）〕であった（R-12742/Table 9）。

なお、日本人の結果については、16302_J_analysis/TSICM010J、TSICM019J を参照のこと。

2.7.6.5.2.1.3.6 併用薬

SAF において、全被験者が試験期間中に併用薬を使用していた（R-12742/Attachment TSICM020）。使用された併用薬の種類は、いずれの投与群においても同様であった。前治療薬と同様に、最も用いられた併用薬は、ASA 4,420 例（88.3%）〔リバーロキサバン群 2,197 例（87.9%）、プラセボ群 2,223 例（88.6%）〕、フロセミド 3,529 例（70.5%）〔1,741 例（69.7%）、1,788 例（71.3%）〕、スピロノラクトン 3,322 例（66.3%）〔1,650 例（66.0%）、1,672 例（66.6%）〕であった。

治験薬投与終了後及び無作為割付け終了後に投与された薬剤については、R-12742/Attachment TSICM021 及び TSICM022 を参照のこと。

併用投与の ASA、チエノピリジン及びその他の抗血小板薬

SAF のうち、4,974 例（99.3%）〔リバーロキサバン群 2,479 例（99.2%）、プラセボ群 2,495 例（99.4%）〕が試験期間中に ASA、チエノピリジン又はその他の抗血小板薬の併用投与を受けた（R-12742/Table 10）。ベースラインと比較すると、ASA、チエノピリジン又はその他の抗血小板薬の併用投与を受けた被験者の割合は同程度であった（2.7.6.5.2.1.3.3）。

治験薬投与終了後及び無作為割付け後に ASA、チエノピリジン及び DAPT の投与を受けた被験者の割合は、いずれの投与群においても同様であった（R-12742/Attachment TSICM012、TSICM016）。

治験薬投与期において併用した抗凝固療法は、アスピリン単剤が 3,372 例（67.3%）〔リバーロキサバン群 1,657 例（66.3%）、プラセボ群 1,715 例（68.4%）〕、DAPT が 2,213 例（44.2%）〔1,122 例（44.9%）、1,091 例（43.5%）〕であった（R-12742/Table 11）。

なお、日本人の結果については、16302_J_analysis/TSICM011J、TSICM012J、TSICM016AJ、TSICM020J、TSICM021J、TSICM022J を参照のこと。

2.7.6.5.2.2 有効性の結果

2.7.6.5.2.2.1 治験薬の投与状況

SAF の 5,008 例において、服薬遵守率が 75%以上の被験者は 4,982 例（99.5%）〔リバーロキサバン群 2,486 例（99.5%）、プラセボ群 2,496 例（99.5%）〕、75%未満の被験者は 26 例（0.5%）〔13 例（0.5%）、13 例（0.5%）〕であった（R-12742/Table 12）。服薬遵守率が 75%未満であった被験者の一覧は、R-12742/Appendix 17 を参照のこと。

なお、日本人の結果については、16302_J_analysis/TSIEXP007J を参照のこと。

2.7.6.5.2.2.2 主要評価項目

2.7.6.5.2.2.2.1 全死亡、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント

ITT における有効性主要評価項目の結果を表 2.7.6.5-3 に、累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定を図 2.7.6.5-1 に示す。

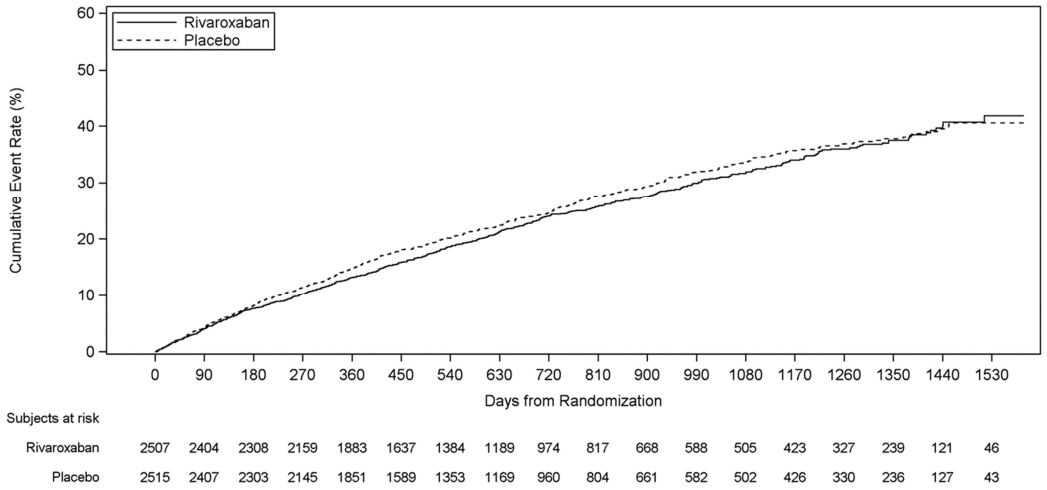
標準治療に上乗せしたリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与は、プラセボ群に対して統計学的に有意な差は認められなかった。ITT に採用された 5,022 例のうち、有効性主要評価項目のイベントが認められた被験者は 1,284 例〔リバーロキサバン群 626 例（25.0%）、プラセボ群 658 例（26.2%）〕であった〔イベント発現率（100 人年あたり）：リバーロキサバン群 13.44、プラセボ群 14.27、ハザード比 0.94、両側 95%CI：0.84～1.05、p＝0.270〕。

表 2.7.6.5-3 有効性の主要評価項目（GTED 時点、ITT）

	Rivaroxaban		Placebo			
		Event Rate		Event Rate	Rivaroxaban vs. Placebo	
Outcomes	N= 2507 n (%)	/ (100 pt-yr)	N= 2515 n (%)	/ (100 pt-yr)	HR (95% CI)	Log-Rank p-value
All-Cause Mortality/MI/Stroke	626 (25.0)	13.44	658 (26.2)	14.27	0.94 (0.84,1.05)	0.270
All-Cause Mortality	546 (21.8)	11.41	556 (22.1)	11.63	0.98 (0.87,1.10)	0.743
MI	98 (3.9)	2.08	118 (4.7)	2.52	0.83 (0.63,1.08)	0.165
Stroke	51 (2.0)	1.08	76 (3.0)	1.62	0.66 (0.47,0.95)	0.023

GTED = Global Treatment End Date (the date when approximately 1,200 primary efficacy outcome events are predicted to have occurred (date is based on site local time)); MI = Myocardial Infarction.
Note: Intent-to-Treat Analysis Set includes all randomized unique subjects who have a signed valid informed consent.
Note: Up-to-GTED is the observation period from randomization to the GTED inclusively.
Note: n = number of subjects with events; N = number of subjects at risk; % = 100 * n / N; Event Rate / (100 pt-yr) = 100*n/(total risk exposure).
Note: p-values (two-sided) are from the log-rank test stratified by region.
Note: HR (95% CI): Hazard ratios (95% confidence interval) are from a Cox proportional hazards model stratified by region with treatment assignment as the only effect. Myocardial infarction and stroke outcomes include fatal and nonfatal events.
Source: R-12742/Table 15

図 2.7.6.5-1 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（GTED 時点、ITT）



GTED = Global Treatment End Date (the date when approximately 1,200 primary efficacy outcome events are predicted to have occurred (date is based on site local time)); MI = Myocardial Infarction.
Note: Intent-to-Treat Analysis Set includes all randomized unique subjects who have a signed valid informed consent.
Note: Up-to-GTED is the observation period from randomization to the GTED inclusively.
Note: Kaplan-Meier curves for both treatment groups are not displayed when number of subjects at risk in either treatment group reaches less than 25 or 1% of subjects at the starting time point whichever is less.
Source: R-12742/Figure 5

なお、日本人の結果については、16302_J_analysis/TEFPRI001J 及び GEFSURP001J を参照のこと。

2.7.6.5.2.2.2.2 複合エンドポイントの各構成要素

2.7.6.5.2.2.2.2.1 全死亡

ITT において、GTED までに 1,102 例（21.9%）が死亡した（表 2.7.6.5-4）。全死亡のうち、心血管死は 84.3%（929/1,102 例）に認められ、リバーロキサバン群では 83.0%（453/546 例）、プラセボ群では 85.6%（476/556 例）であった。心血管死で多く見られたのは、突然死又は原因不明の死亡 405 例（8.1%）〔リバーロキサバン群 190 例（7.6%）、プラセボ群 215 例（8.5%）〕及びうっ血性心不全又は心原性ショック 346 例（6.9%）〔175 例（7.0%）、171 例（6.8%）〕であった。突然死又は原因不明の死亡は、リバーロキサバン群の方が少ない傾向があったが、その他のイベントではいずれの投与群においても同様であった。

表 2.7.6.5-4 全死亡（死因別、GTED 時点、ITT）

	Rivaroxaban (N= 2507) n(%)	Placebo (N= 2515) n(%)	Total (N= 5022) n(%)
All Cause Death	546 (21.8)	556 (22.1)	1102 (21.9)
Cardiovascular Deaths	453 (18.1)	476 (18.9)	929 (18.5)
Myocardial Infarction	40 (1.6)	33 (1.3)	73 (1.5)
Non-Hemorrhagic Stroke	10 (0.4)	9 (0.4)	19 (0.4)
Intracranial Hemorrhage	3 (0.1)	7 (0.3)	10 (0.2)
Arterosclerotic Vascular Disease (Excluding Coronary)	12 (0.5)	9 (0.4)	21 (0.4)

2.7.6.5

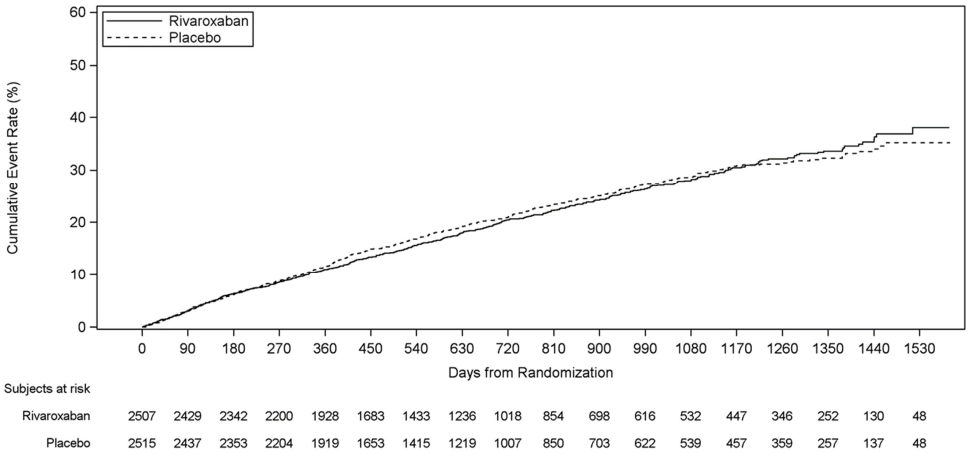
	Rivaroxaban (N= 2507) n(%)	Placebo (N= 2515) n(%)	Total (N= 5022) n(%)
Congestive Heart Failure Or Cardiogenic Shock	175 (7.0)	171 (6.8)	346 (6.9)
Directly Related To Revascularization (CABG/PCI)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
Dysrhythmia	7 (0.3)	12 (0.5)	19 (0.4)
Pulmonary Embolism	2 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (<0.1)
Sudden Or Unwitnessed Death	190 (7.6)	215 (8.5)	405 (8.1)
Hemorrhage, Not Intracranial	2 (<0.1)	6 (0.2)	8 (0.2)
Other Cardiovascular	11 (0.4)	10 (0.4)	21 (0.4)
Non-Cardiovascular Deaths	68 (2.7)	53 (2.1)	121 (2.4)
Accidental / Trauma	4 (0.2)	4 (0.2)	8 (0.2)
Respiratory Failure	7 (0.3)	7 (0.3)	14 (0.3)
Infection	9 (0.4)	13 (0.5)	22 (0.4)
Malignancy	25 (1.0)	15 (0.6)	40 (0.8)
Liver Failure	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
Renal Failure	3 (0.1)	4 (0.2)	7 (0.1)
Sepsis	5 (0.2)	5 (0.2)	10 (0.2)
Other Non-Cardiovascular	13 (0.5)	5 (0.2)	18 (0.4)
Unknown	25 (1.0)	27 (1.1)	52 (1.0)
Unknown	25 (1.0)	27 (1.1)	52 (1.0)

Note: Intent-to-Treat Analysis Set includes all randomized unique subjects who have a signed valid informed consent.
Note: Up-to-GTED is the observation period from randomization to the GTED inclusively.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.
Abbreviation: GTED = Global Treatment End Date (the date when approximately 1,200 primary efficacy outcome events are predicted to have occurred (date is based on site local time)).
Source: R-12742/Table 16

無作為割付け後の全死亡の発現割合は、GTED までの結果と概ね一致していた。最もよく見られた死亡は、突然死又は原因不明の死亡 412 例（8.2%）〔リバーロキサバン群 196 例（7.8%）、プラセボ群 216 例（8.6%）〕であった。うっ血性心不全又は心原性ショックによる死亡は 355 例（7.1%）〔181 例（7.2%）、174 例（6.9%）〕に認められた（R-12742/Attachment TEFSUM008）。

全死亡の発現率は、リバーロキサバン群とプラセボ群の間で差は認められなかった〔イベント発現率（100 人年あたり）：リバーロキサバン群 11.41、プラセボ群 11.63、ハザード比 0.98、両側 95%CI：0.87～1.10、p＝0.743〕（表 2.7.6.5-3）。GTED 時点での全死亡までの時間の Kaplan-Meier 曲線は、Cox モデルの解析結果を反映していた（図 2.7.6.5-2、R-12742/Attachment TEFSURP002）。

図 2.7.6.5-2 全死亡の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定（GTED 時点、ITT）



GTED = Global Treatment End Date (the date when approximately 1,200 primary efficacy outcome events are predicted to have occurred (date is based on site local time)).
Note: Intent-to-Treat Analysis Set includes all randomized unique subjects who have a signed valid informed consent.
Note: Up-to-GTED is the observation period from randomization to the GTED inclusively.
Note: Kaplan-Meier curves for both treatment groups are not displayed when number of subjects at risk in either treatment group reaches less than 25 or 1% of subjects at the starting time point whichever is less.
Source: R-12742/Figure 6

なお、日本人の結果については、16302_J_analysis/TEFSUM007J、TEFSUM008J、TEFSURP002P 及び GEFSURP002J を参照のこと。

2.7.6.5.2.2.2.2.2 心筋梗塞

心筋梗塞の分類別の発現割合を表 2.7.6.5-5 に示す。

ITT において、心筋梗塞が認められた被験者は 216 例（4.3%）〔リバーロキサバン群 98 例（3.9%）、プラセボ群 118 例（4.7%）〕であった。心筋梗塞のイベント数は、リバーロキサバン群で数値上の減少が見られた〔イベント発現率（100 人年あたり）：リバーロキサバン群 2.08、プラセボ群 2.52、ハザード比 0.83、両側 95%CI：0.63～1.08、p＝0.165〕（表 2.7.6.5-3）。

心筋梗塞が認められた 216 例において、最もよく見られた分類は非 ST 上昇型心筋梗塞 145 例（2.9%）〔リバーロキサバン群 63 例（2.5%）、プラセボ群 82 例（3.3%）〕であった。

表 2.7.6.5-5 心筋梗塞の発現割合（GTED まで、ITT）

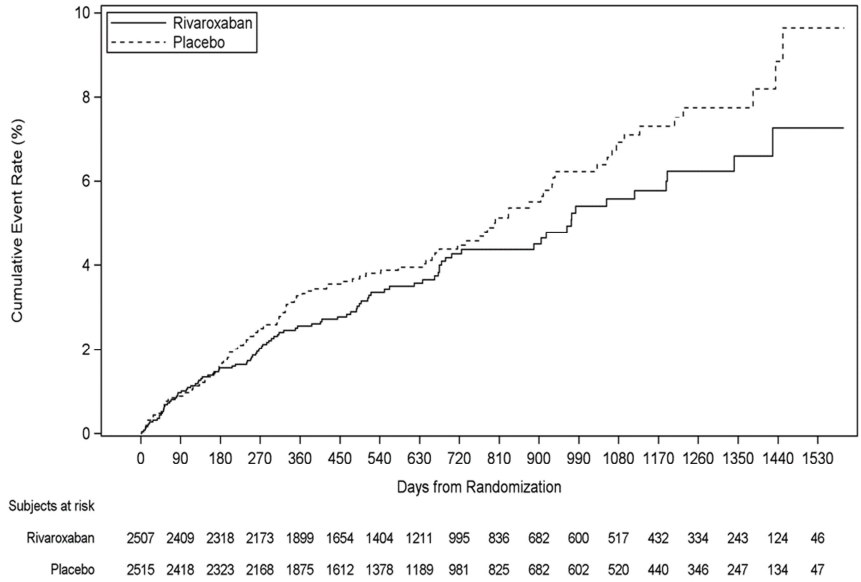
	Rivaroxaban (N= 2507) n(%)	Placebo (N= 2515) n(%)	Total (N= 5022) n(%)
Total No. of Subjects with MI	98 (3.9)	118 (4.7)	216 (4.3)
STEMI	32 (1.3)	30 (1.2)	62 (1.2)
NSTEMI	63 (2.5)	82 (3.3)	145 (2.9)
Not Reported	8 (0.3)	9 (0.4)	17 (0.3)

GTED = Global Treatment End Date (the date when approximately 1,200 primary efficacy outcome events are predicted to have occurred (date is based on site local time)); MI = Myocardial Infarction. NSTEMI = Non-ST Elevation Myocardial Infarction; STEMI = ST Elevation Myocardial Infarction.
Note: Intent-to-Treat Analysis Set includes all randomized unique subjects who have a signed valid informed consent.
Note: Up-to-GTED is the observation period from randomization to the GTED inclusively.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.
Source: R-12742/Table 17

心筋梗塞の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定を図 2.7.6.5-3 に示す。

心筋梗塞の累積イベント発現率の Kaplan-Meier 推定値は、リバーロキサバン群の方がプラセボ群より数値上低かった。ITT において、心筋梗塞を発現した被験者の一覧は、R-12742/Appendix 18 を参照のこと。

図 2.7.6.5-3 心筋梗塞の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定（GTED 時点、ITT）



GTED = Global Treatment End Date (the date when approximately 1,200 primary efficacy outcome events are predicted to have occurred (date is based on site local time)); MI = Myocardial Infarction.
Note: Intent-to-Treat Analysis Set includes all randomized unique subjects who have a signed valid informed consent.
Note: Up-to-GTED is the observation period from randomization to the GTED inclusively.
Note: Kaplan-Meier curves for both treatment groups are not displayed when number of subjects at risk in either treatment group reaches less than 25 or 1% of subjects at the starting time point whichever is less.
Source: R-12742/Figure 7

なお、日本人の結果については、16302_J_analysis/TEFSUM009J 及び GEFSURP003J を参照のこと。

2.7.6.5.2.2.2.3 脳卒中

脳卒中の分類別の発現割合を表 2.7.6.5-6 に示す。

ITT において、脳卒中が認められた被験者は 127 例（2.5%）〔リバーロキサバン群 51 例（2.0%）、プラセボ群 76 例（3.0%）〕であった。脳卒中のイベント数は、リバーロキサバン群で数値上の減少が見られた〔イベント発現率（100 人年あたり）：リバーロキサバン群 1.08、プラセボ群 1.62、ハザード比 0.66、両側 95%CI：0.47～0.95、p＝0.023〕（表 2.7.6.5-3）。

脳卒中が認められた 127 例において、分類別では原発性虚血性脳梗塞が最も多く、104 例（2.1%）〔リバーロキサバン群 41 例（1.6%）、プラセボ群 63 例（2.5%）〕に見られた。出血性脳卒中には原発性頭蓋内出血とクモ膜下出血が含まれた。出血性脳卒中は、リバーロキサバン群 7 例（0.3%）、プラセボ群 11 例（0.4%）に見られた。

表 2.7.6.5-6 脳卒中の発現割合（GTED 時点、ITT）

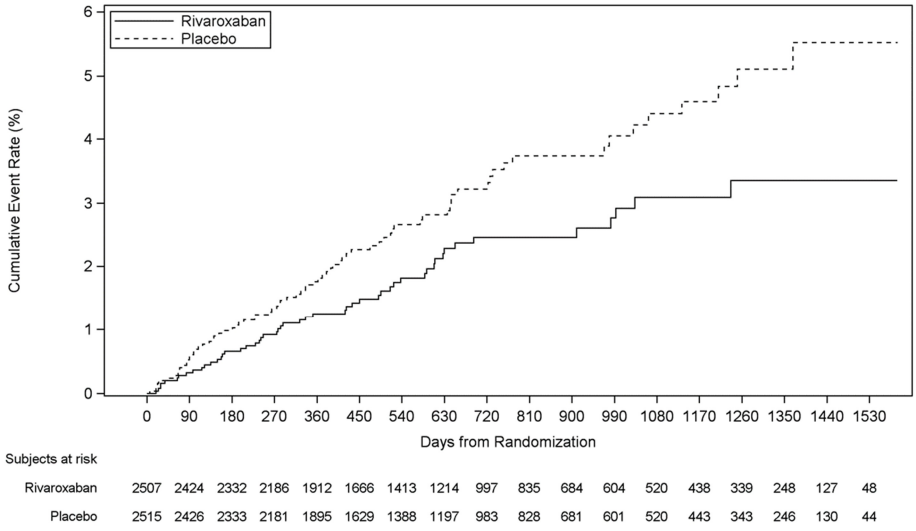
	Rivaroxaban (N= 2507) n(%)	Placebo (N= 2515) n(%)	Total (N= 5022) n(%)
Total No. of Subjects with Stroke	51 (2.0)	76 (3.0)	127 (2.5)
Primary Ischemic Infarction	41 (1.6)	63 (2.5)	104 (2.1)
Primary Hemorrhagic	6 (0.2)	8 (0.3)	14 (0.3)
Subarachnoid Hemorrhage	1 (<0.1)	3 (0.1)	4 (<0.1)
Uncertain Stroke	4 (0.2)	2 (<0.1)	6 (0.1)

GTED = Global Treatment End Date (the date when approximately 1,200 primary efficacy outcome events are predicted to have occurred (date is based on site local time)).
Note: Intent-to-Treat Analysis Set includes all randomized unique subjects who have a signed valid informed consent.
Note: Up-to-GTED is the observation period from randomization to the GTED inclusively.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.
Source: R-12742/Table 18

脳卒中の累積イベント発現率の Kaplan-Meier 推定を図 2.7.6.5-4 に示す。

脳卒中の累積イベント発現率の Kaplan-Meier 推定値は、リバーロキサバン群の方がプラセボ群より数値上低かった。ITT において、脳卒中を発現した被験者の一覧は、R-12742/Appendix 18 を参照のこと。

図 2.7.6.5-4 脳卒中の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定（GTED 時点、ITT）



GTED = Global Treatment End Date (the date when approximately 1,200 primary efficacy outcome events are predicted to have occurred (date is based on site local time)).
Note: Intent-to-Treat Analysis Set includes all randomized unique subjects who have a signed valid informed consent.
Note: Up-to-GTED is the observation period from randomization to the GTED inclusively.
Note: Kaplan-Meier curves for both treatment groups are not displayed when number of subjects at risk in either treatment group reaches less than 25 or 1% of subjects at the starting time point whichever is less.
Source: R-12742/Figure 8

脳卒中の発現割合を、生活自立度の尺度である modified Rankin Scale 別に表 2.7.6.5-7 に示す。

いずれの投与群も、脳卒中イベントの大半（51.1%）はスコア 0～2 の障害なしであった。脳卒中イベントを発現した 133 例のうち、41 例（30.8%）〔リバーロキサバン群 13 例（24.5%）、プラセボ群 28 例（35.0%）〕はスコア 6 の死亡であった。

表 2.7.6.5-7 modified Rankin Scale 別の脳卒中の発現割合（GTED 時点、ITT）

	Rivaroxaban (N= 2507) n(%)	Placebo (N= 2515) n(%)	Total (N= 5022) n(%)
Total No. of Stroke Outcomes	53	80	133
6 - Death	13 (24.5)	28 (35.0)	41 (30.8)
3-5 - Disabling Stroke	8 (15.1)	14 (17.5)	22 (16.5)
0-2 - Non-Disabling Stroke	32 (60.4)	36 (45.0)	68 (51.1)
Missing Rankin Scale Score	0	2 (2.5)	2 (1.5)

GTED = Global Treatment End Date (the date when approximately 1,200 primary efficacy outcome events are predicted to have occurred (date is based on site local time)).
Note: Intent-to-Treat Analysis Set includes all randomized unique subjects who have a signed valid informed consent.
Note: Up-to-GTED is the observation period from randomization to the GTED inclusively.
Note: A Rankin evaluation was to be obtained between 6-18 weeks following a stroke or at End of Study, whichever occurred first.
Note: Percentages are calculated with the number of stroke outcomes in each treatment group as denominator.
Source: R-12742/Table 19

虚血性脳梗塞の発現割合を発現以降の出血の有無別に表 2.7.6.5-8 に示す。

虚血性脳梗塞を発現した 104 例（2.1%）のうち、出血が認められた被験者は 7 例（0.1%）で、全例がプラセボ群であった。出血が認められた虚血性脳梗塞は「重大な出血」として報告された（2.7.6.5.2.3.10.1.2）。

表 2.7.6.5-8 発現以降の出血の有無別の虚血性脳梗塞の発現割合（GTED 時点、ITT）

	Rivaroxaban (N= 2507) n(%)	Placebo (N= 2515) n(%)	Total (N= 5022) n(%)
Total No. Subjects with Primary Ischemic Infarction	41 (1.6)	63 (2.5)	104 (2.1)
Followed by a Hemorrhagic Conversion	0	7 (0.3)	7 (0.1)
Not Followed by a Hemorrhagic Conversion	41 (1.6)	56 (2.2)	97 (1.9)

GTED = Global Treatment End Date (the date when approximately 1,200 primary efficacy outcome events are predicted to have occurred (date is based on site local time)).
Note: Intent-to-Treat Analysis Set includes all randomized unique subjects who have a signed valid informed consent.
Note: Up-to-GTED is the observation period from randomization to the GTED inclusively.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.
Source: R-12742/Table 20

なお、日本人の結果については、16302_J_analysis/TEFSUM010J、TEFSUM011J、TEFSUM023J 及び GEFSURP004J を参照のこと。

2.7.6.5.2.2.3 副次評価項目

主要評価項目が未達であったため、副次評価項目は探索的項目として検討した。

ITT における副次評価項目のイベントの発現割合を、表 2.7.6.5-9 に示す。

心血管死又は心不全の増悪による再入院の複合エンドポイントの発現率は、リバーロキサバン群とプラセボ群の間で差は見られなかった〔イベント発現率（100 人年あたり）：リバーロキサ

バン群 23.32、プラセボ群 23.46、ハザード比 0.99、両側 95%CI：0.91～1.09、p＝0.849〕。心血管死、心不全の増悪による再入院及び心血管イベントによる再入院についても、投与群間で発現率に差は見られなかった。副次評価項目のイベントが発現するまでの期間の解析結果は、初版の治験実施計画書適用時に組入れられた被験者については R-12742/Attachment TEFSEC001C を、改訂版〔INT-1（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）以降〕の治験実施計画書適用時に組入れられた被験者については R-12742/Attachment TEFSEC001B を参照のこと。

表 2.7.6.5-9 副次評価項目のイベントの発現割合（GTED 時点、ITT）

	Rivaroxaban		Placebo			
		Event Rate		Event Rate	Rivaroxaban vs. Placebo	
	N= 2507	/ (100	N= 2515	/ (100		Log-Rank
Outcomes	n (%)	pt-yr)	n (%)	pt-yr)	HR (95% CI)	p-value
CV Death or RHHF	932 (37.2)	23.32	929 (36.9)	23.46	0.99 (0.91,1.09)	0.849
CV Death	453 (18.1)	9.46	476 (18.9)	9.96	0.95 (0.84,1.08)	0.432
RHHF	689 (27.5)	17.24	691 (27.5)	17.45	0.98 (0.89,1.09)	0.775
RHCV	543 (21.7)	13.30	572 (22.7)	14.04	0.95 (0.84,1.07)	0.386

CV = Cardiovascular; GTED = Global Treatment End Date (the date when approximately 1,200 primary efficacy outcome events are predicted to have occurred (date is based on site local time)); RHHF = Re-hospitalization for Worsening of Heart Failure; RHCV = Re- hospitalization for CV (cardiovascular) Events (other than worsening heart failure).
Note: Intent-to-Treat Analysis Set includes all randomized unique subjects who have a signed valid informed consent.
Note: Up-to-GTED is the observation period from randomization to the GTED inclusively.
Note: n = number of subjects with events; N = number of subjects at risk; % = 100 * n / N; Event Rate / (100 pt-yr) = 100*n/(total risk exposure).
Note: p-values (two-sided) are from the log-rank test stratified by region.
Note: HR (95% CI): Hazard ratios (95% confidence interval) are from a Cox proportional hazards model stratified by region with treatment assignment as the only effect.
Source: R-12742/Table 23

ITT において無作為割付け後の副次評価項目のイベントが発現するまでの期間は、いずれの投与群においても同様であった（R-12742/Attachment TEFSEC004）。SAF においても、同様の結果が得られた（R-12742/Attachment TEFSEC005）。

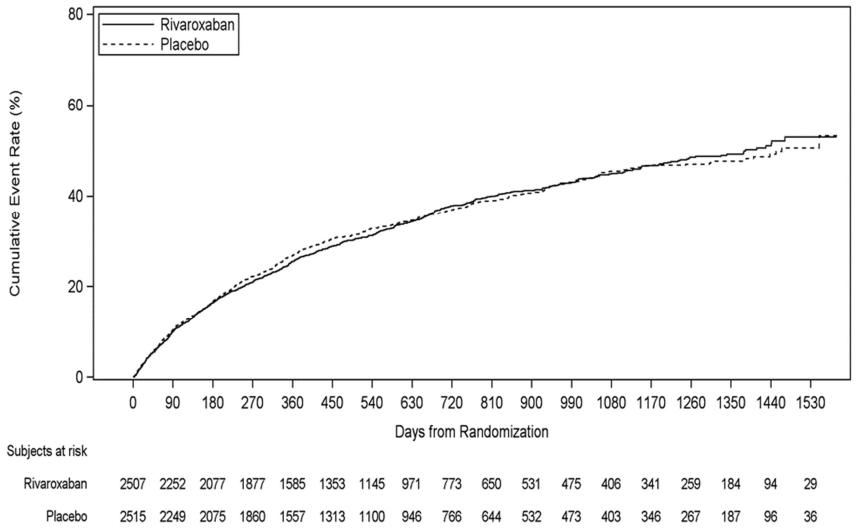
なお、日本人の結果については、16302_J_analysis/TEFSEC001J を参照のこと。

2.7.6.5.2.2.3.1 心血管死、又は心不全の増悪による再入院の複合エンドポイント

副次評価項目のイベントのうち心血管死又は心不全の増悪による再入院の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定を図 2.7.6.5-5 に示す。全体として、投与群間で差は認められなかった。

副次評価項目のイベントのうち心血管死又は心不全の増悪による再入院が発現するまでの期間は、異なる解析対象集団又は観察期間についても同様の結果が得られた（R-12742/Attachment GEFSEN002）。

図 2.7.6.5-5 心血管死又は心不全の増悪による再入院の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定（GTED 時点、ITT）



GTED = Global Treatment End Date (the date when approximately 1,200 primary efficacy outcome events are predicted to have occurred (date is based on site local time)).
Note: Intent-to-Treat Analysis Set includes all randomized unique subjects who have a signed valid informed consent.
Note: Up-to-GTED is the observation period from randomization to the GTED inclusively.
Note: Kaplan-Meier curves for both treatment groups are not displayed when number of subjects at risk in either treatment group reaches less than 25 or 1% of subjects at the starting time point whichever is less.
Source: R-12742/Figure 10

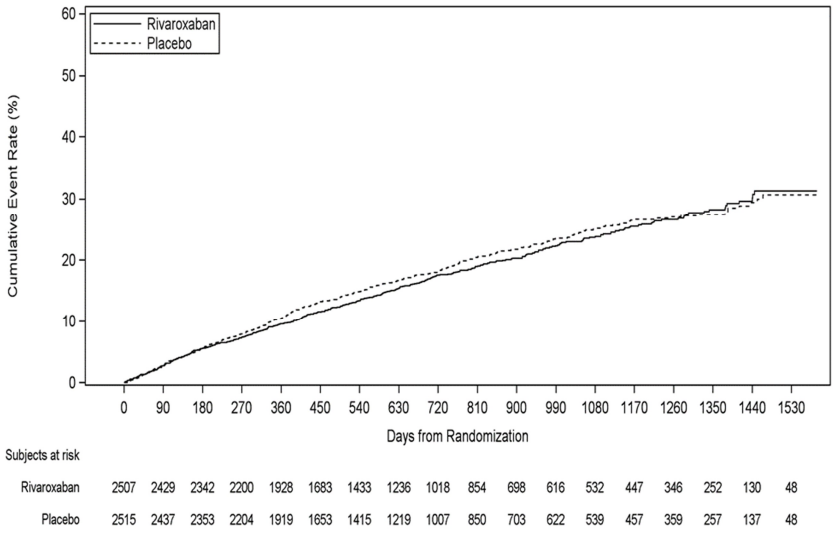
なお、日本人の結果については、16302_J_analysis/GEFSURS001J を参照のこと。

2.7.6.5.2.2.3.2 心血管死

心血管死の累積イベント発現に関する Kaplan-Meier 推定を図 2.7.6.5-6 に示す。

心血管死が発現するまでの期間は、投与群間で差は認められなかった。この結果は、Cox 比例ハザードモデルでの解析結果と同様であった〔イベント発現率（100 人年あたり）：リバーロキサバン群 9.46、プラセボ群 9.96、ハザード比 0.95、両側 95%CI：0.84～1.08、p＝0.432〕（表 2.7.6.5-9）。心血管死が発現するまでの期間は、異なる解析対象集団又は観察期間についても同様の結果が得られた（R-12742/Attachment GEFSEN003）。心血管死は全死亡の 84.3%（929/1102 例）に認められ、それぞれリバーロキサバン群では 83.0%（453/546 例）、プラセボ群では 85.6%（476/556 例）であった（表 2.7.6.5-4）。

図 2.7.6.5-6 心血管死の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定（GTED 時点、ITT）



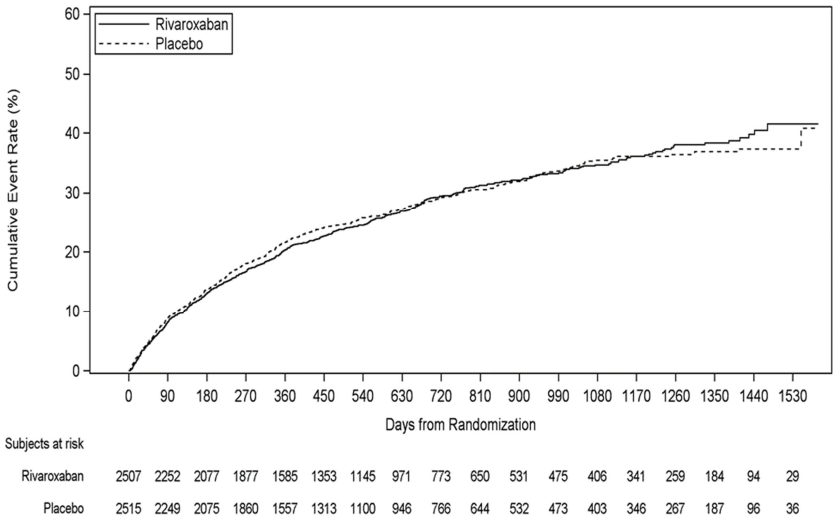
GTED = Global Treatment End Date (the date when approximately 1,200 primary efficacy outcome events are predicted to have occurred (date is based on site local time)).
Note: Intent-to-Treat Analysis Set includes all randomized unique subjects who have a signed valid informed consent.
Note: Up-to-GTED is the observation period from randomization to the GTED inclusively.
Note: Kaplan-Meier curves for both treatment groups are not displayed when number of subjects at risk in either treatment group reaches less than 25 or 1% of subjects at the starting time point whichever is less.
Source: R-12742/Figure 11

なお、日本人の結果については、16302_J_analysis/GEFSURS002J を参照のこと。

2.7.6.5.2.2.3.3 心不全の増悪による再入院

心不全の増悪による再入院の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定を図 2.7.6.5-7 に示す。心不全の増悪による再入院が発現するまでの期間は、投与群間で差は認められなかった。この結果は、Cox 比例ハザードモデルでの解析結果と同様であった〔イベント発現率（100 人年あたり）：リバーロキサバン群 17.24、プラセボ群 17.45、ハザード比 0.98、両側 95%CI：0.89～1.09、p＝0.775〕（表 2.7.6.5-9）。異なる解析対象集団及び観察期間での感度解析の結果は同様であった（R-12742/Attachment GEFSEN004）。

図 2.7.6.5-7 心不全の増悪による再入院の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定（GTED 時点、ITT）



GTED = Global Treatment End Date (the date when approximately 1,200 primary efficacy outcome events are predicted to have occurred (date is based on site local time)).
Note: Intent-to-Treat Analysis Set includes all randomized unique subjects who have a signed valid informed consent.
Note: Up-to-GTED is the observation period from randomization to the GTED inclusively.
Note: Kaplan-Meier curves for both treatment groups are not displayed when number of subjects at risk in either treatment group reaches less than 25 or 1% of subjects at the starting time point whichever is less.
Source: R-12742/Figure 12

治験責任（分担）医師は、心不全の増悪による再入院のイベントに関連するすべての主要診断及び副次診断について報告した[9)]。これらの診断は MedDRA version 20.1 を用いてコード化した。

心不全の増悪により再入院した被験者数は、主要診断 1（primary diagnosis #1）では、計 2,774 例（リバーロキサバン群 1,351 例、プラセボ群 1,423 例）であった（R-12742/Attachment TEFSUM013）。このうち、2,627 例（94.7%）は器官別大分類（SOC）の「心臓障害」であった。心不全に関連する基本語（PT）として、心不全が 1,605 例（57.9%）、慢性心不全が 273 例（9.8%）、急性心不全が 116 例（4.2%）、及びうっ血性心筋症が 28 例（1.0%）報告された。同一被験者に複数の一次診断が報告される場合もあった（R-12742/Attachment TEFSUM027）。「心臓障害」は、その他すべての主要診断 2～6（primary diagnosis #2～6）でも最もよく見られた SOC であった（R-12742/Attachment TEFSUM027）。

副次診断において、心不全の増悪により再入院した被験者数は計 1,733 例（リバーロキサバン群 873 例、プラセボ群 860 例）であった（R-12742/Attachment TEFSUM015）。最もよく見られた SOC は初回診断の結果と同様に、「心臓障害」の 1,075 例（62.0%）であった。最もよく見られた PT は、冠動脈疾患 237 例（13.7%）、狭心症 133 例（7.7%）及び心筋虚血 122 例（7.0%）であった。無作為割付け後に心不全の増悪により再入院となった被験者の一覧は R-12742/Attachment LEF011 を参照のこと。

9）治験責任（分担）医師は、心不全の増悪による再入院の主な理由を主要診断として 1 つのみ入力した。又、副次診断は 2 つまで入力可能であった。それ以外はコーディング目的で使用された。

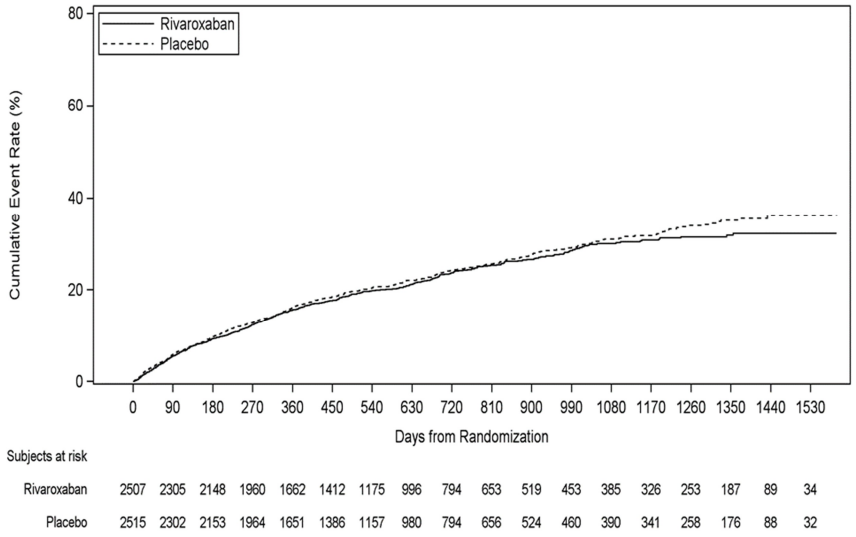
なお、日本人の結果については、16302_J_analysis/GEFSURS003J、LEF011J、TEFSUM013J、TEFSUM015J 及び TEFSUM027J を参照のこと。

2.7.6.5.2.2.3.4 心血管イベントによる再入院

心血管イベントによる再入院の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定を図 2.7.6.5-8 に示す。

心血管イベントによる再入院までの期間に、投与群間で差は認められなかった。この結果は、Cox 比例ハザードモデルでの解析結果と同様であった〔イベント発現率（100 人年あたり）：リバーロキサバン群 13.30、プラセボ群 14.04、ハザード比 0.95、両側 95%CI：0.84～1.07、p＝0.386〕（表 2.7.6.5-9）。異なる解析対象集団及び観察期間での感度解析の結果は同様であった（R-12742/Attachment GEFSEN005）。

図 2.7.6.5-8 心血管イベントによる再入院が発現率に関する Kaplan-Meier 推定（GTED 時点、ITT）



GTED = Global Treatment End Date (the date when approximately 1,200 primary efficacy outcome events are predicted to have occurred (date is based on site local time)).
Note: Intent-to-Treat Analysis Set includes all randomized unique subjects who have a signed valid informed consent.
Note: Up-to-GTED is the observation period from randomization to the GTED inclusively.
Note: Re-Hospitalizations for Cardiovascular (CV) Events include those for CV events other than worsening heart failure.
Note: Kaplan-Meier curves for both treatment groups are not displayed when number of subjects at risk in either treatment group reaches less than 25 or 1% of subjects at the starting time point whichever is less.
Source: R-12742/Figure 13

心血管イベントにより再入院となった被験者数は、主要診断 1（primary diagnosis #1）[10)]では、計 1,651 例（リバーロキサバン群 801 例、プラセボ群 850 例）であった（R-12742/Attachment TEFSUM017）。このうち、「心臓障害」は 1,046 例（63.4%）〔リバーロキサバン群 503 例（62.8%）、プラセボ群 543 例（63.9%）〕、不安定狭心症は 256 例（15.5%）〔132 例（16.5%）、124 例（14.6%）〕であった。同一被験者に複数の一次診断が報告される

10）治験責任（分担）医師は、心血管イベントによる再入院の主な理由を主要診断として 1 つのみ入力した。又、副次診断は 2 つまで入力可能であった。それ以外はコーディング目的で使用された。

場合もあった。「心臓障害」はその他すべての主要診断 2～6（primary diagnosis #2～#6）においても最もよく見られた SOC であった（R-12742/Attachment TEFSUM028）。

副次診断において、心血管イベントにより再入院となった被験者数は、計 936 例（リバーロキサバン群 466 例、プラセボ群 470 例）であった（R-12742/Attachment TEFSUM019）。最もよく見られた SOC は初回診断の結果と同様に、「心臓障害」の 586 例（62.6%）であった。最もよく見られた PT は、心不全 169 例（18.1%）及び慢性心不全 98 例（10.5%）であった。無作為割付け後に心血管イベントにより再入院となった被験者の一覧は R-12742/Attachment LEF012 を参照のこと。

なお、日本人の結果については、16302_J_analysis/GEFSURS004J、LEF012J、TEFSUM017J、TEFSUM019J 及び TEFSUM028J を参照のこと。

2.7.6.5.2.3 安全性の結果

2.7.6.5.2.3.1 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露期間の中央値は 504 日（範囲：1～1,589 日）であり、いずれの投与群においても同様であった（リバーロキサバン群 502 日、プラセボ群 504 日）。SAF において、約 12～18 ヵ月間（361～540 日間）の治験薬投与を受けた被験者は、計 964 例（19.2%）〔リバーロキサバン群 470 例（18.8%）、プラセボ群 494 例（19.7%）〕であった。治験薬の曝露期間の分布については、投与群間で差はなかった（R-12742/Table 13）。

SAF のうち、計 1,134 例（22.6%）〔リバーロキサバン群 586 例（23.4%）、プラセボ群 548 例（21.8%）〕は治験薬の投与を中断した（R-12742/Attachment TSIEXP008）。治験薬の投与中断の理由は、有害事象、有効性評価項目のイベント、出血事象、併用禁止薬又は治験責任（分担）医師もしくはその他の医師の指示による外科的／侵襲的処置によるものであった。治験薬の投与中断期間の中央値は、リバーロキサバン群で 10 日、プラセボ群で 9 日であった。

なお、日本人の結果については、16302_J_analysis/TSIEXP001J 及び TSIEXP008J を参照のこと。

2.7.6.5.2.3.2 有害事象の要約

日本を除く参加国では、2.7.6.5.1 に記載したように特定の有害事象のみを収集・報告した。一方で日本の治験実施医療機関では、PMDA の報告要件を満たすため、重篤度にかかわらずすべての有害事象を報告した。このことから日本人のデータと外国人[11)]のデータを直接比較することは困難であったため、治験総括本報告書では、有害事象について主に外国人の結果を示した。

いずれの投与群においても被験者（又は被験者のパートナー）の妊娠は認められなかった。

中国の 2 施設（[redacted]、[redacted]）では、すべての死亡は重篤な有害事象として治験依頼者に報告することが倫理委員会で規定されていた。

外国人における有害事象の要約を表 2.7.6.5-10 に、全被験者における有害事象の要約を表 2.7.6.5-11 示す。

11）国外の施設で組み入れられた被験者

SAF において、TEAE は 1,577 例（33.2%）〔リバーロキサバン群 800 例（33.8%）、プラセボ群 777 例（32.7%）〕に認められた。最もよく見られた TEAE の SOC は「感染症および寄生虫症」483 例（10.2%）〔248 例（10.5%）、235 例（9.9%）〕であった（R-12742/Attachment TSFAE004R）。「感染症および寄生虫症」のうち、最もよく見られた PT は、肺炎 122 例（2.6%）〔60 例（2.5%）、62 例（2.6%）〕であった。リバーロキサバン群とプラセボ群のリスク差は－0.07（両側 95%CI：-0.97～0.83）であった（R-12742/Attachment TSFAE010R）。全被験者及び日本人における投与群間のリスク差については、それぞれ R-12742/Attachment TSFAE010 及び Attachment TSFAE010J を参照のこと。

重篤な TEAE は、670 例（14.1%）〔リバーロキサバン群 344 例（14.5%）、プラセボ群 326 例（13.7%）〕に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE は、303 例（6.4%）〔167 例（7.1%）、136 例（5.7%）〕に見られた。

初回の治験薬投与以降に発現した有害事象は、1,746 例（36.8%）〔リバーロキサバン群 893 例（37.7%）、プラセボ群 853 例（35.9%）〕に見られた。治験薬投与終了 3 日後以降に発現した有害事象は、406 例（8.6%）〔222 例（9.4%）、184 例（7.7%）〕に見られた。初回の治験薬投与以降に発現した重篤な有害事象は R-12742/Attachment LSFAE001R、ITT における有害事象の一覧は R-12742/Appendix 19、初回投与以降に発現したすべての有害事象の一覧は R-12742/Attachment LSFAE002、無作為割付け以降初回の治験薬投与以前に発現した有害事象の一覧は R-12742/Attachment LSFAE002A を参照のこと。

表 2.7.6.5-10 有害事象の要約（外国人、SAF）

	Rivaroxaban (N=2366) n (%)	Placebo (N=2377) n (%)	Total (N=4743) n (%)
All Reported Adverse Events - On-Treatment	800 (33.8)	777 (32.7)	1577 (33.2)
All Reported Adverse Events - Off-Treatment	222 (9.4)	184 (7.7)	406 (8.6)
All Reported Serious Adverse Events - On-Treatment	344 (14.5)	326 (13.7)	670 (14.1)
All Reported Serious Adverse Events - Off-Treatment	149 (6.3)	126 (5.3)	275 (5.8)
All Reported Adverse Events - Post-First Dose of Study Drug	893 (37.7)	853 (35.9)	1746 (36.8)
All Reported Serious Adverse Events - Post-First Dose of Study Drug	436 (18.4)	410 (17.2)	846 (17.8)
Adverse Events Resulting in Early Permanent Discontinuation of Study Drug	167 (7.1)	136 (5.7)	303 (6.4)
Serious Adverse Events Resulting in Early Permanent Discontinuation of Study Drug	82 (3.5)	71 (3.0)	153 (3.2)
Non-Serious Adverse Events Resulting in Early Permanent Discontinuation of Study Drug	85 (3.6)	65 (2.7)	150 (3.2)

Note: Safety Analysis Set includes all intent-to-treat subjects who received at least one dose of study drug.
Note: Post-First Dose of Study Drug is the observation period from the day of first dose of study drug to the last contact day, inclusively.
Note: On-Treatment is the observation period from the first dose of the study drug to 2 days after the last dose of the study drug, inclusively.
Note: Off-Treatment is the observation period from 3 days after the last dose of the study drug to the last contact date, inclusively.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.
Note: Selective AE reporting (see Protocol Section 12.3.1) was used for all countries except Japan.
Note: Based on MedDRA version 20.1.
Note: A subject may appear in more than one category and the same subject is counted only once in a category.
Note: Data obtained from Adverse Events/Serious AEs eCRF page.
Source: R-12742/Table 45

表 2.7.6.5-11 有害事象の要約（全被験者、SAF）

	Rivaroxaban (N=2499) n (%)	Placebo (N=2509) n (%)	Total (N=5008) n (%)
All Reported Adverse Events - On-Treatment	916 (36.7)	886 (35.3)	1802 (36.0)
All Reported Adverse Events - Off-Treatment	257 (10.3)	219 (8.7)	476 (9.5)
All Reported Serious Adverse Events - On-Treatment	381 (15.2)	358 (14.3)	739 (14.8)
All Reported Serious Adverse Events - Off-Treatment	160 (6.4)	139 (5.5)	299 (6.0)
All Reported Adverse Events - Post-First Dose of Study Drug	1010 (40.4)	968 (38.6)	1978 (39.5)
All Reported Serious Adverse Events - Post-First Dose of Study Drug	479 (19.2)	451 (18.0)	930 (18.6)
Adverse Events Resulting in Early Permanent Discontinuation of Study Drug	178 (7.1)	146 (5.8)	324 (6.5)
Serious Adverse Events Resulting in Early Permanent Discontinuation of Study Drug	86 (3.4)	77 (3.1)	163 (3.3)
Non-Serious Adverse Events Resulting in Early Permanent Discontinuation of Study Drug	92 (3.7)	69 (2.8)	161 (3.2)

Note: Safety Analysis Set includes all intent-to-treat subjects who received at least one dose of study drug.
Note: Post-First Dose of Study Drug is the observation period from the day of first dose of study drug to the last contact day, inclusively.
Note: On-Treatment is the observation period from the first dose of the study drug to 2 days after the last dose of the study drug, inclusively.
Note: Off-Treatment is the observation period from 3 days after the last dose of the study drug to the last contact date, inclusively.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.
Note: Selective AE reporting (see Protocol Section 12.3.1) was used for all countries except Japan.
Note: Based on MedDRA version 20.1.
Note: A subject may appear in more than one category and the same subject is counted only once in a category.
Note: Data obtained from Adverse Events/Serious AEs eCRF page.
Source: R-12742/Table 44

日本人における有害事象の要約は R-12742/Table 46 を参照のこと。日本人における無作為割付け後から治験薬初回投与までに発現した有害事象については R-12742/Attachment LSFAE002AJ を、治験薬の初回投与以降に発現した有害事象の一覧については R-12742/Attachment LSFAE002J を、治験薬の初回投与以降に発現した重篤な有害事象の一覧については R-12742/Attachment LSFAE001J を参照のこと。

2.7.6.5.2.3.3 TEAE

特に記載しない限り、本項では外国人（SAF）の結果を示す。

外国人においていずれかの投与群で 1%以上の被験者に発現した TEAE を表 2.7.6.5-12 に示す。

外国人において、最もよく見られた TEAE の SOC は「感染症および寄生虫症」で、483 例（10.2%）〔リバーロキサバン群 248 例（10.5%）、プラセボ群 235 例（9.9%）〕に見られた。このうち、最もよく見られた PT は肺炎で、122 例（2.6%）〔60 例（2.5%）、62 例（2.6%）〕に見られた。リバーロキサバン群で最もよく見られた 15 の TEAE については、R-12742/Attachment TSFAE009 を参照のこと。

外国人において、治験薬と関連のある TEAE は 127 例（2.7%）〔リバーロキサバン群 69 例（2.9%）、プラセボ群 58 例（2.4%）〕に発現した（R-12742/Attachment TSFAE020R）。最もよく見られた治験薬と関連のある TEAE は、貧血 16 例（0.3%）〔8 例（0.3%）、8 例（0.3%）〕であった。

外国人において、リバーロキサバン群の 1%以上に発現し、プラセボ群と比較して相対リスクが 1.5 超であった TEAE は認められなかった（R-12742/Attachment TSFAE013R、LSFAE003R）。日

本人で上記の基準を満たした TEAE については、R-12742/Attachment TSFAE013J 及び LSFAE003J を参照のこと。

表 2.7.6.5-12 TEAE（いずれかの投与群で 1%以上、外国人、SAF）

Body System Or Organ Class Preferred Term	器官分類又は器官別大分類 基本語	Rivaroxaban (N=2366) n (%)	Placebo (N=2377) n (%)	Total (N=4743) n (%)
Total No. Subjects with an Adverse Event		800 (33.8)	777 (32.7)	1577 (33.2)
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症	248 (10.5)	235 (9.9)	483 (10.2)
Pneumonia	肺炎	60 (2.5)	62 (2.6)	122 (2.6)
Bronchitis	気管支炎	32 (1.4)	22 (0.9)	54 (1.1)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	120 (5.1)	95 (4.0)	215 (4.5)
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患	24 (1.0)	20 (0.8)	44 (0.9)
Cough	咳嗽	20 (0.8)	27 (1.1)	47 (1.0)
Cardiac Disorders	心臓障害	82 (3.5)	99 (4.2)	181 (3.8)
Atrial Fibrillation	心房細動	22 (0.9)	23 (1.0)	45 (0.9)
Renal and Urinary Disorders	腎および尿路障害	75 (3.2)	98 (4.1)	173 (3.6)
Acute Kidney Injury	急性腎障害	11 (0.5)	28 (1.2)	39 (0.8)
Vascular Disorders	血管障害	74 (3.1)	68 (2.9)	142 (3.0)
Hypotension	低血圧	28 (1.2)	24 (1.0)	52 (1.1)
Blood and Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	40 (1.7)	36 (1.5)	76 (1.6)
Anaemia	貧血	27 (1.1)	22 (0.9)	49 (1.0)

Note: Safety Analysis Set includes all intent-to-treat subjects who received at least one dose of study drug.
Note: On-Treatment is the observation period from the first dose of the study drug to 2 days after the last dose of the study drug, inclusively.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.
Note: Selective AE reporting (see Protocol Section 12.3.1) was used for all countries except Japan.
Note: Based on MedDRA version 20.1.
Note: A subject may appear in more than one category and the same subject is counted only once in a category.
Note: Sorted in descending order of incidence based on Rivaroxaban
Source: R-12742/Table 48

外国人において、最もよく見られた TEAE である肺炎の重症度は、大半が中等度であった（R-12742/Attachment TSFAE014R）。肺炎が認められた 122 例のうち 97 例（リバーロキサバン群 51 例、プラセボ群 46 例）は回復した（R-12742/Attachment TSFAE015R）。肺炎を発症した被験者に対する治験薬の投与は、「変更なし」が 79 例（37 例、42 例）で最も多かった（R-12742/Attachment TSFAE016R）。大部分の被験者（116 例）は「治験薬との関連なし」と判断され、6 例は「治験薬と関係ないらしい」と判断された（R-12742/Attachment TSFAE017R）。

日本人の有害事象については、R-12742/Attachment TSFAE014J、TSFAE015J、TSFAE016J、TSFAE017J を参照のこと。日本人において、いずれかの投与群で 1%以上の被験者に認められた TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE はそれぞれ R-12742/Attachment TSFAE012J 及び TSFAE020J を参照のこと。日本人でリバーロキサバン群の 1%以上に発現し、プラセボ群と比較して相対リスクが 1.5 超であった TEAE については、R-12742/Attachment TSFAE013J 及び LSFAE003J を参照のこと。

2.7.6.5.2.3.4 死亡

本項では、全被験者に対する死亡について示す。全死亡は有効性主要評価項目のイベントであり、ITT における GTED までの全死亡の要約は 2.7.6.5.2.2.2.1 に示す。本項では、治験薬投与期の死亡について記載する。

SAF における治験薬投与期の全死亡は、530 例（10.6%）〔リバーロキサバン群 258 例（10.3%）、プラセボ群 272 例（10.8%）〕に発現した（Attachment TEFSUM020）。大部分の死亡は心血管死で、このうち突然死又は原因不明の死亡が 281 例（5.6%）〔128 例（5.1%）、153 例（6.1%）〕で最も多かった。うっ血性心不全又は心原性ショックは 133 例（2.7%）〔71 例（2.8%）、62 例（2.5%）〕に認められた。

初回投与以降の全死亡は、治験薬投与期の結果と同様に、うっ血性心不全又は心原性ショックによる死亡が 354 例（7.1%）〔リバーロキサバン群 180 例（7.2%）、プラセボ群 174 例（6.9%）〕報告された（R-12742/Attachment TEFSUM021）。二重盲検期を完了しなかった被験者において、治験薬投与終了 3 日後以降の全死亡については、発現割合及び死因のいずれについても初回投与以降の全死亡の結果と同様であった（R-12742/Attachment TEFSUM022）。

日本人の治験薬投与期の全死亡は、16302_J_analysis/TEFSUM020J を、初回投与以降の全死亡は 16302_J_analysis/TEFSUM021J を、二重盲検期を完了しなかった被験者において、治験薬投与終了 3 日後以降の全死亡は 16302_J_analysis/TEFSUM022J を参照のこと。

2.7.6.5.2.3.5 重篤な有害事象

外国人（SAF）において、治験薬投与期の重篤な TEAE は、670 例（14.1%）〔リバーロキサバン群 344 例（14.5%）、プラセボ群 326 例（13.7%）〕に認められた（R-12742/Attachment TSFSAE001R）。最もよく見られた重篤な TEAE の SOC は「感染症および寄生虫症」229 例（4.8%）〔127 例（5.4%）、102 例（4.3%）〕であった。1%以上の被験者に認められた重篤な TEAE の SOC は、「胃腸障害」79 例（1.7%）〔44 例（1.9%）、35 例（1.5%）〕、「腎および尿路障害」82 例（1.7%）〔35 例（1.5%）、47 例（2.0%）〕、「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）」76 例（1.6%）〔36 例（1.5%）、40 例（1.7%）〕、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」63 例（1.3%）〔37 例（1.6%）、26 例（1.1%）〕、「代謝および栄養障害」57 例（1.2%）〔28 例（1.2%）、29 例（1.2%）〕、「傷害、中毒および処置合併症」51 例（1.1%）〔25 例（1.1%）、26 例（1.1%）〕であった。最もよく見られた重篤な TEAE の PT は肺炎 92 例（1.9%）〔48 例（2.0%）、44 例（1.9%）〕で、それ以外の PT はいずれの群においても発現割合が 1%未満であった。

日本人の重篤な TEAE については R-12742/Attachment TSFSAE001J を、治験薬の初回投与以降に発現した重篤な有害事象については R-12742/Attachment TSFSAE002J を参照のこと。

2.7.6.5.2.3.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.5.2.3.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

本項ではすべての被験者について示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、324 例（6.5%）〔リバーロキサバン群 178 例（7.1%）、プラセボ群 146 例（5.8%）〕に見られた（R-12742/Attachment TSFAE011）。最もよく見られた SOC は「腎および尿路障害」60 例（1.2%）〔32 例（1.3%）、28 例（1.1%）〕であり、腎不全 18 例（0.4%）〔10 例（0.4%）、8 例（0.3%）〕及び腎機能障害 17 例（0.3%）〔9 例（0.4%）、8 例（0.3%）〕が多く見られた。最もよく見られた PT は心房細動で、33 例（0.7%）〔17 例（0.7%）、16 例（0.6%）〕に見られた。

治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は、163 例（3.3%）〔リバーロキサバン群 86 例（3.4%）、プラセボ群 77 例（3.1%）〕に見られた（R-12742/Attachment TSFSAE005）。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）」で、44 例（0.9%）〔25 例（1.0%）、19 例（0.8%）〕に見られた。最もよく見られた PT は急性腎障害で、12 例（0.2%）〔4 例（0.2%）、8 例（0.3%）〕に見られた。

日本人における治験薬の投与中止に至った有害事象については、R-12742/Attachment TSFAE011J を、治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象については R-12742/Attachment TSFSAE005J を参照のこと。

2.7.6.5.2.3.7 特に注目すべき有害事象

注目すべき有害事象には、骨髄毒性、血小板減少症、重篤な肝関連事象、アナフィラキシー、重篤な皮膚事象、皮膚血管炎、腎不全が含まれ、これらに関連する有害事象及び重篤な有害事象について評価を行った。事前に規定した基準に該当する被験者を特定し、盲検下で治験依頼者の医学専門家による評価を行った。さらなる評価及び協議が必要な場合には、安全性評価委員会で協議した。注目すべき有害事象に該当した被験者については叙述を作成した。

注目すべき有害事象に該当する可能性のある被験者が数例特定され、このうち 3 例〔リバーロキサバン群 1 例（腎不全）、プラセボ群 2 例（その他の事象及び重篤な皮膚事象）〕が注目すべき有害事象に該当した。1 例は事前に規定された基準に該当していなかったが、アレルギー反応を発現し、重篤と判断された。当該被験者は治験依頼者の医学専門家により盲検下で評価され、注目すべき有害事象のその他のカテゴリーに分類された。

注目すべき有害事象に該当する可能性のある被験者数は、いずれの投与群においても同様であった。注目すべき有害事象のうち、重篤な肝不全及び腎不全に該当する可能性のある被験者が最も多く、それぞれ 43 例（0.9%）〔リバーロキサバン群 14 例（0.6%）、プラセボ群 29 例（1.2%）〕及び 157 例（3.1%）〔72 例（2.9%）、85 例（3.4%）〕であった（R-12742/Attachment TSFAE019C、TSFAE019G）。これらのカテゴリーの事象が多かったことは、本試験の対象集団の特性と一致することが示唆された。

骨髄毒性に該当する可能性のある被験者は 1 例（0.1%未満）〔リバーロキサバン群 0 例、プラセボ群の 1 例（0.1%未満）〕であった（R-12742/Attachment TSFAE019A）。血小板減少症に該当する可能性のある被験者は 7 例（0.1%）〔1 例（0.1%未満）、6 例（0.2%）〕であった（R-12742/Attachment TSFAE019B）。過敏症反応に関連する事象はほとんど認められず、アナフィラキシー反応に該当する可能性のある被験者は 3 例（0.1%）〔3 例（0.1%）、0 例（0.0%）〕であった（R-12742/Attachment TSFAE019D）。重篤な皮膚事象に該当する可能性のある被験者は 3 例（0.1%）〔0 例（0.0%）、3 例（0.1%）〕であった（R-12742/Attachment TSFAE019E）。皮膚血管炎に該当する可能性のある被験者は 2 例（0.1%未満）〔0 例（0.0%）、2 例（0.1%未満）〕であった（R-12742/Attachment TSFAE019F）。

なお、日本人の結果については、16302_J_analysis/TSFAE019AJ、TSFAE019BJ、TSFAE019CJ、TSFAE019DJ、TSFAE019EJ 及び TSFAE019GJ を参照のこと。

2.7.6.5.2.3.8 臨床検査

臨床検査は、ヘモグロビン値のみ試験期間中に測定することとし、第 12 週（又は第 24 週まで）に測定した。Dーダイマーは各参加国で被験者の 10%を無作為に選択し、第 4 週に測定した。

Dーダイマー

ITT における Dーダイマーの平均値は、ベースライン時はリバーロキサバン群の方がプラセボ群よりも高かった（それぞれ 732.82μg/L、609.48μg/L）。第 4 週の Dーダイマーの値は、リバーロキサバン群ではベースラインから 237.38μg/L 減少し、プラセボ群では 48.23μg/L 増加した（R-12742/Table 50）。

SAF において、ベースラインのヘモグロビン値は、リバーロキサバン群では 134.69μg/L、プラセボ群では 134.67μg/L であった。ヘモグロビン値はいずれの投与群においても、ベースラインから第 12 週又は第 24 週来院時までわずかに減少し、リバーロキサバン群ではー1.28g/L、プラセボ群ではー0.74g/L の減少であった（R-12742/Table 51）。

なお、日本人の結果については、16302_J_analysis/TSFLAB001J 及び TSFLAB005J を参照のこと。

2.7.6.5.2.3.9 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

データを収集していない。

2.7.6.5.2.3.10 出血事象

2.7.6.5.2.3.10.1 安全性主要評価項目

安全性主要評価項目は、SAF における治験薬投与期の「致死的出血」又は「永続的な障害に陥る可能性のある重要な臓器における出血」の複合エンドポイントとした。安全性主要評価項目の解析には、有効性主要評価項目及び副次評価項目と同様の解析手法を用いた。

2.7.6.5.2.3.10.1.1 「致死的出血」又は「永続的な障害に陥る可能性のある重要な臓器における出血」の複合エンドポイント

安全性主要評価項目の発現割合を表 2.7.6.5-13 に示す。

安全性主要評価項目のイベントは 41 例（0.8%）〔リバーロキサバン群 18 例（0.7%）、プラセボ群 23 例（0.9%）〕に認められた（R-12742/Attachment TOTOT001）。安全性主要評価項目の発現率（100 人年あたり）は、リバーロキサバン群 0.44、プラセボ群 0.55、ハザード比は 0.80（両側 95%CI：0.43～1.49、p＝0.484）であった。「致死的出血」は 18 例（0.4%）〔9 例（0.4%）、9 例（0.4%）〕に認められた。「致死的出血」の発現率（100 人年あたり）は、リバーロキサバン群 0.22、プラセボ群 0.22、ハザード比は 1.03（両側 95%CI：0.41～2.59、p＝0.951）であった。「永続的な障害に陥る可能性のある重要な臓器における出血」は 33 例（0.7%）〔13 例（0.5%）、20 例（0.8%）〕に認められた。「永続的な障害に陥る可能性のある重要な臓器における出血」の発現率（100 人年あたり）は、リバーロキサバン群 0.32、プラセボ群 0.48、ハザード比は 0.67（両側 95%CI：0.33～1.34、p＝0.253）であった。

表 2.7.6.5-13 安全性主要評価項目の発現割合（治験薬投与期、SAF）

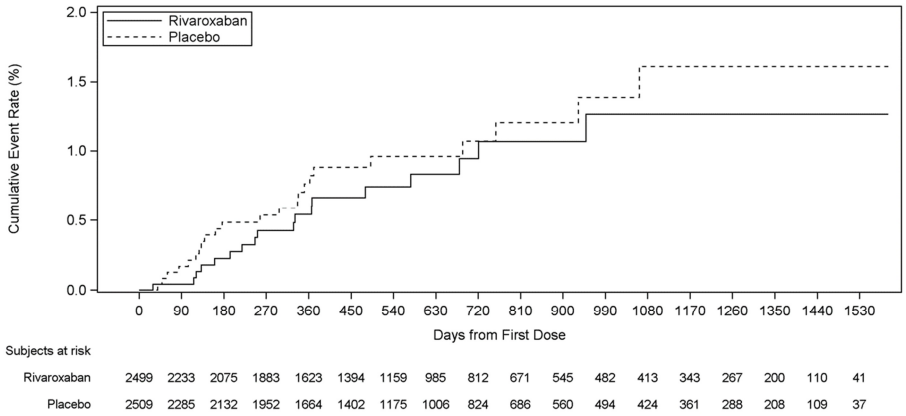
	Rivaroxaban		Placebo		Rivaroxaban vs. Placebo	
	N= 2499	Event Rate	N= 2509	Event Rate		Log-Rank
Bleeding Outcome Component	n (%)	(100 pt-yr)	n (%)	(100 pt-yr)	HR (95% CI)	p-value
Principal Safety	18 (0.7)	0.44	23 (0.9)	0.55	0.80 (0.43, 1.49)	0.484
Fatal Bleeding (1)	9 (0.4)	0.22	9 (0.4)	0.22	1.03 (0.41, 2.59)	0.951
Bleeding in Critical Space with Potential for Permanent Disability	13 (0.5)	0.32	20 (0.8)	0.48	0.67 (0.33, 1.34)	0.253

Note: Safety Analysis Set includes all intent-to-treat subjects who received at least one dose of study drug.

Note: On-Treatment is the observation period from the first dose of the study drug to 2 days after the last dose of the study drug, inclusively.
Note: n = number of subjects with events; N = number of subjects at risk; % = 100 * n / N; Event Rate / (100 pt-yr) = 100*n/(total risk exposure).
(1) Includes all categories of fatal bleeding:
Category 1: Any ISTH major bleeding event considered to be the primary cause of death by the investigator
Category 2: Any ISTH major bleeding event not considered to be the primary cause of death by the investigator but results in death within 7 days
Category 3: Any bleeding event that results in a hospital stay and death within 7 days
Note: Bleeding into a critical space with a potential for permanent disability includes these 7 critical spaces (intracranial, intraspinal, intraocular [vitreous or retinal], pericardial, intra-articular, retroperitoneal, intramuscular with compartment syndrome) where investigator has determined there was the potential for permanent disability.
Note: Each Safety subject may be counted in the Principal Safety Outcome row and may also be counted in one or both of the component endpoint rows.
Note: p-values (two-sided) are from the log-rank test stratified by region.
Note: HR (95% CI): Hazard ratios (95% confidence interval) are from a Cox proportional hazards model stratified by region with treatment assignment as the only effect.
Source: R-12742/Table 30

安全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 2.7.6.5-9 に示す。治験薬投与期の累積イベント発現率はリバーロキサバン群の方がプラセボ群より低かった。

図 2.7.6.5-9 安全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（治験薬投与期、SAF）



Note: Safety Analysis Set includes all intent-to-treat subjects who received at least one dose of study drug.
Note: On-Treatment is the observation period from the first dose of the study drug to 2 days after the last dose of the study drug, inclusively.
Note: Fatal bleeding event - subject dies within 7 days of a bleeding event requiring hospitalization or ISTH major bleeding event.
Note: Bleeding into a critical space with a potential for permanent disability includes these 7 critical spaces (intracranial, intraspinal, intraocular [vitreous or retinal], pericardial, intra-articular, retroperitoneal, intramuscular with compartment syndrome) where investigator has determined there was the potential for permanent disability.
Note: KM curves for both treatment groups are not displayed when number of subjects at risk in either treatment group reaches less than 25 or 1% of subjects at the starting time point whichever is less.
Source: R-12742/Figure 15

なお、日本人の結果については、16302_J_analysis/TOTPR001J 及び GOTKMP001J を参照のこと。

2.7.6.5.2.3.10.1.2 安全性主要評価項目の複合エンドポイントの各構成要素

「致死的出血」

SAF における治験薬投与期の「致死的出血」の発現割合は低く、いずれの投与群も 9 例（0.4%）に見られた（R-12742/Table 31）。Category 1 の出血事象は 10 例（0.2%）〔リバーロキサバン群 3 例（0.1%）、プラセボ群 7 例（0.3%）〕であった。これらの事象の出血部位は、リバーロキサバン群では頭蓋内、後腹膜及びその他（上肢部の外傷切除時の動脈出血）が各 1 例（0.1%未満）、プラセボ群では上部消化管 2 例（0.1%）及び頭蓋内 5 例（0.2%）であった。Category 2 の出血事象は 8 例（0.2%）〔6 例（0.2%）、2 例（0.1%）〕に見られた。これらの事象の出血部位は、リバーロキサバン群では心臓以外の手術に伴う出血及び上部消化管が各 1 例（0.1%未満）、下部消化管及び頭蓋内が各 2 例（0.1%）、プラセボ群では頭蓋内及び穿刺部が各 1 例（0.1%未満）であった。Category 3 の出血事象は認められなかった。治験薬投与期における「致死的出血」の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定は R-12742/Attachment TOTCRP002 及び GOTKMP002 を、治験薬投与期に「致死的出血」を認めた被験者の一覧は R-12742/Attachment LOTBL002 を参照のこと。

治験薬投与期外の「致死的出血」

出血事象は EOS 来院まで収集した（R-12742/Table 32）。SAF において、治験薬投与期外に発現した「致死的出血」は、23 例（0.5%）〔リバーロキサバン群 10 例（0.4%）、プラセボ群 13 例（0.5%）〕に認められた。最もよく見られた出血部位は上部消化管出血 8 例（リバーロキサバン群 3 例、プラセボ群 5 例）及び頭蓋内出血 6 例（2 例、4 例）であった。その他、心臓手術に伴う出血が 2 例、心臓以外の手術に伴う出血、穿刺部出血、血尿、血腫及び直腸が各 1 例、出血部位不明が 2 例であった。治験薬投与期外の「致死的出血」が認められた被験者の一覧は R-12742/Attachment LOTBL002B を参照のこと。

「永続的な障害に陥る可能性のある重要な臓器における出血」

SAF における治験薬投与期に発現した「永続的な障害に陥る可能性のある重要な臓器における出血」は、33 例（0.7%）〔リバーロキサバン群 13 例（0.5%）、プラセボ群 20 例（0.8%）〕に認められた（R-12742/Table 33）。「永続的な障害に陥る可能性のある重要な臓器における出血」の出血部位として最も多かったのは頭蓋内で 33 例中 27 例（82%）に認められた。頭蓋内出血の発現は、リバーロキサバン群（9 例）の方がプラセボ群（18 例）よりも少なかった。

治験薬投与期の「永続的な障害に陥る可能性のある重要な臓器における出血」の累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 推定は R-12742/Attachment TOTCRP003 及び GOTKMP003 を参照のこと。

治験薬の初回投与以降に発現した「永続的な障害に陥る可能性のある重要な臓器における出血」は、43 例（0.9%）〔リバーロキサバン群 17 例（0.7%）、プラセボ群 26 例（1.0%）〕に認められた（R-12742/Attachment TOTPR012A）。治験薬投与期と同様に、最もよく見られた出血部位は頭蓋内 37 例（0.7%）〔13 例（0.5%）、24 例（1.0%）〕であった。

「永続的な障害に陥る可能性のある重要な臓器における出血」のうち眼内出血は 5 例（0.1%）〔リバーロキサバン群 3 例（0.1%）、プラセボ群 2 例（0.1%）〕に認められ、すべて硝子体の出血であった（R-12742/Attachment TOTPR013）。眼内出血を起こした被験者全例が糖尿病の病歴を有していた。

「永続的な障害に陥る可能性のある重要な臓器における出血」について、治験薬投与期、治験薬の初回投与以降、治験薬投与期外のそれぞれの期間における被験者の一覧は R-12742/Attachment LOTBL009、LOTBL009A 及び LOTBL009B を参照のこと。

「頭蓋内出血」

治験薬投与期に発現した頭蓋内出血

SAF において、治験薬投与期の頭蓋内出血は、28 例（0.6%）〔リバーロキサバン群 10 例（0.4%）、プラセボ群 18 例（0.7%）〕に認められた（R-12742/Table 34）。頭蓋内出血の発現部位として最も多かったのは、実質内 10 例（0.2%）〔1 例（0.1%未満）、9 例（0.4%）〕で、次いでクモ膜下及び硬膜下各 8 例（0.2%）〔4 例（0.2%）、4 例（0.2%）〕及び脳室内 7 例（0.1%）〔4 例（0.2%）、3 例（0.1%）〕であった。これらのイベントは頭蓋内出血（脳卒中）として報告された（2.7.6.5.2.2.2.2.3）。更に、プラセボ群の 4 例は虚血性脳梗塞の出血と関連があった。硬膜下出血及び硬膜外出血は脳卒中とみなされなかったが、頭蓋内出血として集計された。硬膜外血腫はリバーロキサバン群の 3 例（0.1%）に認められた。

治験薬投与期外に発現した頭蓋内出血

SAF において、治験薬投与期外の頭蓋内出血は、14 例（0.3%）〔リバーロキサバン群 4 例（0.2%）、プラセボ群 10 例（0.4%）〕に認められた（R-12742/Attachment TOTBL004D）。最もよく見られた頭蓋内出血の発現部位は実質内で、7 例（0.1%）〔2 例（0.1%）、5 例（0.2%）〕に認められた。プラセボ群の 10 例のうち、3 例は虚血性脳梗塞の出血と関連があった。

治験薬の初回投与以降に発現した頭蓋内出血

SAF において、治験薬の初回投与以降に発現した頭蓋内出血は 40 例（0.8%）〔リバーロキサバン群 14 例（0.6%）、プラセボ群 26 例（1.0%）〕に認められた（R-12742/Attachment TOTBL004A）。最もよく見られた出血部位は実質内で、16 例（0.3%）〔3 例（0.1%）、13 例（0.5%）〕に認められた。

日本人については、「致死的出血」又は「永続的な障害に陥る可能性のある重要な臓器における出血」に加え、ISTH 分類の「重大ではないが臨床的に問題となる出血」及び「軽微な出血」についても報告対象とした。日本人における治験薬投与期に発現した出血事象については、R-12742/Table 42 を参照のこと。日本人において、治験薬投与期に発現し、当局への緊急報告対象となった重篤な出血事象については、R-12742/Table 43 を参照のこと。

日本人において、治験薬投与期に発現したすべての出血事象について、重症度及び出血部位別に集計した。いずれの投与群においても出血事象の多くは軽度であり、高度の出血事象の発現割合は低かった（R-12742/Attachment TOTBLJ005）。死亡に至った頭蓋内出血はリバーロキサバン群の 1 例のみであった（R-12742/Attachment TOTBLJ006）。

日本人において、治験薬投与期に発現したすべての出血事象と治験薬の用量調節については R-12742/Attachment TOTBLJ007 を、治験薬との関連性については R-12742/Attachment TOTBLJ008 を参照のこと。治験薬投与期に発現した外傷による出血事象については R-12742/Attachment TOTBLJ009 を参照のこと。

日本人において、治験薬の初回投与以降に発現したすべての出血事象の重症度、転帰、治験薬との関連性及び用量調節については、R-12742/Attachment TOTBLJ005A、TOTBLJ006A、TOTBLJ007A 及び TOTBLJ008A を参照のこと。治験薬の初回投与以降に発現し、重篤な有害事象と

して報告された出血事象については R-12742/Attachment TOTBLJ002A を、治験薬の投与中止に至った出血事象については R-12742/Attachment TOTBLJ003 を、治験薬の初回投与以降に発現した ISTH 分類の出血事象については R-12742/Attachment TOTBLJ004A を参照のこと。治験薬の初回投与以降に発現した重篤な有害事象として報告された出血事象の一覧は、R-12742/Attachment LOTBLJ001 を参照のこと。

2.7.6.5.3 結論

本試験結果より、以下の結論が得られた。

- 有効性主要評価項目（無作為割付けから全死亡、心筋梗塞又は脳卒中が認められるまでの期間）のエンドポイントは達成しなかった。標準治療に上乗せしたリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与は、プラセボ群と比較した場合の有効性の複合エンドポイントについて統計学的に有意な差は認められなかった〔イベント発現率（100 人年あたり）：リバーロキサバン群 13.44、プラセボ群 14.27、ハザード比 0.94、両側 95%CI：0.84～1.05、p＝0.270〕。

- 心筋梗塞〔イベント発現率（100 人年あたり）：リバーロキサバン群 2.08、プラセボ群 2.52、ハザード比 0.83、両側 95%CI：0.63～1.08、p＝0.165〕及び脳卒中〔イベント発現率（100 人年あたり）：リバーロキサバン群 1.08、プラセボ群 1.62、ハザード比 0.66、両側 95%CI：0.47～0.95、p＝0.023〕の双方において、リバーロキサバン群の方がプラセボ群よりイベントの発現割合が低かった。

- 有効性主要評価項目の結果に基づき、副次評価項目の逐次検定は行わず探索的に実施した。副次評価項目のいずれについてもリバーロキサバン群とプラセボ群に差は認められなかった。

- 安全性主要評価項目（「致死的出血」又は「永続的な障害に陥る可能性のある重要な臓器における出血」）について、両投与群で概ね同様であった〔イベント発現率（100 人年あたり）：リバーロキサバン群 0.44、プラセボ群 0.55、ハザード比 0.80、両側 95%CI：0.43～1.49、p＝0.484〕。

- リバーロキサバン群の被験者は、ISTH 分類による「重大な出血」の発現率がプラセボ群よりも高かった。これは、主に ISTH 分類による「重大な出血」の基準（ヘモグロビン濃度の低下）によるものであった。「入院を必要とする出血」はリバーロキサバン群の方がプラセボ群より多かった。

- 試験期間中の有害事象の発現割合は、リバーロキサバン群の方がプラセボ群より高かった。

- 本試験で得られた 4,044 人年の曝露データから、リバーロキサバンの新たな安全性に関する問題は認められなかった。

2.7.6.6 【国際共同試験】急性冠症候群患者を対象とした、クロピドグレル又はチカグレロルと併用したときのリバーロキサバンとアセチルサリチル酸の安全性を比較検討する第Ⅱ相臨床試験：試験 17896（報告書番号 R-11962）

参照項目：5.3.5.4.10 R-11962
5.3.5.4.11 17896_J_analysis

2.7.6.6.1 試験計画の概要

試験の標題：
急性冠症候群患者を対象とした、クロピドグレル又はチカグレロルと併用したときのリバーロキサバンとアセチルサリチル酸の安全性を比較検討する、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較、多施設共同試験 － GEMINI ACS 1 試験

実施医療機関：
21 ヵ国 296 施設（スクリーニング実施施設）
北米：米国、カナダ
南米：アルゼンチン、ブラジル
ヨーロッパ：ベルギー、ブルガリア、チェコ、デンマーク、フランス、ハンガリー、イタリア、オランダ、ポーランド、ロシア、スペイン、スウェーデン、トルコ、ウクライナ
アジア：日本、韓国
アジア太平洋：オーストラリア

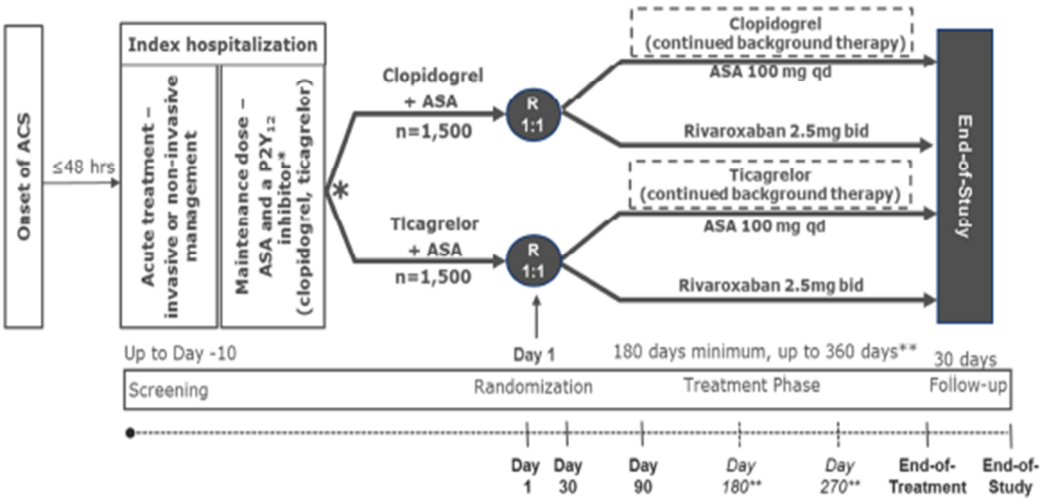
試験期間：
最初の被験者の組入れ日：2015 年 4 月 22 日
最後の被験者の完了日：2016 年 10 月 14 日

開発のフェーズ：第Ⅱ相

目的：
主目的：
発症後間もない急性冠症候群（ACS）〔ST 上昇心筋梗塞（STEMI）及び非 ST 上昇急性冠症候群（NSTE-ACS）〕患者を対象として、抗血小板薬〔血小板アデノシン二リン酸 $P2Y_{12}$受容体拮抗薬（$P2Y_{12}$阻害薬）であるクロピドグレル又はチカグレロル〕と併用したときの、リバーロキサバンとアセチルサリチル酸（アスピリン、ASA）の出血リスクを比較検討する。
探索的目的：
発症後間もない ACS 患者を対象として、抗血小板薬（クロピドグレル又はチカグレロル）と併用したときの、リバーロキサバンと ASA の有効性（心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又はステント血栓症の複合エンドポイントの発現リスクに対する低減効果）を比較検討する。

試験方法：
本試験は、前向き、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較、多施設共同試験であり、発症後間もない ACS（STEMI 又は NSTE-ACS）患者を対象として、リバーロキサバン（2.5mg 1 日 2 回）又は ASA（100mg 1 日 1 回）と抗血小板薬（クロピドグレル 75mg 1 日 1 回又はチカグレロル 90mg 1 日 2 回）を 180～360 日間併用投与し、安全性及び有効性を比較評価した。STEMI の被験者の組入れは、全被験者の 50%以下に制限することとした。なお、本試験実施時点ではチカグレロルは国内未承認であったため、国内の被験者はクロピドグレルの層のみに参加した。
本試験は、スクリーニング期（最長 10 日間）、二重盲検治療期（180～360 日間）及び追跡調査期（30 日間、試験終了時の来院日まで）の 3 つの期で構成された。
スクリーニング評価は、index イベント（ACS）のための入院後 10 日以内に実施した。すべての組入れ基準を満たした被験者を、スクリーニング日と同日に無作為に割付けた。
無作為割付け前、被験者は、ACS に対して ASA と $P2Y_{12}$阻害薬（クロピドグレル又はチカグレロル：無作為割付け時に使用する薬剤の層別因子）の併用による維持療法を受けた。$P2Y_{12}$阻害薬は、治験責任（分担）医師の判断により選択された。被験者は、リバーロキサバン又は ASA に 1：1 の比で無作為に割付けられ、基礎療法としてクロピドグレル又はチカグレロルの投与を継続した。
投与終了時の来院日に、必要に応じて、ASA 及び $P2Y_{12}$阻害薬による後治療に移行した。$P2Y_{12}$阻害薬

の投与期間は治験責任（分担）医師の判断に委ねられたが、少なくとも試験終了時の来院日まで継続することが望ましいこととした。



ACS=acute coronary syndrome; ASA=acetylsalicylic acid; bid=twice daily; n=number; $P2Y_{12}$= platelet adenosine diphosphate $P2Y_{12}$ receptor antagonist; qd=once daily; R=randomization

* Stratification was based on the background $P2Y_{12}$ inhibitor intended to be used prior to randomization. The duration of ASA and the $P2Y_{12}$ inhibitor prior to randomization was to be consistent with the requirements specified in the inclusion criteria.

** The treatment duration for each subject was a minimum of 180 days and up to 360 days. The Study Treatment End Date for the study was planned to be 180 days after the last subject was randomized in the study. Therefore, subjects completed their double-blind treatment period on Day 360, or on the Study Treatment End Date, whichever occurred earlier.

試験に組入れられた被験者の安全性をモニタリング及び確保するため、独立データモニタリング委員会（IDMC）を設置した。チカグレロル層への組入れがクロピドグレル層より遅くなることが想定されたため、クロピドグレル層の組入れ終了時点でチカグレロルの出血リスクを判断し、チカグレロル層への組入れを早期中止すべきかどうか決定するため、条件付き中間解析を実施できることとした。また、予定されているACSの第Ⅲ相試験の計画及びデザインを裏付けるため、最終被験者の無作為割付けの約1ヵ月後までの安全性及び有効性のイベントを含む試験データについて、前向きに計画された非盲検の管理的な中間解析を実施した。

出血事象は、イベント判定委員会（CEC）によって評価された。Thrombolysis in Myocardial Infarction（TIMI）を本試験での主要な出血分類基準とし、他の3基準〔Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries（GUSTO）、Bleeding Academic Research Consortium（BARC）及び国際血栓止血学会（ISTH）〕も使用した。

被験薬：

リバーロキサバン

用法用量：2.5mg 1日2回、経口投与

投与期間：180～360日間

対照薬：

ASA

用法用量：100mg 1日1回、経口投与

投与期間：180～360日間

主な選択・除外基準：
病院到着前 48 時間以内に、ACS を示唆する症状（狭心症又はそれに相当すると考えられる症状）がある、あるいは ACS 以外の疾患による入院期間中に ACS（血行再建術に関連する心筋梗塞は除く）を発症しており、かつ以下の診断を受けているものを選択した。

- STEMI

心筋壊死を示すバイオマーカー〔クレアチンキナーゼ MB 分画（CK-MB）又は心筋トロポニン〕の上昇が認められ、かつ、2 つ以上の隣接する心電図（ECG）誘導における 0.1 ミリボルト（mV）を超える ST 上昇、新規左脚ブロック、又は純後壁梗塞を示唆する所見を伴う右側前胸部誘導 V1～V4 の 2 誘導における 0.1mV 以上の ST 低下がみられるもの

- NSTE-ACS

1）心筋壊死を示すバイオマーカーの上昇が認められ、以下のいずれかの状態がみられるもの
a. 一過性の ST 上昇又は ST 低下、あるいは心筋虚血に伴う T 波異常
b. 冠動脈造影検査において、発症後間もない活動性の冠動脈内アテローム性血栓症（例えば、血栓又は潰瘍性プラークなど）を示す責任病変が特定される
2）心筋壊死のバイオマーカーが正常値で、以下のいずれかに該当するもの〔不安定狭心症（UA）〕
a. 1 つ以上の ECG 誘導における一過性又は持続的な ST 変化が 0.1mV 以上
b. 非 ST 上昇心筋梗塞（NSTEMI）/UA に関する TIMI リスクスコアが 4 以上

被験者が 54 歳以下の場合、ACS イベントの発現に加えて、糖尿病に罹患又は心筋梗塞の既往を有していることを必要とした。
抗凝固療法が禁忌となるもの（例：頭蓋内出血の既往）、長期の抗凝固療法を必要とするもの、クレアチニンクリアランスの算出値が 20mL/min 未満であるもの、ACS 以外の状態〔心房性不整脈、深部静脈血栓症/肺塞栓症（DVT/PE）、又は人工弁置換など〕に対する、長期の抗凝固療法（3 剤併用療法を含む）を必要とするもの、長期の ASA 投与を必要とするもの、脳卒中又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往を有するものは除外した。

有効性の評価項目：
探索的な有効性評価項目
心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又はステント血栓症の複合エンドポイント

安全性の評価項目：
主要評価項目
TIMI 出血分類の「臨床的に意味のある出血〔冠動脈バイパス術（CABG）関連出血を除く〕」：
TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」、「小出血」及び「臨床的に注意が必要な出血」
探索的な安全性評価項目
探索的な安全性評価項目は、TIMI（CABG 関連出血を含む）、BARC、GUSTO 又は ISTH の出血分類に基づく出血事象とした。

被験者数：
目標被験者数
計画時：3,000 例
解析時：
Intention-to-treat（ITT）解析対象集団：3,037 例
（リバーロキサバン群 1,519 例、ASA 群 1,518 例）
安全性解析対象集団（SAF）：3,016 例（リバーロキサバン群 1,510 例、ASA 群 1,506 例）

設定根拠
本試験の目的は、抗血小板薬（クロピドグレル又はチカグレロル）と併用したときのリバーロキサバンと ASA の出血リスクを比較検討することであり、無作為割付けから TIMI 出血分類の「臨床的に意味のある出血（CABG 関連出血を除く）」イベントの初回発現までの時間に基づいて、Cox 比例ハザードモデルを用いて検討した。

以下の仮定に基づき、$P2Y_{12}$阻害薬の各層で、主要評価項目のイベント数を約85、被験者数を1,500例と計画した（被験者数の算出では、複数のイベントが発現した被験者は、最初のイベントのみを考慮する）。
・有意水準両側5%（片側2.5%）
・ASA群でのTIMI出血分類の「臨床的に意味のある出血（CABG関連出血を除く）」イベントの発現割合：第180日で4.5%、第360日で6.5%
・早期中止率：第360日で10%
・予定投与期間：6～12ヵ月
・登録期間：15ヵ月（組入れの速度は一定ではない）

各層のイベント数が85、ハザード比が1.0のとき、両側95%信頼区間（CI）の上限は1.5になる。また、ハザード比が1.3のとき、両側95%CIの上限は2.0になる。
全層のイベント数が170、ハザード比が1.0のとき、両側95%CIの上限は1.4になる。また、ハザード比が1.5のとき、両側95%CIの上限は2.0になる。
PLATO試験[1)]の結果によると、出血イベントの発現割合がチカグレロルの層でクロピドグレルの層に比べて高くなり、チカグレロルの層では、計画よりも少ない被験者数で85イベントが発現する可能性があった。このため、チカグレロルの層では、1,500例の登録が完了する前に、計画された85イベントが発現した時点で登録を中止できることとした。

解析方法：

解析対象集団

以下の通り、解析対象集団を定義した。
・ITT解析対象集団：無作為割付けされたすべての被験者
・SAF：無作為割付けされ、治験薬が1回以上投与された被験者

解析対象期間

以下の通り、解析対象期間を定義した。
・on-treatment解析対象期間：無作為割付け時点から、治験薬の最終投与後2日目（2日目を含む）までに得られたすべてのデータが含まれる。治験薬の投与を受けていない被験者では、無作為割付け時点から、その2日後（すなわち、第1日～第3日）までに得られたデータが含まれる。
・post-randomization解析対象期間：無作為割付け時点から、評価項目のデータを収集した最後の来院日までに得られたすべてのデータが含まれる。

探索的な有効性評価項目

探索的な有効性評価項目の複合エンドポイントと各構成要素について、無作為割付けからイベントの初回発現までの時間に基づいて、解析した。

安全性の主要評価項目

安全性の主要評価項目は、TIMI出血分類の「臨床的に意味のある出血（CABG関連出血を除く）」とした。主要解析では、ITT解析対象集団を対象に、on-treatment解析対象期間について、層ごと（クロピドグレル又はチカグレロル）に、無作為割付けからTIMI出血分類の「臨床的に意味のある出血（CABG関連出血を除く）」の初回発現までの時間に基づいて、Cox比例ハザードモデル（投与群を共変量とする）を用いて解析した。実際に投与された治験薬にかかわらず、割付けられた投与群に基づいて解析した。
比例ハザードモデルの妥当性は、累積ハザードの対数プロットを投与群間で視覚的に比較することによって評価し、また、投与群と対数変換した時間の交互作用をCox比例ハザードモデルに含めることによって確認した。比例ハザードモデルが妥当ではないことが強く示唆された場合、主要評価項目の発現割合に基づくリバーロキサバンとASAの相対リスクの95%CIを追加で算出することとした。
感度分析として、ITT解析対象集団を対象に、on-treatment解析対象期間について、両層の被験者を併せて、$P2Y_{12}$阻害薬による層別Cox比例ハザードモデルを用いた解析を実施した。

探索的な安全性評価項目
探索的な安全性評価項目は、TIMI（CABG 関連出血を含む）、BARC、GUSTO 又は ISTH の出血分類に基づく出血イベントとした。各項目について、無作為割付けから出血イベントの初回発現までの時間に基づいて、主要評価項目と同じ Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。多重性の調整は実施しなかった。

有害事象
治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、無作為割付けから治験薬の最終投与後 2 日目（2 日目を含む）までに発現した有害事象と定義した。
有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver. 19.0 で読み替え、発現割合を示した。

2.7.6.6.2 成績

なお、本試験実施時点ではチカグレロルは国内未承認であったため、日本人被験者はクロピドグレルの層のみに参加した。

2.7.6.6.2.1 試験対象集団

2.7.6.6.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.6-1 に、試験中止の理由を表 2.7.6.6-2（二重盲検治療期）及び表 2.7.6.6-3（試験全体）に示す。

スクリーニングされた 3,145 例のうち、3,037 例が無作為割付けされ、108 例（3.4%）が脱落となった。最も多かった脱落理由は、「同意撤回」23 例（0.7%）であった（R-11962/TSIDEM003）。

無作為割付けされた 3,037 例のうち、3,016 例（リバーロキサバン群 1,510 例、ASA 群 1,506 例）に治験薬が 1 回以上投与された。$P2Y_{12}$ 阻害薬（クロピドグレル又はチカグレロル）は治験責任（分担）医師の判断により選択され、割付け時の層別因子として用いられた。無作為割付けされた 3,037 例のうち、1,333 例（44%）にクロピドグレル、1,704 例（56%）にチカグレロルが投与された。大多数の被験者は介入的治療を受けており、2,581 例（85%）は index イベントに対してステントを留置していた。

無作為割付けされた 3,037 例のうち、二重盲検治療期を完了した被験者（治験薬の最終投与後 14 日以内に死亡した被験者を含む）は 2,672 例（88.0%）、中止した被験者は 365 例（12.0%）であった。治験薬の投与中止は投与群間で同様に認められ、試験の早期に多くみられた。治験薬の投与中止理由として多かったものは、「有効性及び安全性イベントに関連がない被験者の同意撤回（Subject Choice Not Associated with Clinical Event）」119 例（3.9%）及び「非出血性の有害事象又は評価イベント」98 例（3.2%）であった。

試験を完了した被験者は 3,021 例（99.5%）、中止した被験者は 16 例（0.5%）であった。試験の中止理由の内訳は、同意撤回が 15 例、追跡不能が 1 例であった。

なお、日本人被験者における、被験者の内訳は 17896_J_analysis/TSIDEM001_J、試験中止の理由は 17896_J_analysis/TSIDS001_J（二重盲検治療期）及び 17896_J_analysis/TSIDS002_J（試験全体）を参照。

表 2.7.6.6-1 被験者の内訳（スクリーニングされた被験者）

Subject Stratum Analysis Set	Rivaroxaban (N=1519) n (%)	Aspirin (N=1518) n (%)	Total (N=3145) n (%)
All Screened Subjects			3145
Screen Failure			108 (3.43)
All Strata	1519	1518	3037
All Randomized Subjects	1519 (100)	1518 (100)	3037 (100)
Intent-to-Treat Subjects	1519 (100)	1518 (100)	3037 (100)
Safety	1510 (99.41)	1506 (99.21)	3016 (99.31)
Per-Protocol Subjects	1484 (97.70)	1487 (97.96)	2971 (97.83)
Stent Placement for the Index Events	1295 (85.25)	1286 (84.72)	2581 (84.99)
Stent Placement Prior to Randomization	1351 (88.94)	1345 (88.60)	2696 (88.77)
Clopidogrel	667	666	1333
All Randomized Subjects	667 (100)	666 (100)	1333 (100)
Intent-to-Treat Subjects	667 (100)	666 (100)	1333 (100)
Safety	662 (99.25)	662 (99.40)	1324 (99.32)
Per-Protocol Subjects	646 (96.85)	652 (97.90)	1298 (97.37)
Stent Placement for the Index Events	526 (78.86)	525 (78.83)	1051 (78.84)
Stent Placement Prior to Randomization	553 (82.91)	559 (83.93)	1112 (83.42)
Ticagrelor	852	852	1704
All Randomized Subjects	852 (100)	852 (100)	1704 (100)
Intent-to-Treat Subjects	852 (100)	852 (100)	1704 (100)
Safety	848 (99.53)	844 (99.06)	1692 (99.30)
Per-Protocol Subjects	838 (98.36)	835 (98.00)	1673 (98.18)
Stent Placement for the Index Events	769 (90.26)	761 (89.32)	1530 (89.79)
Stent Placement Prior to Randomization	798 (93.66)	786 (92.25)	1584 (92.96)

Note: Intent-to-Treat analysis set includes all randomized subjects.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each subject stratum and treatment group as denominator.
Note: Safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug.
Note: Per Protocol analysis set consists of randomized subjects excluding no consent, wrong treatment, no treatment, omeprazole and esomeprazole use while on Clopidogrel and study treatment.
Note: Stent Placement Prior to Randomization includes stent placement for the index events and/or prior stent placements.
Source: R-11962/Table 3

表 2.7.6.6-2 試験中止理由（二重盲検治療期）（ITT 解析対象集団）

Subject Stratum: All Strata

Status Standardized Disposition Term	Rivaroxaban (N=1519) n (%)	Aspirin (N=1518) n (%)	Total (N=3037) n (%)
Completed Double-Blind Treatment Period	1347 (88.7)	1325 (87.3)	2672 (88.0)
According to End of Planned Double-Blind Treatment Period	1331 (87.6)	1309 (86.2)	2640 (86.9)
Died	16 (1.1)	16 (1.1)	32 (1.1)
Prematurely Discontinued Treatment	172 (11.3)	193 (12.7)	365 (12.0)
Death	2 (0.1)	4 (0.3)	6 (0.2)
Bleeding Event	19 (1.3)	28 (1.8)	47 (1.5)
Outcome Event Requiring Discontinuation	12 (0.8)	12 (0.8)	24 (0.8)
Non-Bleeding Adverse or Outcome Event	47 (3.1)	51 (3.4)	98 (3.2)
Requires Treatment with A Prohibited Medication	8 (0.5)	9 (0.6)	17 (0.6)
Subject Choice Not Associated with Clinical Event	57 (3.8)	62 (4.1)	119 (3.9)
Other	27 (1.8)	27 (1.8)	54 (1.8)

Note: Intent-to-Treat analysis set includes all randomized subjects.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each subject stratum and treatment group as denominator.
Note: Subjects who received study agent within 14 days prior to their death are defined as "completers" and included in the "completed double-blind treatment period".
Note: Subjects who discontinued study agent earlier than 14 days of their death are included in "death" under the "prematurely discontinued treatment" category.
Source: R-11962/Table 4

表 2.7.6.6-3 試験中止理由（試験全体）（ITT 解析対象集団）

Subject Stratum: All Strata

Status Standardized Disposition Term	Rivaroxaban (N=1519) n (%)	Aspirin (N=1518) n (%)	Total (N=3037) n (%)
Completed participation in the study	1510 (99.4)	1511 (99.5)	3021 (99.5)
According to visit schedule until the end of study visit	1488 (98.0)	1488 (98.0)	2976 (98.0)
Died	22 (1.4)	23 (1.5)	45 (1.5)
Prematurely discontinued study	9 (0.6)	7 (0.5)	16 (0.5)
Consent withdrawn	8 (0.5)	7 (0.5)	15 (0.5)
Lost to follow up	1 (0.1)	0	1 (<0.1)

Note: Intent-to-Treat analysis set includes all randomized subjects.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each subject stratum and treatment group as denominator.
Note: All deaths are considered study completers.
Source: R-11962/Table 5

2.7.6.6.2.1.2 解析対象集団

ITT 解析対象集団には、無作為割付けされたすべての被験者 3,037 例（リバーロキサバン群 1,519 例、ASA 群 1,518 例）を含めた。SAF には、治験薬が 1 回以上投与された被験者 3,016 例（リバーロキサバン群 1,510 例、ASA 群 1,506 例）を含めた（表 2.7.6.6-1）。

2.7.6.6.2.1.3 人口統計学的及びベースライン特性

ITT 解析対象集団での人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.6-4 に示す。

年齢の中央値は 62 歳（範囲：26～90 歳）であった。被験者の 93.0%は白人、74.9%は男性であった。参加した地域は、中・東ヨーロッパが 1,713 例（56.4%）、西ヨーロッパが 618 例（20.3%）と、ヨーロッパが大多数であり、北米は 265 例（8.7%）、アジア太平洋地域及びその他が 148 例（4.9%）であった。

Index イベントの診断名は、STEMI が 48.9%、NSTE-ACS が 51.1%（NSTEMI 40.3%、UA 10.9%）であった。心臓壊死のバイオマーカーの上昇が認められた被験者は 89.0%であった。Index イベントによる入院から無作為割付けまでの時間〔平均値±標準偏差（SD）〕は、5.3±2.45 日であった。合併症として糖尿病を 29.8%、高血圧を 73.2%の被験者が有し、心筋梗塞の既往を 21.7%、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）の既往を 19.8%、うっ血性心不全の既往を 10.2%の被験者が有していた。クレアチニンクリアランス（平均値±SD）は 90.2±30.31mL/min であった。

人口統計学的及びベースライン特性は、リバーロキサバン群と ASA 群の間、及び $P2Y_{12}$ 阻害薬の層間で均衡がとれていた。

地域、性別、合併症、index イベントの診断名及び治療法には、$P2Y_{12}$ 阻害薬の層間で差が示唆された。

- 地域については、中・東ヨーロッパ及び南米で参加した被験者の割合は、クロピドグレルの層でチカグレロルの層に比べて高く〔中・東ヨーロッパ：クロピドグレル 862 例（64.7%）及びチカグレロル 851 例（49.9%）、以下同順、南米：203 例（15.2%）及び 90 例（5.3%）〕、一方、西ヨーロッパ及び北米で参加した被験者の割合は、クロピドグレルの層に比べてチカグレロルの層で高かった〔西ヨーロッパ：90 例（6.8%）及び 528 例（31.0%）、北米：85 例（6.4%）及び 180 例（10.6%）〕。
- 合併症については、糖尿病（32.4%及び 27.8%）、高血圧（78.9%及び 68.8%）、心筋梗塞の既往（24.2%及び 19.8%）、うっ血性心不全の既往（11.6%及び 9.2%）を有する被験者の割合は、クロピドグレルの層でチカグレロルの層に比べて高かった。
- Index イベントが UA であった被験者の割合は、クロピドグレルの層でチカグレロルの層に比べて高かった（14.6%及び 8.0%）。
- Index イベントに対して PCI が実施された被験者の割合は、クロピドグレルの層に比べてチカグレロルの層で高かった〔1,085 例（81.4%）及び 1,560 例（91.5%）〕。

なお、日本人被験者の人口統計学的及びベースライン特性は 17896_J_analysis/TSIDEM004A_J を参照。また、CYP2C19 のメタボライザーの要約は 17896_J_analysis/TSIDEM011（全被験者）及び 17896_J_analysis/TSIDEM011_J（日本人被験者）を参照。

表 2.7.6.6-4 人口統計学的及びベースライン特性（ITT 解析対象集団）

Subject Stratum: All Strata

	Rivaroxaban (N=1519)	Aspirin (N=1518)	Total (N=3037)
Age (yrs), n (%)			
N	1519	1518	3037
< 75	1347 (88.7)	1354 (89.2)	2701 (88.9)
≥ 75	172 (11.3)	164 (10.8)	336 (11.1)
Age (yrs)			
N	1519	1518	3037
Mean (SD)	62.7 (9.14)	62.9 (8.82)	62.8 (8.98)
Median	62.0	63.0	62.0
Range	(26;89)	(33;90)	(26;90)
Sex, n (%)			
N	1519	1518	3037
Male	1134 (74.7)	1141 (75.2)	2275 (74.9)
Female	385 (25.3)	377 (24.8)	762 (25.1)
Baseline Weight (kg), n (%)			
N	1519	1518	3037
< 60	79 (5.2)	82 (5.4)	161 (5.3)
≥ 60	1440 (94.8)	1436 (94.6)	2876 (94.7)
Baseline Weight (kg)			
N	1519	1518	3037
Mean (SD)	82.7 (16.02)	82.6 (16.09)	82.7 (16.05)
Median	81.2	80.0	80.6
Range	(36;175)	(39;169)	(36;175)
Region, n (%)			
N	1519	1518	3037
North America	130 (8.6)	135 (8.9)	265 (8.7)
South America	143 (9.4)	150 (9.9)	293 (9.6)
Western Europe	326 (21.5)	292 (19.2)	618 (20.3)
Central & Eastern Europe	852 (56.1)	861 (56.7)	1713 (56.4)
Asia-Pacific and Others	68 (4.5)	80 (5.3)	148 (4.9)
Baseline CrCl (mL/min)			
N	1440	1452	2892
Mean (SD)	89.9 (31.03)	90.4 (29.58)	90.2 (30.31)
Median	87.0	87.0	87.0
Range	(18;326)	(21;233)	(18;326)
Index Event Diagnosis, n (%)			
N	1519	1518	3037
STEMI	743 (48.9)	741 (48.8)	1484 (48.9)
NSTE-ACS	776 (51.1)	777 (51.2)	1553 (51.1)
--NSTEMI	611 (40.2)	612 (40.3)	1223 (40.3)
--Unstable Angina	165 (10.9)	165 (10.9)	330 (10.9)
Index Event Treatment, n (%)			
N	1519	1518	3037
CABG	5 (0.3)	4 (0.3)	9 (0.3)
PCI	1325 (87.2)	1320 (87.0)	2645 (87.1)
Medically Managed	189 (12.4)	194 (12.8)	383 (12.6)

Subject Stratum: All Strata	Rivaroxaban (N=1519)	Aspirin (N=1518)	Total (N=3037)
Time from Hospital to Randomization (Days)			
N	1519	1518	3037
Mean (SD)	5.2 (2.47)	5.3 (2.44)	5.3 (2.45)
Median	5.1	5.1	5.1
Range	(0;15)	(0;15)	(0;15)
Cardiac Biomarker for Index Event, n (%)			
N	1517	1517	3034
Elevated: Yes	1352 (89.0)	1352 (89.1)	2704 (89.0)
Elevated: No	165 (10.9)	165 (10.9)	330 (10.9)
Diabetes, n (%)			
N	1519	1518	3037
Yes	446 (29.4)	460 (30.3)	906 (29.8)
No	1073 (70.6)	1058 (69.7)	2131 (70.2)
Prior MI, n (%)			
N	1519	1518	3037
Yes	314 (20.7)	345 (22.7)	659 (21.7)
No	1205 (79.3)	1173 (77.3)	2378 (78.3)
Prior Congestive Heart Failure, n (%)			
N	1519	1518	3037
Yes	157 (10.3)	153 (10.1)	310 (10.2)
No	1362 (89.7)	1365 (89.9)	2727 (89.8)
GRACE Risk Score, n (%)			
N	1519	1518	3037
< 100	873 (57.5)	851 (56.1)	1724 (56.8)
100 - 140	590 (38.8)	607 (40.0)	1197 (39.4)
> 140	56 (3.7)	60 (4.0)	116 (3.8)

Note: Intent-to-Treat analysis set includes all randomized subjects.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.
Note: The earliest possible date was imputed if the index event or hospitalization date is partial.
Note: CrCl: Creatinine clearance; MI: Myocardial infarction; PCI: Percutaneous Coronary Intervention; CABG: Coronary Artery Bypass Grafting.
Source: R-11962/Table 7

2.7.6.6.2.2 有効性の結果

ITT 解析対象集団における post-randomization 解析対象期間での、CEC 判定による探索的な有効性評価項目（心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又はステント血栓症の複合エンドポイント）の解析結果を表 2.7.6.6-5 に示す。

探索的な有効性評価項目の発現例数は 148 例（リバーロキサバン群 76 例、ASA 群 72 例）であり、発現割合にリバーロキサバン群（5.0%）と ASA 群（4.7%）で名目上有意な差はみられなかった〔ハザード比 1.06（95%CI：0.77～1.46）、p＝0.732（log-rank 検定）〕。

層ごとのイベント発現割合にも、投与群間で名目上有意な差はみられなかった。クロピドグレルの層のイベント発現割合は、リバーロキサバン群で 5.4%及び ASA 群で 5.9%〔ハザード比 0.92（95%CI：0.59～1.45）、p＝0.719（log-rank 検定）〕であり、チカグレロルの層のイベ

ント発現割合は、それぞれ 4.7%及び 3.9%〔ハザード比 1.22（95%CI：0.77～1.94）、p＝0.393（log-rank 検定）〕であった。

なお、日本人被験者における post-randomization 解析対象期間での、CEC 判定による探索的な有効性評価項目（心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又はステント血栓症の複合エンドポイント）の解析結果は 17896_J_analysis/TEFISC001A_J を参照。

表 2.7.6.6-5 CEC 判定による探索的な有効性評価項目（心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又はステント血栓症の複合エンドポイント）の解析結果（post-randomization 解析対象期間、ITT 解析対象集団）

	Rivaroxaban			Aspirin			Rivaroxaban vs. Aspirin	
Subject Stratum / Parameter	(N= 1519) n/J (%)	Event Rate (100 pt-yr)	Day 180 Cum. Rate (%) (95% CI)	(N= 1518) n/J (%)	Event Rate (100 pt-yr)	Day 180 Cum. Rate (%) (95% CI)	HR (95% CI)	Log-Rank P-value
All Strata	1519			1518				
CV Death, MI, Ischemic Stroke, ST	76/1519 (5.0)	5.81	4.03 (3.15, 5.15)	72/1518 (4.7)	5.49	3.50 (2.69, 4.56)	1.06 (0.77, 1.46)	0.732
CV Death, MI, Stroke	75/1519 (4.9)	5.73	3.97 (3.09, 5.08)	72/1518 (4.7)	5.49	3.50 (2.69, 4.56)	1.04 (0.76, 1.44)	0.797
CV Death	19/1519 (1.3)	1.41	0.93 (0.55, 1.56)	17/1518 (1.1)	1.27	0.93 (0.55, 1.56)	1.12 (0.58, 2.15)	0.740
MI	56/1519 (3.7)	4.26	2.86 (2.13, 3.83)	49/1518 (3.2)	3.72	2.32 (1.67, 3.22)	1.15 (0.78, 1.68)	0.487
Ischemic Stroke	7/1519 (0.5)	0.52	0.46 (0.22, 0.97)	11/1518 (0.7)	0.82	0.53 (0.27, 1.06)	0.64 (0.25, 1.64)	0.345
Stent Thrombosis*	16/1295 (1.2)	1.40	1.08 (0.64, 1.83)	14/1286 (1.1)	1.24	0.86 (0.48, 1.55)	1.14 (0.55, 2.33)	0.726
Definite*	10/1295 (0.8)	0.88	0.70 (0.36, 1.34)	6/1286 (0.5)	0.53	0.31 (0.12, 0.83)	1.65 (0.60, 4.54)	0.326
Probable*	1/1295 (0.1)	0.09	0.08 (0.01, 0.55)	1/1286 (0.1)	0.09	0.08 (0.01, 0.55)	0.99 (0.06, 15.83)	0.994
Possible*	5/1295 (0.4)	0.44	0.31 (0.12, 0.83)	7/1286 (0.5)	0.62	0.47 (0.21, 1.04)	0.71 (0.23, 2.24)	0.560
Definite/Probable*	11/1295 (0.8)	0.96	0.78 (0.42, 1.44)	7/1286 (0.5)	0.62	0.39 (0.16, 0.94)	1.56 (0.60, 4.02)	0.356
Clopidogrel	667			666				
CV Death, MI, Ischemic Stroke, ST	36/ 667 (5.4)	6.22	4.21 (2.93, 6.04)	39/ 666 (5.9)	6.77	4.51 (3.18, 6.39)	0.92 (0.59, 1.45)	0.719
CV Death, MI, Stroke	35/ 667 (5.2)	6.04	4.06 (2.80, 5.87)	39/ 666 (5.9)	6.77	4.51 (3.18, 6.39)	0.89 (0.57, 1.41)	0.628
CV Death	11/ 667 (1.6)	1.85	1.35 (0.71, 2.59)	10/ 666 (1.5)	1.68	1.20 (0.60, 2.39)	1.10 (0.47, 2.59)	0.830
MI	23/ 667 (3.4)	3.95	2.42 (1.49, 3.93)	26/ 666 (3.9)	4.49	3.17 (2.08, 4.83)	0.88 (0.50, 1.54)	0.657
Ischemic Stroke	5/ 667 (0.7)	0.84	0.76 (0.32, 1.81)	5/ 666 (0.8)	0.85	0.45 (0.15, 1.40)	1.00 (0.29, 3.45)	>0.999
Stent Thrombosis*	10/ 526 (1.9)	2.16	1.90 (1.03, 3.51)	7/ 525 (1.3)	1.50	1.15 (0.52, 2.53)	1.44 (0.55, 3.77)	0.461
Definite*	6/ 526 (1.1)	1.30	1.14 (0.52, 2.53)	3/ 525 (0.6)	0.64	0.57 (0.19, 1.77)	2.00 (0.50, 8.01)	0.316
Probable*	0/ 526 (0.0)	0.00	0.00 (0.00, 0.00)	0/ 525 (0.0)	0.00	0.00 (0.00, 0.00)		
Possible*	4/ 526 (0.8)	0.86	0.76 (0.29, 2.02)	4/ 525 (0.8)	0.86	0.57 (0.19, 1.77)	1.00 (0.25, 4.01)	0.996
Definite/Probable*	6/ 526 (1.1)	1.30	1.14 (0.52, 2.53)	3/ 525 (0.6)	0.64	0.57 (0.19, 1.77)	2.00 (0.50, 8.01)	0.316

2.7.6.6

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 13 of 26

Subject Stratum / Parameter	Rivaroxaban (N= 1519) n/J (%)	Rivaroxaban Event Rate (100 pt-yr)	Rivaroxaban Day 180 Cum. Rate (%) (95% CI)	Aspirin (N= 1518) n/J (%)	Aspirin Event Rate (100 pt-yr)	Aspirin Day 180 Cum. Rate (%) (95% CI)	Rivaroxaban vs. Aspirin HR (95% CI)	Rivaroxaban vs. Aspirin Log-Rank P-value
Ticagrelor	852			852				
CV Death, MI, Ischemic Stroke, ST	40/ 852 (4.7)	5.48	3.89 (2.78, 5.43)	33/ 852 (3.9)	4.49	2.71 (1.81, 4.05)	1.22 (0.77, 1.94)	0.393
CV Death, MI, Stroke	40/ 852 (4.7)	5.48	3.89 (2.78, 5.43)	33/ 852 (3.9)	4.49	2.71 (1.81, 4.05)	1.22 (0.77, 1.94)	0.393
CV Death	8/ 852 (0.9)	1.07	0.59 (0.25, 1.41)	7/ 852 (0.8)	0.93	0.71 (0.32, 1.57)	1.14 (0.41, 3.15)	0.795
MI	33/ 852 (3.9)	4.51	3.19 (2.20, 4.62)	23/ 852 (2.7)	3.12	1.66 (0.99, 2.78)	1.45 (0.85, 2.46)	0.172
Ischemic Stroke	2/ 852 (0.2)	0.27	0.24 (0.06, 0.94)	6/ 852 (0.7)	0.80	0.59 (0.25, 1.42)	0.33 (0.07, 1.65)	0.156
Stent Thrombosis*	6/ 769 (0.8)	0.89	0.52 (0.20, 1.39)	7/ 761 (0.9)	1.05	0.66 (0.28, 1.58)	0.84 (0.28, 2.50)	0.756
Definite*	4/ 769 (0.5)	0.59	0.39 (0.13, 1.21)	3/ 761 (0.4)	0.45	0.13 (0.02, 0.94)	1.30 (0.29, 5.82)	0.728
Probable*	1/ 769 (0.1)	0.15	0.13 (0.02, 0.92)	1/ 761 (0.1)	0.15	0.13 (0.02, 0.93)	0.99 (0.06, 15.83)	0.994
Possible*	1/ 769 (0.1)	0.15	0.00 (0.00, 0.00)	3/ 761 (0.4)	0.45	0.40 (0.13, 1.23)	0.33 (0.03, 3.15)	0.309
Definite/Probable*	5/ 769 (0.7)	0.74	0.52 (0.20, 1.39)	4/ 761 (0.5)	0.60	0.26 (0.07, 1.05)	1.23 (0.33, 4.56)	0.762

Note: The data shown are for all randomized subjects and the endpoint events occurring between randomization and the last study visit for outcome evaluation.
Note: *: for subjects with stent placement for the index event only.
Note: ST = Stent Thrombosis Definite/Probable/Possible; CV Death = Cardiovascular death, including death with undetermined cause; MI = Myocardial Infarction.
Note: n = number of subjects with events; J = number of subjects at risk; % = 100 * n / J.
Note: HR (95% CI): Hazard ratios (95% confidence interval) as compared to Aspirin are based on the (stratified, only for all strata) Cox proportional hazards model.
Note: Log-Rank P-value: P-values (two-sided) as compared to Aspirin are based on the (stratified, only for all strata) log rank test.
Note: Day 180 Cum. Rate is the estimated event rate at Day 180 using Kaplan-Meier method, calculated as 100 * (1- the Kaplan-Meier estimates of the survival function).
Source: R-11962/Table 17

2.7.6.6.2.3 安全性の結果

2.7.6.6.2.3.1 治験薬の曝露状況

SAF における治験薬の曝露状況を表 2.7.6.6-6 に示す。

SAF での投与期間（治験薬の投与開始日から最終投与日まで、中断期間を含む）（平均値±SD）は、リバーロキサバン群で 276.6±89.6 日、ASA 群で 277.8±88.9 日であった。クロピドグレル及びチカグレロルの層でも、投与群間で大きな違いはなかった。

累積投与期間は、被験者の 93.2%で 90 日以上、90.7%で 180 日以上であった。

なお、日本人被験者の SAF における治験薬の曝露状況は 17896_J_analysis/TSIEXP001_J を参照。また、$P2Y_{12}$ 阻害薬の曝露量は 17896_J_analysis/TSICM004A（全被験者）及び 17896_J_analysis/TSICM004A_J（日本人被験者）を参照。

表 2.7.6.6-6 治験薬の曝露状況（SAF）

Subject Stratum: All Strata

	Rivaroxaban (N=1510)	Aspirin (N=1506)	Total (N=3016)
Duration of Treatment			
N	1510	1506	3016
Mean	276.6	277.8	277.2
SD	89.6	88.9	89.3
Minimum	1.0	1.0	1.0
Q1	239.0	239.0	239.0
Median	290.0	292.0	291.0
Q3	354.0	355.0	354.0
Maximum	386.0	395.0	395.0
Total Exposure (subject years)	1143.4	1145.2	2288.6
Cumulative Duration of Treatment, n (%)			
N	1510	1506	3016
≥ 90 days	1405 (93.0)	1407 (93.4)	2812 (93.2)
≥ 180 days	1369 (90.7)	1367 (90.8)	2736 (90.7)
≥ 270 days	917 (60.7)	915 (60.8)	1832 (60.7)
≥ 360 days	295 (19.5)	320 (21.2)	615 (20.4)

Note: Safety analysis set includes all randomized subjects who have received at least one dose of study drug.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each subject stratum and treatment group as denominator.
Note: Duration of Treatment is calculated by date of the last study drug administration - date of the first study drug administration + 1.
Source: R-11962/Table 10

2.7.6.6.2.3.2 有害事象の要約

ITT 解析対象集団における post-randomization 解析対象期間での有害事象の要約を表 2.7.6.6-7 に示す。

有害事象はリバーロキサバン群で 401 例（26.4%）及び ASA 群で 422 例（27.8%）（以下同順）、TEAE は 386 例（25.4%）及び 396 例（26.1%）、治験薬と関連のある有害事象は 53 例（3.5%）及び 37 例（2.4%）、重篤な有害事象は 140 例（9.2%）及び 151 例（9.9%）、死亡に至った有害事象は 7 例（0.5%）及び 9 例（0.6%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は

40 例（2.6%）及び 43 例（2.8%）、治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は 10 例（0.7%）及び 22 例（1.4%）に認められた。治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、リバーロキサバン群で ASA 群に比べて高かった。

なお、日本人被験者の ITT 解析対象集団における post-randomization 解析対象期間での有害事象の要約は 17896_J_analysis/TSFAE00_J を参照。

表 2.7.6.6-7 有害事象の要約（post-randomization 解析対象期間、ITT 解析対象集団）

Subject Stratum: All Strata

Adverse Event	Rivaroxaban (N=1519) n (%)	Aspirin (N=1518) n (%)	Total (N=3037) n (%)
AE	401 (26.4)	422 (27.8)	823 (27.1)
Drug-Related AE	53 (3.5)	37 (2.4)	90 (3.0)
AE Starting >2 Days After Stop of Study Drug or > 2 Days After Randomization for Untreated Subjects	45 (3.0)	50 (3.3)	95 (3.1)
AE Resulting in Permanent Discontinuation of Study Drug	40 (2.6)	43 (2.8)	83 (2.7)
Bleeding AE** Resulting in Permanent Discontinuation of Study Drug	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
AE Resulting in Death*	7 (0.5)	9 (0.6)	16 (0.5)
SAE	140 (9.2)	151 (9.9)	291 (9.6)
Drug-Related SAE	3 (0.2)	2 (0.1)	5 (0.2)
SAE Starting >2 Days After Stop of Study Drug or > 2 Days After Randomization for Untreated Subjects	22 (1.4)	22 (1.4)	44 (1.4)
SAE Resulting in Permanent Discontinuation of Study Drug	10 (0.7)	22 (1.4)	32 (1.1)
Treatment-Emergent AE	386 (25.4)	396 (26.1)	782 (25.7)
Treatment-Emergent AE, Excluding Bleeding AE **	372 (24.5)	386 (25.4)	758 (25.0)
Treatment-Emergent Bleeding AE **	28 (1.8)	23 (1.5)	51 (1.7)
Drug-Related Treatment-Emergent AE	53 (3.5)	36 (2.4)	89 (2.9)
Drug-Related Treatment-Emergent AE, Excluding Bleeding AE **	36 (2.4)	21 (1.4)	57 (1.9)
Drug-Related Treatment-Emergent Bleeding AE **	18 (1.2)	15 (1.0)	33 (1.1)
Treatment-Emergent AE Resulting in Death*	5 (0.3)	5 (0.3)	10 (0.3)
Non-bleeding Treatment-Emergent AE Resulting in Death*	4 (0.3)	5 (0.3)	9 (0.3)
Non-bleeding Treatment-Emergent AE Resulting in Permanent Discontinuation of Study Drug	38 (2.5)	42 (2.8)	80 (2.6)
Treatment-Emergent SAE	125 (8.2)	138 (9.1)	263 (8.7)
Treatment-Emergent SAE, Excluding Bleeding SAE **	124 (8.2)	138 (9.1)	262 (8.6)
Treatment-Emergent Bleeding SAE **	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Drug-Related Treatment-Emergent SAE	3 (0.2)	2 (0.1)	5 (0.2)
Treatment-Emergent SAE Resulting in Death*	5 (0.3)	5 (0.3)	10 (0.3)

Note: The data shown are for all randomized subjects with reported adverse events occurring between randomization and the last study visit for outcome evaluation.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.
Note: AE coding is based on MedDRA version 19.0.
Note: AE = Adverse event, SAE = Serious adverse event.
Note: Incidences are based on the number of subjects, not the number of events. Although a subject may have had 2 or more AEs, the subject is counted only once in a category. The same subject may appear in different categories.
Note: Treatment-Emergent AE, i.e. on treatment AE, AE events occurring between randomization and 2 days after the last study drug administration, inclusive, or 2 days after randomization for untreated subjects.
Note: *=Death reported as an outcome of an AE on the AE eCRF.
Note: ** = Bleeding AEs are identified through a search of the AE database using the preferred term contained within the Standardized MedDRA Query (SMQ): main SMQ term = 'HAEMORRHAGES (SMQ)' and sub SMQ term = 'HAEMORRHAGE TERMS (EXCL LABORATORY TERMS) (SMQ)'.
Note: Drug-related AE has the relationship to study drug reported as 'POSSIBLE', 'PROBABLE' or 'VERY LIKELY' per eCRF.
Note: All non-serious adverse events which occurred were not required to be reported; therefore, this table only represents those reported. All serious adverse events require reporting..
Source: R-11962/Table 14

2.7.6.6.2.3.3 有害事象

ITT 解析対象集団における TEAE の器官別大分類及び基本語別は 17896_J_analysis/TSFAE05A を参照。

TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 25.4％（386/1,519 例）、ASA 群で 26.1％（396/1,518 例）（以下同順）であった。出血関連 TEAE を除いた場合も、同様の発現割合であった（24.5%及び 25.4%）（表 2.7.6.6-7）。

TEAE で多くみられた器官別大分類は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（リバーロキサバン群 5.1%及び ASA 群 5.3%、以下同順）及び「心臓障害」（5.1%及び 5.2%）であった。「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の TEAE について、全被験者及び各層の投与群間では発現割合に差がみられなかったが、クロピドグレルの層（2.5%及び 2.6%）に比べてチカグレロルの層（7.2%及び 7.4%）で発現割合が 3 倍高かった。

全被験者で 1%以上の被験者に発現した TEAE は、呼吸困難（2.4%及び 2.7%）、高血圧（1.6%及び 1.4%）、胸痛（0.9%及び 1.4%）、咳嗽（1.1%及び 0.9%）、心房細動（0.9%及び 1.1%）であった。これらの事象の発現割合には、投与群間では差はみられなかったが、呼吸困難及び咳嗽の発現割合は、クロピドグレルの層（呼吸困難：0.7%及び 0.5%、咳嗽：0.7%及び 0.3%）に比べてチカグレロルの層（3.6%及び 4.5%、1.4%及び 1.4%）で高かった。

ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であり、処置なく回復した。

SAF における治験薬と関連のある（「明らかに関係あり」、「多分関係あり」及び「関係あるかもしれない」）TEAE の器官別大分類及び基本語別は 17896_J_analysis/TSFAE06 を参照。

治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 3.5％（53/1,510 例）、ASA 群で 2.4％（36/1,506 例）であった。投与群間で発現割合に 0.3%以上の差がみられた器官別大分類は、「皮膚および皮下組織障害」〔16 例（1.1%）及び 9 例（0.6%）〕、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」〔11 例（0.7%）及び 5 例（0.3%）〕及び「胃腸障害」〔13 例（0.9%）及び 9 例（0.6%）〕であった。

なお、日本人被験者の ITT 解析対象集団における TEAE は 17896_J_analysis/TSFAE05A_J を、SAF における治験薬と関連のある TEAE は 17896_J_analysis/TSFAE06_J を参照。

2.7.6.6.2.3.4 死亡

ITT 解析対象集団における CEC 判定による死亡の原因を表 2.7.6.6-8 に示す。

ITT 解析対象集団では、45 例（1.5%）が死亡した。内訳は、リバーロキサバン群 22 例（1.4%）及び ASA 群 23 例（1.5%）であり、投与群間で差はなかった。CEC の判定では、全死亡のうち 34 例（1.1%）は心血管死、9 例（0.3%）は非心血管死、2 例（0.1%）は原因不明であった。心血管死で多かった原因は、心突然死及び急性心筋梗塞であった。

なお、日本人被験者の死亡はなかった。

表 2.7.6.6-8 CEC 判定による死亡の原因（post-randomization 解析対象期間、ITT 解析対象集団）

Subject Stratum: All Strata

	Rivaroxaban (N=1519) n (%)	Aspirin (N=1518) n (%)	Total (N=3037) n (%)
All Cause Death	22 (1.4)	23 (1.5)	45 (1.5)
Cardiovascular Deaths	18 (1.2)	16 (1.1)	34 (1.1)
Sudden Cardiac Death	11 (0.7)	7 (0.5)	18 (0.6)
Acute Myocardial Infarction	5 (0.3)	5 (0.3)	10 (0.3)
Heart Failure or Cardiogenic Shock	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)
Stroke	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Pulmonary Embolism	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Non-Cardiovascular Deaths	3 (0.2)	6 (0.4)	9 (0.3)
Pulmonary or Respiratory Failure	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Malignancy	1 (0.1)	3 (0.2)	4 (0.1)
Hepatobiliary/Pancreatic	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Other Non-Cardiovascular	0	3 (0.2)	3 (0.1)
Undetermined	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)

Note: The data shown are for all randomized subjects and the endpoint events occurring between randomization and the last study visit for outcome evaluation.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.
Note: Deaths occur at or after randomization.
Source: R-11962/Table 15

2.7.6.6.2.3.5 重篤な有害事象

SAF における重篤な TEAE は 17896_J_analysis/TSFAE13A を参照。

重篤な TEAE が 263 例（8.7%）〔リバーロキサバン群 125 例（8.3%）及び ASA 群 138 例（9.2%）、以下同順〕に認められた。概して、$P2Y_{12}$ 阻害薬の各層の結果も同様であった。

重篤な TEAE で多くみられた器官別大分類は、「心臓障害」〔37 例（2.5%）及び 34 例（2.3%）〕及び「感染症および寄生虫症」〔17 例（1.1%）及び 16 例（1.1%）〕であった。

多くみられた重篤な TEAE は、心不全〔9 例（0.6%）及び 7 例（0.5%）〕、肺炎〔7 例（0.5%）及び 5 例（0.3%）〕、不安定狭心症〔5 例（0.3%）及び 5 例（0.3%）〕、心房細動〔3 例（0.2%）及び 7 例（0.5%）〕、呼吸困難〔4 例（0.3%）及び 4 例（0.3%）〕、急性胆嚢炎〔3 例（0.2%）及び 5 例（0.3%）〕であった。

なお、日本人被験者の SAF における重篤な TEAE は 17896_J_analysis/TSFAE13a_J を参照。

2.7.6.6.2.3.6 その他の重要な有害事象

SAF における治験薬の投与中止に至った TEAE を表 2.7.6.6-9 に示す。

SAF では、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、全被験者ではリバーロキサバン群 2.6%及び ASA 群 2.9%（以下同順）、チカグレロルの層では 2.7%及び 2.5%、クロピドグレルの層では 2.4%及び 3.3%であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE で多くみられた器官別大分類は「心臓障害」であり、その発現割合は、全被験者〔13 例（0.9%）及び 16 例（1.1%）〕、クロピドグレルの層〔8 例（1.2%）及び 8 例（1.2%）〕、チカグレロルの層〔5 例（0.6%）及び 8 例（0.9%）〕で、いずれも投与群間で同様であった。

なお、日本人被験者の SAF における治験薬の投与中止に至った TEAE は 17896_J_analysis/TSFAE11_J を参照。

表 2.7.6.6-9 治験薬の投与中止に至った TEAE（SAF）

Subject Stratum: All Strata

Body System Or Organ Class Preferred Term	**器官別大分類** 基本語	Rivaroxaban (N=1510) n (%)	Aspirin (N=1506) n (%)	Total (N=3016) n (%)
Total No. Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Early Permanent Discontinuation of Study Drug		39 (2.6)	43 (2.9)	82 (2.7)
Cardiac Disorders	**心臓障害**	**13 (0.9)**	**16 (1.1)**	**29 (1.0)**
Atrial Fibrillation	心房細動	6 (0.4)	9 (0.6)	15 (0.5)
Cardiac Ventricular Thrombosis	心室血栓症	3 (0.2)	3 (0.2)	6 (0.2)
Angina Unstable	不安定狭心症	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Aortic Valve Stenosis	大動脈弁狭窄	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Atrial Flutter	心房粗動	1 (0.1)	3 (0.2)	4 (0.1)
Ventricular Fibrillation	心室細動	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Pericarditis	心膜炎	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**7 (0.5)**	**3 (0.2)**	**10 (0.3)**
Rash	発疹	3 (0.2)	0	3 (0.1)
Urticaria	蕁麻疹	2 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.1)
Dermatitis Allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Petechiae	点状出血	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Pruritus	そう痒症	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Gastrointestinal Disorders	**胃腸障害**	**6 (0.4)**	**3 (0.2)**	**9 (0.3)**
Nausea	悪心	2 (0.1)	0	2 (0.1)
Abdominal Discomfort	腹部不快感	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Abdominal Pain	腹痛	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Dyspepsia	消化不良	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Pancreatic Necrosis	膵壊死	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Colitis Ulcerative	潰瘍性大腸炎	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Melaena	メレナ	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	**4 (0.3)**	**5 (0.3)**	**9 (0.3)**
Colon Cancer Recurrent	再発結腸癌	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Gastric Cancer	胃癌	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Metastases to Liver	肝転移	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Pancreatic Carcinoma	膵癌	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Brain Neoplasm	脳新生物	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Cervix Carcinoma Recurrent	再発子宮頚部癌	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Gastrointestinal Carcinoma	消化器癌	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Hepatocellular Carcinoma	肝細胞癌	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Lung Neoplasm Malignant	肺の悪性新生物	0	1 (0.1)	1 (<0.1)

Subject Stratum: All Strata

Body System Or Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban (N=1510) n (%)	Aspirin (N=1506) n (%)	Total (N=3016) n (%)
Psychiatric Disorders	**精神障害**	**3 (0.2)**	**1 (0.1)**	**4 (0.1)**
Anxiety	不安	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Mood Swings	気分動揺	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Stress	ストレス	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Depression	うつ病	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Blood and Lymphatic System Disorders	**血液およびリンパ系障害**	**2 (0.1)**	**2 (0.1)**	**4 (0.1)**
Anaemia	貧血	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)
Iron Deficiency Anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Vascular Disorders	**血管障害**	2 (0.1)	0	2 (0.1)
Hypertensive Crisis	高血圧クリーゼ	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Intermittent Claudication	間欠性跛行	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
General Disorders and Administration Site Conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**1 (0.1)**	**2 (0.1)**	**3 (0.1)**
Asthenia	無力症	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Death	死亡	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Non-Cardiac Chest Pain	非心臓性胸痛	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Renal and Urinary Disorders	**腎および尿路障害**	**1 (0.1)**	**2 (0.1)**	**3 (0.1)**
Acute Kidney Injury	急性腎障害	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Pollakiuria	頻尿	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**1 (0.1)**	**5 (0.3)**	**6 (0.2)**
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Acute Respiratory Failure	急性呼吸不全	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Cough	咳嗽	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Pulmonary Embolism	肺塞栓症	0	3 (0.2)	3 (0.1)
Hepatobiliary Disorders	**肝胆道系障害**	**0**	**2 (0.1)**	**2 (0.1)**
Cholelithiasis	胆石症	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Drug-Induced Liver Injury	薬物性肝障害	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Immune System Disorders	**免疫系障害**	**0**	**1 (0.1)**	**1 (<0.1)**
Hypersensitivity	過敏症	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Infections and Infestations	**感染症および寄生虫症**	**0**	**2 (0.1)**	**2 (0.1)**
Gangrene	壊疽	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Pneumonia	肺炎	0	1 (0.1)	1 (<0.1)

Subject Stratum: All Strata

Body System Or Organ Class / Preferred Term		Rivaroxaban (N=1510) n (%)	Aspirin (N=1506) n (%)	Total (N=3016) n (%)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**0**	**2 (0.1)**	**2 (0.1)**
Chest Injury	胸部損傷	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Hip Fracture	股関節部骨折	0	1 (0.1)	1 (<0.1)

Note: The data shown are for all randomized subjects who have received at least one dose of study drug and the events occurring between randomization and 2 days after the last study drug administration (inclusive).
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.
Note: AE coding is based on MedDRA version 19.0.
Note: Incidences are based on the number of subjects, not the number of events. Although a subject may have had 2 or more AEs, the subject is counted only once in a category. The same subject may appear in different body system categories.
Note: Treatment-emergent AE, i.e. on treatment AE, AE events occurring between randomization and 2 days after the last study drug administration, inclusive.
Note: Sorted in descending order of incidence based on Rivaroxaban.
Note: All adverse events requiring permanent study drug discontinuation were required to be reported.
Source: R-11962/Table 16

2.7.6.6.2.3.7 安全性の主要評価項目

ITT 解析対象集団における on-treatment 解析対象期間での、CEC 判定による出血事象（TIMI、GUSTO、ISTH 及び BARC 出血分類に基づく）の解析結果を表 2.7.6.6-10 に示す。

安全性主要評価項目である TIMI 出血分類の「臨床的に意味のある出血（CABG 関連出血を除く）」は、リバーロキサバン群で 80 例（5.3%）、ASA 群で 74 例（4.9%）に認められた〔ハザード比 1.09（95%CI：0.80～1.50）、p＝0.584（log-rank 検定）〕。層ごとのイベント発現割合は、クロピドグレルの層〔リバーロキサバン群 22 例（3.3%）及び ASA 群 23 例（3.5%）、以下同順〕に比べてチカグレロルの層〔58 例(6.8%)及び 51 例（6.0%）〕で高かった。リバーロキサバンの ASA に対するハザード比は、クロピドグレルの層では 0.95〔95%CI：0.53～1.71、p＝0.873（log-rank 検定）〕、チカグレロルの層では 1.16〔95%CI：0.79～1.68、p＝0.451（log-rank 検定）〕であった。

予想通り、TIMI 出血分類の「大出血」の発現割合は低く、リバーロキサバン群で 10 例（0.7%）（クロピドグレルの層及びチカグレロルの層で各 5 例）、ASA 群で 8 例（0.5%）（いずれもチカグレロルの層）に認められた。TIMI 出血分類の「生命を脅かす出血」の発現割合は低く、リバーロキサバン群で 3 例（0.2%）、ASA 群で 4 例（0.3%）であった〔ハザード比 0.75（95%CI：0.17～3.35）〕。

致死的出血が、リバーロキサバン群のクロピドグレルの層の 1 例に認められた。本事象は心筋断裂であり、index イベント（ACS）後 30 日以内に発現した。CEC により、死因は心筋梗塞と判定された。

頭蓋内出血（外傷性）が、リバーロキサバン群のクロピドグレルの層の 1 例に認められた。

なお、日本人被験者の ITT 解析対象集団における on-treatment 解析対象期間での、CEC 判定による出血事象（TIMI、GUSTO、ISTH 及び BARC 出血分類に基づく）の解析結果は 17896_J_analysis/TSFBL001A_J を参照。

2.7.6.6

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 23 of 26

表 2.7.6.6-10 CEC 判定による出血事象（TIMI、GUSTO、ISTH 及び BARC 出血分類に基づく）の解析結果（on-treatment 解析対象期間、ITT 解析対象集団）

	Rivaroxaban			Aspirin			Rivaroxaban vs. Aspirin	
Subject Stratum Parameter	(N= 1519) n/J(%)	Event Rate (100 pt-yr)	Day 180 Cum. Rate (%) (95% CI)	(N= 1518) n/J(%)	Event Rate (100 pt-yr)	Day 180 Cum. Rate (%) (95% CI)	HR (95% CI)	Log-Rank P-value
All Strata	1519			1518				
Primary	80/1519 (5.3)	7.14	4.41 (3.47, 5.60)	74/1518 (4.9)	6.53	3.89 (3.01, 5.02)	1.09 (0.80,1.50)	0.584
TIMI Fatal Bleeding	2/1519 (0.1)	0.17	0.13 (0.03, 0.53)	0/1518 (0.0)	0.00	0.00 (0.00, 0.00)		0.157
TIMI Life-threatening	3/1519 (0.2)	0.26	0.20 (0.07, 0.63)	4/1518 (0.3)	0.35	0.28 (0.11, 0.75)	0.75 (0.17,3.35)	0.704
TIMI Major or Minor	19/1519 (1.3)	1.65	1.17 (0.73, 1.88)	12/1518 (0.8)	1.04	0.70 (0.37, 1.29)	1.59 (0.77,3.27)	0.207
TIMI Major	10/1519 (0.7)	0.87	0.62 (0.32, 1.19)	8/1518 (0.5)	0.69	0.42 (0.19, 0.94)	1.25 (0.49,3.17)	0.634
Non-CABG TIMI Major	10/1519 (0.7)	0.87	0.62 (0.32, 1.19)	8/1518 (0.5)	0.69	0.42 (0.19, 0.94)	1.25 (0.49,3.17)	0.634
TIMI Minor	9/1519 (0.6)	0.78	0.55 (0.28, 1.10)	4/1518 (0.3)	0.35	0.27 (0.10, 0.73)	2.25 (0.69,7.29)	0.166
TIMI Med. Attent.	62/1519 (4.1)	5.52	3.32 (2.52, 4.39)	62/1518 (4.1)	5.46	3.20 (2.41, 4.26)	1.01 (0.71,1.44)	0.958
TIMI Insig.	21/1519 (1.4)	1.84	1.16 (0.73, 1.87)	25/1518 (1.6)	2.19	1.40 (0.91, 2.16)	0.84 (0.47,1.50)	0.550
Intracranial Bleeding	1/1519 (0.1)	0.09	0.07 (0.01, 0.50)	0/1518 (0.0)	0.00	0.00 (0.00, 0.00)		0.319
GUSTO Severe/Moderate	11/1519 (0.7)	0.96	0.70 (0.37, 1.29)	7/1518 (0.5)	0.61	0.35 (0.15, 0.85)	1.58 (0.61,4.08)	0.339
GUSTO Severe	3/1519 (0.2)	0.26	0.20 (0.07, 0.63)	2/1518 (0.1)	0.17	0.14 (0.03, 0.55)	1.50 (0.25,8.95)	0.657
ISTH Major Bleeding	31/1519 (2.0)	2.71	1.58 (1.05, 2.37)	17/1518 (1.1)	1.48	0.84 (0.48, 1.47)	1.83 (1.01,3.31)	0.042
BARC 3a and higher	22/1519 (1.4)	1.92	1.31 (0.84, 2.04)	13/1518 (0.9)	1.13	0.70 (0.37, 1.29)	1.70 (0.85,3.37)	0.126
BARC 3b and higher	11/1519 (0.7)	0.96	0.69 (0.37, 1.28)	8/1518 (0.5)	0.69	0.42 (0.19, 0.94)	1.38 (0.55,3.43)	0.488
BARC Fatal Bleeding	2/1519 (0.1)	0.17	0.13 (0.03, 0.53)	0/1518 (0.0)	0.00	0.00 (0.00, 0.00)		0.157
Clopidogrel	667			666				
Primary	22/ 667 (3.3)	4.36	2.66 (1.66, 4.25)	23/ 666 (3.5)	4.59	3.04 (1.95, 4.72)	0.95 (0.53,1.71)	0.873
TIMI Fatal Bleeding	1/ 667 (0.1)	0.20	0.15 (0.02, 1.06)	0/ 666 (0.0)	0.00	0.00 (0.00, 0.00)		0.318
TIMI Life-threatening	2/ 667 (0.3)	0.39	0.31 (0.08, 1.24)	0/ 666 (0.0)	0.00	0.00 (0.00, 0.00)		0.158
TIMI Major or Minor	6/ 667 (0.9)	1.18	0.63 (0.24, 1.68)	2/ 666 (0.3)	0.39	0.32 (0.08, 1.26)	2.99 (0.60,14.79)	0.159
TIMI Major	5/ 667 (0.7)	0.98	0.63 (0.24, 1.68)	0/ 666 (0.0)	0.00	0.00 (0.00, 0.00)		0.026
Non-CABG TIMI Major	5/ 667 (0.7)	0.98	0.63 (0.24, 1.68)	0/ 666 (0.0)	0.00	0.00 (0.00, 0.00)		0.026
TIMI Minor	1/ 667 (0.1)	0.20	0.00 (0.00, 0.00)	2/ 666 (0.3)	0.39	0.32 (0.08, 1.26)	0.50 (0.05,5.52)	0.565
TIMI Med. Attent.	16/ 667 (2.4)	3.17	2.04 (1.19, 3.48)	21/ 666 (3.2)	4.18	2.72 (1.70, 4.34)	0.76 (0.40,1.46)	0.408

2.7.6.6

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 24 of 26

Subject Stratum Parameter	Rivaroxaban (N= 1519) n/J(%)	Rivaroxaban Event Rate (100 pt-yr)	Rivaroxaban Day 180 Cum. Rate (%) (95% CI)	Aspirin (N= 1518) n/J(%)	Aspirin Event Rate (100 pt-yr)	Aspirin Day 180 Cum. Rate (%) (95% CI)	Rivaroxaban vs. Aspirin HR (95% CI)	Rivaroxaban vs. Aspirin Log-Rank P-value
TIMI Insig.	9/ 667 (1.3)	1.78	1.23 (0.62, 2.44)	12/ 666 (1.8)	2.38	1.46 (0.76, 2.78)	0.75 (0.32,1.78)	0.511
Intracranial Bleeding	1/ 667 (0.1)	0.20	0.16 (0.02, 1.14)	0/ 666 (0.0)	0.00	0.00 (0.00, 0.00)		0.319
GUSTO Severe/Moderate	5/ 667 (0.7)	0.98	0.63 (0.24, 1.68)	0/ 666 (0.0)	0.00	0.00 (0.00, 0.00)		0.026
GUSTO Severe	2/ 667 (0.3)	0.39	0.31 (0.08, 1.24)	0/ 666 (0.0)	0.00	0.00 (0.00, 0.00)		0.158
ISTH Major Bleeding	10/ 667 (1.5)	1.96	0.79 (0.33, 1.88)	5/ 666 (0.8)	0.99	0.64 (0.24, 1.71)	1.99 (0.68,5.81)	0.201
BARC 3a and higher	8/ 667 (1.2)	1.57	0.79 (0.33, 1.88)	2/ 666 (0.3)	0.39	0.32 (0.08, 1.26)	3.98 (0.85,18.76)	0.059
BARC 3b and higher	6/ 667 (0.9)	1.18	0.79 (0.33, 1.88)	0/ 666 (0.0)	0.00	0.00 (0.00, 0.00)		0.015
BARC Fatal Bleeding	1/ 667 (0.1)	0.20	0.15 (0.02, 1.06)	0/ 666 (0.0)	0.00	0.00 (0.00, 0.00)		0.318
Ticagrelor	852			852				
Primary	58/ 852 (6.8)	9.41	5.76 (4.36, 7.60)	51/ 852 (6.0)	8.08	4.55 (3.32, 6.22)	1.16 (0.79,1.68)	0.451
TIMI Fatal Bleeding	1/ 852 (0.1)	0.16	0.12 (0.02, 0.83)	0/ 852 (0.0)	0.00	0.00 (0.00, 0.00)		0.317
TIMI Life-threatening	1/ 852 (0.1)	0.16	0.12 (0.02, 0.83)	4/ 852 (0.5)	0.62	0.50 (0.19, 1.33)	0.25 (0.03,2.24)	0.180
TIMI Major or Minor	13/ 852 (1.5)	2.04	1.59 (0.93, 2.72)	10/ 852 (1.2)	1.55	0.99 (0.50, 1.97)	1.31 (0.57,2.98)	0.525
TIMI Major	5/ 852 (0.6)	0.78	0.61 (0.26, 1.47)	8/ 852 (0.9)	1.24	0.75 (0.34, 1.66)	0.63 (0.21,1.92)	0.411
Non-CABG TIMI Major	5/ 852 (0.6)	0.78	0.61 (0.26, 1.47)	8/ 852 (0.9)	1.24	0.75 (0.34, 1.66)	0.63 (0.21,1.92)	0.411
TIMI Minor	8/ 852 (0.9)	1.25	0.98 (0.49, 1.95)	2/ 852 (0.2)	0.31	0.24 (0.06, 0.96)	3.99 (0.85,18.79)	0.058
TIMI Med. Attent.	46/ 852 (5.4)	7.42	4.33 (3.13, 5.98)	41/ 852 (4.8)	6.48	3.58 (2.50, 5.11)	1.14 (0.75,1.73)	0.547
TIMI Insig.	12/ 852 (1.4)	1.88	1.11 (0.58, 2.13)	13/ 852 (1.5)	2.04	1.36 (0.76, 2.44)	0.92 (0.42,2.02)	0.835
Intracranial Bleeding	0/ 852 (0.0)	0.00	0.00 (0.00, 0.00)	0/ 852 (0.0)	0.00	0.00 (0.00, 0.00)		
GUSTO Severe/Moderate	6/ 852 (0.7)	0.94	0.75 (0.34, 1.65)	7/ 852 (0.8)	1.09	0.63 (0.26, 1.51)	0.87 (0.29,2.58)	0.794
GUSTO Severe	1/ 852 (0.1)	0.16	0.12 (0.02, 0.83)	2/ 852 (0.2)	0.31	0.25 (0.06, 0.98)	0.50 (0.05,5.51)	0.563
ISTH Major Bleeding	21/ 852 (2.5)	3.32	2.20 (1.39, 3.47)	12/ 852 (1.4)	1.86	0.99 (0.50, 1.97)	1.76 (0.87,3.59)	0.112
BARC 3a and higher	14/ 852 (1.6)	2.20	1.71 (1.02, 2.88)	11/ 852 (1.3)	1.71	0.99 (0.50, 1.97)	1.28 (0.58,2.82)	0.540
BARC 3b and higher	5/ 852 (0.6)	0.78	0.61 (0.26, 1.47)	8/ 852 (0.9)	1.24	0.75 (0.34, 1.66)	0.63 (0.21,1.92)	0.411
BARC Fatal Bleeding	1/ 852 (0.1)	0.16	0.12 (0.02, 0.83)	0/ 852 (0.0)	0.00	0.00 (0.00, 0.00)		0.317

Note: The data shown are for all randomized subjects and the endpoint events occurring between randomization and 2 days after the last study drug administration, inclusive, or 2 days after randomization for untreated subjects.
Note: Primary=Non-CABG TIMI Clinically Significant Bleeding: the composite of Non-CABG TIMI major, TIMI minor or TIMI requiring medical attention.
TIMI med. attent.=TIMI bleed requiring medical attention. TIMI Insig.=TIMI insignificant bleeding.

Note: n = number of subjects with events; J = number of subjects at risk; % = 100 * n / J.
Note: HR (95% CI): Hazard ratios (95% confidence interval) as compared to Aspirin are based on the (stratified, only for all strata) Cox proportional hazards model.
Note: Log-Rank P-value: P-values (two-sided) as compared to Aspirin are based on the (stratified, only for all strata) log rank test.
Note: Day 180 Cum. Rate is the estimated event rate at Day 180 using Kaplan-Meier method, calculated as 100 * (1- the Kaplan-Meier estimates of the survival function).
Note: On-Treatment = events occurring between randomization and 2 days after the last study drug administration, inclusive, or 2 days after randomization for untreated subjects.
Source: R-11962/Table 13

2.7.6.6.3 結論

- $P2Y_{12}$阻害薬（クロピドグレル又はチカグレロル）による基礎療法にリバーロキサバン又はASAを併用投与したとき、出血リスクは同様であった。

  - $P2Y_{12}$阻害薬（クロピドグレル又はチカグレロル）にリバーロキサバンを併用投与したとき、主要評価項目であるTIMI出血分類の「臨床的に意味のある出血（CABG関連出血を除く）」の発現割合は、ASA併用投与と比較し名目上、統計学的に有意（有意水準両側5%）に増加しなかった。

  - TIMI出血分類の「大出血」又は「生命を脅かす出血」などの高度な出血事象の発現割合は低かった。

  - 頭蓋内出血は1例に認められた。その他の重大な出血事象、特に高度な出血合併症である出血性脳卒中は認められなかった（R-11962/TEF022a）。

  - 主要評価項目のうち、TIMI出血分類の「大出血」及び「小出血」は比較的少なく、約80%は「臨床的に注意が必要な出血」であった。

- 探索的な有効性評価項目（心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又はステント血栓症の複合エンドポイント）の発現割合に、リバーロキサバン群とASA群間で名目上、統計学的に有意（有意水準両側5%）な差は認められなかった。

参考文献一覧

1) Lars W et al., N Engl J Med 2009:361:1045-1057