2.7.6 個々の試験のまとめの目次

項題名

2.7.6.1 【国際共同試験】Fontan手術後の2～8 歳の小児を対象とした第Ⅲ相試験：試験18226（報告書番号R-13703）

2.7.6.2 【国外試験】待機的股関節全置換術施行患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験：試験11354（報告書番号MRR-00233）

2.7.6.3 【国外試験】待機的股関節全置換術施行患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験：試験11357（報告書番号MRR-00234）

2.7.6.4 【国外試験】待機的膝関節全置換術施行患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験：試験11356（報告書番号MRR-00218）

2.7.6.5 【国際共同試験】急性内科疾患により入院した患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験12839（報告書番号A51599）

2.7.6.6 【国内試験】待機的股関節全置換術施行患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験14397（報告書番号A57175）

2.7.6.7 【国内試験】待機的膝関節全置換術施行患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験14398（報告書番号A57174）

2.7.6.1 【国際共同試験】Fontan 手術後の 2～8 歳の小児を対象とした第Ⅲ相試験：試験 18226（報告書番号 R-13703）

参照項目：5.3.5.1.1 R-13703
5.3.5.1.3 18226_add1

2.7.6.1.1 試験計画の概要

試験の標題：

Fontan 手術後の 2～8 歳の小児における血栓予防を目的とした、リバーロキサバン投与の薬物動態、薬力学的効果、安全性及び有効性を検討する非盲検、実薬対照試験

実施医療機関：36 施設（米国、オランダ、カナダ、スペイン、ベルギー、日本、ブラジル、メキシコ、アルゼンチン、マレーシア）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2016 年 11 月 17 日

最後の被験者の完了日： 2020 年 7 月 16 日

開発のフェーズ：第Ⅲ相

目的：

主要目的

パート A

本試験への組入れ前 4 ヵ月以内に Fontan 手術を完了した 2～8 歳の機能的単心室症の小児患者を対象に、リバーロキサバンを単回及び反復経口投与した場合の薬物動態及び薬力学プロファイルを明らかにする。

パート B

本試験への組入れ前 4 ヵ月以内に Fontan 手術を完了した 2～8 歳の機能的単心室症の小児患者を対象に、血栓予防を目的としてリバーロキサバンを 1 日 2 回（成人における 1 日 1 回 10mg 投与時と同程度の曝露量）投与した場合の安全性及び有効性を、アセチルサリチル酸（ASA）を 1 日 1 回（約 5mg/kg）投与した場合と比較評価する。

副次的目的

パート A

リバーロキサバン投与時の安全性及び忍容性を評価する。

パート B

リバーロキサバン投与時の薬物動態及び薬力学プロファイルを明らかにする。

試験方法：

本試験は、組入れ前 4 ヵ月以内に Fontan 手術を受けた 2～8 歳の機能的単心室症の小児患者を対象に、血栓予防としてリバーロキサバンを投与した場合の薬物動態及び薬力学、並びに安全性及び有効性を評価する多施設共同試験であり、パート A では非盲検、非対照、パート B では無作為化、非盲検、実薬対照とした。試験デザインを図 2.7.6.1-1 に示す。

本試験は 2 つのパートから構成された。

パート A

パート A は、本試験の 12 ヵ月間にわたる非盲検、非対照試験パートであり、治験薬投与開始から 12 日間の初期の薬物動態及び薬力学並びに安全性評価期間が含まれた。内部のデータ審査委員会（DRC）は、パート A における非盲検リバーロキサバン療法の予定投与期間（12 ヵ月間）完了に向けて被験者が試験を継続するのに先立ち、第 12 日までに、各被験者から得られたリバーロキサバンの単回及び反復投与時の薬物動態及び薬力学、並びに初期の安全性及び忍容性のデータを評価した。パート A の被験者はパート B には組入れなかった。本試験のパート B の無作為割付けは、パー

トAの初期薬物動態及び薬力学、並びに安全性評価期間中の蓄積データが、独立データモニタリング委員会（IDMC）によって許容可能と判断された時点で開始した。

パートB

パートBは、本試験の12ヵ月間の無作為化、非盲検、実薬対照試験パートであり、血栓予防としてのリバーロキサバン投与の安全性及び有効性をASA投与と比較評価した。リバーロキサバン群に無作為割付けされた被験者では、薬物動態及び薬力学プロファイルを評価した。

被験薬：

リバーロキサバン ドライシロップ

リバーロキサバン ドライシロップは水で懸濁して調製した（1mg/mL）。

用法・用量

定常状態で成人におけるリバーロキサバン1日用量10mgと同程度の曝露量〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$〕が得られるように、体重で調整した用量[a]で、ドライシロップを1日2回経口投与した。用量の詳細は表2.7.6.1-1を参照のこと。

朝と晩（約12時間間隔）毎日ほぼ同じ時刻に投与した。体重増加による用量調整は、パートA、B共に第6ヵ月時点で実施した。

投与期間

12ヵ月

対照薬：

ASA（地域の医療実態に応じて、81mg又は100mgの錠剤を提供）

用法・用量

約5mg/kgを1日1回投与した。錠剤は最大1錠の服用とし、1日用量に見合うよう、必要に応じて半錠に分割することを許容した（例：体重10kg以下の小児の場合）。

体重増加による用量調整は、第6ヵ月時点で実施した。

投与期間

12ヵ月

選択・除外基準：

選択基準

(1) 試験への組入れ前4ヵ月以内に最初のFontan手術を完了している2～8歳の機能的単心室症を有するもの

(2) 治験責任（分担）医師により臨床的に安定していると判断され、経口又は経腸懸濁剤投与、及び経口/経腸栄養に対する忍容性があるとみなされるもの

(3) 「Fontan手術後の心エコー図検査計画書（Post-Fontan Echocardiographic Examination Research Protocol）」で定義されるように、Fontan手術後の初回経胸壁心エコースクリーニングで十分な結果が得られているもの

(4) 同意説明文書に親又は法定代理人の署名が得られているもの。また、各地域の規制要件から必要な場合は、小児被験者のアセントを取得しているもの

除外基準

(1) 本試験のスクリーニング期間中に、血栓症を示す所見が確認されたもの（Fontan手術後の経胸壁心エコー又は他の画像診断により確認された無症候性のものを含む）

(2) 臨床的に意味のある吸収障害に関連した消化器疾患の病歴又は手術歴があるもの

[a] 治験実施計画書では「年齢及び体重で調整した用量」と記載したが、用量は体重でのみ調整したため「体重で調整した」とした。

(3) タンパク漏出性胃腸症の病歴、又はその徴候/症状があるもの

(4) 活動性の出血又は高い出血リスクがあり、抗血小板又は抗凝固療法が禁忌となるもの（頭蓋内出血の既往を含む）

(5) 治験実施計画書第 2.0 版（2017 年 7 月 27 日付）に基づいて修正された基準

現行の試験以外で抗凝固又は抗血小板療法が適応となるもの。ただし、

- Fontan 手術後にビタミン K 拮抗薬（VKA）の投与を受けているものは、スクリーニング来院前に VKA を中止していた場合、適格としてよい。ベースラインの臨床検査用検体は、VKA の最終投与後 7 日目以降に採取しなくてはならない。
- スクリーニング来院時点で ASA の投与を受けている患者は適格とし、ASA の投与を継続してよい。ただし、ASA の最終投与が治験薬の初回投与の 24 時間以上前に行われなければならない。
- Fontan 手術後にヘパリン又は低分子量ヘパリン（LMWH）の投与を受けている患者は適格とし、スクリーニング期間中はこれらの抗凝固薬のいずれの投与も継続してよい。ただし、治験薬（リバーロキサバン又は ASA）の投与が、これらの抗凝固薬の次回投与予定時刻の 0～2 時間前に開始され、その後これらの抗凝固薬の投与が中止されなければならない。

(6) 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤（消炎薬）を長期使用しているもの

(7) スクリーニング時の血小板数が 50×10^9/L 未満のもの

(8) 治験実施計画書第 2.0 版（2017 年 7 月 27 日付）に基づいて修正された基準

- 推算糸球体ろ過量（eGFR）が 30mL/min/1.73m^2 未満のもの

(9) 臨床的に重大な肝疾患が既知であるもの〔スクリーニング時に肝硬変、急性肝炎、慢性活動性肝炎、又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超で、うち 20%超が直接ビリルビン〕

(10) 治験実施計画書第 2.0 版（2017 年 7 月 27 日付）に基づいて修正された基準

- ASA 禁忌が既知である、又は水痘若しくはインフルエンザ様症状が持続中又は軽快期にあるもの（パート B の被験者のみ）

(11) 治験実施計画書第 2.0 版（2017 年 7 月 27 日付）に基づいて修正された基準

- リバーロキサバン、ASA 又はそれらの賦形剤に対するアレルギー、過敏症又は不耐性が既知であるもの

(12) 試験手順に協力できないもの

(13) 試験組入れ前 4 日以内に、P 糖タンパク（P-gp）阻害薬及び強力なチトクローム P450 3A4（CYP3A4）阻害薬（ケトコナゾール、テリスロマイシン、又はプロテアーゼ阻害薬など。ただしこれらに限定されない）の投与を受けたもの、又は本試験期間中に投与を受ける予定があるもの。あるいは、試験組入れ前 7 日以内にイトラコナゾールの投与を受けたもの、又は本試験期間中に投与を受ける予定があるもの

(14) 試験組入れ前 2 週間以内に、P-gp 誘導薬及び強力な CYP3A4 誘導薬〔リファンピン/リファンピシン、rifabutin、rifapentine、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort）など。ただし、これらに限定されない〕の投与を受けたもの、又は本試験期間中に投与を受ける予定があるもの

(15) パート A に限って、初期薬物動態及び薬力学、並びに安全性評価期間中に中程度の CYP3A4 阻害薬（エリスロマイシンなど）を使用する予定があるもの

(16) 本試験組入れ前 30 日以内に、何らかの治験薬又は治験機器を使った臨床試験に参加していたもの

(17) 試験への参加が患者にとって最大の利益とならない（例えば、患者の健康を危険にさらす）又は治験実施計画書で規定された評価を妨げる、制限する、又はそれらに影響を及ぼす可能性があると治験責任（分担）医師が判断したもの

（18） 治験責任（分担）医師又は治験実施医療機関の指示下で行われる他の治験あるいは本治験に直接関与している職員の家族

有効性の評価項目：

有効性主要評価項目は、以下に定義するあらゆる血栓性イベント（静脈又は動脈）とした。

- 定期検査又は臨床画像検査で認められる心臓血管内の新たな血栓像の出現、又は
- 血栓との強い関連が明らかな臨床イベントの発現（心原性脳塞栓症、肺塞栓症など）

すべての血栓性イベント及び主な死因は中央独立判定委員会（CIAC）によって盲検下で判定された。経胸壁心エコー図の読影は心エコーの中央検査機関が行った。本試験期間中に症候性及び無症候性を問わず、血栓性イベントを発現した被験者は、治験薬投与を中止した。

薬物動態及び薬力学の評価項目：

薬物動態の評価として血漿中リバーロキサバン濃度、薬力学の評価としてプロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）及び抗第Ｘa 因子活性を測定した。

薬物動態及び薬力学評価のための採血は、パート A ではリバーロキサバン初回投与日（第 1 日）、第 4 日、第 3 ヵ月及び第 12 ヵ月、パート B では、第 1 日、第 3 ヵ月及び第 12 ヵ月に行った。

安全性の評価項目：

安全性主要評価項目は、以下に定義する「重大な出血事象」とした。「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」及び「軽微な出血事象」は副次的評価項目とした。

出血事象は CIAC が国際血栓止血学会（ISTH）の基準[1)] に基づいて判定した。

「重大な出血事象」：下記のいずれかに該当する顕性出血

- ヘモグロビンの 2g/dL 以上の減少を伴う
- 成人において濃厚赤血球又は全血 2 単位以上に相当する量の輸血に至る
- 重要部位（頭蓋内、脊髄内、眼内、心膜、関節内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内、後腹膜）での発現
- 死亡に至る

「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」：「重大な出血事象」の基準は満たさないが、下記のいずれかが必要となる顕性出血

- 医学的介入
- 予定外の医師との連絡（来院又は電話）
- 治験薬の（一時）中断
- 疼痛など被験者にとっての不快感
- 日常生活活動における支障（授業の欠席、入院など）

「軽微な出血事象」

- 「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の基準を満たさないその他の顕性出血

なお、本試験では小児集団に合わせていくつかの基準を、「重大な出血の基準を満たす輸血量」として既定した。すなわち、「濃厚赤血球又は全血 2 単位以上の輸血を要する出血」とするのではなく、「成人において濃厚赤血球又は全血 2 単位以上に相当する量の輸血に至る出血」とした。

その他に、有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、PT、aPTT）、バイタルサイン及び理学的検査を評価した。

有害事象は、治験薬最終投与後 30 日までの試験期間中、親又は法定代理人から報告された。

なお、血栓性イベントは有害事象又は重篤な有害事象としてではなく、有効性評価項目のイベントとした。

被験者数：

目標被験者数：計 100 例

パート A

10 例

パート B

90 例

設定根拠：

試験対象集団の利用可能性が限られており、血栓性イベントの発現率が低いことが予測されたため、本試験において有効性に関する正式な統計学的な仮説を検証するだけの検出力はなかった。総被験者数は、この小児集団における十分な安全性データを得るための規制当局からの助言に基づいて設定した。

パート A の被験者数について、10 例は検討した小児患者におけるリバーロキサバンの初期の薬物動態評価に十分であると考えられた。本試験のパート B には、90 例の被験者を組入れることとした。

解析方法：

解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）：パート A に組入れられた被験者及びパート B で割付けられた被験者のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者
- 安全性解析対象集団（SAF）：FAS と同様の集団
- 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：FAS のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がある被験者を除外した集団
- 薬物動態解析対象集団：すべての被験者のうち、リバーロキサバンを投与され、規定されたとおりに薬物動態評価用検体が少なくとも 1 点得られた被験者
- 薬力学解析対象集団：すべての被験者のうち、リバーロキサバンを投与され、規定されたとおりに薬力学評価（PT、aPTT、抗第 Xa 因子活性）用検体が少なくとも 1 点得られた被験者

解析期間

- On-treatment 期間:治験薬の初回投与から治験薬最終投与 2 日後まで
- 治験薬投与終了までの期間:治験薬の初回投与から投与終了時来院（第 12 ヵ月又は治験薬の早期投与中止来院）まで
- 最終コンタクト日までの期間:治験薬の初回投与から最終コンタクト日まで
  最終コンタクト日は、試験における最終来院日又は最終の電話連絡日（予定、予定外を問わない）、若しくは試験関連事象（有効性評価項目、安全性評価項目、併用薬、試験の中止及び死亡を問わない）の最終確認日まで

有効性の解析

正式な仮説検定は行わなかった。有効性の主要な解析は、FAS を対象とし、治験薬投与終了までの期間におけるデータに基づき行った。

更に、FAS における最終コンタクト日までの期間、又は PPS における On-treatment 期間についてもデータを要約した。

有効性の主要評価項目について、群別に発現割合及び 95%信頼区間（CI）を算出した。

更に、累積発現率（最初のイベント発現までの時間; Kaplan-Meier 法）も算出した。

薬物動態及び薬力学

パート A 及び B における血漿中リバーロキサバン濃度－時間データについて要約統計量を算出した。また、パート A 及び B における PT、aPTT 値及び抗第 Xa 因子活性について要約統計量を算出した。

母集団薬物動態解析

リバーロキサバンの母集団薬物動態モデルを用いて、本試験の小児患者におけるリバーロキサバンの薬物動態プロファイルを記述した。

リバーロキサバン群の曝露量データとして、$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$、及び$C_{trough,ss}$を本試験の母集団薬物動態モデルから算出し、血栓性イベント又は出血事象の有無別の被験者間で比較した。

安全性の解析

安全性の解析はSAFを対象に行った。

出血事象の主たる解析は、On-treatment期間におけるCIACにより判定された出血事象について行った。

「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」について、群別に発現割合及び95%CIを算出し、累積発現率（最初の事象発現までの時間; Kaplan-Meier法）についても算出した。

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は治験薬初回投与日から治験薬最終投与2日後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）Version 23.0の器官別大分類及び基本語を用いてコード化した。有害事象の重症度は、軽度（不快感はわずかで、一般的に日常生活に支障を来さないもの）、中等度（日常生活に支障を来すような不快感を伴うもの）、高度（日常生活を阻害するもの）の3段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、Not Related（関係なし）、Doubtful（関係ないらしい）、Possible（関係あるかもしれない）、Probable（多分関係あり）、又はVery Likely（明らかに関係あり）に分類した。治験薬との関連性の集計では、Possible、Probable及びVery Likelyを「治験薬と関連がある」とした。

その他のすべての安全性の評価項目について、記述的に要約した。

計画された解析の変更

当初の統計解析計画書を改訂し、1）PPSから除外すべき治験実施計画書からの重大な逸脱のカテゴリー及び用語の定義、2）有効性主要評価項目の群別の解析及び95%CI、3）安全性の「重大な出血事象」及び有効性評価項目の累積発現率（最初の事象又はイベント発現までの時間； Kaplan-Meier法）が計画されていたが実施されなかったことを明記した。

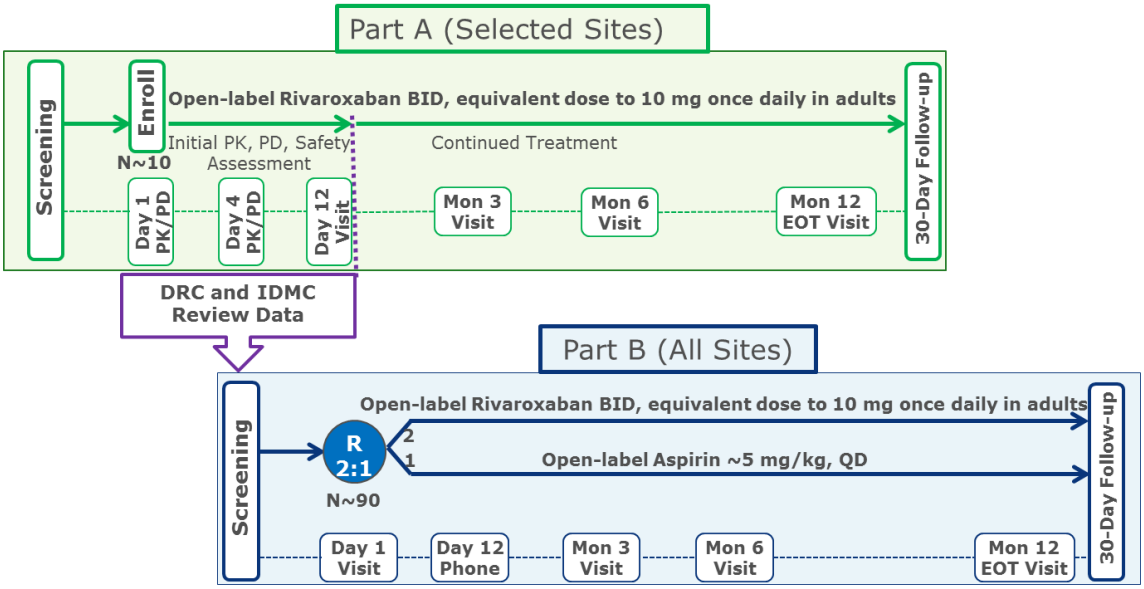
本試験における胸水の発現状況の詳細把握のため、事後解析を実施した。Fontan手術から投与までの日数、Fontan手術から胸水の発現までの日数、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の使用、開窓術の有無、導管の大きさ、胸水の既往歴について、胸水が認められた被験者と認められなかった被験者のすべてについて評価した。また、「軽微な出血事象」、「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」、すべての出血事象について、Kaplan-Meier曲線を含む事後解析を実施した。

表 2.7.6.1-1 体重で調整したリバーロキサバン投与量

体重［kg］	1日2回投与[a]（mg又はmL）	1日用量[b]（mg）
7以上8未満	1.1	2.2
8以上10未満	1.6	3.2
10以上12未満	1.7	3.4
12以上20未満	2.0	4.0
20以上30未満	2.5	5.0

a）懸濁したドライシロップ（1mg/mL）
b）成人の1日1回10mgと同程度の曝露量
Source: R-13703/Table 1

図 2.7.6.1-1 試験デザイン



BID=twice daily, DRC= Data Review Committee, EOT=end of treatment; IDMC=Independent Data Monitoring Committee, Mon=month; PD= pharmacodynamics, PK= pharmacokinetic(s); QD=once daily; R=randomization.
Note: An internal DRC assessed by Day 12 the PK, PD, and the safety data from each subject, prior to the continuing subject in the study to complete the planned 12 months of open-label rivaroxaban therapy.
Enrollment in Part A ended, and enrollment in Part B was started, once the cumulative data from all subjects in the Initial PK, PD, and Safety Assessment Period of Part A were deemed acceptable by the IDMC.
Subjects from Japan in Part B had treatment visits at approximately 12 days (+7 days, Visit 2a/Day 12) and 30 days (±7 days; Visit 2b/Day 30) after the first dose to obtain safety and efficacy information after the start of study drug.
Source: R-13703/Figure 1, Appendix 16.1.1/Amendment INT-2/JPN-2/Section 9.1.3.2

2.7.6.1.2 成績

2.7.6.1.2.1 試験対象集団

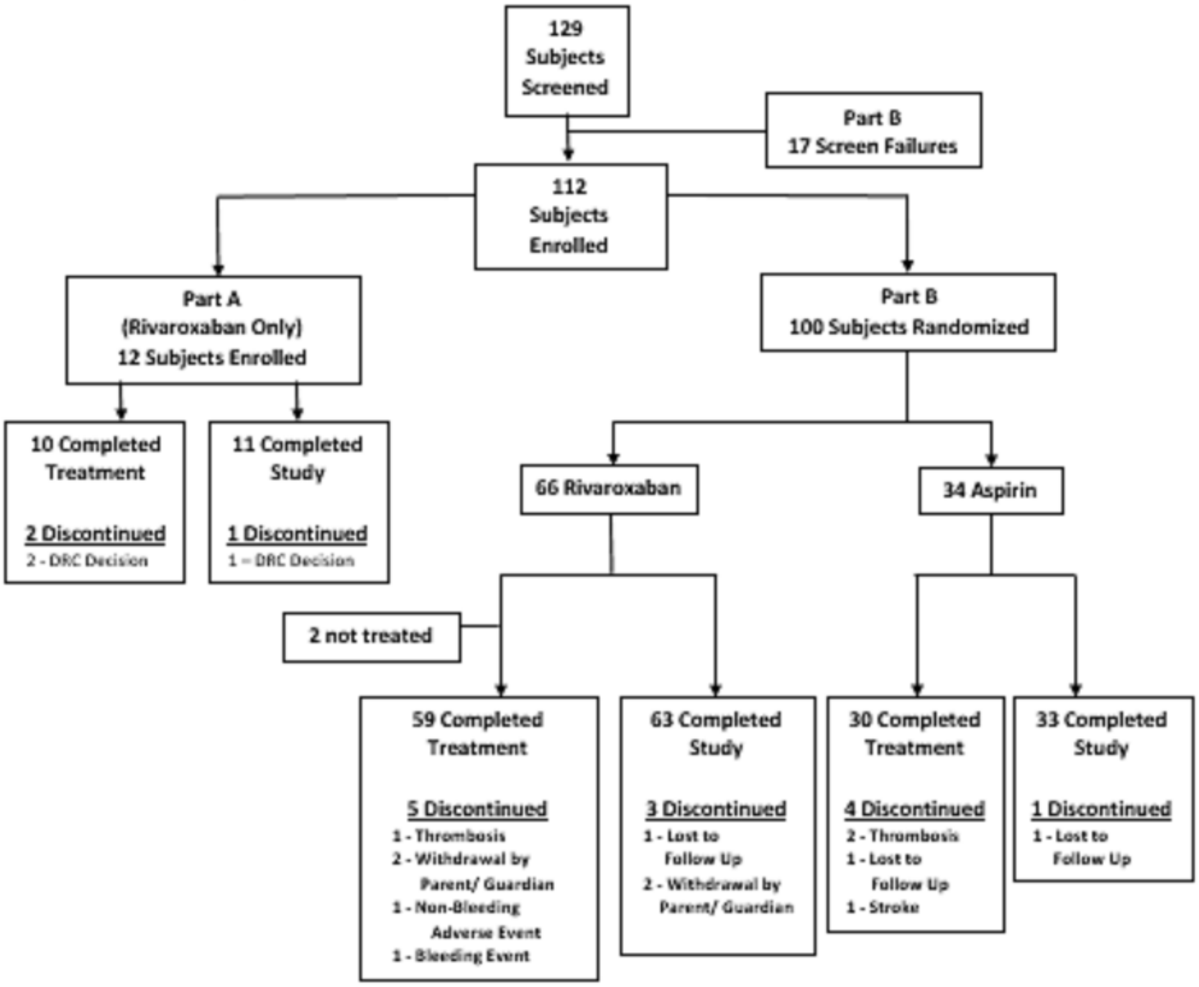
2.7.6.1.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1-2 に示す。

129 例がスクリーニングを受け、適格と判定された 112 例のうち 12 例がパート A（リバーロキサバン群）に、100 例がパート B に組入れられた。パート B では、66 例がリバーロキサバン群、34 例が ASA 群に無作為割付けされた（R-13703/Planned analysis/TSIDS02）。

組入れられた 112 例のうち、107 例（95.5%）〔パート B のリバーロキサバン群 63 例（95.5%）、ASA 群 33 例（97.1%）、パート A のリバーロキサバン群 11 例（91.7%）〕が試験を完了し、5 例（4.5%）が早期に試験を中止した。中止理由は、パート A では、DRC の決定が 1 例（8.3%）、パート B では、追跡不能がリバーロキサバン群で 1 例（1.5%）及び ASA 群で 1 例（2.9%）、親又は法定代理人による同意撤回がリバーロキサバン群で 2 例（3.0%）であった。

図 2.7.6.1-2 被験者の内訳



Source: R-13703/Planned analysis/TSIDS01, TSIDS02, TSIDS03

2.7.6.1.2.1.2 解析対象集団

組入れられた全 112 例〔パート A：12 例、パート B：100 例（リバーロキサバン群 66 例、ASA 群 34 例）〕のうち、治験薬が投与されなかった 2 例（いずれもパート B のリバーロキサバン群）を除く全 110 例〔パート A：12 例、パート B：98 例（64 例、34 例）〕を FAS 及び SAF とした。パート A の 12 例、パート B の 96 例（リバーロキサバン群 62 例、ASA 群 34 例）の計 108 例を PPS とした（R-13703/Planned analysis/TSIDEM02）。PPS からパート B のリバーロキサバン群の 2 例が除外され、主な理由は併用禁止薬の使用（重大な治験実施計画書からの逸脱）であった（R-13703/Planned analysis/TSIDEV01）。

リバーロキサバンを投与されたパート A の 12 例及びパート B の 64 例（リバーロキサバン群）を薬物動態解析対象集団、パート A の 12 例及びパート B の 80 例（リバーロキサバン群 64 例、ASA 群 16 例）を薬力学解析対象集団とした（R-13703/Planned analysis/TSIDEM02）。

2.7.6.1.2.1.3 人口統計学的及びベースライン特性

組入れられた全被験者における人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.1-2 に示す。

組入れられた全 112 例のうち、男性は 66 例（58.9%）であった。人種では白人が最も多く 68 例（60.7%）であり、次いでアジア人 21 例（18.8%）であった。年齢の平均値（標準偏差；SD）は 3.9（1.74）歳、中央値は 4.0 歳（範囲：2～8 歳）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 群の間でおおむねバランスがとれていた。しかし、パート B のリバーロキサバン群の男性の割合は 36 例（54.5%）とパート B の ASA 群の 23 例（67.6%）よりも低かった。また、Fontan 手術から治験薬初回投与までの期間は、パート B のリバーロキサバン群（中央値 34.0 日）の方がパート B の ASA 群（24.0 日）よりもわずかに長かった。パート A のリバーロキサバン群では、男性は 7 例（58.3%）で、Fontan 手術から治験薬初回投与までの期間は 4.0 日（中央値）であった。

パート A のリバーロキサバン群は、パート B の両群に比べて、平均年齢（SD）が 2.5（0.67）歳と低く、平均体重が軽く、Fontan 手術から治験薬初回投与までの期間の中央値が短かった。Fontan 手術からパート A の治験薬初回投与までの期間が著しく短かった理由として、パート A の薬物動態及び薬力学検査のために第 1 日と第 4 日に頻回の採血を必要とする試験デザインによることが考えられた。すなわち、穿刺回数を最小限にするために、Fontan 手術のため静脈内カテーテルを留置された被験者が入院している間に採血を実施したと考えられた。

表 2.7.6.1-2 人口統計学的及びベースライン特性（組入れられた全被験者）

	Rivaroxaban			Aspirin	Total
	Part A	Part B	Total	Part B	
Analysis set: Enrolled	12	66	78	34	112
Age, years					
N	12	66	78	34	112
Mean (SD)	2.5 (0.67)	4.1 (1.74)	3.8 (1.72)	4.2 (1.80)	3.9 (1.74)
Median	2.0	4.0	3.5	4.0	4.0
Range	(2; 4)	(2; 8)	(2; 8)	(2; 8)	(2; 8)
Sex					
N	12	66	78	34	112
Female	5 (41.7%)	30 (45.5%)	35 (44.9%)	11 (32.4%)	46 (41.1%)
Male	7 (58.3%)	36 (54.5%)	43 (55.1%)	23 (67.6%)	66 (58.9%)
Race					
N	12	66	78	34	112
Asian	0	14 (21.2%)	14 (17.9%)	7 (20.6%)	21 (18.8%)
Black or African American	3 (25.0%)	8 (12.1%)	11 (14.1%)	1 (2.9%)	12 (10.7%)
White	8 (66.7%)	40 (60.6%)	48 (61.5%)	20 (58.8%)	68 (60.7%)
Other	1 (8.3%)	2 (3.0%)	3 (3.8%)	3 (8.8%)	6 (5.4%)
Not reported	0	2 (3.0%)	2 (2.6%)	3 (8.8%)	5 (4.5%)
Ethnicity					
N	12	66	78	34	112
Hispanic or Latino	1 (8.3%)	22 (33.3%)	23 (29.5%)	11 (32.4%)	34 (30.4%)
Not Hispanic or Latino	11 (91.7%)	42 (63.6%)	53 (67.9%)	19 (55.9%)	72 (64.3%)
Not reported	0	2 (3.0%)	2 (2.6%)	4 (11.8%)	6 (5.4%)
Weight, kg					
N	12	66	78	34	112
Mean (SD)	13.8 (2.37)	15.8 (3.66)	15.5 (3.55)	15.7 (3.14)	15.6 (3.42)
Median	13.3	15.5	14.9	15.4	15.2
Range	(10; 18)	(10; 25)	(10; 25)	(10; 23)	(10; 25)
Height, cm					
N	12	66	78	34	112
Mean (SD)	90.4 (7.12)	101.0 (12.53)	99.3 (12.43)	103.0 (11.98)	100.4 (12.36)
Median	89.3	100.0	98.2	100.8	100.0
Range	(82; 101)	(78; 133)	(78; 133)	(79; 127)	(78; 133)
Heart Rate (Beats/min)					
N	12	66	78	34	112
Mean (SD)	110.7 (13.38)	109.0 (16.40)	109.2 (15.91)	106.6 (15.47)	108.4 (15.75)
Median	108.0	108.5	108.5	108.5	108.5
Range	(93; 132)	(60; 145)	(60; 145)	(68; 157)	(60; 157)
Systolic Blood Pressure (mmHg)					
N	12	66	78	34	112
Mean (SD)	108.7 (8.76)	99.3 (12.76)	100.8 (12.65)	102.3 (10.56)	101.2 (12.03)
Median	107.0	97.5	100.0	102.0	100.5
Range	(95; 121)	(68; 129)	(68; 129)	(80; 130)	(68; 130)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)					
N	12	65	77	34	111
Mean (SD)	62.8 (11.16)	59.2 (11.11)	59.7 (11.12)	62.9 (9.01)	60.7 (10.58)
Median	61.5	58.0	60.0	63.0	60.0
Range	(44; 82)	(39; 113)	(39; 113)	(44; 82)	(39; 113)
Duration between Fontan Procedure and First Dose of Study Agent, days[a]					
N	12	64	76	34	110
Mean (SD)	11.6 (16.77)	45.3 (41.21)	40.0 (40.26)	36.7 (34.52)	39.0 (38.45)
Median	4.0	34.0	18.5	24.0	21.0
Range	(2; 61)	(2; 124)	(2; 124)	(2; 117)	(2; 124)
<= 30 days	11 (91.7%)	31 (48.4%)	42 (55.3%)	19 (55.9%)	61 (55.5%)
> 30 days	1 (8.3%)	33 (51.6%)	34 (44.7%)	15 (44.1%)	49 (44.5%)

Note: Age is defined as a patient's age at screening.
Note: Enrolled: all subjects in Part A who receive at least 1 dose of study agent and all subjects in Part B who are randomized.
a: Duration between Fontan Procedure and First Dose of Study Agent is calculated as Date of first dose of Study Agent - Date of Fontan Procedure.
Source: R-13703/Planned analysis/TSIDEM01A

2.7.6.1.2.2 病歴

組入れられた全被験者において、いずれかの群で 5%超の被験者に認められた病歴を表 2.7.6.1-3 に示す。すべての病歴は R-13703/Planned analysis/TSIMH02 を参照。

群間で臨床的に重要な差異は認められなかった。

組入れられた全 112 例で最も多かった手技は心カテーテル検査〔99 例（88.4%）〕であり、次いで大静脈肺動脈吻合〔92 例（82.1%）〕及びノーウッド法〔69 例（61.6%）〕であった。

全体で最も多かった先天性心疾患は、先天性三尖弁閉鎖症〔42 例（37.5%）〕であり、次いで左心低形成症候群〔33 例（29.5%）〕であった。

表 2.7.6.1-3 いずれかの群で 5%超の被験者に認められた病歴（組入れられた全被験者）

	Rivaroxaban			Aspirin	Total
	Part A	Part B	Total	Part B	
Analysis set: Enrolled	12	66	78	34	112
System Organ Class Dictionary-Derived Term					
Congenital, familial and genetic disorders	12 (100.0%)	66 (100.0%)	78 (100.0%)	34 (100.0%)	112 (100.0%)
Congenital tricuspid valve atresia	1 (8.3%)	28 (42.4%)	29 (37.2%)	13 (38.2%)	42 (37.5%)
Hypoplastic left heart syndrome	5 (41.7%)	20 (30.3%)	25 (32.1%)	8 (23.5%)	33 (29.5%)
Congenital pulmonary valve atresia	2 (16.7%)	12 (18.2%)	14 (17.9%)	8 (23.5%)	22 (19.6%)
Double outlet right ventricle	3 (25.0%)	13 (19.7%)	16 (20.5%)	4 (11.8%)	20 (17.9%)
Multiple cardiac defects	3 (25.0%)	9 (13.6%)	12 (15.4%)	2 (5.9%)	14 (12.5%)
Hypoplastic right heart syndrome	0	10 (15.2%)	10 (12.8%)	3 (8.8%)	13 (11.6%)
Mitral valve atresia	3 (25.0%)	7 (10.6%)	10 (12.8%)	3 (8.8%)	13 (11.6%)
Atrioventricular septal defect	3 (25.0%)	5 (7.6%)	8 (10.3%)	3 (8.8%)	11 (9.8%)
Double inlet left ventricle	0	5 (7.6%)	5 (6.4%)	4 (11.8%)	9 (8.0%)
Heterotaxia	3 (25.0%)	5 (7.6%)	8 (10.3%)	0	8 (7.1%)
Atrial septal defect	0	3 (4.5%)	3 (3.8%)	3 (8.8%)	6 (5.4%)
Surgical and medical procedures	12 (100.0%)	66 (100.0%)	78 (100.0%)	34 (100.0%)	112 (100.0%)
Cavopulmonary anastomosis	5 (41.7%)	57 (86.4%)	62 (79.5%)	30 (88.2%)	92 (82.1%)
Norwood procedure	5 (41.7%)	45 (68.2%)	50 (64.1%)	19 (55.9%)	69 (61.6%)
Systemic-pulmonary artery shunt	6 (50.0%)	16 (24.2%)	22 (28.2%)	9 (26.5%)	31 (27.7%)
Pulmonary artery banding	3 (25.0%)	7 (10.6%)	10 (12.8%)	5 (14.7%)	15 (13.4%)
Aorta coarctation repair	2 (16.7%)	7 (10.6%)	9 (11.5%)	5 (14.7%)	14 (12.5%)
Atrial septal defect repair	0	4 (6.1%)	4 (5.1%)	3 (8.8%)	7 (6.3%)
Investigations	11 (91.7%)	60 (90.9%)	71 (91.0%)	28 (82.4%)	99 (88.4%)
Catheterisation cardiac	11 (91.7%)	60 (90.9%)	71 (91.0%)	28 (82.4%)	99 (88.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (8.3%)	22 (33.3%)	23 (29.5%)	8 (23.5%)	31 (27.7%)
Pleural effusion	0	4 (6.1%)	4 (5.1%)	4 (11.8%)	8 (7.1%)
Gastrointestinal disorders	1 (8.3%)	14 (21.2%)	15 (19.2%)	7 (20.6%)	22 (19.6%)
Constipation	0	4 (6.1%)	4 (5.1%)	4 (11.8%)	8 (7.1%)
Gastrooesophageal reflux disease	0	5 (7.6%)	5 (6.4%)	2 (5.9%)	7 (6.3%)
Nervous system disorders	1 (8.3%)	16 (24.2%)	17 (21.8%)	3 (8.8%)	20 (17.9%)
Vocal cord paralysis	0	6 (9.1%)	6 (7.7%)	0	6 (5.4%)
Vascular disorders	1 (8.3%)	14 (21.2%)	15 (19.2%)	5 (14.7%)	20 (17.9%)
Hypertension	0	5 (7.6%)	5 (6.4%)	2 (5.9%)	7 (6.3%)
Arterial thrombosis	0	3 (4.5%)	3 (3.8%)	3 (8.8%)	6 (5.4%)
Immune system disorders	0	5 (7.6%)	5 (6.4%)	5 (14.7%)	10 (8.9%)
Drug hypersensitivity	0	4 (6.1%)	4 (5.1%)	4 (11.8%)	8 (7.1%)
General disorders and administration site conditions	0	7 (10.6%)	7 (9.0%)	2 (5.9%)	9 (8.0%)
Developmental delay	0	6 (9.1%)	6 (7.7%)	2 (5.9%)	8 (7.1%)

Note: Percentages calculated with the total number of subjects in each group as denominator.
Note: Sorted in descending order of number of subjects with abnormalities based on Total column.
Note: Enrolled: all subjects in Part A who receive at least 1 dose of study agent and all subjects in Part B who are randomized.
Source: R-13703/Post-hoc analysis/TSIMHPH01

Fontan 手術

組入れられた全被験者における Fontan 手術の概要を表 2.7.6.1-4 に示す。すべての Fontan 手術については R-13703/Planned analysis/LSIDEM03 を参照。

組入れられた全 112 例のうち、心外導管を用いた Fontan 手術を受けた被験者が 101 例（90.2%）と多く、内訳はパート B のリバーロキサバン群で 61 例（92.4%）、ASA 群で 29 例（85.3%）、パート A のリバーロキサバン群で 11 例（91.7%）であった。使用されたバッフル又は導管は

GORE-TEX が 87 例（77.7%）と最も多く、内訳はパート B のリバーロキサバン群で 53 例（80.3%）、ASA 群で 23 例（67.6%）、パート A のリバーロキサバン群で 11 例（91.7%）であった。開窓術を受けた被験者は 54 例（48.2%）であり、内訳はパート B のリバーロキサバン群で 30 例（45.5%）、ASA 群で 21 例（61.8%）、パート A のリバーロキサバン群で 3 例（25.0%）であった。

表 2.7.6.1-4 Fontan 手術の概要（組入れられた全被験者）

	Rivaroxaban			Aspirin	Total
	Part A	Part B	Total	Part B	
Analysis set: Enrolled	12	66	78	34	112
Type of Fontan Procedure					
Atriopulmonary connection	0	0	0	0	0
Extracardiac conduit	11 (91.7%)	61 (92.4%)	72 (92.3%)	29 (85.3%)	101 (90.2%)
TCPC Lateral tunnel	0	0	0	0	0
Other	1 (8.3%)	5 (7.6%)	6 (7.7%)	5 (14.7%)	11 (9.8%)
Fenestrated Lateral Tunnel	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Intra-Extracardiac Fontan	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
Intracardiac conduit	1 (8.3%)	0	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Intracardiac Fenestrated Fontan	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Intracardiac Fontan	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
Intracardiac With Fenestration	0	0	0	2 (5.9%)	2 (1.8%)
Pulmonary Trunk To IVC Connection (Marceletti)	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Redo Sternotomy, 18mm Extracardiac Fenestrated Fo	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Supra Hepatic Vein Inclusion With Extracardiac Con	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
TCPC Extracardiac Tunnel	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
Hepatic Vein To Azygous Vein Connection	0	0	0	0	0
Fenestration					
Yes	3 (25.0%)	30 (45.5%)	33 (42.3%)	21 (61.8%)	54 (48.2%)
No	9 (75.0%)	36 (54.5%)	45 (57.7%)	13 (38.2%)	58 (51.8%)
Type of baffle or conduit used					
GORE-TEX	11 (91.7%)	53 (80.3%)	64 (82.1%)	23 (67.6%)	87 (77.7%)
Homograft	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Other	1 (8.3%)	12 (18.2%)	13 (16.7%)	11 (32.4%)	24 (21.4%)
60RE-FIX	1 (8.3%)	0	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Autologous	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Dacron	0	4 (6.1%)	4 (5.1%)	3 (8.8%)	7 (6.3%)
Polytetrafluoroethylene	0	0	0	2 (5.9%)	2 (1.8%)
PTFE	0	5 (7.6%)	5 (6.4%)	6 (17.6%)	11 (9.8%)
PTFE Conduit	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
PTFE Expand	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)

IVC=inferior vena cava; PTFE=polytetraflouroethylene; TCPC=total cavulopulmonary connection.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: Enrolled: all subjects in Part A who receive at least 1 dose of study agent and all subjects in Part B who are randomized.
Source: R-13703/Planned analysis/TSIDEM06

2.7.6.1.2.3 前治療薬及び併用薬

治験薬初回投与前に投与された薬剤を前治療薬とし、治験薬の初回投与から最終投与までの期間に投与された薬剤を併用薬とした。治験薬投与期間終了後に投与された薬剤は、治験薬投与終了後の治療薬とした。

2.7.6.1.2.3.1 前治療薬

2.7.6.1.2.3.1.1 抗血栓薬

SAF の 110 例のうち、90 例（81.8%）が Fontan 手術後、治験薬初回投与前に抗凝固薬又は抗血小板薬の投与を受けた。最も多くの被験者に投与された抗凝固薬又は抗血小板薬は ASA 71 例（64.5%）〔パート B のリバーロキサバン群 43 例（67.2%）、ASA 群 23 例（67.6%）、パート A のリバーロキサバン群 5 例（41.7%）〕であり、次いでヘパリン 24 例（21.8%）〔12 例（18.8%）、6 例（17.6%）、6 例（50.0%）〕、ワルファリン 16 例（14.5%）〔11 例（17.2%）、5 例（14.7%）、0 例〕であった（R-13703/Planned analysis/TSICM04A）。

群別に集計した抗凝固薬又は抗血小板薬（30 日未満、30 日以上別）については、R-13703/Planned analysis/TSICM04B 及び TSICM04C を参照。

2.7.6.1.2.3.1.2 その他の前治療薬（抗血栓薬以外）

SAF の 110 例において、最も多くの被験者に投与されたその他の前治療薬（抗血栓薬以外）はフロセミド〔80 例（72.7%）〕であり、次いでスピロノラクトン〔55 例（50.0%）〕、アセトアミノフェン〔32 例（29.1%）〕並びにエナラプリル及びシルデナフィル〔各 26 例（23.6%）〕であった（R-13703/Planned analysis/TSICM03）。

2.7.6.1.2.3.2 併用薬

2.7.6.1.2.3.2.1 抗血栓薬

SAF の 110 例のうち、45 例（40.9%）に抗凝固薬又は抗血小板薬が併用投与された。最も多くの被験者が併用した抗凝固薬又は抗血小板薬は ASA 34 例（30.9%）〔パート B のリバーロキサバン群 23 例（35.9%）、ASA 群 5 例（14.7%）、パート A のリバーロキサバン群 6 例（50.0%）〕であり、次いでヘパリン 18 例（16.4%）〔6 例（9.4%）、5 例（14.7%）、7 例（58.3%）〕、ワルファリン 6 例（5.5%）〔5 例（7.8%）、1 例（2.9%）、0 例〕であった（R-13703/Planned analysis/TSICM02）。治験実施計画書に従い、治験薬投与開始日又は投与終了日に、他剤から治験薬への切替え又は治験薬から他剤への切替えを行う際は、適切な抗血栓作用を維持するため、治験薬と他の抗血栓療法との併用を許容した（R-13703/Section 3.8、3.9.1.3）。

SAF において、併用された抗凝固薬又は抗血小板薬について、治験薬初回投与日又は最終投与日にのみ併用された薬剤を除外した事後解析を行った。これらの事後解析は、被験者の本試験への組入れ前に設定された、あるいは治験薬最終投与後に開始された日常診療の血栓予防の一環として、治験薬初回投与日又は最終投与日に ASA が投与された被験者を除外し、1 日以上の併用投与されている抗血栓薬を示すために実施された。

SAF の 110 例のうち、15 例（13.6%）に治験薬初回投与日又は最終投与日以外に抗凝固薬又は抗血小板薬が併用投与された。治験薬初回投与日又は最終投与日以外で最も多く併用された抗凝固薬又は抗血小板薬はヘパリン 14 例（12.7%）であり、その内訳はパート B のリバーロキサバン群で 6 例（9.4%）、ASA 群で 3 例（8.8%）、パート A のリバーロキサバン群で 5 例（41.7%）であった（R-13703/Post-hoc analysis/TSICMPH02、Erratum 01）。

治験薬の休薬期間中に投与された抗凝固薬又は抗血小板薬の一覧表は、R-13703/Planned analysis/LSICM03 を参照。

2.7.6.1.2.3.2.2 その他の併用薬（抗血栓薬以外）

SAF において、全体で 20%を超える被験者に投与されたその他の併用薬（抗血栓薬以外）はフロセミド〔91 例（82.7%）〕、アセトアミノフェン〔70 例（63.6%）〕、スピロノラクトン〔68 例（61.8%）〕、イブプロフェン〔35 例（31.8%）〕、エナラプリル〔33 例（30.0%）〕、シルデナフィル〔30 例（27.3%）〕、クロロチアジド〔29 例（26.4%）〕及びミダゾラム〔27 例（24.5%）〕であった（R-13703/Planned analysis/TSICM01）。

いずれかの群で 5%超の被験者に投与された併用薬は、R-13703/Planned analysis/TSICM08 を参照。

2.7.6.1.2.3.3 治験薬投与終了後の治療薬

SAF の 110 例において、103 例（93.6%）が治験薬投与期間終了後に抗凝固薬又は抗血小板薬を 1 回以上投与された。最も多くの被験者に投与された抗凝固薬又は抗血小板薬は ASA 89 例（80.9%）〔パート B のリバーロキサバン群 52 例（81.3%）、ASA 群 26 例（76.5%）、パート A のリバーロキサバン群 11 例（91.7%）〕であり、次いでワルファリン 15 例（13.6%）〔7 例（10.9%）、7 例（20.6%）、1 例（8.3%）〕であった（R-13703/Planned analysis/TSICM05）。

2.7.6.1.2.4 有効性の結果

2.7.6.1.2.4.1 治験薬の投与状況

SAF における服薬遵守率を表 2.7.6.1-5 に示す。

服薬遵守率は、110 例中 93 例（84.5%）が 100%、10 例（9.1%）が 90%以上 100%未満であった。パート B のリバーロキサバン群 4 例（6.3%）及び ASA 群 1 例（2.9%）の服薬遵守率は 60%未満であった。パート A のリバーロキサバン群の 2 例（16.7%）も 60%未満であった。

表 2.7.6.1-5 服薬遵守率（SAF）

	Rivaroxaban			Aspirin	Total
	Part A	Part B	Total	Part B	
Analysis set: Safety	12	64	76	34	110
Compliance (%)[a]					
N	12	64	76	34	110
Mean (SD)	83.90 (37.602)	94.61 (20.666)	92.92 (24.116)	97.73 (12.716)	94.41 (21.310)
Median	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Range	(2.8; 100.0)	(2.0; 100.0)	(2.0; 100.0)	(25.8; 100.0)	(2.0; 100.0)
Treatment compliance (%)[a]					
< 60%	2 (16.7%)	4 (6.3%)	6 (7.9%)	1 (2.9%)	7 (6.4%)
60 - <90%	0	0	0	0	0
90 - <100%	0	5 (7.8%)	5 (6.6%)	5 (14.7%)	10 (9.1%)
>= 100%	10 (83.3%)	55 (85.9%)	65 (85.5%)	28 (82.4%)	93 (84.5%)

SD=standard deviation.
[a] Compliance is calculated as (%) = 100 * actual treatment duration / intended treatment duration.
Note: Safety Analysis Set: all subjects in Part A who receive at least 1 dose of study agent and all subjects in Part B who are randomized and receive at least 1 dose of study agent.
Source: R-13703/Planned analysis/TSICOMP01

2.7.6.1.2.4.2 主要評価項目

有効性の主要評価項目は、あらゆる血栓性イベント（静脈性又は動脈性、症候性又は無症候性）とした。定期検査又は臨床画像検査で認められる新たな血栓像の出現と、血栓との強い関連が明らかな臨床イベント（心原性塞栓症、肺塞栓症など）の発現が含まれた。

治験実施計画書に従い、有効性評価項目（血栓性イベント）が発現した場合、被験者は治験薬の投与を中止した。治験薬投与中止後、治験責任（分担）医師の判断によって他の抗血栓療法を継続した。

FAS における CIAC 判定による有効性主要評価項目（血栓性イベント）の発現割合（治験薬投与終了までの期間）を表 2.7.6.1-6 に示す。

パート B において、有効性主要評価項目（血栓性イベント）の発現割合は、リバーロキサバン群で 1 例（1.6%）、ASA 群で 3 例（8.8%）であり、リバーロキサバン群で低かった。血栓性イベントの内訳は、パート B のリバーロキサバン群では肺塞栓症が 1 例（1.6%）、ASA 群では静脈血栓性のイベント（発現部位：上大静脈 1 例、Fontan 術心外導管 1 例）が 2 例（5.9%）、虚血性脳卒中が 1 例（2.9%）であった。パート A のリバーロキサバン群では、静脈血栓性のイベント（発現部位：下大静脈との接合部である左肝上静脈）が 1 例（8.3%）に認められた（表 2.7.6.1-6、R-13703/Planned analysis/LEF01）。

FAS における有効性主要評価項目の部分集団解析（治験薬投与終了までの期間）では、年齢、性別、人種、民族、地域及び Fontan 手術における開窓術に関して、いずれの部分集団においても全体集団と異なる傾向は認められなかった。なお、本試験で何らかの血栓性イベントが発現した 5 例には、いずれも血栓性イベントの既往はなかった（R-13703/Planned analysis/TEF03）。

有効性の主要評価項目に関する CIAC 判定と治験責任（分担）医師判定の一致度を R-13703/Planned analysis/TEF06 に、Log-rank 検定（事後解析）を R-13703/Post-hoc analysis/TEFPH01 に示した。

表 2.7.6.1-6 有効性主要評価項目（血栓性イベント）の発現割合－CIAC 判定（治験薬投与終了までの期間、FAS）

	Rivaroxaban			Aspirin	Total
	Part A	Part B	Total	Part B	
Analysis set: Full	12	64	76	34	110
Primary efficacy outcome	1 (8.3%)	1 (1.6%)	2 (2.6%)	3 (8.8%)	5 (4.5%)
Ischemic stroke	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
Pulmonary embolism	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Venous thrombosis	1 (8.3%)	0	1 (1.3%)	2 (5.9%)	3 (2.7%)
Arterial/intracardiac thrombosis	0	0	0	0	0
Other thrombosis	0	0	0	0	0

Note: Full Analysis Set : all subjects in Part A who receive at least 1 dose of study agent and all subjects in Part B who are randomized and receive at least 1 dose of study agent.
Note: Up-to-End-of-Treatment is defined as the period starting from first dose of study agent to end of treatment visit.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Source: R-13703/Planned analysis/TEF01B

経胸壁心エコー図

心エコー検査の実施状況を表 2.7.6.1-7 に示す。

治験薬投与を完了した全例がスクリーニング時の心エコー検査を、99.0%が 12 ヵ月時の心エコー検査を受けた。

治験薬の投与を中止した全例がスクリーニング時の心エコー検査を、90.9%が中止時来院に心エコー検査を受けた。何らかの理由で治験薬の投与を中止した被験者については、中止時来院に、中止後可能な限り速やかに最終的な心エコー検査を実施した。

第 12 ヵ月目以降又は治験薬の早期中止後に報告された有効性主要評価項目（血栓性イベント）の発現はなかった（R-13703/Planned analysis/LEF01）。

表 2.7.6.1-7 心エコー検査の実施状況（組入れられた全被験者）

	Rivaroxaban			Aspirin	Total
	Part A	Part B	Total	Part B	
Analysis set: Enrolled	12	66	78	34	112
Screening	12 (100.0%)	66 (100.0%)	78 (100.0%)	34 (100.0%)	112 (100.0%)
Month 6	10 (83.3%)	59 (89.4%)	69 (88.5%)	32 (94.1%)	101 (90.2%)
Month 12	10 (83.3%)	59 (89.4%)	69 (88.5%)	29 (85.3%)	98 (87.5%)
ESMD	2 (16.7%)	5 (7.6%)	7 (9.0%)	3 (8.8%)	10 (8.9%)
Completed Treatment	10	59	69	30	99
Screening	10/10 (100.0%)	59/59 (100.0%)	69/69 (100.0%)	30/30 (100.0%)	99/99 (100.0%)
Month 6	10/10 (100.0%)	59/59 (100.0%)	69/69 (100.0%)	30/30 (100.0%)	99/99 (100.0%)
Month 12	10/10 (100.0%)	59/59 (100.0%)	69/69 (100.0%)	29/30 (96.7%)	98/99 (99.0%)
Completed Trial	11	63	74	33	107
Screening	11/11 (100.0%)	63/63 (100.0%)	74/74 (100.0%)	33/33 (100.0%)	107/107 (100.0%)
Month 6	10/11 (90.9%)	58/63 (92.1%)	68/74 (91.9%)	32/33 (97.0%)	100/107 (93.5%)
Month 12	10/11 (90.9%)	58/63 (92.1%)	68/74 (91.9%)	29/33 (87.9%)	97/107 (90.7%)
Prematurely Discontinued Treatment	2	5	7	4	11
Screening	2/2 (100.0%)	5/5 (100.0%)	7/7 (100.0%)	4/4 (100.0%)	11/11 (100.0%)
ESMD	2/2 (100.0%)	5/5 (100.0%)	7/7 (100.0%)	3/4 (75.0%)	10/11 (90.9%)

ESMD=early study medication discontinuation.
Note: Enrolled: all subjects in Part A who receive at least 1 dose of study agent and all subjects in Part B who are randomized.
Source: R-13703/Planned analysis/TEF08A

2.7.6.1.2.5 薬物動態及び薬力学の結果

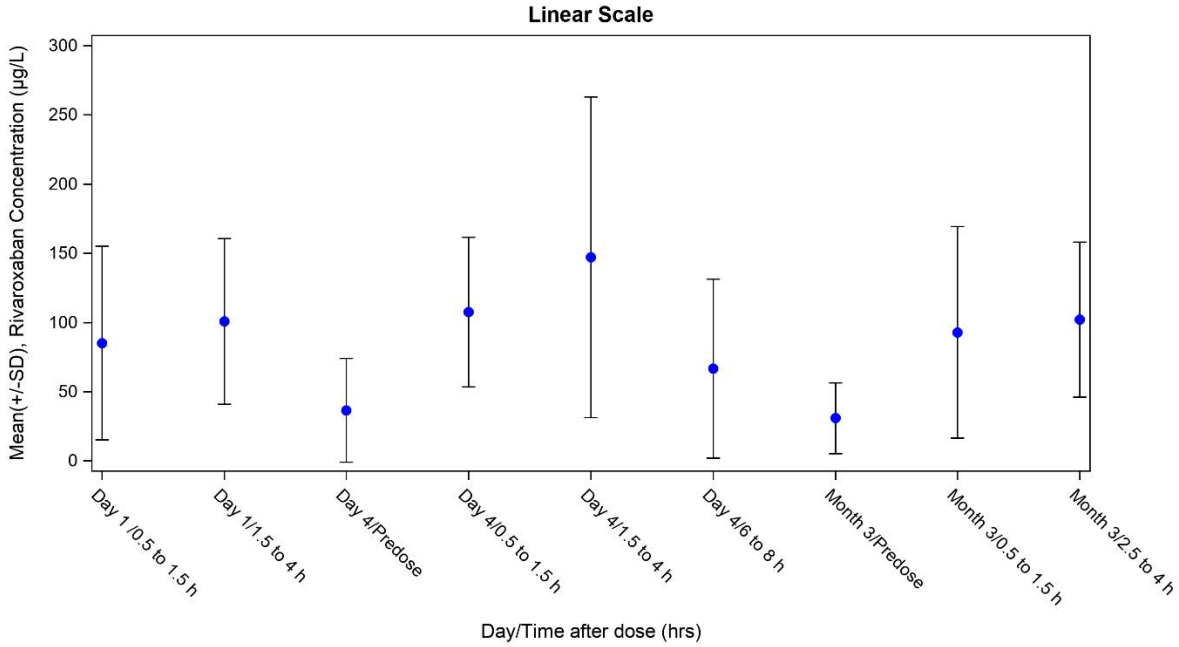
2.7.6.1.2.5.1 薬物動態

薬物動態解析対象集団（パート A 及びパート B の併合）における血漿中リバーロキサバン濃度を図 2.7.6.1-3 に、その要約統計量を R-13703/Planned analysis/TPK01 に示す。

投与後 0.5～1.5 時間、1.5～4 時間及び 2.5～4 時間の血漿中リバーロキサバン濃度は、投与前又は投与後 6～8 時間の血漿中濃度よりも高かった。試験期間を通じて、血漿中リバーロキサバン濃度の平均値は、各採血間隔内でほぼ同様であった。

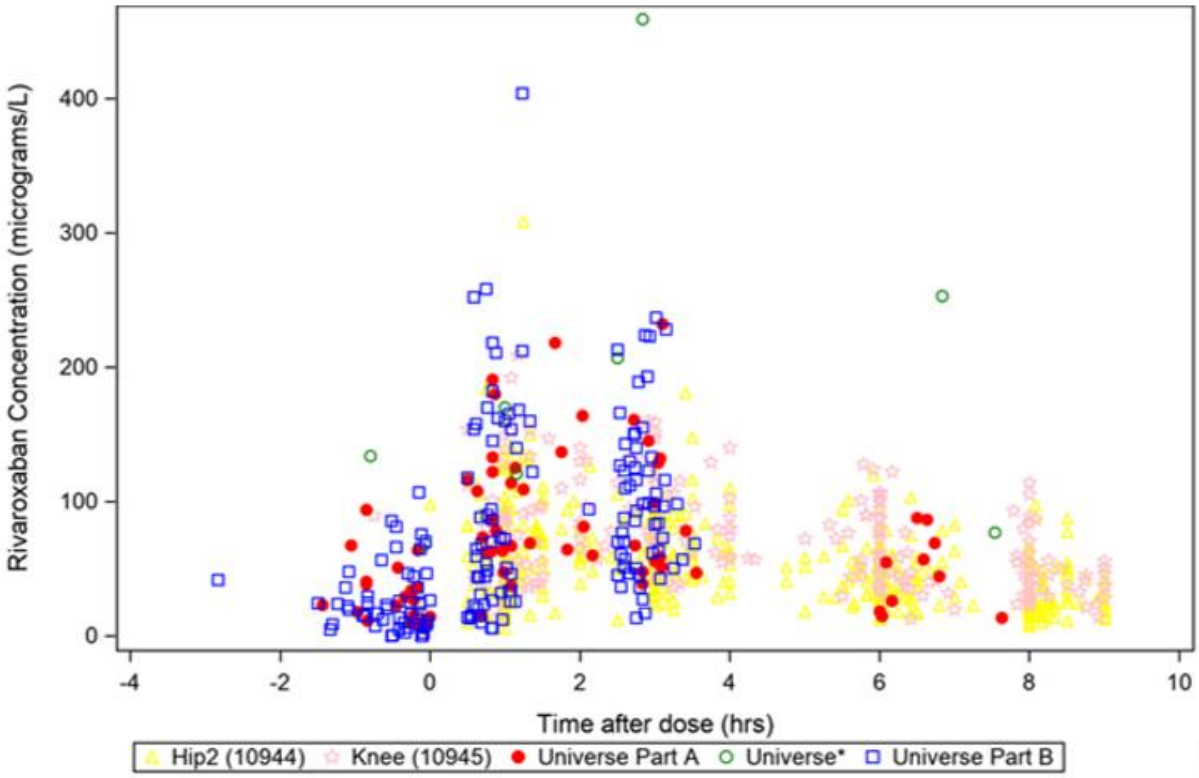
人工股関節全置換術（THR）及び人口膝関節全置換術（TKR）後の静脈血栓塞栓症（VTE）予防を目的とした第Ⅱ相試験〔THR:ODIXa-HIP2 試験（試験 10944）、ODIXa-HIP-OD 試験（試験 11527）及び TKR:ODIXa KNEE 試験（試験 10945）〕に組入れられた成人被験者と本試験の小児被験者における血漿中リバーロキサバン濃度をグラフで比較したところ、小児での血漿中リバーロキサバン濃度は、おおむねリバーロキサバンを成人に 5mg 1 日 2 回（試験 10944 及び試験 10945）又は 10mg 1 日 1 回（試験 11527）投与したときの濃度範囲内であった（図 2.7.6.1-4、図 2.7.6.1-5）。

図 2.7.6.1-3 血漿中リバーロキサバン濃度（薬物動態解析対象集団）



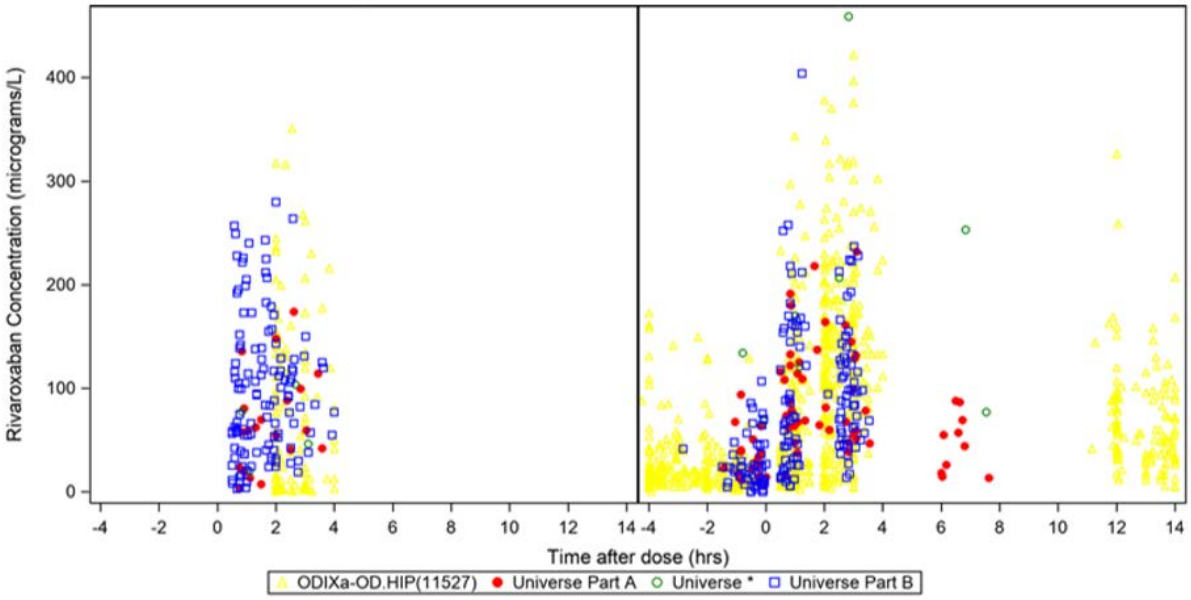
Note: The timepoints on X-axis are from Part A and B.
Note: PK Analysis Set: All subjects who received at least 1 dose of study agent and had quantifiable rivaroxaban plasma concentrations were included in the descriptive PK analysis.
Source: R-13703/Post-hoc analysis/GPKPH01

図 2.7.6.1-4 本試験の小児と他の臨床試験の成人（リバーロキサバン 5mg を 1 日 2 回投与）における血漿中リバーロキサバン濃度の比較（薬物動態解析対象集団）



Data from the rivaroxaban 5 mg twice daily dose from the adult ODIXa-HIP2 (10944) (Days 6 or 7) and ODIXa-KNEE (10945) (Days 5 to 9) studies and from Day 4 (Part A) and Month 3 (Parts A and B) of the UNIVERSE study.
Open circles represent the values from 2 subjects in Part A of the UNIVERSE study who prematurely discontinued the study drug.
Source: R-13703/Planned analysis/GPK01BPART1OF2

図 2.7.6.1-5 本試験の小児と他の臨床試験の成人（リバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与）における血漿中リバーロキサバン濃度の比較（薬物動態解析対象集団）



Includes data from the rivaroxaban 10 mg once daily dose from Study ODIXa HIP-OD [Study 11527] in adults (left panel: Day 2; right panel: Days 3 or 4, 5 to 7, and 10) and from the UNIVERSE study (left panel: Day 1 (Parts A and B); right panel: Day 4 (Part A) and Month 3 (Parts A and B)).
Open green circles represent the values from 2 subjects in Part A of the UNIVERSE study who prematurely discontinued the study drug.
Source: R-13703/Planned analysis/GPK01APART1OF2

母集団薬物動態解析

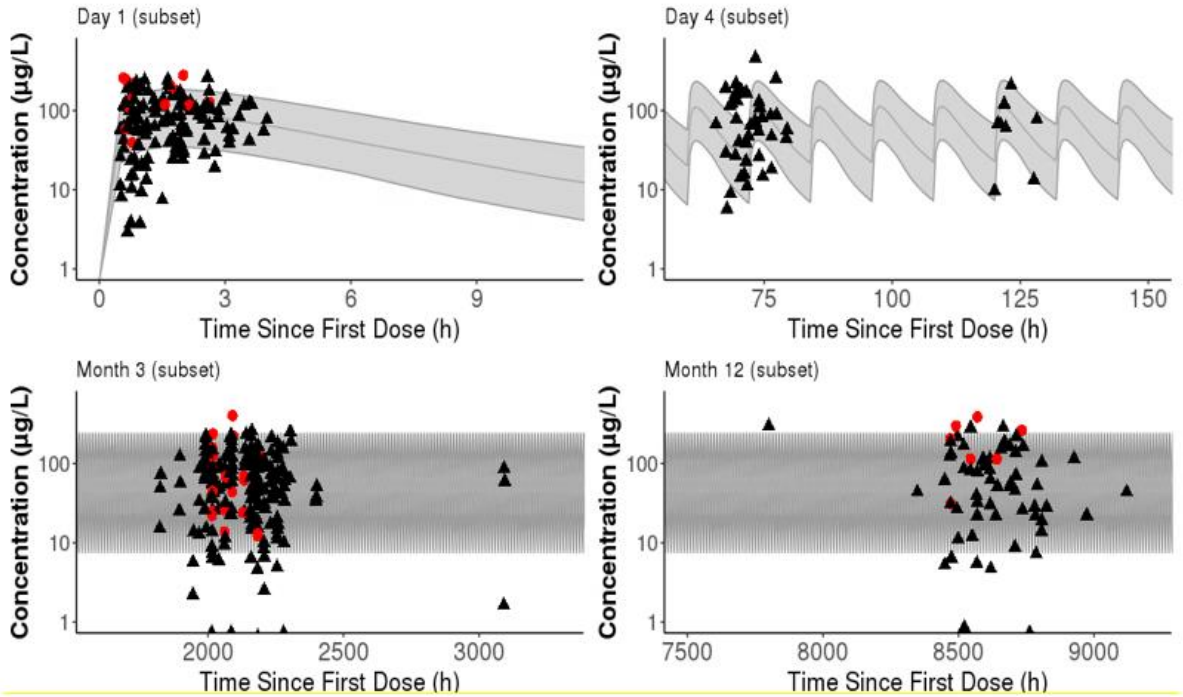
パラメータの推定値

血漿中リバーロキサバン濃度と時間との関係は、2 - コンパートメント母集団薬物動態線形モデルにより適切に示すことができ、診断プロットによりモデルへの適合性が良好で、バイアスが最小となることが確認された。このモデルにおける推定値は、全身クリアランス（CL）が 3.30L/h、中心コンパートメントの分布容積（Vc）が 17.6L、コンパートメント間クリアランス（Q）が 1.09L/h、及び末梢コンパートメントの分布容積（Vp）が 33.4L/h であった。CL 及び Vc は、中央値（15kg）で標準化した体重と指数関数的にスケーリングされ、その傾きはそれぞれ 1.01 及び 1.20 と推定された。一次吸収速度定数は、1.12/h と推定された。バイオアベイラビリティ（F1）パラメータには、共変量として体重で標準化した用量が含まれており、試験 14372（EINSTEIN Jr 試験）の母集団薬物動態モデルと同様であった。このモデルにより、用量依存性のバイオアベイラビリティである F1 は、体重で標準化した用量を共変量とすることによって適切に特徴付けられることが立証された（R-13703/Section 5.1）。

曝露の比較

本試験で得られた血漿中リバーロキサバン濃度を、成人を対象とした試験 11527 のシミュレーションで得られた濃度範囲に重ね合わせた（図 2.7.6.1-6）。THR を受けた成人を対象とした試験 11527 で認められた予測値の 2.5 パーセンタイル～97.5 パーセンタイルの範囲を成人の参照値とし、成人 10mg 1 日量での曝露量と比較した。

図 2.7.6.1-6 本試験で得られた小児での血漿中リバーロキサバン濃度の実測値と試験 11527 でのシミュレーションで得られた濃度範囲との重ね合わせ（対数プロット）



h=hour.
Black triangles: Non-Japanese subjects; Red circles: Japanese subjects.
Shaded areas refer to 95% prediction interval of rivaroxaban concentration in adult reference (Study ODIXa HIP OD [Study 11527]).
Source: R-13703/Figure 6

小児におけるリバーロキサバンの曝露量パラメータである $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ を表 2.7.6.1-8 に示す。

曝露量の主たる薬物動態パラメータである $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の幾何平均値は、本試験の被験者（小児）と成人の参照値で同様であった。更に、これら 2 群の幾何平均値の 90%CI は、大部分が重複していた。本試験では、リバーロキサバンが成人の 1 日 1 回 10mg 投与量に合わせた用法・用量で 1 日 2 回投与されていたため、本試験で得られた小児のリバーロキサバン濃度は、成人の参照値の範囲に比べて、$C_{max,ss}$ がやや低く、$C_{trough,ss}$ がやや高く、範囲が狭かった。

日本人におけるリバーロキサバンの曝露量の幾何平均値は、成人の参照値と比較して高い曝露量〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ で 35%、$C_{max,ss}$ で 26%高い〕を示す傾向が認められたものの、日本人と非日本人の曝露量の範囲は大幅な重複が認められた（表 2.7.6.1-8 に示す結果に基づき手作業で算出）。また、日本人集団は 8 例のみであったことから、結果の解釈には注意が必要であると考える。

表 2.7.6.1-8 小児被験者（本試験）と成人被験者（試験 11527）における薬物動態パラメータ〔$AUC(0-24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$〕の比較

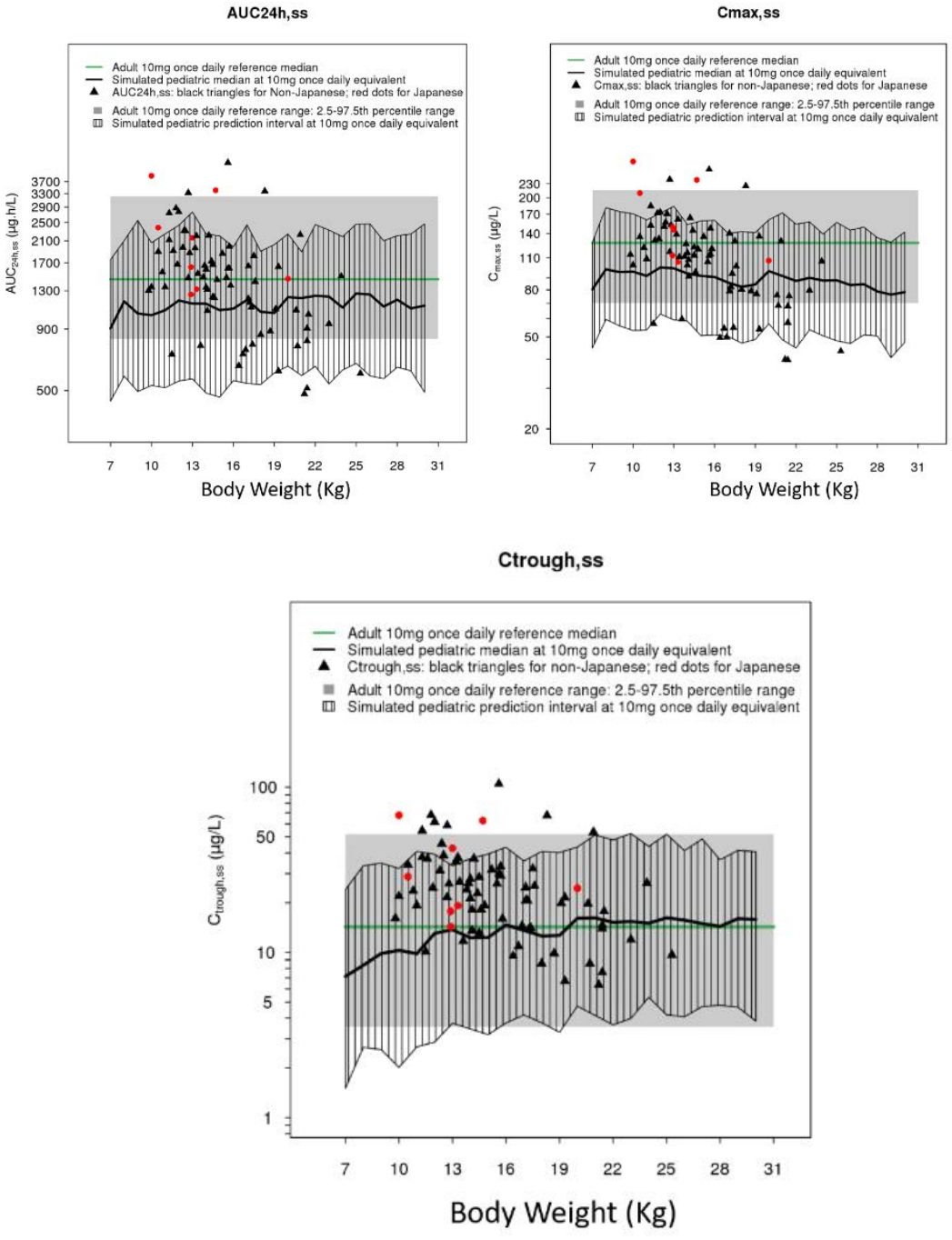
Variables	Exposure Metrics	Japanese	Non-Japanese	All Subjects	Adult Reference 10 mg Once Daily (Study 11527)
N		8	68	76	140
$AUC_{24h,ss}$	Geometric Mean	2013	1385	1440	1494
(μg*h/L)	(90% CI)	(1568, 2586)	(1261, 1521)	(1317, 1576)	(1425, 1565)
	Median	1896	1472	1477	1452
	(Range)	(1254, 3915)	(484.2, 4444)	(484.2, 4444)	(565.4, 4747)
$C_{max,ss}$	Geometric Mean	158.4	104.3	109.0	125.8
(μg/L)	(90% CI)	(126.6, 198.3)	(95.8, 113.6)	(100.4, 118.5)	(120.6, 131.3)
	Median	147.6	112.6	113.3	127.6
	(Range)	(105.4, 287.1)	(39.7, 265.2)	(39.7, 287.1)	(54.0, 292.8)
$C_{trough,ss}$	Geometric Mean	29.8	22.1	22.8	13.9 (12.6, 15.4)
(μg/L)	(90% CI)	(21.2, 41.8)	(19.6, 24.9)	(20.4, 25.5)	
	Median	26.6	22.3	23.2	14.3
	(Range)	(14.3, 67.7)	(6.4, 104.7)	(6.4, 104.7)	(0.8, 99.3)

$AUC_{24h,ss}$=area under the plasma concentration-time curve to 24 hours at steady state; CI=confidence interval; $C_{max,ss}$=post-dose maximum concentration at steady state; $C_{trough,ss}$=predose concentrations at steady state
Source: R-13703/Table 12

本試験において小児被験者に体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを 1 日 2 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ〔$AUC(0-24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$〕を、成人の THR 施行患者（試験 11527）に錠剤としてリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回反復投与したときの母集団薬物動態モデルと比較した。更に、小児 VTE 患者を対象とし、成人での 20mg 1 日 1 回投与時の曝露量に相当する用法・用量でリバーロキバンを投与したときの曝露量を基に本試験での用法・用量に換算した母集団薬物動態モデルと比較した（図 2.7.6.1-7）。

本試験から得られた小児の $AUC(0-24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ は、成人の THR 施行患者（試験 11527）に錠剤としてリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回反復投与したとき、及び試験 14372 において小児 VTE 患者に使用した用法・用量でリバーロキバンを投与したときの曝露量を基に本試験での用法・用量に換算したときと同程度であった（図 2.7.6.1-7）。

図 2.7.6.1-7 本試験の小児被験者に体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを 1 日 2 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ〔$AUC(0-24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$〕と成人被験者（試験 11527）及び EINSTEIN-Jr プログラムで構築した母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションの範囲との比較

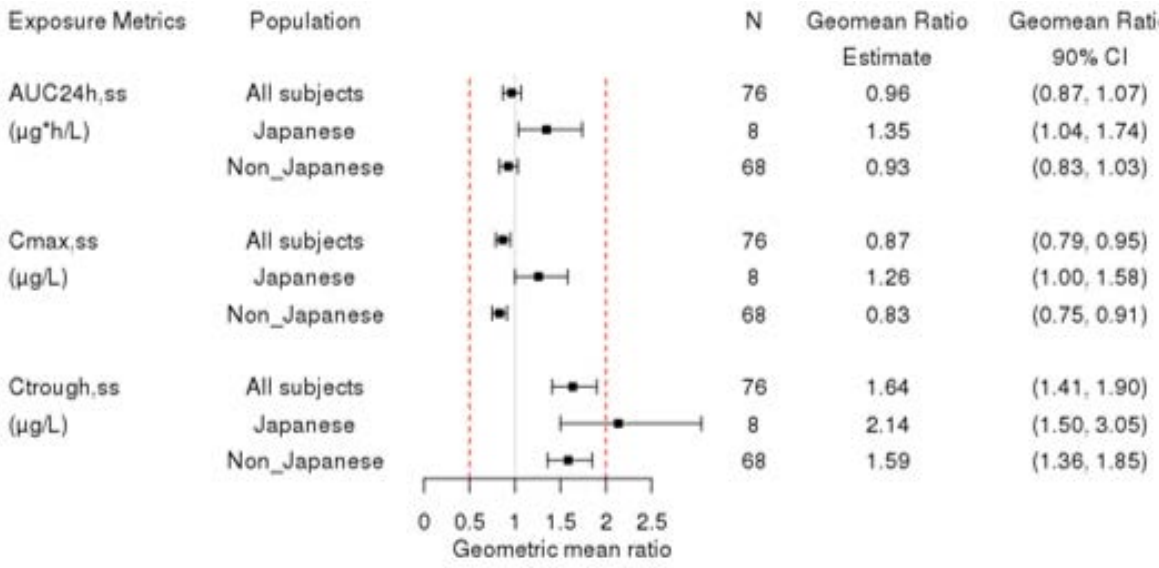


$AUC_{24h,ss}$=area under the plasma concentration-time curve to 24 hours at steady state; $C_{max,ss}$=post-dose maximum concentration at steady state; $C_{trough,ss}$=predose concentrations at steady state.
Note: 2.5th to 97.5th percentile exposure ranges of the adult reference are $AUC_{24h,ss}$: 820 to 3216 µg*h/L; $C_{max,ss}$: 70.2 to 215.8 µg/L; $C_{trough,ss}$: 3.55 to 52.0 µg/L.
Source: R-13703/Figure 7

小児被験者の薬物動態パラメーター〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$及び$C_{trough,ss}$〕の幾何平均値を成人の参照値と比較したForestプロットを図 2.7.6.1-8に示す。

$AUC(0\text{-}24)_{ss}$の比は1に近く、その95%CIはおおむね0.5～2の範囲内であったが、日本人集団では幾何平均値の比がやや高い傾向が認められた。成人の参照値における1日1回投与との比較による本試験の1日2回投与から予測されたとおり、$C_{max,ss}$の幾何平均値の比は1をわずかに下回り、$C_{trough,ss}$の幾何平均値の比は1をわずかに上回った。これらの結果から、本試験での小児集団と成人参照値との間でのリバーロキサバンの曝露量に、全体的な類似性が示された。

図 2.7.6.1-8 本試験（小児）と成人参照値（試験11527）の薬物動態パラメーター〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$及び$C_{trough,ss}$〕の幾何平均値の比のForestプロット



$AUC_{24h,ss}$=area under the plasma concentration-time curve to 24 hours at steady state; CI=confidence interval; $C_{max,ss}$=post-dose maximum concentration at steady state; $C_{trough,ss}$=predose concentrations at steady state.
Source: R-13703/Figure 8

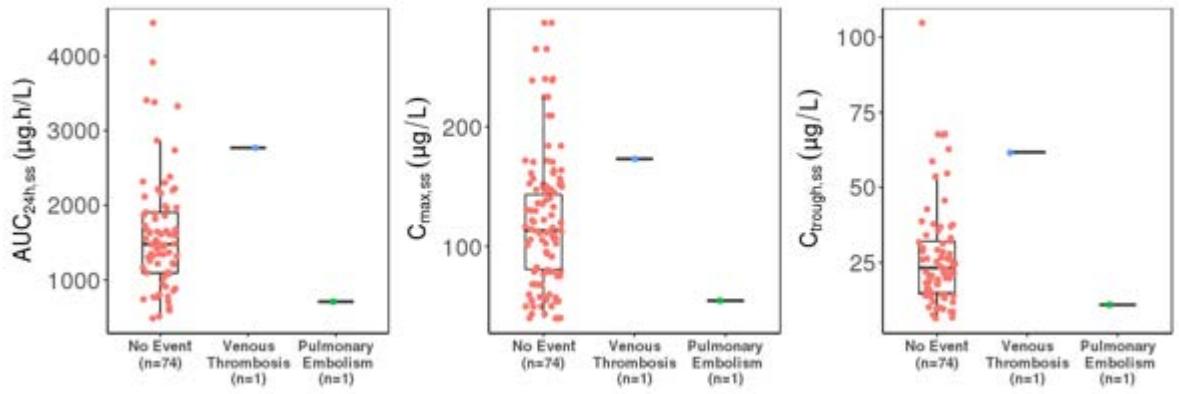
探索的曝露反応解析

リバーロキサバン群では、2例（静脈血栓症1例、肺塞栓症1例）に血栓性のイベントが認められた（表 2.7.6.1-6）。出血事象は27例に認められた。3例では複数の分類の出血事象が発現し、24例ではひとつの分類の出血事象が発現した。出血事象のうち、「重大な出血事象」が1例、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」が5例、「軽微な出血事象」が24例に認められた（表 2.7.6.1-13）。

リバーロキサバンを投与した被験者における曝露－反応関係の検討は、血栓性イベント又は出血事象の有無、並びに出血事象の有無を問わず、薬物動態パラメーター〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$及び$C_{trough,ss}$〕を視覚的に比較することにより行った（図 2.7.6.1-9及び図 2.7.6.1-10）。入手可能なデータに基づくと、リバーロキサバンの曝露量と、検討した薬物濃度範囲内の血栓性イベント又は出血事象との間に明らかな曝露－反応関係は認められなかった。$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$及び$C_{trough,ss}$の範囲は、血栓性イベント又は出血事象の有無にかかわらず、被験者間で大部分が重複していた。これらの結果から、リバーロキサバンの血漿中曝露量と血栓性イベント及び出血事象との間に明らかな関連は認められなかった。したがって、本試験でみられた血漿中濃度の範囲内

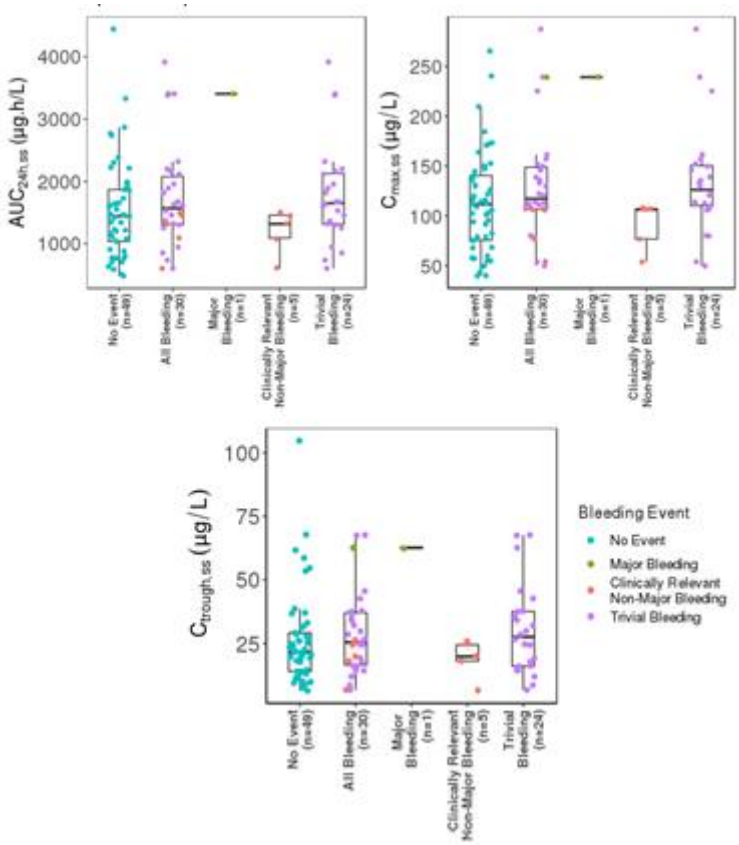
では、血栓性イベント及び出血事象に対するリバーロキサバンの曝露量の影響はないと考えられる。

図 2.7.6.1-9 本試験におけるリバーロキサバンの血漿中曝露量と血栓性イベントの関係



$AUC_{24h,ss}$=area under the plasma concentration-time curve to 24 hours at steady state; $C_{max,ss}$=post-dose maximum concentration at steady state; $C_{trough,ss}$=predose concentrations at steady state
Note: Individual values are provided where n=1.
Note: The solid line in the box is the median. The boundaries of the box represent the 25th and 75th percentiles. The whiskers are the nearest values within 1.5 times the inter-quartile range below and above the 25th and 75th percentile respectively.
Note: 2.5th to 97.5th percentile exposure ranges of the adult reference are $AUC_{24h,ss}$: 820 to 3216 µg*h/L; $C_{max,ss}$: 70.2 to 215.8 µg/L; $C_{trough,ss}$: 3.55 to 52.0 µg/L.
Source: R-13703/Figure 9

図 2.7.6.1-10 本試験におけるリバーロキサバンの血漿中曝露量と出血事象の関係



$AUC_{24h,ss}$=area under the plasma concentration-time curve to 24 hours at steady state; $C_{max,ss}$=post-dose maximum concentration at steady state; CRNM=clinically relevant non-major bleeding; $C_{trough,ss}$=predose concentrations at steady state.
Note: all bleeding includes the 3 bleeding categories: major, trivial, and CRNM.
Note: Individual values are provided where n=1
Note: The solid line in the box is the median. The boundaries of the box represent the 25th and 75th percentiles. The whiskers are the nearest values within 1.5 times the inter-quartile range below and above the 25th and 75th percentile respectively.
Note: 2.5th to 97.5th percentile exposure ranges of the adult reference are $AUC_{24h,ss}$: 820 to 3216 µg*h/L; $C_{max,ss}$: 70.2 to 215.8 µg/L; $C_{trough,ss}$: 3.55 to 52.0 µg/L.
Source: R-13703/Figure 10

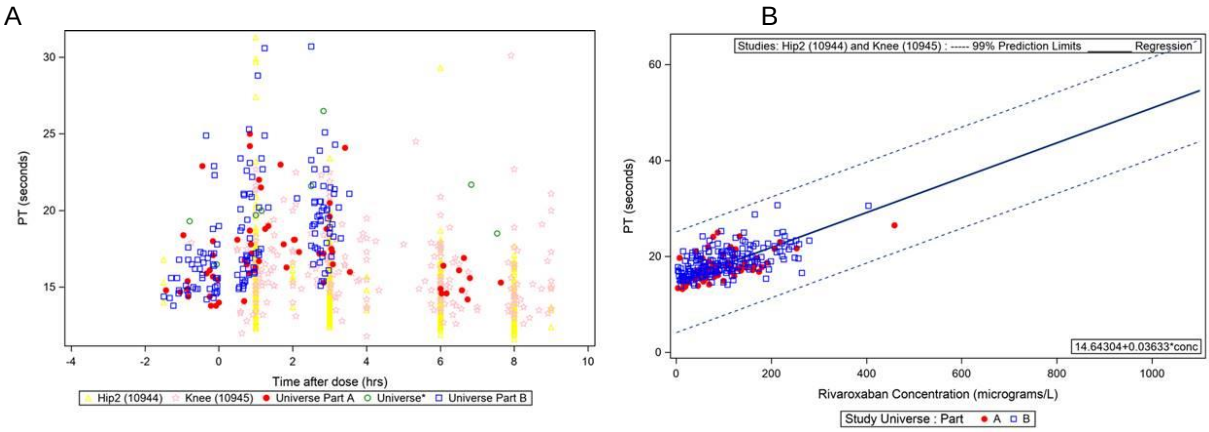
2.7.6.1.2.5.2 薬力学

PT、ベースラインからの PT の変化量、ベースラインの PT に対する投与後 PT の比の要約統計量を R-13703/Planned analysis/TPD01 に示す。aPTT、aPTT のベースラインからの変化量及びベースラインの aPTT に対する投与後の比の要約統計量を R-13703/Planned analysis/TPD02 に示す。

本試験に組入れられた小児被験者と試験 10944（ODIXa-HIP2 試験）[2] 及び試験 10945（ODIXa-KNEE 試験）[3]に組入れられた成人被験者との間で、PT 及び aPTT のプロファイルを比較した（図 2.7.6.1-11 A 及び図 2.7.6.1-12 A）。小児被験者の PT は、おおむね成人で認められた値の範囲内であった。成人では、小児と比較して aPTT の範囲がはるかに広かった。PT 及び aPTT と血漿中リバーロキサバン濃度との関係もグラフを用いて視覚的に評価した（図 2.7.6.1-11 B 及び図 2.7.6.1-12 B）。PT については、小児及び成人で血漿中リバーロキサバン濃度と線形性の関係が認められた。小児被験者の測定値は、成人データに基づく 99%予測区間内に含まれていた。aPTT についても同様の結果が得られたが、血漿中リバーロキサバン濃度に対する aPTT の変化は、PT

で観察された変化に比べて小さかった。ベースラインからの変化量は、PT では血漿中リバーロキサバン濃度の上昇に伴い増加したが、aPTT ではその変化は明確ではなかった（R-13703/Planned analysis/GPK03PART1OF2、GPK03PART2OF2、GPK05PART1OF2、GPK05PART2OF2）。

図 2.7.6.1-11 小児及び成人におけるリバーロキサバン 1 日 2 回投与時のプロトロンビン時間と投与からの時間（A）及び血漿中リバーロキサバン濃度（B）の関係



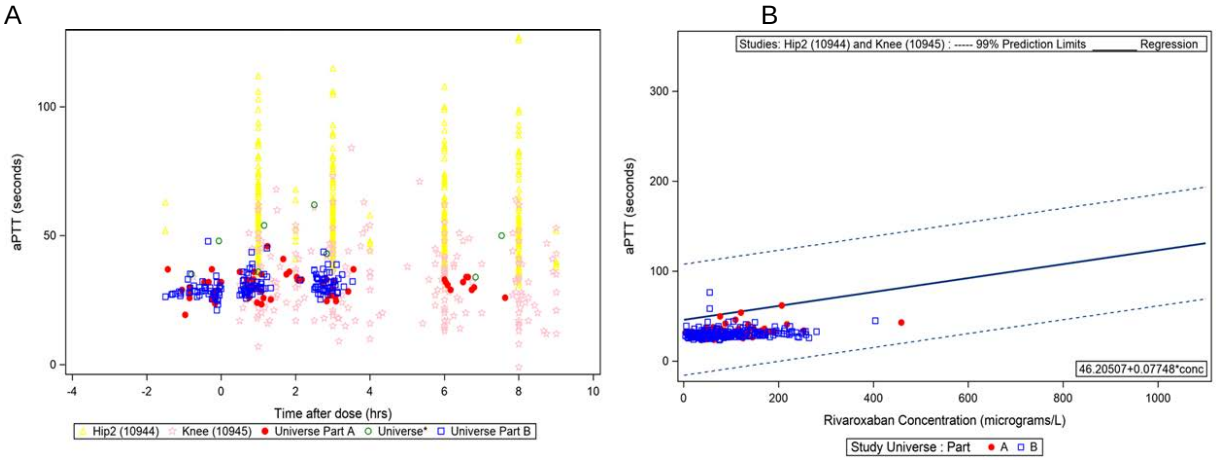
PT=prothrombin time.

A: Data are from the 5 mg rivaroxaban twice daily dose from the adult ODIXa-HIP2 (10944) (Days 6 or 7) and ODIXa-KNEE (10945) (Days 4 to 9) studies and from Day 4 (Part A) and Month 3 (Parts A and B) of the UNIVERSE study. Open circles (left figure) represent the values from 2 subjects in Part A of the UNIVERSE study who prematurely discontinued the study drug.

B: Includes line of regression and 99% prediction intervals of data from the 2.5 to 30 mg rivaroxaban twice daily dose from the adult ODIXa-HIP2 (10944) (Days 3 and 6 or 7) and ODIXa-KNEE (10945) (Days 2 to 9) studies. Observed data are from Day 1 (Parts A and B), Day 4 (Part A), and Month 3 (Parts A and B) of the UNIVERSE study.

Source: R-13703/Planned analysis/GPD01B, GPK02B

図 2.7.6.1-12 小児及び成人におけるリバーロキサバン 1 日 2 回投与時の aPTT と投与からの時間（A）及び血漿中リバーロキサバン濃度（B）の関係



aPTT=activated partial thromboplastin time.

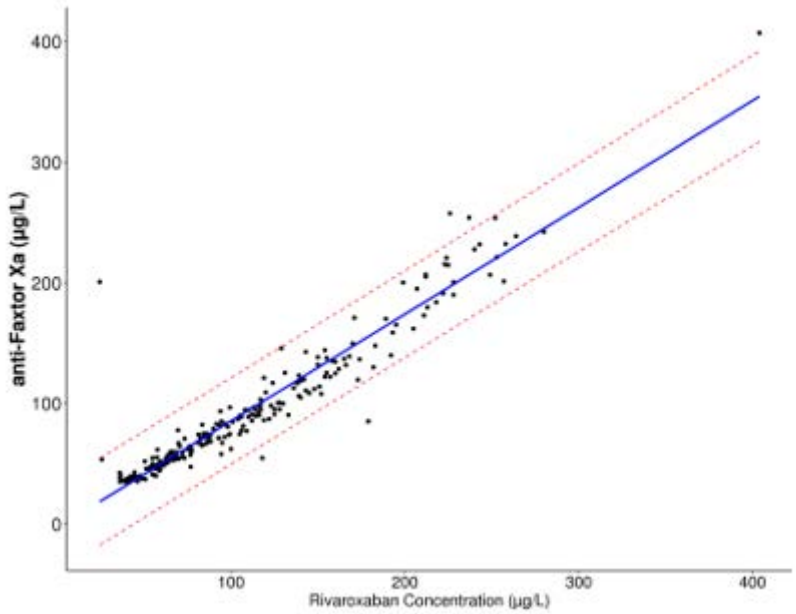
A: Data are from the 5 mg rivaroxaban twice daily dose from the adult ODIXa-HIP2 (10944) (Days 6 or 7) and ODIXa-KNEE (10945) (Days 4 to 9) studies and from Day 4 (Part A) and Month 3 (Parts A and B) of the UNIVERSE study. Open circles represent the values from 2 subjects in Part A of the UNIVERSE study who prematurely discontinued the study drug.

B: Includes line of regression and 99% prediction intervals of data from the 2.5 to 30 mg rivaroxaban twice daily dose from the adult ODIXa-HIP2 (10944) (Days 3 and 6 or 7) and ODIXa-KNEE (10945) (Days 2 to 9) studies. Observed data are from Day 1 (Parts A and B), Day 4 (Part A), and Month 3 (Parts A and B) of the UNIVERSE study.

Source: R-13703/Planned analysis/GPD02B, GPK04B

抗第 Xa 因子活性の経時的変化を R-13703/Post-hoc analysis/GPDPH03 に示した。第 1 日、第 4 日及び第 3 ヵ月の値は、第 3 ヵ月に 400 μg/L を超えた値を除き、いずれの時期でも同様の範囲内に収まった。抗第 Xa 因子活性と血漿中リバーロキサバン濃度の関係を単純線形モデルに当てはめた場合、モデルの切片値は－3.14（μg/L）、傾きは 0.885 であった（図 2.7.6.1-13）。

図 2.7.6.1-13 小児における抗第Xa因子活性と血漿中濃度の関係



The solid blue line represents the median of model prediction; the red dashed lines represent the 95% prediction interval.
Regression line: y= -3.14+ 0.885*x
Data are from Day 1 (Parts A and B), Day 4 (Part A), and Month 3 (Parts A and B) of the UNIVERSE study.
Source: R-13703/Figure 18

2.7.6.1.2.6 安全性の結果

2.7.6.1.2.6.1 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露期間を表 2.7.6.1-9 に示す。

全体で曝露期間の平均値は 333.2 日（中央値：359.0 日）〔パート B のリバーロキサバン群 337.4 日（359.0 日）、ASA 群 336.4 日（359.0 日）、パート A のリバーロキサバン群 301.7 日（359.0 日）であった。全体で 94 例（85.5%）の曝露期間が 353 日以上であった。また、曝露期間が 300 日以上であった被験者は、全体で 99 例（90.0%）、リバーロキサバン群の合計では 69 例（90.8%）であった。

表 2.7.6.1-9 治験薬の曝露状況（SAF）

	Rivaroxaban			Aspirin	Total
	Part A	Part B	Total	Part B	
Analysis set: Safety	12	64	76	34	110
Total duration of exposure (days)					
N	12	64	76	34	110
Mean (SD)	301.7 (135.33)	337.4 (81.80)	331.8 (92.08)	336.4 (68.91)	333.2 (85.30)
Median	359.0	359.0	359.0	359.0	359.0
Range	(10; 365)	(7; 381)	(7; 381)	(91; 385)	(7; 385)
Total duration of exposure, n (%)					
<3 Months	2 (16.7%)	3 (4.7%)	5 (6.6%)	0	5 (4.5%)
3 -< 6 Months	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	2 (5.9%)	4 (3.6%)
6 -< 9 Months	0	0	0	2 (5.9%)	2 (1.8%)
9 Months -< 353 Days	0	3 (4.7%)	3 (3.9%)	2 (5.9%)	5 (4.5%)
>= 353 Days	10 (83.3%)	56 (87.5%)	66 (86.8%)	28 (82.4%)	94 (85.5%)
Total dose days of exposure >= 300 days					
Yes	10 (83.3%)	59 (92.2%)	69 (90.8%)	30 (88.2%)	99 (90.0%)
No	2 (16.7%)	5 (7.8%)	7 (9.2%)	4 (11.8%)	11 (10.0%)
Total exposure (subject years)	9.9	59.1	69.0	31.3	100.3

Note: Duration of treatment exposure is defined as: date of last dose of study agent – date of first dose of study agent +1.
Note: Duration of treatment exposure includes any study agent interruption.
Note: 1 month is defined as 30 days.
Note: Safety Analysis Set: all subjects in Part A who receive at least 1 dose of study agent and all subjects in Part B who are randomized and receive at least 1 dose of study agent.
Note: 12 months of treatment is considered 360 ±7 days.
Source: R-13703/Planned analysis/TSIEX01

2.7.6.1.2.6.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.1-10 に示す。

パート B において、TEAE の発現割合はリバーロキサバン群 85.9%（55/64 例）及び ASA 群 85.3%（29/34 例）、重篤な TEAE の発現割合はそれぞれ 28.1%（18 例）及び 23.5%（8 例）であり、リバーロキサバン群と ASA 群との間でほぼ同様であった。パート A のリバーロキサバン群では、TEAE は 91.7%（11/12 例）、重篤な TEAE は 50.0%（6 例）に発現した。

SAF での年齢群、性別、人種、民族性、地理的地域別の有害事象の全体集計データを、それぞれ R-13703/Planned analysis/TSFAE02A、TSFAE02B、TSFAE02C、TSFAE02D、TSFAE02E に示した。

治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判定された有害事象が認められた被験者は、パート B のリバーロキサバン群で 20 例（31.3%）、ASA 群で 9 例（26.5%）であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象は、パート B のリバーロキサバン群の 1 例（1.6%）のみであった。パート A のリバーロキサバン群では、3 例（25.0%）に治験薬と関連のある有害事象が認められた。

治験薬投与終了後（治験薬中止後 3 日から最終コンタクト日までの間）に、パート B のリバーロキサバン群で 11 例（17.2%）、ASA 群の 3 例（8.8%）、パート A のリバーロキサバン群で 1 例（8.3%）に有害事象が認められた。

表 2.7.6.1-10 有害事象の要約（SAF）

	Rivaroxaban			Aspirin	Total
	Part A	Part B	Total	Part B	
Analysis set: Safety	12	64	76	34	110
All AEs	11 (91.7%)	56 (87.5%)	67 (88.2%)	30 (88.2%)	97 (88.2%)
Pre-Treatment AEs	0	8 (12.5%)	8 (10.5%)	2 (5.9%)	10 (9.1%)
TEAEs	11 (91.7%)	55 (85.9%)	66 (86.8%)	29 (85.3%)	95 (86.4%)
Off-treatment AEs	1 (8.3%)	11 (17.2%)	12 (15.8%)	3 (8.8%)	15 (13.6%)
All non-bleeding AEs	11 (91.7%)	54 (84.4%)	65 (85.5%)	29 (85.3%)	94 (85.5%)
Non-bleeding pre-treatment AEs	0	6 (9.4%)	6 (7.9%)	2 (5.9%)	8 (7.3%)
Non-bleeding TEAEs	11 (91.7%)	53 (82.8%)	64 (84.2%)	28 (82.4%)	92 (83.6%)
Non-bleeding off-treatment AEs	1 (8.3%)	11 (17.2%)	12 (15.8%)	3 (8.8%)	15 (13.6%)
All SAEs	6 (50.0%)	19 (29.7%)	25 (32.9%)	8 (23.5%)	33 (30.0%)
Pre-Treatment SAEs	0	0	0	0	0
TESAEs	6 (50.0%)	18 (28.1%)	24 (31.6%)	8 (23.5%)	32 (29.1%)
Off-treatment SAEs	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
All non-bleeding SAEs	6 (50.0%)	18 (28.1%)	24 (31.6%)	8 (23.5%)	32 (29.1%)
Non-bleeding pre-treatment SAEs	0	0	0	0	0
Non-bleeding TESAEs	6 (50.0%)	17 (26.6%)	23 (30.3%)	8 (23.5%)	31 (28.2%)
Non-bleeding off-treatment SAEs	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
TEAEs Resulting in Permanent Discontinuation of Study Agent	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	0	2 (1.8%)
TESAEs Resulting in Permanent Discontinuation of Study Agent	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
TENSAEs Resulting in Permanent Discontinuation of Study Agent	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
AEs related to study agent	3 (25.0%)	20 (31.3%)	23 (30.3%)	9 (26.5%)	32 (29.1%)
AEs possibly related to study agent	3 (25.0%)	17 (26.6%)	20 (26.3%)	9 (26.5%)	29 (26.4%)
AEs probably related to study agent	0	3 (4.7%)	3 (3.9%)	0	3 (2.7%)
AEs very likely related to study agent	1 (8.3%)	1 (1.6%)	2 (2.6%)	0	2 (1.8%)
SAEs related to study agent	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
SAEs possibly related to study agent	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
SAEs probably related to study agent	0	0	0	0	0
SAEs very likely related to study agent	0	0	0	0	0

SMQ=Standardised MedDRA Queries; AE=adverse event; TEAE=treatment-emergent AE; SAE=serious AE; TESAE=treatment-emergent serious AE; TENSAE=treatment-emergent non-serious AE.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects not the number of events.
Note: Treatment-emergent adverse event is defined as an adverse event that occurs after the first dose and up to 2 days after the last dose of study agent.
Note: Off-treatment adverse event is defined as an adverse event that starts from 3 days after the last dose of study agent to last contact date inclusively.
Note: Pre-treatment adverse event is defined as an adverse event that starts before the first dose of study agent.
Note: Safety Analysis Set: all subjects in Part A who receive at least 1 dose of study agent and all subjects in Part B who are randomized and receive at least 1 dose of study agent.
Note: Bleeding adverse events are selected by using the haemorrhages SMQ excluding lab Terms. Those unselected are non-bleeding adverse events.
Note: The relationship to adverse events is per investigator assessment.
Source: R-13703/Planned analysis/TSFAE01

2.7.6.1.2.6.3 有害事象

2.7.6.1.2.6.3.1 TEAE

いずれかの群（パート A のリバーロキサバン群、パート B のリバーロキサバン群、パート B の ASA 群のうちいずれかの群、以下同様）で 10%超の被験者に認められた TEAE を器官別大分類及び基本語別に表 2.7.6.1-11 に、すべての TEAE を 18226_add1/Table 1/1 に示す。

TEAE は、パート B のリバーロキサバン群及び ASA 群でそれぞれ 85.9%（55/64 例）及び 85.3%（29/34 例）に、パート A のリバーロキサバン群で 91.7%（11/12 例）に認められた。TEAE の発現割合は、各群でほぼ同程度であった。

パート B で発現割合が最も高かった TEAE は発熱（リバーロキサバン群 23.4%、ASA 群 20.6%）であり、次いで上咽頭炎（21.9%、17.6%）であった。

器官別大分類では、いずれの群でも「感染症および寄生虫症」の発現割合が高かった〔パート B のリバーロキサバン群で 62.5%（40 例）、ASA 群で 64.7%（22 例）、パート A のリバーロキサバン群で 66.7%（8 例）〕。パート B では、リバーロキサバン群の方が ASA 群よりも多くみられた胸水〔18.8%（12 例）及び 5.9%（2 例）〕を除いて、TEAE の発現割合は総じてリバーロキサバン群と ASA 群の間で同様であった（表 2.7.6.1-11）。

胸水は Fontan 手術後の発現が想定される事象であり術後早期に多いことが知られている。本試験において、多くの胸水は Fontan 手術後 2～3 週間以内に高頻度に認められた（R-13703/Post-hoc analysis/LSFAEPH01）。

器官別大分類及び基本語別でリバーロキサバン群（パート A 及びパート B の合計）の発現割合が ASA 群の 1.5 倍を超える TEAE を R-13703/Planned analysis/TSFAE07 に示し、器官別大分類別での TEAE を R-13703/Planned analysis/TSFAE08 に示す。

パート B において、いずれかの群で器官別大分類及び基本語別で発現割合が 10%超であった TEAE を R-13703/Post-hoc analysis/TSFAEPH01 に示し、リバーロキサバン群の発現割合が ASA 群の 1.5 倍を超える TEAE を R-13703/Post-hoc analysis/TSFAEPH02 に示す（いずれも事後解析）。

有害事象を発現した被験者の一覧を、R-13703/Planned analysis/LSFAE01 に示す。

表 2.7.6.1-11 いずれかの群で 10%超の被験者に認められた TEAE (SAF)

System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban			Aspirin	Total
		Part A	Part B	Total	Part B	
Analysis set: Safety		12	64	76	34	110
Subjects with 1 or more TEAEs		11 (91.7%)	55 (85.9%)	66 (86.8%)	29 (85.3%)	95 (86.4%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	8 (66.7%)	40 (62.5%)	48 (63.2%)	22 (64.7%)	70 (63.6%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (8.3%)	14 (21.9%)	15 (19.7%)	6 (17.6%)	21 (19.1%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (16.7%)	9 (14.1%)	11 (14.5%)	5 (14.7%)	16 (14.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (41.7%)	29 (45.3%)	34 (44.7%)	9 (26.5%)	43 (39.1%)
Pleural effusion	胸水	3 (25.0%)	12 (18.8%)	15 (19.7%)	2 (5.9%)	17 (15.5%)
Cough	咳嗽	0	10 (15.6%)	10 (13.2%)	3 (8.8%)	13 (11.8%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (50.0%)	19 (29.7%)	25 (32.9%)	9 (26.5%)	34 (30.9%)
Vomiting	嘔吐	3 (25.0%)	9 (14.1%)	12 (15.8%)	3 (8.8%)	15 (13.6%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (33.3%)	18 (28.1%)	22 (28.9%)	10 (29.4%)	32 (29.1%)
Fall	転倒	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	5 (14.7%)	7 (6.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (25.0%)	19 (29.7%)	22 (28.9%)	9 (26.5%)	31 (28.2%)
Ecchymosis	斑状出血	0	6 (9.4%)	6 (7.9%)	5 (14.7%)	11 (10.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (8.3%)	17 (26.6%)	18 (23.7%)	8 (23.5%)	26 (23.6%)
Pyrexia	発熱	1 (8.3%)	15 (23.4%)	16 (21.1%)	7 (20.6%)	23 (20.9%)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as an adverse event that occurs after the first dose and up to 2 days after the last dose of study agent.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 23.0
Note: The organ classes and preferred terms are sorted in descending order of incidence based on Rivaroxaban (total).
Note: Safety Analysis Set: all subjects in Part A who receive at least 1 dose of study agent and all subjects in Part B who are randomized and receive at least 1 dose of study agent.
Source: R-13703/Planned analysis/TSFAE06

2.7.6.1.2.6.3.2 治験薬と関連のある TEAE

治験薬と関連のある TEAE は、パート B のリバーロキサバン群及び ASA 群でそれぞれ 31.3%（20/64 例）及び 26.5%（9/34 例）に、パート A のリバーロキサバン群で 25.0%（3/12 例）に認められた。

パート B において、いずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬と関連のある TEAE は、斑状出血〔リバーロキサバン群 6 例（9.4%）、ASA 群 4 例（11.8%）〕、鼻出血〔3 例（4.7%）、1 例（2.9%）〕、皮下血腫及び点状出血〔各 2 例（3.1%）、0 例〕であった（18226_add1/Table 1/1）。

2.7.6.1.2.6.4 死亡

試験期間中に死亡は認められなかった（R-13703/Planned analysis/LSFDTH01）。

2.7.6.1.2.6.5 重篤な TEAE

重篤な TEAE を表 2.7.6.1-12 に示す。

パート B のリバーロキサバン群、ASA 群、パート A のリバーロキサバン群で重篤な TEAE を発現した被験者は、それぞれ 18 例（28.1%）、8 例（23.5%）、6 例（50.0%）であった。

全体で最も発現割合が高かった器官別大分類は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であり、パートBのリバーロキサバン群で9例（14.1%）、ASA群で3例（8.8%）、パートAのリバーロキサバン群で2例（16.7%）であった。

いずれかの群で2例以上に発現した重篤なTEAEは胸水〔パートBのリバーロキサバン群9例（14.1%）、ASA群2例（5.9%）、パートAのリバーロキサバン群2例（16.7%）〕であった。

重篤なTEAEのうち、パートBのリバーロキサバン群の1例（1.6%）に発現した出血性ショックのみが治験薬と関連ありと判定された（R-13703/Planned analysis/LSFAE02）。

パートBにおいて、いずれかの群で器官別大分類及び基本語別で発現割合が10%超であった重篤なTEAE（事後解析）をR-13703/Post-hoc analysis/TSFAEPH03に示し、重篤な有害事象を発現した被験者の一覧をR-13703/Planned analysis/LSFAE02、18226_add1/Table 1/6に示す。

表 2.7.6.1-12 重篤な TEAE (SAF)

System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban Part A	 Part B	 Total	Aspirin Part B	Total
Analysis set: Safety		12	64	76	34	110
Subjects with 1 or more TESAEs		6 (50.0%)	18 (28.1%)	24 (31.6%)	8 (23.5%)	32 (29.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (16.7%)	9 (14.1%)	11 (14.5%)	3 (8.8%)	14 (12.7%)
Pleural effusion	胸水	2 (16.7%)	9 (14.1%)	11 (14.5%)	2 (5.9%)	13 (11.8%)
Chylothorax	乳び胸	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Bronchospasm	気管支痙攣	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (25.0%)	5 (7.8%)	8 (10.5%)	4 (11.8%)	12 (10.9%)
Laryngitis	喉頭炎	1 (8.3%)	1 (1.6%)	2 (2.6%)	0	2 (1.8%)
Pneumonia	肺炎	1 (8.3%)	1 (1.6%)	2 (2.6%)	1 (2.9%)	3 (2.7%)
Bronchitis	気管支炎	1 (8.3%)	0	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Stoma site cellulitis	ストーマ部蜂巣炎	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Vaccination site abscess	ワクチン接種部位膿瘍	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Viral infection	ウイルス感染	1 (8.3%)	0	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
Wound abscess	創部膿瘍	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	0	2 (1.8%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Investigations	臨床検査	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	0	2 (1.8%)
Investigation	検査	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Weight decreased	体重減少	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	2 (5.9%)	4 (3.6%)
Partial seizures with secondary generalisation	二次性全般化を伴う部分発作	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Seizure	痙攣発作	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	1 (2.9%)	2 (1.8%)
Syncope	失神	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
Eye disorders	眼障害	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (8.3%)	0	1 (1.3%)	1 (2.9%)	2 (1.8%)
Pyrexia	発熱	1 (8.3%)	0	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Swelling face	顔面腫脹	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Stoma site pain	ストーマ部疼痛	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Vascular disorders	血管障害	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Shock haemorrhagic	出血性ショック	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)

TESAE=treatment-emergent serious adverse event, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities
Note: Treatment-emergent adverse event is defined as an adverse event that occurs after the first dose and up to 2 days after the last dose of study agent.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 23.0
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: The organ classes and preferred terms are sorted in descending order of incidence based on Rivaroxaban (total).
Note: Safety Analysis Set: all subjects in Part A who receive at least 1 dose of study agent and all subjects in Part B who are randomized and receive at least 1 dose of study agent.
Source: R-13703/Planned analysis/TSFAE04

2.7.6.1.2.6.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.1.2.6.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

パート B のリバーロキサバン群で 2 例（3.1%）が TEAE により治験薬の投与を中止した（表 2.7.6.1-10）。内訳は、出血性ショック及び気分変化〔各 1 例（1.6%）〕であった（R-13703/Planed analysis/LSFAE12）。出血性ショックで治験薬の投与を中止した 1 例は、安全性主要評価項目である「重大な出血事象」が発現したため、治験実施計画書に従って治験薬の投与を中止した。別の 1 例は有害事象（気分変化）のため、親の判断により治験薬の投与を中止した。

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧を R-13703/Planned analysis/LSFAE12）に示す。

2.7.6.1.2.6.6.2 特に注目すべき有害事象

重症度が高度の血小板減少症（血小板数 50×10^9/L 未満）、重症度が高度の好中球減少症(白血球数 500/μL 未満)、汎血球減少症、再生不良性貧血、重症度が高度の過敏症反応（アナフィラキシー、血管浮腫、重症度が高度の蕁麻疹、気管支痙攣など）の疑い、スティーヴンス・ジョンソン症候群などの皮膚反応、重症度が高度の肝損傷の疑い、及び ALT が ULN の 5 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超を特に注目すべき有害事象とした（R-13703/Section 3.9.4.4）。

本試験で特に注目すべき有害事象は報告されなかった。

2.7.6.1.2.6.7 臨床検査

血液学的検査及び血液生化学検査で異常（＞3×ULN 及び＞5×ULN）が認められた被験者の割合を、それぞれ R-13703/Planned analysis/TSFLAB03 及び TSFLAB04 に示す。

血液学的検査項目（好塩基球、好酸球、ヘマトクリット値、リンパ球、単球、好中球、ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン、平均ヘモグロビン赤血球濃度、平均赤血球容積、血小板数、赤血球、白血球数）について、ベースライン及び第 12 ヵ月の値、並びにベースラインから第 12 ヵ月までの変化量を R-13703/Planned analysis/TSFLAB01 に示す。総じて、ほとんどの血液学的検査項目において、ベースラインから第 12 ヵ月までの変化はごくわずかであった。

血液生化学検査項目（アルカリホスファターゼ、ALT、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、直接ビリルビン、クレアチニン、クレアチニンクリアランス）について、ベースライン時及び第 12 ヵ月の結果、並びにベースラインから第 12 ヵ月までの変化量を R-13703/Planned analysis/TSFLAB02 及び TSFLAB02J に示す。すべての血液生化学検査項目の平均値は、いずれの群でもベースラインから投与 12 ヵ月後まで大きな変化は認められなかった。

パート B のリバーロキサバン群の 1 例はベースライン時に ALT が ULN の 3 倍を超えていたが〔1/63 例（1.6%）〕、スクリーニング時の総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超ではなく、かつ直接ビリルビンが総ビリルビンの 20%超ではなかったことから、試験参加に適格となった。第 12 ヵ月において、パートBのリバーロキサバン群の1例はビリルビンがULNの3倍を超えていた〔1/57 例（1.8%）〕。本事象は臨床的に重要とはみなされず、有害事象又は重篤な有害事象として報告されなかった。

あらかじめ規定された ALT 及びビリルビンの組合せによる臨床検査値異常（ALT が ULN の 5 倍超かつビリルビンがULNの2倍超）は認められなかった（R-13703/Planned analysis/TSFLAB05）。

2.7.6.1.2.6.8 バイタルサイン

ベースライン、第 12 ヵ月又は中止時来院時のバイタルサイン（身長及び体重）、並びにベースラインからの変化を R-13703/Planned analysis/TSFVIT01 に示した。

バイタルサインの平均値の推移は、各群で同様であった。

2.7.6.1.2.6.9 出血事象

出血事象は、ISTH の定義に従った。安全性主要評価項目として「重大な出血事象」、副次的評価項目として「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」及び「軽微な出血事象」に分類し、CIAC が判定した結果を示した。「UNIVERSE Study CIAC Charter Version 4.0」（R-13703/Appendix）に伴い、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の出血事象の判定はリバーロキサバン小児プログラム全体で統一された。提示された結果は、CIAC Charter Version 4.0 のガイドラインに基づいている。

CIAC 判定による On-treatment 期間におけるすべての出血事象を表 2.7.6.1-13 に示す。

出血事象の追加解析として行った治験責任（分担）医師判定による On-treatment 期間の出血事象、治験責任（分担）医師判定による最終コンタクト日までの期間の出血事象、CIAC 判定による最終コンタクト日までの出血事象の結果を、それぞれ R-13703/Planned analysis/TSFBL01A、TSFBL02A、TSFBL02B に示す。パート B における CIAC 判定による On-treatment 期間のあらゆる出血事象の累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（事後解析）を R-13703/Post-hoc analysis/GSFBLPH05 に示す。

出血事象を発現した被験者の一覧を R-13703/Planned analysis/LSFBL01 に、「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」を発現した被験者の一覧を R-13703/Planned analysis/LSFBL03 に、最終コンタクト日後に発現した被験者の一覧を R-13703/Planned analysis/LSFBL05 に示す。

「重大な出血事象」、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」又は「軽微な出血事象」について、治験責任（分担）医師の評価と CIAC 判定の一致率はおおむね高かった（R-13703/Planned analysis/TSFBL06）。

表 2.7.6.1-13 すべての出血事象－CIAC 判定（On-treatment 期間、SAF）

	Rivaroxaban			Aspirin	Total
	Part A	Part B	Total	Part B	
Analysis set: Safety	12	64	76	34	110
Subjects with 1 or more on-treatment bleeding events	4 (33.3%)	23 (35.9%)	27 (35.5%)	14 (41.2%)	41 (37.3%)
Major Bleeding	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Clinically relevant non-major bleeding	1 (8.3%)	4 (6.3%)	5 (6.6%)	3 (8.8%)	8 (7.3%)
Gastrointestinal	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	1 (2.9%)	3 (2.7%)
GI-Lower	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	1 (2.9%)	3 (2.7%)
Gingival	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Hematoma	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
Skin	1 (8.3%)	1 (1.6%)	2 (2.6%)	1 (2.9%)	3 (2.7%)
Subconjunctival	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
Major and Clinically relevant non-major bleeding	1 (8.3%)	5 (7.8%)	6 (7.9%)	3 (8.8%)	9 (8.2%)
Trivial bleeding	3 (25.0%)	21 (32.8%)	24 (31.6%)	12 (35.3%)	36 (32.7%)
Epistaxis	0	7 (10.9%)	7 (9.2%)	3 (8.8%)	10 (9.1%)
Gastrointestinal	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	1 (2.9%)	2 (1.8%)
GI-Lower	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
GI-Upper	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Gingival	1 (8.3%)	3 (4.7%)	4 (5.3%)	1 (2.9%)	5 (4.5%)
Hematoma	2 (16.7%)	7 (10.9%)	9 (11.8%)	2 (5.9%)	11 (10.0%)
Skin	0	14 (21.9%)	14 (18.4%)	8 (23.5%)	22 (20.0%)
Vascular Access Site	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	0	2 (1.8%)

GI=gastrointestinal; ISTH=International Society on Thrombosis and Hemostasis
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects not the number of events. A subject may appear in different sites/categories.
Note: On-treatment is defined as the period starting from the first dose of study agent to 2 days after the last dose of the study agent administration inclusively.
Note: Safety Analysis Set: all subjects in Part A who receive at least 1 dose of study agent and all subjects in Part B who are randomized and receive at least 1 dose of study agent.
Note: The primary safety outcome is major bleed that meets the ISTH definition.
Note: The only major bleeding occurred in non-critical site - Epistaxis.
Note: Major bleeding is defined as overt bleeding and: 1) Associated with a fall in hemoglobin of 2 g/dL or more; or 2) Leading to a transfusion of the equivalent of 2 or more units of packed red blood cells or whole blood in adults; or 3) Occurring in a critical site: intracranial, intraspinal, intraocular, pericardial, intraarticular, intramuscular with compartment syndrome, retroperitoneal; or 4) Contributing to death.
Source: R-13703/Planned analysis/ TSFBL01B

2.7.6.1.2.6.9.1 重大な出血事象

「重大な出血事象」は、パート B のリバーロキサバン群の 1 例（1.6%）で非重要部位（鼻出血）に治験薬初回投与後 108 日に認められた（表 2.7.6.1-13、R-13703/Planned analysis/LSFBL03）。この出血事象により 2g/dL 以上のヘモグロビンの低下が認められたため、輸血が行われ、治験実施計画書に従って治験薬の投与を中止した。その他の群では、「重大な出血事象」は認められなかった（R-13703/Planned analysis/LSFBL01、Narratives）。

CIAC 判定による On-treatment 期間における「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合、ハザード比及び 95%CI を表 2.7.6.1-14 に示す。

表 2.7.6.1-14 「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合、ハザード比及び 95%CI－CIAC 判定（On-treatment 期間、SAF）

	Rivaroxaban			Aspirin	Rivaroxaban Part B vs Aspirin Hazard Ratio (95% CI)	Rivaroxaban Total vs Aspirin Hazard Ratio (95% CI)
	Part A	Part B	Total	Part B		
Analysis set: Safety	12	64	76	34		
Major bleeding	0	1	1	0	NA (NA,NA)	NA (NA,NA)
Clinically relevant non-major bleeding	1	4 (6.3%, 0.0% - 13.0%)	5 (6.6%, 0.3% - 12.8%)	3 (8.8%, 0.0% - 19.8%)	0.71 (0.16, 3.17)	0.77 (0.18, 3.24)

CI=confidence interval; NA=not applicable.
Note: On-treatment is defined as the period starting from the first dose of study agent to 2 days after the last dose of the study agent administration inclusively.
Note: Safety Analysis Set: all subjects in Part A who receive at least 1 dose of study agent and all subjects in Part B who are randomized and receive at least 1 dose of study agent.
Note: Confidence intervals of incidence rate presented are based on the normal approximation. No CI is provided if the number of events is 0 or 1.
Note: Hazard ratio (95% CI) is from the Cox proportional hazards model, with treatment as the only covariate.
Note: NA means hazard ratio is not applicable due to 0 event count in either treatment group.
Source: R-13703/Planned analysis/TSFBL03B

2.7.6.1.2.6.9.2 重大ではないが臨床的に問題となる出血事象

On-treatment 期間における「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合は、パートBではリバーロキサバン群で4例（6.3%）、ASA群で3例（8.8%）と両群で同程度であった。パートBのリバーロキサバン群では、下部消化管出血〔2例（3.1%）〕、歯肉出血及び皮膚出血〔各 1 例（1.6%）〕であり、ASA 群では下部消化管出血、皮膚出血、血腫及び結膜下出血〔各 1 例（2.9%）〕であった。パート A のリバーロキサバン群では、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は皮膚出血〔1例（8.3%）〕であった（表 2.7.6.1-13）。

パートBにおける「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合の ASA 群に対するリバーロキサバン群のハザード比（95％CI）は、0.71（0.16～3.17）であった（表 2.7.6.1-14）。

CIAC 判定による On-treatment 期間における「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の累積発現率の Kaplan-Meier 曲線及び推定値を R-13703/Planned analysis/GSFBL02 及び TSFBL04B に示し、パートBにおける CIAC 判定による「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の累積発現率の Kaplan-Meier 曲線及び推定値を R-13703/Planned analysis/GSFBL03 及び TSFBL04C に示す。

2.7.6.1.2.6.9.3 軽微な出血事象

「軽微な出血事象」の発現割合は、パートBのリバーロキサバン群で 21 例（32.8%）、ASA 群で 12 例（35.3%）と同程度であった。「軽微な出血事象」の好発部位は両群共に皮膚であった〔リバーロキサバン群 14 例（21.9%）、ASA 群 8 例（23.5%）〕。パート A のリバーロキサバン群では、3 例（25.0%）で「軽微な出血事象」が報告され、最も多かった事象は血腫で 2 例（16.7%）であった（表 2.7.6.1-13）。

パートBにおける CIAC 判定による「軽微な出血事象」の累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（事後解析）を R-13703/Post-hoc analysis/GSFBLPH03 に示す。

2.7.6.1.2.6.9.4 部分集団解析

性別、人種、民族性、地理的地域、血栓性イベントの既往、Fontan 手術における開窓術、Fontan 手術から抗血小板薬又は抗凝固薬使用までの期間、ベースラインのクレアチニンクリアランス、組入れ前の抗血小板薬又は抗凝固薬療法の種類別の CIAC 判定による On-treatment 期間における「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」が認められた被験者の分布を、R-13703/Planned analysis/TSFBL05B に示す。概して、特記すべき所見はなかった。これらの部分集団の被験者数が少なかったため、この結果から結論を導き出すには十分ではなかった。

2.7.6.1.2.6.9.5 治験責任（分担）医師判定の出血事象

治験責任（分担）医師判定による On-treatment 期間における「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合、ハザード比及び 95％CI を R-13703/Planned analysis/TSFBL03A に、パート B における CIAC 判定による On-treatment 期間における「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（事後解析）を R-13703/Post-hoc analysis/GSFBLPH07 に示す。

2.7.6.1.2.7 ベネフィット・リスク評価

Fontan 手術後の小児における血栓予防を目的としたリバーロキサバン投与のベネフィット・リスクのバランス評価は、本試験のパート B における結果を基に、被験者数を 1,000 例に拡大した際のリバーロキサバン群と ASA 群の間の血栓性イベント（主要評価項目）及び出血事象の発現割合の絶対差により評価した。

本試験のパート B における血栓性イベント（主要評価項目）の発現割合に基づいて Fontan 手術後の小児における血栓性イベントの発現リスクを評価したとき、1,000 例あたりでの血栓性イベントの発現は ASA 群と比較してリバーロキサバン群で約 73 イベント少ないと推定された。1,000 例あたりの「重大な出血事象」の発現は ASA 群と比較してリバーロキサバン群で約 16 事象多いと推定されたが、「重大ではないが臨床的に重要な出血事象」の発現は ASA 群と比較してリバーロキサバン群で約 26 事象少ないと推定された（R-13703/Table 27）。

ただし、この推定は少数例の結果から推定したものであり、結果の解釈には注意を要する。

2.7.6.1.3 結論

- 全体として、リバーロキサバンのベネフィット・リスクプロファイルは、ASA よりも良好であった。
    - 試験期間中、死亡は認められなかった。
    - 統計学的な仮説を検証するための検出力は有していなかったものの、パート B においてリバーロキサバン群では、ASA 群よりも血栓塞栓性イベントの発現割合が低かった。
    - 「重大な出血事象」は、パート B のリバーロキサバン群の 1 例（1.6%）にのみ非重要部位において認められ、ASA 群ではみられなかった。「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」及び「軽微な出血事象」の発現割合は、パート B の ASA 群とリバーロキサバン群で同程度であった。
    - TEAE 及び重篤な TEAE の転帰は致死的ではなかった。また、パート B において、ASA 群よりもリバーロキサバン群で発現割合が高かった胸水〔12 例（18.8%）及び 2 例（5.9%）〕を除き、TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合は、総じて群間で同程度であった。胸水は Fontan 手術後 2～3 週間以内に高頻度に認められた。
- リバーロキサバン ドライシロップの忍容性は良好であった。

- 体重で調整した用法・用量のリバーロキサバンを投与された小児被験者における血漿中リバーロキサバン濃度は、投与からの時間で検討した場合、リバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回経口投与された成人での値の範囲内であった。更に、小児被験者の体重で調整した用法・用量により、リバーロキサバンの曝露量パラメータ〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$〕は、成人にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回経口投与したときとほぼ同じであった。
- 体重で調整した用法・用量のリバーロキサバンを投与された小児被験者における PT 及び aPTT の実測値は、投与からの時間で検討した場合、リバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回経口投与された成人での値の範囲内であった。小児及び成人において PT と血漿中リバーロキサバン濃度との間に直線関係が認められた。成人と比較して、小児では aPTT の範囲が狭く、血漿中リバーロキサバン濃度との相関性は弱かった。小児において、抗第 Xa 因子活性と血漿中リバーロキサバン濃度との間に直線関係が認められた。

参考文献一覧

1) Schulman S et al., J Thromb Haemost 2005:3:692-4

2) Eriksson BI et al., J Thromb Haemost 2006:4:121-8

3) Turpie AGG et al., J Thromb Haemost 2005:3:2479-86

2.7.6.2 【国外試験】待機的股関節全置換術施行患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験：試験 11354（報告書番号 MRR-00233）

参照項目：5.3.5.4.1 MRR-00233

2.7.6.2.1 試験計画の概要

試験の標題：

待機的股関節全置換術施行患者を対象とした長期にわたる静脈血栓塞栓症の発症抑制におけるリバーロキサバンの無作為化二重盲検比較試験（RECORD 1 試験）

実施医療機関：218 施設（アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チリ、コロンビア、チェコ共和国、デンマーク、ドイツ、フィンランド、フランス、ギリシャ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、リトアニア、オランダ、ノルウェー、ポーランド、スウェーデン、スロバキア、スペイン、南アフリカ、トルコ、米国）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2006 年 2 月 7 日

最後の被験者の完了日： 2007 年 3 月 13 日

開発のフェーズ：第Ⅲ相

目的：

待機的股関節全置換術を受ける 18 歳以上の男女を対象に、長期の静脈血栓塞栓症（VTE）発症抑制におけるリバーロキサバン 10mg 1 日 1 回投与とエノキサパリン 40mg 1 日 1 回皮下投与の有効性及び安全性を比較検討する。

試験方法：

本試験は、多施設共同、前向き、無作為化、ダブルダミー法による二重盲検、実薬対照、並行群間比較、第Ⅲ相試験であった。

本試験は、スクリーニング及び無作為割付け日（第 0 日）、手術日（第 1 日）、治験薬投与期〔第 0 日～第 35 日（±4 日）〕、両側上行性静脈造影実施日〔第 36 日（±4 日）〕及びフォローアップ期〔治験薬最終投与後 30 日（＋5 日）〕で構成した。

スクリーニング来院で本試験への適格性が確認された被験者を、リバーロキサバン群又はエノキサパリン群に無作為割付けした。

リバーロキサバン 10mg 錠又はそのプラセボの経口投与は、手術日の創縫合 6～8 時間後に開始し、その後 1 日 1 回、第 35 日まで継続した。エノキサパリン 40mg 又はそのプラセボの皮下投与は、手術予定の 12 時間前（第 0 日）に開始し、手術日の創縫合 6～8 時間後に 2 回目の投与を行い、以後 1 日 1 回、第 35 日まで継続した。

静脈造影の実施は第 36 日としたが、それ以前に深部静脈血栓症（DVT）の症候が認められた場合は超音波検査の実施を許容し、超音波検査で DVT が確認された場合は両側上行性静脈造影での再確認を必須とした。静脈造影実施後は、治験薬の投与は行わなかった。

試験期間中に肺塞栓症（PE）の症候が認められた場合は、胸部 X 線撮影を伴う肺シンチグラフィー、スパイラル CT 又は肺血管造影を実施することとした。フォローアップ期間中に認められた DVT の症候は、超音波検査又は静脈造影にて確認することとした。

被験薬：

リバーロキサバン

用法・用量

リバーロキサバン（10mg 又はプラセボ）1 日 1 回、経口投与

投与期間

35 日間（第 1 日～第 35 日）

対照薬：

エノキサパリンナトリウム

用法・用量

エノキサパリンナトリウム（40mg 又はプラセボ）1 日 1 回、皮下投与

投与期間

36 日間（第 0 日～第 35 日）

選択・除外基準：

選択基準

1. 18 歳以上の男女
2. 待機的股関節全置換術が予定されているもの
3. 試験開始前に文書及び口頭による詳細な説明を受け、文書による同意が得られたもの

除外基準

1. 当該股関節全置換術の直前に反対側の股関節全置換術が施行された、又は予定されるもの
2. 低分子量ヘパリンによる治療の禁忌となる活動性出血又は高い出血リスクを有するもの
3. 臨床的に重要な肝疾患（例：急性肝炎、慢性活動性肝炎、肝硬変）を合併しているもの
4. エノキサパリンの添付文書に記載されている禁忌、エノキサパリンによる治療が不可能な、又は用量調節が必要な病態があるもの（例：重度腎障害、各国のエノキサパリンの添付文書を参照のこと）
5. 両側静脈造影が不可能な状態にあるもの（片側下肢切断、造影剤に対するアレルギー）
6. 妊娠中及び授乳中のもの、又は妊娠可能な女性で、適切な避妊を行わないもの（適切な避妊法として経口避妊薬が推奨される。経口避妊薬の服用が困難な場合、ダブルバリアー法による避妊を行う）
7. 薬物又はアルコール依存症と診断されたもの
8. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害薬の併用を要するもの
9. 試験開始前 30 日以内に他の治験薬による治療を受けたもの
10. 治験薬投与期間中に間欠的空気圧迫装置の使用が予定されているもの
11. 別の試験又は研究に参加しているもの
12. スクリーニング時に経口抗凝固療法を受けており、治験責任（分担）医師によりその投与中止が不可能と判断されたもの

有効性の評価項目：

有効性の主要評価項目は、以下の項目の複合エンドポイントとした。

- 全 DVT（近位、遠位を問わない）
- 非致死的 PE
- 全死亡

有効性の副次評価項目は、以下のとおりとした。

- 「重大な VTE」（近位 DVT、非致死的 PE、又は VTE 関連死亡の複合エンドポイント）：主要な副次評価項目
- DVT（全 DVT、近位 DVT、遠位 DVT）
- 症候性 VTE（DVT、PE）
- フォローアップ期間中（すなわち、有効性の主要評価期間終了後）の症候性 VTE
- 「重大な VTE」、又は治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」の複合エンドポイント〔総合有用性評価指標（Net Clinical Benefit）〕

- 主要評価項目のうち、全死亡を VTE 関連死亡に置き換えた複合エンドポイント（全 DVT、非致死的 PE、又は VTE 関連死亡の複合エンドポイント）
- 「重大な VTE」のうち、VTE 関連死亡を全死亡に置き換えた複合エンドポイント（近位 DVT、非致死的 PE、又は全死亡の複合エンドポイント）

追加評価項目として、入院期間、全試験期間中の再入院及び退院後のリハビリセンター入所の事象に基づいた“healthcare utilization”の解析を行った。

安全性の評価項目：

安全性の主要評価項目は、治験薬投与下（二重盲検下での治験薬投与開始から治験薬の最終投与 2 日後まで）で発現した「重大な出血事象」とした。

「重大な出血事象」：

- 致死的出血
- 重要な臓器における出血；後腹膜出血、頭蓋内出血、眼内出血、髄腔内出血など
- 再手術を要する出血
- 2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う臨床的に明らかな手術部位以外の出血
- 2 単位以上の輸血（濃厚赤血球又は全血）を要する臨床的に明らかな手術部位以外の出血

その他の安全性評価項目は以下のとおりとした。

- 「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」：例えば以下の事象
  多源性出血、予期せぬ血腫（＞25cm^2）、過剰な創部血腫、予期せぬ鼻出血（＞5 分）、肉眼的血尿（予期せぬもの、又は処置に伴う場合は 24 時間超継続したもの）、予期せぬ直腸出血（トイレットペーパー上の点状よりも多い）、歯肉出血（＞5 分）、喀血、吐血、静脈穿刺後の出血（＞5 分）、手術部位出血、外傷による関節内出血、膣出血、再入院又は再入院の延長
- 治験薬投与下で発現したすべての出血事象
- 治験薬投与下で発現した「重大ではない出血事象」
- 術後出血事象（すべての出血事象、「重大ではない出血事象」、「重大な出血事象」）
  注：「術後」は手術終了の 6 時間後（又は術後の治験薬初回投与のいずれか早い方）から治験薬の最終投与 2 日後まで
- 2g/dL 以上のヘモグロビン減少を伴うか、2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血を要する手術部位の出血事象
- 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）
- 重篤な TEAE
- 死亡
- 治験薬投与中止から 3 日後以降に発現した有害事象
- 心血管事象判定委員会で判定された心血管事象（投与期間中/投与期間外）
- 入院及び入院期間の延長
- 輸血の必要性
- 有害事象による中止
- 術中失血量
- 術後排液量
- 臨床検査値
- バイタルサイン

被験者数：

目標被験者数

4,200 例

設定根拠

対照薬エノキサパリンとリバーロキサバンのいずれにおいても、有効性主要評価項目の発現割合を8%、非劣性マージンを 3.5%として、各群あたり 1,562 例の解析対象例があれば検出力 95%、片側検定における第 1 種の過誤の確率 2.5%で非劣性が十分に検証されると考えられた。主に評価不能な静脈造影などによる解析除外率を約 25%と想定すると、合計 4,200 例の被験者数が必要であった。

なお、非劣性マージンとして設定した 3.5%は、より厳しい評価項目である再発性 VTE に注目した複数の臨床試験で用いられており、これらの試験における対照群での再発性 VTE の発現率は 4.1%～6.2%であった。したがって、エノキサパリン群の発現率がサンプルサイズ算出時に予測された 8%より大幅に低い場合でも、この非劣性マージンは適切であると考えられた。

解析方法：

解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬が 1 回以上投与された被験者
- modified intention-to-treat に適合した集団（mITT）：以下の（1）～（3）を満たす被験者
  - (1) SAF である
  - (2) 適切な手術を受けている、
  - (3) 血栓塞栓症について十分な評価が行われている
    「血栓塞栓症についての十分な評価」は、以下のうち少なくともひとつを満たすこととした。
    1) 術後 29 日（第 30 日）～41 日（第 42 日）*の間に両側上行性静脈造影が適切に実施されている。なお、この期間より前の静脈造影であっても、確定所見がある場合は可とした。また、遠位に確定所見がある場合の近位の不確定所見及び近位に確定所見がある場合の遠位の不確定所見も可とし、この期間内又は前の片側静脈造影でも確定所見がある場合も可とした。
    2) 術後 41 日*までに、症候性 DVT が確定診断されている
    3) 術後 41 日*までに、症候性 PE が確定診断されている
    4) 術後 41 日*までの死亡
- 「重大な VTE」に関する mITT：以下の（1）～（3）を満たす被験者
  - (1) SAF である
  - (2) 適切な手術を受けている、
  - (3) 血栓塞栓症について十分な評価が行われている
    「血栓塞栓症についての十分な評価」は、以下のうち少なくともひとつを満たすこととした。
    1) 術後 29 日（第 30 日）～41 日（第 42 日）*の間に近位の両側上行性静脈造影が適切に実施されている。なお、この期間より前の静脈造影であっても、近位に所見がある場合は可とした。また、この期間内又は前の片側静脈造影であっても、近位に所見がある場合は可とした。
    2) 術後 41 日*までに、近位の症候性 DVT が確定診断されている
    3) 術後 41 日*までに、症候性 PE が確定診断されている
    4) 術後 41 日*までの死亡
- 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：以下の（1）～（3）を満たす被験者
  - (1) mITT である（ただし、規定された期間より前に実施された静脈造影で無症候性の VTE 所見があり mITT に含めた被験者を除く）
  - (2) 血栓塞栓症について適切に評価されている（すなわち、陽性所見が認められた場合は治験薬

投与中止後 36 時間以内に、陽性所見が認められなかった場合は治験薬投与中止後 72 時間以内に評価が行われている）

(3) 治験実施計画書からの重大な逸脱がない
「治験実施計画書からの重大な逸脱」は、以下のとおりとした

1) 血栓塞栓症の評価前に併用を禁止された抗凝固薬（ヘパリン又はビタミン K 拮抗薬）を投与された（1 度きりの使用は除く）

2) 投与遵守率が 80%未満又は 120%超

3) 治験薬の初回投与が術後 24 時間を超えている（ただし、穿刺による外傷を伴った脊髄麻酔を受けた被験者を除く）

- 「重大な VTE」に関する PPS：以下の（1）～（3）を満たす被験者

(1) 「重大な VTE」に関する mITT である（ただし、規定された期間より前に実施された静脈造影で近位の無症候性の VTE 所見があり mITT に含めた被験者を除く）

(2) 血栓塞栓症について適切に評価されている（すなわち、陽性所見が認められた場合は治験薬投与中止後 36 時間以内に、所見が認められなかった場合は治験薬投与中止後 72 時間以内に評価が行われている）

(3) 治験実施計画書からの重大な逸脱がない

*：治験実施計画書で規定した静脈造影実施日は第 36 日（±4 日）（術後 31～39 日）であったが、盲検下レビューにて許容範囲を第 36 日（±6 日）（術後 29～41 日）に変更した。

有効性の解析

有効性に関する主要評価項目（及び VTE に関するすべての副次評価項目）は、中央独立判定委員会及び VTE 判定委員会による中央判定に基づいて解析を行った。

有効性主要評価項目の解析は、最初に PPS を主たる解析対象集団としてエノキサパリンに対するリバーロキサバンの非劣性検定を行い、非劣性が検証された場合に mITT を主たる解析対象集団としてエノキサパリンに対するリバーロキサバンの優越性検定を実施することとした。

有効性主要評価項目の発現割合の群間差を Mantel-Haenszel 法による重みを用いた方法により推定し、対応する漸近的な両側 95%信頼区間（CI）を算出した。非劣性検定では、発現割合の群間差の 95%CI の上限があらかじめ規定された非劣性マージンである 3.5%（絶対値）を上回らなかった場合、非劣性が検証されたこととした。優越性検定では、発現割合の群間差の 95%CI の上限が 0 を下回った場合に、エノキサパリンに対するリバーロキサバンの優越性が検証されたこととした。

有効性副次評価項目は、有効性主要評価項目と同様の方法で発現割合の群間差を推定し、対応する CI を算出することにより評価した。主な副次評価項目である「重大な VTE」については、優越性検定に先立ち非劣性マージンを 1.5%とする非劣性検定を実施した。

安全性の解析

安全性の解析は、SAF を対象に行った。

出血事象の解析は、出血事象判定委員会による中央判定に基づいて行い、発現割合の群間差を推定し、対応する両側 95%CI を算出した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.10.0 を用いてコーディングした。

治験薬の初回投与から最終投与 2 日後までに発現した事象を TEAE とし、3 日後以降に発現した有害事象は、別に集計した。

2.7.6.2.2 成績

2.7.6.2.2.1 試験対象集団

2.7.6.2.2.1.1 被験者の内訳

4,591 例がスクリーニング検査を受け、50 例が不適格となり（MRR-00233/Table 14.1/2）、4,541 例がリバーロキサバン群又はエノキサパリン群のいずれかに無作為割付けされた（それぞれ 2,266 例及び 2,275 例）。

治験薬投与期間及びフォローアップ期間別の早期中止理由を表 2.7.6.2-1 に示す。

無作為割付けされた被験者のうち、治験薬投与期間終了までに 520 例〔リバーロキサバン群：256 例（11.3%）、エノキサパリン群：264 例（11.6%）〕が投与を中止した。最も多かった中止理由は、同意撤回〔121 例（5.3%）、115 例（5.1%）〕であり、次いで有害事象〔82 例（3.6%）、92 例（4.0%）〕であった。リバーロキサバン群の 5 例（0.2%）及びエノキサパリン群の 11 例（0.5%）が、評価項目とした DVT 又は PE 発現のため投与を中止した。4,021 例〔2,010 例（88.7%）、2,011 例（88.4%）〕が予定された治験薬投与期間を完了した。

治験薬投与期間を完了したか否かにかかわらず、無作為割付けされた被験者はフォローアップ期間に移行することと治験実施計画書で規定していた。フォローアップ期間に移行した 4,135 例（2,074 例、2,061 例）のうち、150 例〔77 例（3.7%）、73 例（3.5%）〕が試験を中止した。フォローアップ期間中で最も多かった中止理由は追跡不能〔52 例（2.5%）、57 例（2.8%）〕であった。

表 2.7.6.2-1 治験薬投与期間及びフォローアップ期間別の早期中止理由（無作為割付けされた被験者）

中止・完了の別／中止理由	リバーロキサバン 10 mg od n（%）	エノキサパリン 40 mg od n（%）	合計 n（%）
治験薬投与期間終了まで			
無作為割付けされた被験者	2266	2275	4541
試験完了例	2010（88.7）	2011（88.4）	4021（88.6）
早期中止例	256（11.3）	264（11.6）	520（11.5）
有害事象	82（ 3.6）	92（ 4.0）	174（ 3.8）
評価項目とした DVT 又は PE 発現	5（ 0.2）	11（ 0.5）	16（ 0.4）
同意撤回	121（ 5.3）	115（ 5.1）	236（ 5.2）
死亡	1（<0.1）	2（<0.1）	3（<0.1）
治験責任医師による判断[a]	3（ 0.1）	3（ 0.1）	6（ 0.1）
追跡不能	3（ 0.1）	7（ 0.3）	10（ 0.2）
治験薬投与不遵守	22（ 1.0）	12（ 0.5）	34（ 0.7）
治験実施計画書からの逸脱	18（ 0.8）	22（ 1.0）	40（ 0.9）
市販薬への変更	1（<0.1）	0（ 0.0）	1（<0.1）
フォローアップ期間			
フォローアップ期間に移行した被験者	2074	2061	4135
早期中止例	77（ 3.7）	73（ 3.5）	150（ 3.6）
有害事象	9（ 0.4）	3（ 0.1）	12（ 0.3）
同意撤回	14（ 0.7）	11（ 0.5）	25（ 0.6）
死亡	1（<0.1）	0（ 0.0）	1（<0.1）
追跡不能	52（ 2.5）	57（ 2.8）	109（ 2.6）
治験実施計画書からの逸脱	1（<0.1）	2（ 0.1）	3（<0.1）

od：1 日 1 回
a：治験実施計画書の規定によるものではない。
注：早期中止例には、無作為割付けされたが治験薬投与を 1 回も受けなかった被験者も含まれる。
Source: MRR-00233/Table 14.1/3, 14.1/4

2.7.6.2.2.1.2 解析対象集団

解析対象集団及び解析からの主な除外理由を表 2.7.6.2-2 に示す。

無作為割付けされた 4,541 例のうち、治験薬の投与を 1 回も受けなかった 108 例を除外した 4,433 例（リバーロキサバン群：2,209 例、エノキサパリン群：2,224 例）を SAF とした。全体で 3,153 例（1,595 例、1,558 例）を mITT、3,029 例（1,537 例、1,492 例）を PPS とした。mITT 及び PPS からの除外理由で最も多かったものは、いずれも「血栓塞栓症の評価不十分」〔588 例（25.9%）、635 例（27.9%）〕であった。

「血栓塞栓症の評価不十分」の理由で除外された 1,223 例のうち、静脈造影が実施されなかった被験者は 641 例（52.4%）〔319 例（54.3%）、322 例（50.7%）〕であり、静脈造影が実施されなかった主な理由は、試験の早期中止〔312 例（25.5%）〕、静脈造影拒否〔137 例（11.2%）〕及び静脈穿刺失敗〔125 例（10.2%）〕であった。また、静脈造影が実施されたにもかかわらず血栓塞栓症の評価不十分により無効となった理由は、評価不能〔285 例（23.3%）〕、片側のみの造影〔210 例（17.2%）〕、規定された期間（術後 29～41 日）外での実施〔術後 29 日よりも前：30 例（2.5%）、術後 41 日よりも後：57 例（4.7%）〕であった（MRR-00233/Table 14.1/5.2）。

無作為割付けされた 4,541 例のうち、3,364 例（74.1%）を「重大な VTE」に関する mITT、3,226 例（71.0%）を「重大な VTE」に関する PPS とした。「重大な VTE」に関する PPS 及び

「重大な VTE」に関する mITT の被験者数が PPS 及び mITT より多かった理由は、「重大な VTE」に関する解析除外基準が比較的緩やかであったためであった〔例えば、症候性事象（死亡を含む）が確認されておらず、第 36±6 日以前に実施された両側静脈造影における遠位 DVT 所見が評価不能であっても、近位 DVT 所見が適切に得られている被験者は主要評価項目の mITT から除外したが、「重大な VTE」に関する mITT には含めた〕。

本試験（RECORD 1 試験、対象：待機的股関節全置換術施行患者）のほか、試験 11356（RECORD 3 試験、対象：待機的膝関節全置換術施行患者）にも参加した実施医療機関において、誤って 3 例に試験 11356 の治験薬が 2 日以上投与された。これらの被験者は有効性の解析対象から除外された（mITT 及び「重大な VTE」に関する mITT からの除外）。他の 2 例の被験者で治験薬が取り違えられており、正しい投与群への割付けが不可能であった。この 2 例も有効性の解析対象から除外された（PPS 及び「重大な VTE」に関する PPS からの除外）。

1 施設では、原資料との照合ができなかったため、この施設の 16 例のデータを有効性の解析から除外した。

表 2.7.6.2-2 解析対象集団及び解析からの主な除外理由（無作為割付けされた被験者）

解析対象集団及び主な除外理由	リバーロキサバン 10 mg od (N=2266) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=2275) n (%)	合計 (N=4541) n (%)
無作為割付けされた被験者	2266	2275	4541
SAF	2209 (97.5)	2224 (97.8)	4433 (97.6)
mITT	1595 (70.4)	1558 (68.5)	3153 (69.4)
「重大な VTE」に関する mITT	1686 (74.4)	1678 (73.8)	3364 (74.1)
PPS	1537 (67.8)	1492 (65.6)	3029 (66.7)
「重大な VTE」に関する PPS	1622 (71.6)	1604 (70.5)	3226 (71.0)
SAF からの除外例	57 (2.5)	51 (2.2)	108 (2.4)
治験薬の投与なし	57 (2.5)	51 (2.2)	108 (2.4)
mITT からの除外例	671 (29.6)	717 (31.5)	1388 (30.6)
血栓塞栓症の評価不十分	588 (25.9)	635 (27.9)	1223 (26.9)
治験薬の投与なし	57 (2.5)	51 (2.2)	108 (2.4)
手術の計画なし	17 (0.8)	21 (0.9)	38 (0.8)
有効性の評価不十分	8 (0.4)	8 (0.4)	16 (0.4)
治験薬の誤投与	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
「重大な VTE」に関する mITT からの除外例	580 (25.6)	597 (26.2)	1177 (25.9)
血栓塞栓症の評価不十分	497 (21.9)	515 (22.6)	1012 (22.3)
治験薬の投与なし	57 (2.5)	51 (2.2)	108 (2.4)
手術の計画なし	17 (0.8)	21 (0.9)	38 (0.8)
有効性の評価不十分	8 (0.4)	8 (0.4)	16 (0.4)
治験薬の誤投与	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
PPS からの除外例	729 (32.2)	783 (34.4)	1512 (33.3)
血栓塞栓症の評価不十分	588 (25.9)	635 (27.9)	1223 (26.9)
治験薬の投与なし	57 (2.5)	51 (2.2)	108 (2.4)
治験薬の最終投与から VTE 評価までにおける逸脱	20 (0.9)	26 (1.1)	46 (1.0)
手術の計画なし	17 (0.8)	21 (0.9)	38 (0.8)
手術終了から術後初回投与までにおける逸脱	16 (0.7)	16 (0.7)	32 (0.7)
コンプライアンス不十分	16 (0.7)	16 (0.7)	32 (0.7)
有効性の評価不十分	8 (0.4)	8 (0.4)	16 (0.4)
禁止されている抗凝固薬の投与	5 (0.2)	7 (0.3)	12 (0.3)
治験薬の誤投与	2 (<0.1)	3 (0.1)	5 (0.1)
「重大な VTE」に関する PPS からの除外例	644 (28.4)	671 (29.5)	1315 (29.0)
血栓塞栓症の評価不十分	497 (21.9)	515 (22.6)	1012 (22.3)
治験薬の投与なし	57 (2.5)	51 (2.2)	108 (2.4)
治験薬の最終投与から VTE 評価までにおける逸脱	20 (0.9)	26 (1.1)	46 (1.0)
手術終了から術後初回投与までにおける逸脱	20 (0.9)	22 (1.0)	42 (0.9)
手術の計画なし	17 (0.8)	21 (0.9)	38 (0.8)
コンプライアンス不十分	17 (0.8)	17 (0.7)	34 (0.7)
有効性の評価不十分	8 (0.4)	8 (0.4)	16 (0.4)
禁止されている抗凝固薬の投与	6 (0.3)	8 (0.4)	14 (0.3)
治験薬の誤投与	2 (<0.1)	3 (0.1)	5 (0.1)

VTE：静脈血栓塞栓症、od：1 日 1 回、mITT：modified intention-to-treat に適合した解析対象集団、PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団、SAF：安全性解析対象集団

治験薬の誤投与は試験 11356（RECORD 3 試験）の治験薬投与（mITT 及び「重大な VTE」に関する mITT 解析から除外）又は 2 例の被験者間における数日間の治験薬混同使用（PPS 及び「重大な VTE」に関する PPS から除外）であった。

試験実施医療機関における原資料の確認が不可能であった被験者は、「有効性の評価不十分」に含めた。

静脈造影の陽性判定結果を伴う早期（第 36 日以前）の無症候性 DVT は、mITT 及び「重大な VTE」に関する mITT では VTE の十分な評価がなされた被験者として含めたが、PPS 及び「重大な VTE」に関する PPS からは除外した。
Source: MRR-00233/Table 14.1.5/1

2.7.6.2.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

SAF 及び mITT における人口統計学的特性を、それぞれ表 2.7.6.2-3 及び表 2.7.6.2-4 に示す。

SAF において、全体の 55.5%が女性であり、大多数が白人であった（92.3%）。全体の 230 例（5.2%）で人種が不明であったが、その理由は 1 例を除き、フランスで組入れられたすべての被験者については法律上の理由から人種が報告されないためであった。全体の平均年齢は 63.2 歳、平均体重は 78.2kg、体格指数（BMI）の平均値は 27.9kg/m^2 であった。人口統計学的特性は、群間で大きな差異はなかった。また、mITT 及び PPS（MRR-00233/Table 14.1/6.1）も同様であった。

表 2.7.6.2-3 人口統計学的特性（SAF）

人口統計学的変数	リバーロキサバン 10 mg od (N=2209) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=2224) n (%)	合計 (N=4433) n (%)
性別、n (%)			
男性	989 (44.8)	982 (44.2)	1971 (44.5)
女性	1220 (55.2)	1242 (55.8)	2462 (55.5)
人種、n (%)			
不明	115 (5.2)	115 (5.2)	230 (5.2)
白人	2041 (92.4)	2049 (92.1)	4090 (92.3)
黒人	20 (0.9)	19 (0.9)	39 (0.9)
アジア系	5 (0.2)	2 (<0.1)	7 (0.2)
アメリカ・インディアン	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
ヒスパニック系	22 (1.0)	31 (1.4)	53 (1.2)
分類不能	5 (0.2)	8 (0.4)	13 (0.3)
年齢（歳）			
不明	0	0	0
平均値±SD	63.1 ± 11.6	63.3 ± 11.2	63.2 ± 11.4
範囲	18.0 ～ 91.0	18.0 ～ 93.0	18.0 ～ 93.0
年齢（分類）、n (%)			
18～40 歳	92 (4.2)	82 (3.7)	174 (3.9)
41～64 歳	1023 (46.3)	1031 (46.4)	2054 (46.3)
65～75 歳	812 (36.8)	818 (36.8)	1630 (36.8)
76 歳以上	282 (12.8)	293 (13.2)	575 (13.0)
体重（kg）			
不明	4	3	7
平均値±SD	78.1 ± 16.0	78.3 ± 15.7	78.2 ± 15.8
範囲	37.0 ～ 158.8	40.0 ～ 132.0	37.0 ～ 158.8
体重（分類）、n (%)			
不明	4 (0.2)	3 (0.1)	7 (0.2)
50 kg 以下	50 (2.3)	57 (2.6)	107 (2.4)
＞50～70 kg	721 (32.6)	684 (30.8)	1405 (31.7)
＞70～90 kg	995 (45.0)	1019 (45.8)	2014 (45.4)
＞90～110 kg	371 (16.8)	398 (17.9)	769 (17.3)
＞110 kg	68 (3.1)	63 (2.8)	131 (3.0)
BMI (kg/m^2)			
不明	7	6	13
平均値±SD	27.8 ± 4.8	27.9 ± 4.8	27.9 ± 4.8
範囲	16.2 ～ 53.4	15.2 ～ 50.2	15.2 ～ 53.4
BMI（分類）、n (%)			
不明	7 (0.3)	6 (0.3)	13 (0.3)
18.5 kg/m^2未満	18 (0.8)	27 (1.2)	45 (1.0)
18.5～＜25 kg/m^2	611 (27.7)	604 (27.2)	1215 (27.4)
25～＜30 kg/m^2	925 (41.9)	922 (41.5)	1847 (41.7)
30～＜40 kg/m^2	603 (27.3)	632 (28.4)	1235 (27.9)
40 kg/m^2以上	45 (2.0)	33 (1.5)	78 (1.8)
現在のアルコール摂取状況、n (%)			
不明	11 (0.5)	10 (0.4)	21 (0.5)
禁酒	942 (42.6)	1019 (45.8)	1961 (44.2)
軽度アルコール摂取	1088 (49.3)	1013 (45.5)	2101 (47.4)
中等度アルコール摂取	167 (7.6)	179 (8.0)	346 (7.8)
重度アルコール摂取	1 (<0.1)	3 (0.1)	4 (<0.1)

BMI：体格指数、od：1 日 1 回、SD：標準偏差

Source: MRR-00233/Table 14.1/6.3

表 2.7.6.2-4 人口統計学的特性（mITT）

人口統計学的変数	リバーロキサバン 10 mg od (n=1595) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (n=1558) n (%)	合計 (n=3153) n (%)
性別、n (%)			
男性	745 (46.7)	710 (45.6)	1455 (46.1)
女性	850 (53.3)	848 (54.4)	1698 (53.9)
人種、n (%)			
不明	74 (4.6)	73 (4.7)	147 (4.7)
白人	1491 (93.5)	1452 (93.2)	2943 (93.3)
黒人	11 (0.7)	13 (0.8)	24 (0.8)
アジア系	2 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.1)
アメリカ・インディアン	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
ヒスパニック系	12 (0.8)	11 (0.7)	23 (0.7)
分類不能	4 (0.3)	7 (0.4)	11 (0.3)
年齢（歳）			
不明	0	0	0
平均値±SD	62.4 ± 11.4	63.1 ± 11.1	62.7 ± 11.2
範囲	18.0 ～ 91.0	20.0 ～ 89.0	18.0 ～ 91.0
年齢（分類）、n (%)			
18～40 歳	72 (4.5)	54 (3.5)	126 (4.0)
41～64 歳	776 (48.7)	743 (47.7)	1519 (48.2)
65～75 歳	579 (36.3)	569 (36.5)	1148 (36.4)
76 歳以上	168 (10.5)	192 (12.3)	360 (11.4)
体重（kg）			
不明	1	2	3
平均値±SD	78.2 ± 15.8	78.1 ± 15.6	78.2 ± 15.7
範囲	37.0 ～ 158.8	40.0 ～ 130.0	37.0 ～ 158.8
体重（分類）、n (%)			
不明	1 (<0.1)	2 (0.1)	3 (<0.1)
50 kg 以下	36 (2.3)	39 (2.5)	75 (2.4)
＞50～70 kg	506 (31.7)	482 (30.9)	988 (31.3)
＞70～90 kg	726 (45.5)	716 (46.0)	1442 (45.7)
＞90～110 kg	280 (17.6)	278 (17.8)	558 (17.7)
＞110 kg	46 (2.9)	41 (2.6)	87 (2.8)
BMI (kg/m^2)			
不明	4	3	7
平均値±SD	27.8 ± 4.6	27.7 ± 4.6	27.7 ± 4.6
範囲	16.2 ～ 53.4	15.2 ～ 50.2	15.2 ～ 53.4
BMI（分類）、n (%)			
不明	4 (0.3)	3 (0.2)	7 (0.2)
18.5 kg/m^2未満	13 (0.8)	19 (1.2)	32 (1.0)
18.5～＜25 kg/m^2	427 (26.8)	430 (27.6)	857 (27.2)
25～＜30 kg/m^2	694 (43.5)	676 (43.4)	1370 (43.5)
30～＜40 kg/m^2	431 (27.0)	417 (26.8)	848 (26.9)
40 kg/m^2以上	26 (1.6)	13 (0.8)	39 (1.2)
現在のアルコール摂取状況、n (%)			
不明	7 (0.4)	4 (0.3)	11 (0.3)
禁酒	630 (39.5)	683 (43.8)	1313 (41.6)
軽度アルコール摂取	836 (52.4)	730 (46.9)	1566 (49.7)
中等度アルコール摂取	122 (7.6)	138 (8.9)	260 (8.2)
重度アルコール摂取	0 (0.0)	3 (0.2)	3 (0.1)

BMI：体格指数、od：1 日 1 回、SD：標準偏差

Source: MRR-00233/Table 14.1/6.2

2.7.6.2.2.2 有効性の結果

2.7.6.2.2.2.1 治験薬の投与状況

PPS における治験薬の投与期間〔平均値±標準偏差（SD）〕は、リバーロキサバンで 35.0±2.4 日及びエノキサパリンで 35.7±2.9 日、投与遵守率はそれぞれ 99.4±2.8%及び 99.2±2.6%であった（MRR-00233/Table 14.2/1.1.1、Table 14.2/1.4.1）。

mITT における治験薬の投与期間は、それぞれ 34.8±3.2 日及び 35.7±3.1 日、投与遵守率は 99.2±4.2%及び 99.0±3.3%であった（MRR-00233/Table 14.2/1.1.2、Table 14.2/1.4.2）。

2.7.6.2.2.2.2 主要評価項目

PPS 及び mITT における中央判定による有効性主要評価項目及びその構成要素の発現割合を表 2.7.6.2-5 に、有効性主要評価項目の発現割合の対比較を表 2.7.6.2-6 に示す。

待機的股関節全置換術施行患者における長期の VTE 発症抑制（35 日）に対して、リバーロキサバン 10mg 1 日 1 回投与は臨床的に有効であり、その有効性についてエノキサパリン 40mg 1 日 1 回皮下投与に対する優越性が統計学的に検証された。

PPS において、有効性主要評価項目（全 DVT、非致死的 PE、又は全死亡の複合エンドポイント）に該当する事象は、リバーロキサバン群で 1,537 例中 13 例（0.8%）及びエノキサパリン群で 1,492 例中 50 例（3.4%）に認められた。本解析において、リバーロキサバンのエノキサパリンに対する非劣性が検証され（差の 95%信頼区間：－3.55%～－1.51%、非劣性マージン：3.5%）、リバーロキサバンが VTE の発症抑制においてエノキサパリンと少なくとも同様な有効性をもつことが示された。

mITT において、有効性主要評価項目に該当する事象は、リバーロキサバン群で 1,595 例中 18 例（1.1%）及びエノキサパリン群で 1,558 例中 58 例（3.7%）に認められた。発現割合の群間差の 95%CI は－3.69%～－1.54%であり、その上限が 0 を下回ったことから、VTE の発症抑制におけるリバーロキサバンのエノキサパリンに対する優越性が検証された。

mITT において、近位 DVT がリバーロキサバン群で 1 例（＜0.1%）及びエノキサパリン群で 31 例（2.0%）、遠位 DVT が 12 例（0.8%）及び 27 例（1.7%）、VTE 関連死亡が 0 例及び 1 例（＜0.1%）、VTE 以外による死亡が 2 例（0.1%）及び 3 例（0.2%）であり、エノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群で発現割合が低かった。全死亡については、4 例（0.3%）及び 4 例（0.3%）と差はなく、非致死的 PE は 4 例（0.3%）及び 1 例（＜0.1%）、原因不明の死亡は 2 例（0.1%）及び 0 例であった。

有効性主要評価項目について、エノキサパリン群に対するリバーロキサバン群の相対リスク減少率（mITT における重み付けのない相対リスク）は 69.7%であった（95%CI：48.8%～82.1%）（MRR-00233/Table 16.1.13/3.2.2）。

表 2.7.6.2-5 有効性主要評価項目及びその構成要素の発現割合－中央判定（PPS 及び mITT）

PPS		
評価項目	リバーロキサバン 10 mg od (N=1537) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=1492) n (%)
有効性主要評価項目		
全事象（すべての VTE）	13 (0.8)	50 (3.4)
全死亡（死因を問わない）	1 (<0.1)	2 (0.1)
非致死的 PE	2 (0.1)	1 (<0.1)
DVT（近位、遠位を問わない）	11 (0.7)	47 (3.2)
詳細項目		
死亡（VTE 関連）	0 (0.0)	1 (<0.1)
死亡（VTE 以外による）	0 (0.0)	1 (<0.1)
死亡（原因不明）	1 (<0.1)	0 (0.0)
近位 DVT	0 (0.0)	27 (1.8)
遠位 DVT	11 (0.7)	24 (1.6)

mITT		
評価項目	リバーロキサバン 10 mg od (N=1595) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=1558) n (%)
有効性主要評価項目		
全事象（すべての VTE）	18 (1.1)	58 (3.7)
全死亡（死因を問わない）	4 (0.3)	4 (0.3)
非致死的 PE	4 (0.3)	1 (<0.1)
DVT（近位、遠位を問わない）	12 (0.8)	53 (3.4)
詳細項目		
死亡（VTE 関連）	0 (0.0)	1 (<0.1)
死亡（VTE 以外による）	2 (0.1)	3 (0.2)
死亡（原因不明）	2 (0.1)	0 (0.0)
近位 DVT	1 (<0.1)	31 (2.0)
遠位 DVT	12 (0.8)	27 (1.7)

VTE：静脈血栓塞栓症、PE：肺塞栓症、DVT：深部静脈塞栓症、od：1 日 1 回、PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団、mITT：modified intention-to-treat に適合した集団

Source: MRR-00233/Table 14.2/2.1.1, 14.2/2.1.2

表 2.7.6.2-6 有効性主要評価項目の発現割合の対比較－中央判定（PPS 及び mITT）

評価項目／投与群	発現割合（%）		Mantel-Haenszel 法の重みを用いたエノキサパリンとのリスク差（%）		p 値[b] H_0：差＝0%
	点推定値	95%CI[a]	点推定値	95%CI[a]	
PPS					
有効性主要評価項目					
リバーロキサバン 10 mg 1 日 1 回	0.9	[0.5, 1.4]	-2.53	[-3.55, -1.51]	<0.001
エノキサパリン 40 mg 1 日 1 回	3.4	[2.5, 4.4]			
mITT					
有効性主要評価項目					
リバーロキサバン 10 mg 1 日 1 回	1.1	[0.7, 1.8]	-2.62	[-3.69, -1.54]	<0.001
エノキサパリン 40 mg 1 日 1 回	3.7	[2.8, 4.8]			

CI：信頼区間、H_0：帰無仮説、PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団、mITT：modified intention-to-treat に適合した集団
a：発現割合の信頼区間は直接法により算出した。重み付けリスク差の信頼区間は、階層（地域）ごとのサンプルサイズに基づく重みを用いて漸近法により算出した。
b：p 値（両側）は Mantel-Haenszel の重み付け推定量及び分散推定値に基づいて算出した。
Source: MRR-00233/Table 14.2/3.1.1, 14.2/3.1.2

2.7.6.2.2.2.3 副次評価項目

「重大な VTE」に関する PPS 及び「重大な VTE」に関する mITT における中央判定による「重大な VTE」の発現割合を表 2.7.6.2-7 に、「重大な VTE」の発現割合の対比較を表 2.7.6.2-8 に示す。

「重大な VTE」に関する mITT において、主要な副次評価項目である「重大な VTE」（近位 DVT、非致死的 PE、又は VTE 関連死亡の複合エンドポイント）は、エノキサパリン群の 1,678 例中 33 例（2.0%）に対し、リバーロキサバン群では 1,686 例中 4 例（0.2%）に認められ、エノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群で発現割合が低かった。

表 2.7.6.2-7 「重大な VTE」の発現割合－中央判定（「重大な VTE」に関する PPS 及び「重大な VTE」に関する mITT）

「重大な VTE」に関する PPS		
評価項目	リバーロキサバン 10 mg od (N=1622) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=1604) n (%)
重大な VTE	2 (0.1)	29 (1.8)
死亡（VTE 関連）	0 (0.0)	1 (<0.1)
非致死的 PE	2 (0.1)	1 (<0.1)
近位 DVT	0 (0.0)	27 (1.7)
「重大な VTE」に関する mITT		
評価項目	リバーロキサバン 10 mg od (N=1686) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=1678) n (%)
重大な VTE	4 (0.2)	33 (2.0)
死亡（VTE 関連）	0 (0.0)	1 (<0.1)
非致死的 PE	4 (0.2)	1 (<0.1)
近位 DVT	1 (<0.1)	31 (1.9)

VTE：静脈血栓塞栓症、PE：肺塞栓症、DVT：深部静脈塞栓症、od：1 日 1 回、PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団、mITT：modified intention-to-treat に適合した集団
Source: MRR-00233/Table 14.2/2.2.1, 14.2/2.2.2

表 2.7.6.2-8 「重大な VTE」の発現割合の対比較－中央判定（「重大な VTE」に関する PPS 及び「重大な VTE」に関する mITT）

評価項目／投与群	発現割合 (%)		Mantel-Haenszel 法の重みを用いたエノキサパリンとのリスク差 (%)		p 値[b] H_0：差＝0%
	点推定値	95%CI[a]	点推定値	95%CI[a]	
「重大な VTE」に関する PPS					
重大な VTE					
リバーロキサバン 10 mg 1 日 1 回	0.1	[<0.1, 0.4]	-1.69	[-2.37, -1.02]	<0.001
エノキサパリン 40 mg 1 日 1 回	1.8	[1.2, 2.6]			
「重大な VTE」に関する mITT					
重大な VTE					
リバーロキサバン 10 mg 1 日 1 回	0.2	[<0.1, 0.6]	-1.74	[-2.45, -1.03]	<0.001
エノキサパリン 40 mg 1 日 1 回	2.0	[1.4, 2.8]			

VTE：静脈血栓塞栓症、CI：信頼区間、H_0：帰無仮説、PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団、mITT：modified intention-to-treat に適合した集団
a：発現割合の信頼区間は直接法により算出した。重み付けリスク差の信頼区間は、階層（地域）ごとのサンプルサイズに基づく重みを用いて漸近法により算出した。
b：p 値（両側）は Mantel-Haenszel の重み付け推定量及び分散推定値に基づいて算出した。
Source: MRR-00233/Table 14.2/3.1.3, 14.2/3.1.4

mITT における症候性 VTE の発現割合は、エノキサパリン群の 1,558 例中 11 例（0.7%）と比較してリバーロキサバン群では 1,595 例中 6 例（0.4%）と低かった（MRR-00233/Table 14.2/2.1.2）。

mITT における全 DVT、非致死的 PE、又は VTE 関連死亡の複合エンドポイントの発現割合（リバーロキサバン群：0.9%、エノキサパリン群：3.5%）、並びに「重大な VTE」に関する mITT における近位 DVT、非致死的 PE、又は全死亡の複合エンドポイントの発現割合（0.5%、2.1%）は、エノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群で低かった（MRR-00233/Table 14.2/2.1.2、14.2/2.2.2）。

総合有用性評価指標（Net Clinical Benefit）について、「重大な VTE」に関する mITT 又は「重大な出血」を認めた被験者に該当するすべての被験者を対象として評価した。評価の対象となる事象（「重大な VTE」、又は治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」の複合エンドポイント）は、リバーロキサバン群 1,688 例中 10 例（0.6%）及びエノキサパリン群 1,680 例中 35 例（2.1%）に認められ、本指標においてもリバーロキサバンがエノキサパリンよりも発現割合が低かった（MRR-00233/Table 14.2/13.1）。

2.7.6.2.2.3 安全性の結果

2.7.6.2.2.3.1 治験薬の曝露状況

SAF における治験薬の投与期間（平均値±SD）は、リバーロキサバンで 33.4±6.9 日及びエノキサパリンで 33.7±8.2 日、投与遵守率はそれぞれ 98.2±11.2%及び 98.9±5.8%であった（MRR-00233/Table 14.2/1.1.3、Table 14.2/1.4.3）。

2.7.6.2.2.3.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.2-9 に示す。

TEAE の発現割合はリバーロキサバン群で 64.0%（1,413/2,209 例）及びエノキサパリン群で 64.7%（1,439/2,224 例）、治験薬と関連のある TEAE はそれぞれ 12.2%（270 例）及び 11.9%（265 例）、重篤な TEAE はそれぞれ 6.6%（146 例）及び 8.1%（181 例）であった。

表 2.7.6.2-9 有害事象の要約（SAF）

有害事象の種類	リバーロキサバン 10 mg od (N=2209) n（%）	エノキサパリン 40 mg od (N=2224) n（%）
有害事象又は死亡	1453（65.8）	1471（66.1）
有害事象	1453（65.8）	1471（66.1）
重篤な有害事象	168（ 7.6）	200（ 9.0）
死亡	5（ 0.2）	5（ 0.2）
治験薬投与下で発現した有害事象	1413（64.0）	1439（64.7）
出血事象、急性 DVT 及び PE を除く、治験薬投与下で発現した有害事象	1369（62.0）	1370（61.6）
治験薬投与下で発現した出血事象	140（ 6.3）	139（ 6.3）
治験薬投与下で発現した急性 DVT 又は PE	41（ 1.9）	85（ 3.8）
治験薬投与下で発現した治験薬と関連のある有害事象	270（12.2）	265（11.9）
出血事象、急性 DVT 及び PE を除く、治験薬投与下で発現した治験薬と関連のある有害事象	222（10.0）	219（ 9.8）
治験薬投与下で発現した治験薬と関連のある出血事象	75（ 3.4）	66（ 3.0）
治験薬投与下で発現した治験薬と関連のある急性 DVT 又は PE	0（ 0.0）	0（ 0.0）
治験薬の投与中止から 3 日後以降に発現した有害事象	147（ 6.7）	124（ 5.6）
治験薬投与下で発現した重篤な有害事象	146（ 6.6）	181（ 8.1）
治験薬投与下で発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象	26（ 1.2）	23（ 1.0）
治験薬の投与中止から 3 日後以降に発現した重篤な有害事象	29（ 1.3）	28（ 1.3）
治験薬の投与中止に至った有害事象	85（ 3.8）	100（ 4.5）
入院（入院期間の延長）に至った有害事象	121（ 5.5）	152（ 6.8）

DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症、od：1 日 1 回
Source: MRR-00233/Table 14.3.1/1.1

2.7.6.2.2.3.3 有害事象

2.7.6.2.2.3.3.1 TEAE

いずれかの群で 1%以上の被験者に認められた TEAE を表 2.7.6.2-10 に示す。

いずれかの群で 10%以上の被験者に認められた TEAE は、発熱〔リバーロキサバン群：11.2%（247/2,209 例）、エノキサパリン群：10.5%（233/2,224 例）〕、嘔吐〔10.4%（229 例）、9.9%（221 例）〕及び悪心〔10.3%（228 例）、10.8%（241 例）〕であった。

表 2.7.6.2-10 TEAE（いずれかの群で発現割合≧1%）（SAF）

MedDRA 器官別大分類／基本語	リバーロキサバン 10 mg od (N=2209) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=2224) n (%)
全事象	1413 (64.0)	1439 (64.7)
血液およびリンパ系障害	107 (4.8)	105 (4.7)
貧血	81 (3.7)	81 (3.6)
心臓障害	84 (3.8)	89 (4.0)
頻脈	32 (1.4)	28 (1.3)
胃腸障害	573 (25.9)	614 (27.6)
上腹部痛	27 (1.2)	21 (0.9)
便秘	148 (6.7)	178 (8.0)
下痢	62 (2.8)	64 (2.9)
悪心	228 (10.3)	241 (10.8)
嘔吐	229 (10.4)	221 (9.9)
全身障害および投与局所様態	400 (18.1)	375 (16.9)
胸痛	15 (0.7)	29 (1.3)
末梢性浮腫	97 (4.4)	83 (3.7)
発熱	247 (11.2)	233 (10.5)
感染症および寄生虫症	150 (6.8)	151 (6.8)
尿路感染	51 (2.3)	49 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症	377 (17.1)	356 (16.0)
術後貧血	113 (5.1)	108 (4.9)
人工骨頭関節脱臼	16 (0.7)	25 (1.1)
処置による低血圧	32 (1.4)	23 (1.0)
処置による疼痛	78 (3.5)	80 (3.6)
創部分泌	76 (3.4)	55 (2.5)
臨床検査	222 (10.0)	248 (11.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	51 (2.3)	57 (2.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	41 (1.9)	38 (1.7)
体温上昇	22 (1.0)	23 (1.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	27 (1.2)	37 (1.7)
ヘモグロビン減少	37 (1.7)	50 (2.2)
代謝および栄養障害	50 (2.3)	68 (3.1)
低カリウム血症	24 (1.1)	27 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	133 (6.0)	123 (5.5)
関節痛	32 (1.4)	31 (1.4)
筋痙縮	27 (1.2)	16 (0.7)
四肢痛	38 (1.7)	30 (1.3)
神経系障害	210 (9.5)	182 (8.2)
浮動性めまい	72 (3.3)	58 (2.6)
頭痛	55 (2.5)	45 (2.0)
失神	30 (1.4)	16 (0.7)
精神障害	160 (7.2)	155 (7.0)
不眠症	87 (3.9)	94 (4.2)
腎および尿路障害	97 (4.4)	89 (4.0)
尿閉	33 (1.5)	34 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	85 (3.8)	89 (4.0)
咳嗽	14 (0.6)	24 (1.1)
呼吸困難	21 (1.0)	23 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	176 (8.0)	157 (7.1)
水疱	31 (1.4)	14 (0.6)
そう痒症	40 (1.8)	32 (1.4)
発疹	22 (1.0)	23 (1.0)
血管障害	239 (10.8)	290 (13.0)

MedDRA 器官別大分類／基本語	リバーロキサバン 10 mg od (N=2209) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=2224) n (%)
深部静脈血栓症	38 (1.7)	81 (3.6)
血腫	32 (1.4)	28 (1.3)
高血圧	28 (1.3)	25 (1.1)
低血圧	107 (4.8)	112 (5.0)
創傷出血	22 (1.0)	26 (1.2)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、od：1 日 1 回
Source: MRR-00233/Table 14.3.1/3.1

2.7.6.2.2.3.3.2 治験薬と関連のある TEAE

いずれかの群で 1%以上の被験者に認められた治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.6.2-11 に示す。

いずれかの群で 1%以上の被験者に認められた治験薬と関連のある TEAE は、術後貧血〔リバーロキサバン群：1.8%（40/2,209 例）、エノキサパリン群：1.8%（39/2,224 例）〕、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加〔1.6%（35 例）、1.7%（37 例）〕、末梢性浮腫〔1.3%（29 例）、1.1%（25 例）〕、発熱〔1.2%（27 例）、1.2%（26 例）〕、悪心〔1.2%（26 例）、1.6%（36 例）〕及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加〔1.0%（21 例）、1.1%（24 例）〕であった。

表 2.7.6.2-11 治験薬と関連のある TEAE（いずれかの群で発現割合≧1%）（SAF）

MedDRA 器官別大分類／基本語	リバーロキサバン 10 mg od (N=2209) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=2224) n (%)
全事象	270 (12.2)	265 (11.9)
胃腸障害	59 (2.7)	77 (3.5)
悪心	26 (1.2)	36 (1.6)
全身障害および投与局所様態	52 (2.4)	54 (2.4)
末梢性浮腫	29 (1.3)	25 (1.1)
発熱	27 (1.2)	26 (1.2)
傷害、中毒および処置合併症	74 (3.3)	66 (3.0)
術後貧血	40 (1.8)	39 (1.8)
臨床検査	76 (3.4)	83 (3.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	35 (1.6)	37 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	21 (1.0)	24 (1.1)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、od：1 日 1 回
Source: MRR-00233/Table 14.3.1/4.1

2.7.6.2.2.3.4 死亡

無作為割付けされた被験者における死亡の一覧を表 2.7.6.2-12 に示す。

SAF において、10 例の死亡が認められた〔リバーロキサバン群：5 例（0.2%）、エノキサパリン群：5 例（0.2%）〕（表 2.7.6.2-9）。

表 2.7.6.2-12 死亡の一覧（無作為割付けされた被験者）

被験者識別番号	治験薬最終投与の相対日	死亡の相対日	CRF に記載された死因	AC/VTE 委員会による死因	AC/CV 委員会による死因
リバーロキサバン 10 mg od 群					
11354-[redacted]	被験者はリバーロキサバンを投与されず	—	出血による虚脱及び播種性血管内凝固症候群	PE 以外の原因	心血管死以外の原因
11354-[redacted]	35	73	多臓器不全を伴う敗血性ショック	PE 以外の原因	評価されず[b]
11354-[redacted]	8	34	胃腺癌	PE 以外の原因	心血管死
11354-[redacted]	2	6	PE の疑いあり	原因不明[a]	心血管死
11354-[redacted]	10	11	広範囲 PE の疑いあり	原因不明[a]	心血管死
エノキサパリン 40 mg od 群					
11354-[redacted]	1	16	心停止及び心肺蘇生後の貧血後昏睡	PE 以外の原因	心血管死
11354-[redacted]	4	5	PE	致死性 PE	評価されず[b]
11354-[redacted]	4	29	多臓器不全	PE 以外の原因	評価されず[b]
11354-[redacted]	16	17	敗血症	PE 以外の原因	評価されず[b]
11354-[redacted]	18	22	心停止	PE 以外の原因	評価されず[b]

CRF：症例報告書、AC/VTE 委員会：静脈血栓塞栓症判定委員会、AC/CV 委員会：心血管事象判定委員会、od：1 日 1 回、PE：肺塞栓症
注：「相対日」は“（治験薬最終投与日/死亡日）－（治験薬投与開始日）＋1”として算出。
a：記録が不十分なため委員会による評価が困難であった。
b：最終的な死因が心血管疾患と関係なかったことから委員会による判定が行われなかった。
c：被験者識別番号 11354-[redacted] の被験者は、術前のエノキサパリン・プラセボのみ投与された。
Source: MRR-00233/Table 14.3.2/1

2.7.6.2.2.3.5 重篤な TEAE

いずれかの群で 0.2%以上の被験者に発現した重篤な TEAE を表 2.7.6.2-13 に示す。

重篤な TEAE の発現割合は、群間で類似していた〔リバーロキサバン群：6.6%（146/2,209 例、エノキサパリン群：8.1%（181/2,224 例）〕。

リバーロキサバン群で最も発現割合が高かった重篤な TEAE は人工骨頭関節脱臼〔0.5%（10 例）〕であり、次いで大腿骨骨折〔0.4%（8 例）〕であった。エノキサパリン群で最も発現割合が高かった重篤な TEAE は深部静脈血栓症〔0.9%（21 例）〕であり、次いで人工骨頭関節脱臼〔0.9%（20 例）〕であった。

治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 1.2%（26 例）及びエノキサパリン群で 1.0%（23 例）であった（表 2.7.6.2-9）。

表 2.7.6.2-13 重篤な TEAE（いずれかの群で発現割合≧0.2%）（SAF）

MedDRA 基本語	リバーロキサバン 10 mg od (N=2209) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=2224) n (%)
全事象	146 (6.6)	181 (8.1)
心房細動	4 (0.2)	5 (0.2)
創傷感染	7 (0.3)	5 (0.2)
人工骨頭関節脱臼	10 (0.5)	20 (0.9)
大腿骨骨折	8 (0.4)	5 (0.2)
関節脱臼	6 (0.3)	10 (0.4)
創部分泌	6 (0.3)	2 (<0.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6 (0.3)	1 (<0.1)
肺塞栓症	5 (0.2)	4 (0.2)
深部静脈血栓症	4 (0.2)	21 (0.9)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、od：1 日 1 回
Source: MRR-00233/Table 14.3.1/7

2.7.6.2.2.3.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.2.2.3.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、リバーロキサバン群で 3.8%（85/2,209 例）及びエノキサパリン群で 4.5%（100/2,224 例）であった。リバーロキサバン群で最も発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は肺塞栓症〔0.2%（5 例）〕であり、次いで悪心及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加〔各 0.2%（4 例）〕であった。エノキサパリン群で最も発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は深部静脈血栓症〔0.4%（8 例）〕であり、次いで悪心〔0.3%（7 例）〕であった（MRR-00233/Table 14.3.1/10.1）。

2.7.6.2.2.3.6.2 治験薬投与下で発現した出血事象

中央判定による治験薬投与下で発現した出血事象の発現割合を表 2.7.6.2-14、治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」、並びに治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現割合の対比較を表 2.7.6.2-15 に示す。

治験薬投与下で発現したすべての出血事象の発現割合はリバーロキサバン群で 6.0%（133/2,209 例）及びエノキサパリン群で 5.9%（131/2,224 例）、治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現割合はそれぞれ 3.2%（70 例）及び 2.5%（56 例）と比較的低く、両群で同様であった。

治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」の発現割合は、いずれの群でも低かった〔0.3%（6 例）、＜0.1%（2 例）〕。「致死的な出血事象」は、いずれの群においても、治験薬投与開始後の報告はなかった。

手術部位の出血事象（2g/dL 以上のヘモグロビン減少を伴う、あるいは 2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血を要した臨床的に明らかな出血）も含めて治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」を評価した場合においても、発現割合は、両群で同様であった〔1.8%（40 例）、1.5%（33 例）〕（MRR-00233/Table 14.3.1/11.2.1）。

表 2.7.6.2-14 治験薬投与下で発現した出血事象の発現割合－中央判定（SAF）

評価項目	リバーロキサバン（実薬又はプラセボ）の投与開始後、治験薬投与下で発現		治験薬投与下で発現	
	対象集団：リバーロキサバン（実薬又はプラセボ）が1回以上投与された安全性解析対象集団		対象集団：安全性解析対象集団	
	リバーロキサバン 10 mg od (N=2183) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=2198) n (%)	リバーロキサバン 10 mg od (N=2209) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=2224) n (%)
すべての出血事象	119 (5.5)	109 (5.0)	133 (6.0)	131 (5.9)
重大な出血事象又は重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	66 (3.0)	42 (1.9)	70 (3.2)	56 (2.5)
重大な出血事象				
全事象	5 (0.2)	1 (<0.1)	6 (0.3)	2 (<0.1)
致死的出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
重要な臓器における出血	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
頭蓋内	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後腹膜	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊髄内	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼内	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
2g/dL 以上のヘモグロビン減少を伴う臨床的に明らかな手術部位以外の出血	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血を要した臨床的に明らかな手術部位以外の出血	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
再手術を要した出血	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
重大ではない出血事象				
全事象	114 (5.2)	108 (4.9)	128 (5.8)	129 (5.8)
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	61 (2.8)	41 (1.9)	65 (2.9)	54 (2.4)
多源性出血	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
過剰な創部血腫	24 (1.1)	14 (0.6)	25 (1.1)	18 (0.8)
鼻出血（>5 分）	4 (0.2)	3 (0.1)	5 (0.2)	3 (0.1)
歯肉出血（>5 分）	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
肉眼的血尿 [a]	10 (0.5)	1 (<0.1)	11 (0.5)	1 (<0.1)
直腸出血	7 (0.3)	3 (0.1)	7 (0.3)	3 (0.1)
喀血	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
吐血	5 (0.2)	9 (0.4)	5 (0.2)	9 (0.4)
膣出血	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
外傷による関節内出血	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
手術部位出血	7 (0.3)	12 (0.5)	9 (0.4)	21 (0.9)
その他の重大ではない出血	61 (2.8)	68 (3.1)	71 (3.2)	77 (3.5)

od：1 日 1 回

a：予期せぬもの、又は処置に伴う場合は 24 時間を超えて継続した出血

Source: MRR-00233/Table 14.3.1/11.1.1, 14.3.1/11.1.7

表 2.7.6.2-15 治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」、並びに治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現割合の対比較－中央判定（SAF）

評価項目／投与群	発現割合		Mantel-Haenszel の重みを用いたエノキサパリンとのリスク差分			エノキサパリンとの重み付けのないリスク差		
	点推定値（%）	95% CI[a]（%）	点推定値（%）	95% CI[a]（%）	p 値[b] H_0：差＝0%	点推定値（%）	95% CI[a]（%）	p 値[c] H_0：差＝0%
重大な出血事象								
リバーロキサバン 10 mg 1 日 1 回	0.3	[0.1,0.6]	0.18	[-0.07, 0.44]	0.155	0.18	[-0.09, 0.51]	0.178
エノキサパリン 40 mg 1 日 1 回	0.1	[<0.1, 0.3]						
重大な出血事象又は重大ではないが臨床的に問題となる出血事象								
リバーロキサバン 10 mg 1 日 1 回	3.2	[2.5,4.0]	0.63	[-0.35, 1.61]	0.206	0.65	[-0.33, 1.65]	0.206
エノキサパリン 40 mg 1 日 1 回	2.5	[1.9,3.3]						

CI：信頼区間、H_0：帰無仮説
a：発現割合及びエノキサパリンとの重み付けのないリスク差の信頼区間は直接法により算出した。重み付けリスク差の信頼区間は、階層（地域）ごとのサンプルサイズに基づく重みを用いて漸近法により算出した。
b：p 値（両側）は Mantel-Haenszel の重み付け推定量に基づいて算出した。
c：p 値は Fisher の直接法（両側）により算出した。
Source: MRR-00233/Table 14.3.1/12.1, 14.3.1/12.2

2.7.6.2.2.3.7 臨床検査

治験薬投与下で発現した臨床検査値異常の発現割合を表 2.7.6.2-16 に示す。

肝機能検査値異常及び血小板減少症の発現割合は群間で類似していた。本試験での 35 日間投与では術後に肝機能検査値の重大な異常が認められた被験者数は非常に少なかったため、いずれの治験薬の肝機能への潜在的影響について結論を導き出すことはできなかった。

表 2.7.6.2-16 治験薬投与下で発現した臨床検査値異常の発現割合（SAF）

パラメータ	リバーロキサバン 10 mg od (N=2209) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=2224) n (%)	リバーロキサバン 10 mg od (N=2209) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=2224) n (%)
	ベースライン：Day 0		ベースライン：Day 1	
SGPT/ALT＞3×ULN、総ビリルビン＞2×ULN	2/2153 (<0.1)	1/2160 (<0.1)	1/2143 (<0.1)	1/2142 (<0.1)
SGPT/ALT＞3×ULN／総ビリルビン＞2×ULN、及び抱合型ビリルビン≧総ビリルビンの 0.5	1/2140 (<0.1)	1/2157 (<0.1)	0/2142 (0.0)	1/2142 (<0.1)
SGOT/AST＞3×ULN、総ビリルビン＞2×ULN	2/2153 (<0.1)	3/2160 (0.1)	0/2142 (0.0)	1/2141 (<0.1)
SGOT/AST＞3×ULN／総ビリルビン＞2×ULN、及び抱合型ビリルビン≧総ビリルビンの 0.5	1/2140 (<0.1)	2/2157 (<0.1)	0/2142 (0.0)	1/2142 (<0.1)
SGPT/ALT				
＞1 x ULN	472/2041 (23.1)	708/2049 (34.6)	429/1984 (21.6)	663/1976 (33.6)
＞3 x ULN	57/2155 (2.6)	65/2159 (3.0)	43/2128 (2.0)	57/2129 (2.7)
＞5 x ULN	23/2157 (1.1)	21/2162 (1.0)	16/2138 (0.7)	19/2139 (0.9)
＞8 x ULN	7/2157 (0.3)	3/2163 (0.1)	3/2141 (0.1)	3/2142 (0.1)
＞10 x ULN	3/2157 (0.1)	0/2163 (0.0)	1/2143 (<0.1)	0/2142 (0.0)
＞20 x ULN	0/2157 (0.0)	0/2163 (0.0)	0/2145 (0.0)	0/2142 (0.0)
総ビリルビン				
＞1.5 x ULN	62/2158 (2.9)	42/2172 (1.9)	17/2092 (0.8)	10/2106 (0.5)
＞2 x ULN	23/2166 (1.1)	13/2180 (0.6)	4/2126 (0.2)	1/2132 (<0.1)
＞3 x ULN	4/2168 (0.2)	1/2182 (<0.1)	1/2144 (<0.1)	0/2145 (0.0)
＞5 x ULN	0/2168 (0.0)	0/2182 (0.0)	0/2147 (0.0)	0/2146 (0.0)
＞8 x ULN	0/2168 (0.0)	0/2182 (0.0)	0/2147 (0.0)	0/2146 (0.0)
リパーゼ				
＞3 x ULN	44/2175 (2.0)	48/2184 (2.2)	13/2113 (0.6)	15/2109 (0.7)
＞5 x ULN	23/2178 (1.1)	25/2188 (1.1)	4/2128 (0.2)	6/2127 (0.3)
＞8 x ULN	17/2178 (0.8)	11/2189 (0.5)	4/2133 (0.2)	3/2139 (0.1)
血小板				
＜30 G/L	1/2160 (<0.1)	0/2175 (0.0)	0/2151 (0.0)	0/2149 (0.0)
＜50 G/L	2/2160 (<0.1)	0/2175 (0.0)	1/2151 (<0.1)	0/2149 (0.0)
＜80 G/L	7/2157 (0.3)	7/2172 (0.3)	2/2145 (<0.1)	5/2144 (0.2)
血小板減少症（＜100 G/L 又は＜ベースライン値/2)	50/2154 (2.3)	48/2169 (2.2)	12/2108 (0.6)	19/2113 (0.9)

SGPT/ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、SGOT/AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、od：1 日 1 回、ULN：基準値上限

Source: MRR-00233/Table 14.3.5/4.1.1, 14.3.5/4.1.2, 14.3.5/4.3.1.1, 14.3.5/4.3.2.1

2.7.6.2.2.3.8 バイタルサイン

いずれの検査項目（拡張期血圧、収縮期血圧及び心拍数）においても、群間で差はみられなかった（MRR-00233/Table 14.3.5/6）。

2.7.6.2.3 結論

本試験では、待機的股関節全置換術施行患者における長期（5 週間）の VTE 発症抑制効果について、リバーロキサバン 10mg 1 日 1 回経口投与のエノキサパリン 40mg 1 日 1 回皮下投与に対する優越性が統計学的に検証され、リバーロキサバンの臨床的有効性が示された。リバーロキサバ

ンは有効性に関する主要評価項目及び副次評価項目に関して、本試験であらかじめ規定した目標を達成した。有効性主要評価項目について、エノキサパリン群に対するリバーロキサバン群での相対リスク減少率（重み付けのない相対リスク）は 69.7％であった（MRR-00233/Table 16.1.13/3.2.2）。リバーロキサバンは臨床的に有効であると共に、良好な安全性プロファイルを示し、治験薬投与下及びフォローアップ期間中における有害事象の発現割合はエノキサパリンと同様の結果であった。「重大な出血事象」、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」及びすべての出血事象の発現割合は、群間で類似していた。

本試験で得られた有効性及び安全性の成績は、待機的股関節全置換術施行患者における長期の VTE 発症抑制に対するリバーロキサバンの有用性を支持するものであった。

2.7.6.3 【国外試験】待機的股関節全置換術施行患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験：試験 11357（報告書番号 MRR-00234）

参照項目：5.3.5.4.2 MRR-00234

2.7.6.3.1 試験計画の概要

試験の標題：

待機的股関節全置換術施行患者を対象とした長期にわたる静脈血栓塞栓症の発症抑制におけるリバーロキサバンの無作為化二重盲検比較試験（RECORD 2 試験）

実施医療機関：123 施設（オーストラリア、ブラジル、カナダ、中国、コロンビア、デンマーク、エストニア、インド、インドネシア、ラトビア、リトアニア、メキシコ、ニュージーランド、ノルウェー、ペルー、ポルトガル、南アフリカ、韓国、スウェーデン、英国、米国）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2006 年 2 月 19 日

最後の被験者の完了日： 2007 年 6 月 26 日

開発のフェーズ：第Ⅲ相

目的：

待機的股関節全置換術を受ける 18 歳以上の男女を対象に、長期の静脈血栓塞栓症（VTE）発症抑制におけるリバーロキサバン 10mg 1 日 1 回 5 週間投与とエノキサパリン 40mg 1 日 1 回 10～14 日間皮下投与の有効性及び安全性を比較検討する。

試験方法：

本試験は、多施設共同、前向き、無作為化、ダブルダミー法による二重盲検、実薬対照、並行群間比較、第Ⅲ相試験であった。

本試験は、スクリーニング及び無作為割付け日（第 0 日）、手術日（第 1 日）、治験薬投与期〔第 0 日～第 35 日（±4 日）〕、両側上行性静脈造影実施日〔第 36 日（±4 日）〕及びフォローアップ期〔治験薬最終投与後 30 日（＋5 日）〕で構成した。

スクリーニング来院で本試験への適格性が確認された被験者を、リバーロキサバン群又はエノキサパリン群に無作為割付けした。

リバーロキサバン 10mg 錠又はそのプラセボの経口投与は、手術日の創縫合 6～8 時間後に開始し、その後 1 日 1 回、第 35 日まで継続した。エノキサパリン 40mg 又はそのプラセボの皮下投与は、手術予定の 12 時間前（第 0 日）に開始し、手術日の創縫合 6～8 時間後に 2 回目の投与を行い、以後 1 日 1 回、第 12 日まで継続した。

静脈造影の実施は第 36 日としたが、それ以前に深部静脈血栓症（DVT）の症候が認められた場合は超音波検査の実施を許容し、超音波検査で DVT が確認された場合は両側上行性静脈造影での再確認を必須とした。静脈造影実施後、更なる治験薬の投与は行わなかった。

試験期間中に肺塞栓症（PE）の症候が認められた場合は、胸部 X 線撮影を伴う肺シンチグラフィー、スパイラル CT 又は肺血管造影を実施することとした。フォローアップ期間中に認められた DVT の症候は超音波検査で確認し、静脈造影にて確認を必須とした。

被験薬：

リバーロキサバン

用法・用量

リバーロキサバン（10mg 又はプラセボ）1 日 1 回、経口投与

投与期間

35 日間（第 1 日～第 35 日）

対照薬：

エノキサパリンナトリウム

用法・用量

エノキサパリンナトリウム（40mg 又はプラセボ）1 日 1 回、皮下投与

投与期間

13 日間（第 0 日～第 12 日）

選択・除外基準：

選択基準

1. 18 歳以上の男女
2. 待機的股関節全置換術が予定されているもの
3. 治験開始前に文書及び口頭による詳細な説明を受け、文書による同意が得られたもの

除外基準

1. 当該股関節全置換術の直前に反対側の股関節全置換術が施行された、又は予定されるもの
2. 低分子量ヘパリンによる治療の禁忌となる活動性出血又は高い出血リスクがあるもの
3. エノキサパリンの添付文書に記載されている禁忌、エノキサパリンによる治療が不可能な、又は用量調節が必要な病態があるもの（例：重度腎障害、各国のエノキサパリン添付文書を参照のこと）。
4. 臨床的に重要な肝疾患（例：急性肝炎、慢性活動性肝炎、肝硬変）を合併しているもの
5. 両側静脈造影が不可能な状態にあるもの（片側下肢切断、造影剤に対するアレルギー）。
6. 妊娠中及び授乳中の患者。又は妊娠可能な女性で、適切な避妊を行わないもの（適切な避妊法として経口避妊薬が推奨される。経口避妊薬の服用が困難な場合、ダブルバリアー法による避妊を行う）
7. 薬物又はアルコール依存症と診断されたもの
8. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害薬の併用を要するもの
9. 試験開始前 30 日以内に他の治験薬による治療を受けたもの
10. 治験薬投与期間中に間欠的空気圧迫装置の使用が予定されているもの
11. 別の試験又は研究に参加しているもの
12. 併用が許可されていない薬剤を使用しているもの
13. スクリーニング時に経口抗凝固療法を受けており、治験責任（分担）医師によりその投与中止が不可能と判断されたもの

有効性の評価項目：

有効性の主要評価項目は、以下の項目の複合エンドポイントとした。

- 全 DVT（近位、遠位を問わない）
- 非致死的 PE
- 全死亡

有効性の副次評価項目は以下のとおりとした。

- 「重大な VTE」（近位 DVT、非致死的 PE、又は VTE 関連死亡の複合エンドポイント）：主要な副次評価項目
- 症候性 VTE（DVT、PE）
- DVT（全 DVT、近位 DVT、遠位 DVT）
- フォローアップ期間中（すなわち、有効性の主要評価期間終了後）の症候性 VTE
- PE

- 死亡
- 「重大な VTE」、又は治験薬投与下に発現した「重大な出血事象」の複合エンドポイント〔総合有用性評価指標（Net clinical benefit）〕
- 主要評価項目のうち全死亡を VTE 関連死亡に置き換えた複合エンドポイント（全 DVT、非致死的 PE、又は VTE 関連死亡の複合エンドポイント）
- 「重大な VTE」のうち、VTE 関連死亡を全死亡に置き換えた複合エンドポイント（近位 DVT、非致死的 PE、又は全死亡の複合エンドポイント）

追加評価項目として、入院期間、全試験期間中の再入院及び退院後のリハビリセンター入所の事象に基づいた“healthcare utilization”の解析を行った。

安全性の評価項目：

安全性の主要評価項目は、治験薬投与下（二重盲検下での治験薬投与開始から治験薬の最終投与 2 日後まで）で発現した「重大な出血事象」とした。

「重大な出血事象」：

- 致死的出血
- 重要な臓器における出血；後腹膜出血、頭蓋内出血、眼内出血、髄腔内出血など
- 再手術を要する出血
- 2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う臨床的に明らかな手術部位以外の出血
- 2 単位以上の輸血（濃厚赤血球又は全血）を要する臨床的に明らかな手術部位以外の出血

その他の安全性評価項目は以下のとおりとした。

- 「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」：例えば以下の事象
  多源性出血、予期せぬ血腫（＞25cm^2）、過剰な創部血腫、予期せぬ鼻出血（＞5 分）、肉眼的血尿（予期せぬもの、又は処置に伴う場合は 24 時間超継続したもの）、予期せぬ直腸出血（トイレットペーパー上の点状よりも多い）、歯肉出血（＞5 分）、喀血、吐血、静脈穿刺後の出血（＞5 分）、手術部位出血、外傷による関節内出血、膣出血
- 治験薬投与下で発現したすべての出血事象
- 治験薬投与下で発現した「重大ではない出血事象」
- 術後出血事象（すべての出血事象、「重大ではない出血事象」、「重大な出血事象」）
  注：「術後」は手術終了の 6 時間後（又は術後の治験薬初回投与のいずれか早い方）から治験薬最終投与の 2 日後まで
- 2g/dL 以上のヘモグロビン減少を伴うか、2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血を要する手術部位の出血事象
- 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）
- 重篤な TEAE
- 死亡
- 治験薬投与中止から 3 日後以降に発現した有害事象
- 心血管事象判定委員会で判定された心血管事象（投与期間中/投与期間外）
- 入院及び入院期間の延長
- 輸血の必要性
- 有害事象による中止
- 術中失血量
- 術後排液量
- 臨床検査値
- バイタルサイン

被験者数：

目標被験者数

2,500 例

設定根拠

エノキサパリン群における有効性主要項目の発現割合を 11%として、検出力 90%、両側検定における第 1 種の過誤の確率 5%で 40%の相対リスク減少率（絶対リスク減少率 4.4%、リバーロキサバン群の有効性主要項目の発現割合 6.6%に相当）を検出するためには、各群あたり 914 例の解析対象例が必要であった。主に評価不能な静脈造影などによる解析除外率を約 25%と想定すると、合計 2,500 例の被験者数が必要であった。

解析方法：

解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬が 1 回以上投与された被験者
- modified intention-to-treat に適合した集団（mITT）：以下の（1）～（3）を満たす被験者
  - (1) SAF である
  - (2) 適切な手術を受けている、
  - (3) 血栓塞栓症について十分な評価が行われている
    「血栓塞栓症についての十分な評価」は、以下のうち少なくともひとつを満たすこととした。
    1) 術後 29 日（第 30 日）～41 日（第 42 日）*の間に両側上行性静脈造影が適切に実施されている
    2) 術後 41 日*までに、症候性 DVT が確定診断されている
    3) 術後 41 日*までに、症候性 PE が確定診断されている
    4) 術後 41 日*までの死亡
- 「重大な VTE」に関する mITT：以下の（1）～（3）を満たす被験者
  - (1) SAF である
  - (2) 適切な手術を受けている、
  - (3) 血栓塞栓症について十分な評価が行われている
    「血栓塞栓症についての十分な評価」は、以下のうち少なくともひとつを満たすこととした
    1) 術後 29 日（第 30 日）～41 日（第 42 日）*の間に近位の両側上行性静脈造影が実施されている
    2) 術後 41 日*までに近位 DVT が確定診断されている
    3) 術後 41 日*までに、症候性 PE が確定診断されている
- 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：以下の（1）～（3）を満たす被験者
  - (1) mITT である
  - (2) 以下のいずれかを満たす：
    1) 実薬が 10 日以上投与され、治験薬投与中止後 36 時間以内に症候性 DVT、PE 又は死亡が判定委員会により評価されている
    2) 実薬投与が 10 日未満で、実薬投与中止後 36 時間以内に症候性 DVT、PE 又は死亡が判定委員会により評価されている
    3) リバーロキサバン群に割付けられ、投与期間が 25 日以上であり、術後 29 日～41 日の間で治験薬最終投与から 72 時間以内に実施された両側上行性静脈造影で陽性所見がない
    4) リバーロキサバン群に割付けられ、投与期間が 25 日以上であり、術後 29 日～41 日の間で治験薬最終投与から 36 時間以内に実施された両側又は片側上行性静脈造影で陽性所見が

ある

5) エノキサパリン群に割付けられ、投与期間が 10 日以上であり、術後 29 日～41 日の間で治験薬最終投与から 72 時間以内に実施された両側上行性静脈造影で陽性所見がない

6) エノキサパリン群に割付けられ、投与期間が 10 日以上であり、術後 29 日～41 日の間で治験薬最終投与から 36 時間以内に実施された両側又は片側上行性静脈造影で陽性所見がある

(3) 治験実施計画書からの重大な逸脱がない
「治験実施計画書からの重大な逸脱」は、以下のとおりとした

1) 血栓塞栓症の評価前に併用を禁止された抗凝固薬を投与された

2) 投与遵守率が 80%未満

3) 治験薬の投与が治験実施計画書を遵守していない

- 「重大な VTE」に関する PPS：以下の（1）～（2）を満たす被験者

(1) 「重大な VTE」に関する mITT である

(2) PPS の基準を満たし、DVT に関しては近位 DVT が評価されている。片側のみの上行性静脈造影で陽性所見がない被験者は除外する

*：治験実施計画書で規定した静脈造影実施日は第 36 日（±4 日）（術後 31～39 日）であったが、盲検下レビューにて許容範囲を第 36 日（±6 日）（術後 29～41 日）に変更した。

有効性の解析

有効性の主要評価項目（及び VTE に関するすべての副次評価項目）は、中央独立判定委員会及び VTE 判定委員会による中央判定に基づいて解析を行った。

有効性主要評価項目の解析は mITT を対象とし、PPS を対象とした解析を補助的に行った。

有効性主要評価項目の発現割合の群間差を Mantel-Haenszel 法により重みを用いた方法により推定し、対応する漸近的な両側 95%信頼区間（CI）を算出した。リバーロキサバンとエノキサパリンの発現割合の群間差の 95%CI の上限が 0 を下回った場合に、エノキサパリンに対するリバーロキサバンの優越性が検証されることとした。

有効性副次評価項目は、有効性主要評価項目と同様の方法で発現割合の群間差を推定し、対応する CI を算出することにより評価した。

安全性の解析

安全性の解析は、SAF を対象に行った。

安全性の主要評価項目の解析は、出血事象判定委員会による中央判定に基づいて行い、発現割合の群間差を推定し、対応する両側 95%CI を算出した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.10.0 を用いてコーディングした。

治験薬の初回投与から最終投与 2 日後までに発現した事象を TEAE とし、3 日後以降に発現した有害事象は、別に集計した。

2.7.6.3.2 成績

2.7.6.3.2.1 試験対象集団

2.7.6.3.2.1.1 被験者の内訳

2,554 例がスクリーニング検査を受け、45 例が不適格となり（MRR-00234/Table 14.1/2）、2,509 例がリバーロキサバン群又はエノキサパリン群のいずれかに無作為に割付けされた（それぞれ 1,252 例、1,257 例）。

治験薬投与期間及びフォローアップ期間別の早期中止理由を表 2.7.6.3-1 に示す。

無作為割付けされた被験者のうち、治験薬投与期間終了までに 300 例〔リバーロキサバン群：135 例（10.8%）、エノキサパリン群：165 例（13.1%）〕が投与を中止した。最も多かった中止理由は、同意撤回〔51 例（4.1%）、51 例（4.1%）〕であり、次いで有害事象〔44 例（3.5%）、54 例（4.3%）〕であった。リバーロキサバン群の 3 例（0.2%）及びエノキサパリン群の 13 例（1.0%）が、評価項目とした DVT 又は PE 発現のため投与を中止した。2,209 例〔1,117 例（89.2%）、1,092 例（86.9%）〕が予定された治験薬投与期間を完了した。

治験薬投与期間を完了したか否かにかかわらず、無作為割付けされた被験者はフォローアップ期間に移行することと治験実施計画書で規定していた。フォローアップ期間に移行した 2,286 例（1,148 例、1,138 例）のうち、68 例〔40 例（3.5%）、28 例（2.5%）〕が試験を中止した。フォローアップ期間中で最も多かった早期中止理由は追跡不能〔28 例（2.4%）、17 例（1.5%）〕であった。

表 2.7.6.3-1 治験薬投与期間及びフォローアップ期間別の早期中止理由（無作為割付けされた被験者）

中止･完了の別／中止理由	リバーロキサバン 10 mg od n（%）	エノキサパリン 40 mg od n（%）	合計 n（%）
治験薬投与期間終了まで			
無作為割付けされた被験者	1252	1257	2509
試験完了例	1117 (89.2)	1092 (86.9)	2209 (88.0)
早期中止例	135 (10.8)	165 (13.1)	300 (12.0)
有害事象	44 (3.5)	54 (4.3)	98 (3.9)
評価項目とした DVT 又は PE 発現	3 (0.2)	13 (1.0)	16 (0.6)
同意撤回	51 (4.1)	51 (4.1)	102 (4.1)
死亡	1 (<0.1)	3 (0.2)	4 (0.2)
治験責任医師による判断[a]	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.2)
追跡不能	2 (0.2)	5 (0.4)	7 (0.3)
治験薬投与不遵守	6 (0.5)	10 (0.8)	16 (0.6)
治験実施計画書からの逸脱	26 (2.1)	27 (2.1)	53 (2.1)
フォローアップ期間			
フォローアップ期間に移行した被験者	1148	1138	2286
早期中止例	40 (3.5)	28 (2.5)	68 (3.0)
有害事象	5 (0.4)	4 (0.4)	9 (0.4)
臨床的評価項目発現	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
同意撤回	5 (0.4)	4 (0.4)	9 (0.4)
死亡	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
追跡不能	28 (2.4)	17 (1.5)	45 (2.0)
治験実施計画書からの逸脱	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)

od：1 日 1 回
a：治験実施計画書の規定によるものではない。
注：早期中止例には、無作為割付けされたが治験薬投与を 1 回も受けなかった被験者も含まれる。
Source: MRR-00234/Table 14.1/3, 14.1/4

2.7.6.3.2.1.2 解析対象集団

解析対象集団及び解析からの主な除外理由を表 2.7.6.3-2 に示す。

無作為割付けされた 2,509 例のうち、治験薬投与を 1 回も受けなかった 52 例（2.1%）を除外した 2,457 例（97.9%）を SAF とした。全体で 1,733 例（69.1%）を mITT、1,615 例（64.4%）を PPS とした。mITT 及び PPS からの除外理由で最も多かったものは「血栓塞栓症の評価不十分」

〔mITT：リバーロキサバン群 348 例（27.8%）、エノキサパリン群 338 例（26.9%）；PPS：348 例（27.8%）、340 例（27.0%）〕であった。

mITT で「血栓塞栓症の評価不十分」の理由で除外された 686 例のうち、静脈造影が実施されなかった被験者は 314 例（45.8%）〔155 例（44.5%）、159 例（47.0%）〕であり、静脈造影が実施されなかった主な理由は、試験の早期中止〔178 例（25.9%）〕であり、次いで静脈穿刺失敗〔65 例（9.5%）〕であった。静脈造影は実施されたにもかかわらず血栓塞栓症の評価不十分により無効となった理由は、評価不能〔238 例（34.7%）〕、片側のみ造影〔114 例（16.6%）〕、規定された期間（術後 29～41 日）以外での実施〔術後 29 日よりも前：6 例（0.9%）、術後 41 日よりも後：14 例（2.0%）〕であった（MRR-00234/Table 14.1/5.2）。術後 41 日以内に症候性事象の発現が確認された（判定された）被験者又は早期に実施された静脈造影で異常な近位又は遠位所見が検出された被験者は、血栓塞栓症の十分な評価が実施されたものとした。

無作為割付けされた 2,509 例のうち、1,923 例（76.6%）を「重大な VTE」に関する mITT、1,782 例（71.0%）を「重大な VTE」に関する PPS とした。「重大な VTE」に関する PPS 及び mITT の被験者数が PPS 及び mITT より多かった理由は、「重大な VTE」に関する解析除外基準が比較的緩やかであったためであった〔例えば、症候性事象（死亡を含む）が確認されておらず、第 36±6 日以前に実施された両側静脈造影における遠位 DVT 所見が評価不能であっても、近位 DVT 所見が適切に得られている被験者は主要評価項目の mITT から除外したが、「重大な VTE」に関する mITT には含めた〕。

表 2.7.6.3-2 解析対象集団及び解析からの主な除外理由（無作為割付けされた被験者）

解析対象内訳及び主な除外理由	リバーロキサバン 10 mg od (N=1252) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=1257) n (%)	合計 (N=2509) n (%)
無作為割付けされた被験者	1252	1257	2509
SAF	1228 (98.1)	1229 (97.8)	2457 (97.9)
mITT	864 (69.0)	869 (69.1)	1733 (69.1)
「重大な VTE」に関する mITT	961 (76.8)	962 (76.5)	1923 (76.6)
PPS	812 (64.9)	803 (63.9)	1615 (64.4)
「重大な VTE」に関する PPS	898 (71.7)	884 (70.3)	1782 (71.0)
SAF からの除外例	24 (1.9)	28 (2.2)	52 (2.1)
治験薬の投与なし	24 (1.9)	28 (2.2)	52 (2.1)
mITT からの除外例	388 (31.0)	388 (30.9)	776 (30.9)
血栓塞栓症の評価不十分	348 (27.8)	338 (26.9)	686 (27.3)
治験薬の投与なし	24 (1.9)	28 (2.2)	52 (2.1)
手術の計画なし	16 (1.3)	22 (1.8)	38 (1.5)
「重大な VTE」に関する mITT からの除外例	291 (23.2)	295 (23.5)	586 (23.4)
血栓塞栓症の評価不十分	251 (20.0)	245 (19.5)	496 (19.8)
治験薬の投与なし	24 (1.9)	28 (2.2)	52 (2.1)
手術の計画なし	16 (1.3)	22 (1.8)	38 (1.5)
PPS からの除外例	440 (35.1)	454 (36.1)	894 (35.6)
血栓塞栓症の評価不十分	348 (27.8)	340 (27.0)	688 (27.4)
治験薬の投与なし	24 (1.9)	28 (2.2)	52 (2.1)
手術の計画なし	16 (1.3)	22 (1.8)	38 (1.5)
治験薬の最終投与から VTE 評価までにおける逸脱	15 (1.2)	23 (1.8)	38 (1.5)
手術終了から術後初回投与までにおける逸脱	18 (1.4)	18 (1.4)	36 (1.4)
コンプライアンス不十分	16 (1.3)	10 (0.8)	26 (1.0)
禁止されている抗凝固薬の投与	0 (0.0)	8 (0.6)	8 (0.3)
過量投与	1 (<0.1)	3 (0.2)	4 (0.2)
間欠的空気圧迫装置の使用	1 (<0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
治験薬の誤投与	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
「重大な VTE」に関する PPS からの除外例	354 (28.3)	373 (29.7)	727 (29.0)
血栓塞栓症の評価不十分	251 (20.0)	248 (19.7)	499 (19.9)
治験薬の投与なし	24 (1.9)	28 (2.2)	52 (2.1)
手術終了から術後初回投与までにおける逸脱	27 (2.2)	23 (1.8)	50 (2.0)
治験薬の最終投与から VTE 評価までにおける逸脱	15 (1.2)	28 (2.2)	43 (1.7)
手術の計画なし	16 (1.3)	22 (1.8)	38 (1.5)
コンプライアンス不十分	16 (1.3)	11 (0.9)	27 (1.1)
禁止されている抗凝固薬の投与	2 (0.2)	8 (0.6)	10 (0.4)
間欠的空気圧迫装置の使用	1 (<0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
過量投与	1 (<0.1)	3 (0.2)	4 (0.2)
治験薬の誤投与	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

VTE：静脈血栓塞栓症、od：1 日 1 回、mITT：modified intention-to-treat に適合した解析対象集団、PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団、SAF：安全性解析対象集団
静脈造影の陽性判定結果を伴う早期（第 36 日以前）の無症候性 DVT は、mITT 及び「重大な VTE」に関する mITT では VTE の十分な評価がなされた被験者として含めたが、PPS 及び「重大な VTE」に関する PPS からは除外した。
Source: MRR-00234/Table 14.1/5.1

2.7.6.3.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

SAF 及び mITT における人口統計学的特性を、それぞれ表 2.7.6.3-3 及び表 2.7.6.3-4 に示す。

SAF において、全体の 53.6%が女性であり、過半数が白人（65.0%）、次いでアジア系（20.0%）、ヒスパニック系（11.2%）であった。全体の平均年齢は 61.5 歳、平均体重は 74.8kg、体格指数（BMI）の平均値は 26.9kg/m^2 であった。人口統計学的特性は、群間で大きな差はなかった。また、mITT 及び PPS（MRR-00234/Table 14.1/6.1）の結果も同様であった。

表 2.7.6.3-3 人口統計学的特性（SAF）

人口統計学的変数	リバーロキサバン 10 mg od (N=1228) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=1229) n (%)	合計 (N=2457) n (%)
性別、n (%)			
男性	561 (45.7)	578 (47.0)	1139 (46.4)
女性	667 (54.3)	651 (53.0)	1318 (53.6)
人種、n (%)			
白人	799 (65.1)	798 (64.9)	1597 (65.0)
黒人	35 (2.9)	29 (2.4)	64 (2.6)
アジア系	247 (20.1)	244 (19.9)	491 (20.0)
アメリカ・インディアン	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
ヒスパニック系	134 (10.9)	142 (11.6)	276 (11.2)
分類不能	12 (1.0)	15 (1.2)	27 (1.1)
年齢（歳）			
不明	0	0	0
平均値±SD	61.4 ± 13.2	61.6 ± 13.7	61.5 ± 13.4
範囲	18.0 ～ 93.0	19.0 ～ 93.0	18.0 ～ 93.0
年齢（分類）、n (%)			
18～40 歳	89 (7.2)	104 (8.5)	193 (7.9)
41～64 歳	558 (45.4)	553 (45.0)	1111 (45.2)
65～75 歳	431 (35.1)	399 (32.5)	830 (33.8)
76 歳以上	150 (12.2)	173 (14.1)	323 (13.1)
体重（kg）			
不明	4	1	5
平均値±SD	74.3 ± 15.8	75.2 ± 17.5	74.8 ± 16.6
範囲	41.0 ～ 149.0	33.2 ～ 151.0	33.2 ～ 151.0
体重（分類）、n (%)			
不明	4 (0.3)	1 (<0.1)	5 (0.2)
50 kg 以下	56 (4.6)	65 (5.3)	121 (4.9)
＞50～70 kg	519 (42.3)	481 (39.1)	1000 (40.7)
＞70～90 kg	462 (37.6)	480 (39.1)	942 (38.3)
＞90～110 kg	169 (13.8)	153 (12.4)	322 (13.1)
＞110 kg	18 (1.5)	49 (4.0)	67 (2.7)
BMI (kg/m^2)			
不明	4	3	7
平均値±SD	26.8 ± 4.8	27.1 ± 5.2	26.9 ± 5.0
範囲	15.6 ～ 54.7	15.5 ～ 59.0	15.5 ～ 59.0
BMI（分類）、n (%)			
不明	4 (0.3)	3 (0.2)	7 (0.3)
18.5 kg/m^2未満	18 (1.5)	29 (2.4)	47 (1.9)
18.5～＜25 kg/m^2	442 (36.0)	434 (35.3)	876 (35.7)
25～＜30 kg/m^2	497 (40.5)	456 (37.1)	953 (38.8)
30～＜40 kg/m^2	248 (20.2)	281 (22.9)	529 (21.5)
40 kg/m^2以上	19 (1.5)	26 (2.1)	45 (1.8)
現在のアルコール摂取状況、n (%)			
不明	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (<0.1)
禁酒	580 (47.2)	588 (47.8)	1168 (47.5)
軽度アルコール摂取	544 (44.3)	516 (42.0)	1060 (43.1)
中等度アルコール摂取	102 (8.3)	121 (9.8)	223 (9.1)
重度アルコール摂取	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.2)

BMI：体格指数、od：1 日 1 回、SD：標準偏差

Source: MRR-00234/Table 14.1/6.3

表 2.7.6.3-4 人口統計学的特性（mITT）

人口統計学的変数	リバーロキサバン 10 mg od (N=864) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=869) n (%)	合計 (N=1733) n (%)
性別、n (%)			
男性	409 (47.3)	415 (47.8)	824 (47.5)
女性	455 (52.7)	454 (52.2)	909 (52.5)
人種、n (%)			
白人	564 (65.3)	543 (62.5)	1107 (63.9)
黒人	18 (2.1)	16 (1.8)	34 (2.0)
アジア系	177 (20.5)	182 (20.9)	359 (20.7)
アメリカ・インディアン	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
ヒスパニック系	96 (11.1)	116 (13.3)	212 (12.2)
分類不能	8 (0.9)	11 (1.3)	19 (1.1)
年齢（歳）			
不明	0	0	0
平均値±SD	61.2 ± 12.9	61.0 ± 13.7	61.1 ± 13.3
範囲	19.0 ～ 91.0	20.0 ～ 93.0	19.0 ～ 93.0
年齢（分類）			
18～40 歳	63 (7.3)	79 (9.1)	142 (8.2)
41～64 歳	407 (47.1)	401 (46.1)	808 (46.6)
65～75 歳	302 (35.0)	285 (32.8)	587 (33.9)
76 歳以上	92 (10.6)	104 (12.0)	196 (11.3)
体重（kg）			
不明	0	0	0
平均値±SD	74.3 ± 15.3	74.3 ± 16.9	74.3 ± 16.1
範囲	41.0 ～ 140.0	33.2 ～ 151.0	33.2 ～ 151.0
体重（分類）、n (%)			
50 kg 以下	40 (4.6)	55 (6.3)	95 (5.5)
＞50～70 kg	361 (41.8)	346 (39.8)	707 (40.8)
＞70～90 kg	333 (38.5)	336 (38.7)	669 (38.6)
＞90～110 kg	121 (14.0)	107 (12.3)	228 (13.2)
＞110 kg	9 (1.0)	25 (2.9)	34 (2.0)
BMI (kg/m^2)			
不明	0	1	1
平均値±SD	26.6 ± 4.5	26.7 ± 4.9	26.7 ± 4.7
範囲	15.6 ～ 50.9	15.5 ～ 59.0	15.5 ～ 59.0
BMI（分類）、n (%)			
不明	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (<0.1)
18.5 kg/m^2未満	11 (1.3)	23 (2.6)	34 (2.0)
18.5～＜25 kg/m^2	322 (37.3)	320 (36.8)	642 (37.0)
25～＜30 kg/m^2	362 (41.9)	329 (37.9)	691 (39.9)
30～＜40 kg/m^2	160 (18.5)	185 (21.3)	345 (19.9)
40 kg/m^2以上	9 (1.0)	11 (1.3)	20 (1.2)
現在のアルコール摂取状況、n (%)			
不明	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (<0.1)
禁酒	393 (45.5)	399 (45.9)	792 (45.7)
軽度アルコール摂取	393 (45.5)	372 (42.8)	765 (44.1)
中等度アルコール摂取	77 (8.9)	96 (11.0)	173 (10.0)
重度アルコール摂取	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)

BMI：体格指数、od：1 日 1 回、SD：標準偏差

Source: MRR-00234/Table 14.1/6.2

2.7.6.3.2.2 有効性の結果

2.7.6.3.2.2.1 治験薬の投与状況

PPS における治験薬の投与期間〔平均値±標準偏差（SD）〕は、リバーロキサバンで 34.9±2.7 日及びエノキサパリンで 13.0±1.6 日、投与遵守率はそれぞれ 99.0±3.9%及び 99.5±3.3%であった（MRR-00234/Table 14.2/1.1.1、Table 14.2/1.4.1）。

mITT における治験薬の投与期間は、それぞれ 34.8±3.2 日及び 12.9±1.8 日、投与遵守率は 98.6±4.9%及び 99.2±4.7%であった（MRR-00234/Table 14.2/1.1.2、Table 14.2/1.4.2）。

2.7.6.3.2.2.2 主要評価項目

PPS 及び mITT における中央判定による有効性主要評価項目及びその構成要素の発現割合を表 2.7.6.3-5 に、有効性主要評価項目の発現割合の対比較を表 2.7.6.3-6 に示す。

待機的股関節全置換術施行患者における VTE の発症抑制に対して、リバーロキサバン 10mg 1 日 1 回 5 週間投与は臨床的に有効であり、その有効性についてエノキサパリン 40mg 1 日 1 回 2 週間皮下投与に対する優越性が統計学的に検証された。

mITT において、有効性主要評価項目（全 DVT、非致死的 PE、又は全死亡の複合エンドポイント）に該当する事象は、リバーロキサバン群で 864 例中 17 例（2.0%）及びエノキサパリン群で 869 例中 81 例（9.3%）に認められた。発現割合の群間差の 95%CI は－9.41%～－5.15%であり、その上限が 0 を下回ったことから、VTE の発症抑制におけるリバーロキサバンのエノキサパリンに対する優越性が検証された。

PPS において、有効性主要評価項目に該当する事象は、リバーロキサバン群で 812 例中 11 例（1.4%）及びエノキサパリン群で 803 例中 66 例（8.2%）に認められ、PPS においても有効性主要評価項目の発現割合はエノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群で低く、mITT の結果を支持するものであった。

mITT において、有効性主要評価項目に該当する事象は、エノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群で発現割合が低く、近位 DVT がリバーロキサバン群で 5 例（0.6%）及びエノキサパリン群で 44 例（5.1%）、遠位 DVT が 11 例（1.3%）及び 49 例（5.6%）、非致死的 PE が 1 例（0.1%）及び 4 例（0.5%）、死亡が 2 例（0.2%）及び 6 例（0.7%）であった。

mITT において、有効性主要評価項目に関するエノキサパリン群に対するリバーロキサバン群での相対リスク減少率（重み付けのない相対リスク）は 78.9%であった（95%信頼区間：64.7%～87.4%）（MRR-00234/Table 16.1.13/3.2.2）。

表 2.7.6.3-5 有効性主要評価項目及びその構成要素の発現割合－中央判定（PPS 及び mITT）

PPS		
評価項目	リバーロキサバン 10 mg od (N=812) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=803) n (%)
有効性主要評価項目		
全事象（すべての VTE）	11 (1.4)	66 (8.2)
全死亡（死因を問わない）	1 (0.1)	2 (0.2)
非致死的 PE	0 (0.0)	3 (0.4)
DVT（近位、遠位を問わない）	10 (1.2)	61 (7.6)
詳細項目		
死亡（VTE 関連）	0 (0.0)	1 (0.1)
死亡(VTE 以外による)	0 (0.0)	1 (0.1)
死亡（原因不明）	1 (0.1)	0 (0.0)
近位 DVT	3 (0.4)	37 (4.6)
遠位 DVT	8 (1.0)	44 (5.5)
mITT		
評価項目	リバーロキサバン 10 mg od (N=864) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=869) n (%)
有効性主要評価項目		
全事象（すべての VTE）	17 (2.0)	81 (9.3)
全死亡（死因を問わない）	2 (0.2)	6 (0.7)
非致死的 PE	1 (0.1)	4 (0.5)
DVT（近位、遠位を問わない）	14 (1.6)	71 (8.2)
詳細項目		
死亡（VTE 関連）	0 (0.0)	1 (0.1)
死亡(VTE 以外による)	0 (0.0)	4 (0.5)
死亡（原因不明）	2 (0.2)	1 (0.1)
近位 DVT	5 (0.6)	44 (5.1)
遠位 DVT	11 (1.3)	49 (5.6)

VTE：静脈血栓塞栓症、PE：肺塞栓症、DVT：深部静脈血栓症、od：1 日 1 回、PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団、mITT：modified intention-to-treat に適合した集団

Source: MRR-00234/Table 14.2/2.1.1, 14.2/2.1.2

表 2.7.6.3-6 有効性主要評価項目の発現割合の対比較－中央判定（PPS 及び mITT）

評価項目／投与群	発現割合（%）		Mantel-Haenszel の重みを用いたエノキサパリンとのリスク差（%）		p 値[b] H_0：差＝0%
	点推定値	95%CI[a]	点推定値	95%CI[a]	
PPS					
有効性主要評価項目					
リバーロキサバン 10 mg 1 日 1 回	1.4	[0.7, 2.4]	-6.80	[-8.85, -4.75]	<0.001
エノキサパリン 40 mg 1 日 1 回	8.2	[6.4, 10.3]			
mITT					
有効性主要評価項目					
リバーロキサバン 10 mg 1 日 1 回	2.0	[1.2, 3.1]	-7.28	[-9.41, -5.15]	<0.001
エノキサパリン 40 mg 1 日 1 回	9.3	[7.5, 11.5]			

CI：信頼区間、H_0：帰無仮説、PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団、mITT：modified intention-to-treat に適合した集団
a：発現割合の信頼区間は直接法により算出した。重み付けリスク差の信頼区間は、階層（地域）ごとのサンプルサイズに基づく重みを用いて漸近法により算出した。
b：p 値（両側）は Mantel-Haenszel の重み付け推定量及び分散推定値に基づいて算出した。
Source: MRR-00234/Table 14.2/3.1.1, 14.2/3.1.2

2.7.6.3.2.2.3 副次評価項目

「重大な VTE」に関する PPS 及び「重大な VTE」に関する mITT における中央判定による「重大な VTE」の発現割合を表 2.7.6.3-7 に、「重大な VTE」の発現割合の対比較を表 2.7.6.3-8 に示す。

「重大な VTE」に関する mITT において、主要な副次評価項目である「重大な VTE」（近位 DVT、非致死的 PE、又は VTE 関連死亡の複合エンドポイント）は、エノキサパリン群の 962 例中 49 例（5.1%）に対し、リバーロキサバン群では 961 例中 6 例（0.6%）に認められ、エノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群で発現割合が低かった。

表 2.7.6.3-7 「重大な VTE」の発現割合－中央判定（「重大な VTE」に関する PPS 及び「重大な VTE」に関する mITT）

「重大な VTE」に関する PPS		
評価項目	リバーロキサバン 10 mg od (N=898) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=884) n (%)
重大な VTE	3 (0.3)	41 (4.6)
死亡（VTE 関連）	0 (0.0)	1 (0.1)
非致死的 PE	0 (0.0)	3 (0.3)
近位 DVT	3 (0.3)	37 (4.2)
「重大な VTE」に関する mITT		
評価項目	リバーロキサバン 10 mg od (N=961) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=962) n (%)
重大な VTE	6 (0.6)	49 (5.1)
死亡（VTE 関連）	0 (0.0)	1 (0.1)
非致死的 PE	1 (0.1)	4 (0.4)
近位 DVT	5 (0.5)	44 (4.6)

VTE：静脈血栓塞栓症、PE：肺塞栓症、DVT：深部静脈血栓症、od：1 日 1 回、PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団、mITT：modified intention-to-treat に適合した集団
Source: MRR-00234/Table 14.2/2.2.1, 14.2/2.2.2

表 2.7.6.3-8 「重大な VTE」の発現割合の対比較－中央判定（「重大な VTE」に関する PPS 及び「重大な VTE」に関する mITT）

評価項目／投与群	発現割合 (%)		Mantel-Haenszel の重みを用いたエノキサパリンとのリスク差 (%)		p 値[b] H_0：差＝0%
	点推定値	95%CI[a]	点推定値	95%CI[a]	
「重大な VTE」に関する PPS					
重大な VTE					
リバーロキサバン 10 mg 1 日 1 回	0.3	[<0.1, 1.0]	-4.31	[-5.76, -2.87]	<0.001
エノキサパリン 40 mg 1 日 1 回	4.6	[3.4, 6.2]			
「重大な VTE」に関する mITT					
重大な VTE					
リバーロキサバン 10 mg 1 日 1 回	0.6	[0.2, 1.4]	-4.49	[-5.97, -3.01]	<0.001
エノキサパリン 40 mg 1 日 1 回	5.1	[3.8, 6.7]			

VTE：静脈血栓塞栓症、CI：信頼区間、H_0：帰無仮説、PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団、mITT：modified intention-to-treat に適合した集団
a：発現割合の信頼区間は直接法により算出した。重み付けリスク差の信頼区間は、階層（地域）ごとのサンプルサイズに基づく重みを用いて漸近法により算出した。
b：p 値（両側）は Mantel-Haenszel の重み付け推定量及び分散推定値に基づいて算出した。
Source: MRR-00234/Table 14.2/3.1.3, 14.2/3.1.4

mITT における症候性 VTE の発現割合は、エノキサパリン群の 869 例中 15 例（1.7%）と比較してリバーロキサバン群では 864 例中 3 例（0.3％）と低かった（MRR-00234/Table 14.2/2.1.2）。

mITT における全 DVT、非致死的 PE、又は VTE 関連死亡の複合エンドポイントの発現割合（リバーロキサバン群：1.7%、エノキサパリン群：8.7%）、並びに「重大な VTE」に関する mITT における近位 DVT、非致死的 PE、又は全死亡の複合エンドポイントの発現割合（0.8%、5.6%）は、エノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群で低かった（MRR-00234/Table 14.2/2.1.2、14.2/2.2.2）。

mITT における DVT（近位 DVT、又は遠位 DVT の複合エンドポイント）並びに症候性 VTE（非致死的 PE、致死的 PE、近位 DVT、又は遠位 DVT の複合エンドポイント）の発現割合は、リバーロキサバン群ではエノキサパリン群よりも低かった（MRR-00234/Table 14.2/3.1.2）。

総合有用性評価指標（Net Clinical Benefit）について、「重大な VTE」に関する mITT 又は「重大な出血」を認めた被験者に該当するすべての被験者を対象に評価した。評価の対象となる事象（「重大な VTE」、又は治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」の複合エンドポイント）は、リバーロキサバン群 962 例中 7 例（0.7%）及びエノキサパリン群 963 例中 50 例（5.2%）に認められ、本指標においてもリバーロキサバンがエノキサパリンよりも発現割合が低かった（MRR-00234/Table 14.2/13.1）。

2.7.6.3.2.3 安全性の結果

2.7.6.3.2.3.1 治験薬の曝露状況

SAF における治験薬の投与期間（平均値±SD）は、リバーロキサバンで 33.5±6.9 日及びエノキサパリンで 12.4±3.0 日、投与遵守率はそれぞれ 96.0±16.0%及び 98.9±6.1%であった（MRR-00233/Table 14.2/1.1.3、Table 14.2/1.4.3）。

2.7.6.3.2.3.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.3-9 に示す。

TEAE の発現割合はリバーロキサバン群で 62.5%（768/1,228 例）及びエノキサパリン群で 65.7%（807/1,229 例）、治験薬と関連のある TEAE はそれぞれ 20.0%（245 例）及び 20.3%（249 例）、重篤な TEAE はそれぞれ 7.3%（90 例）及び 10.7%（131 例）であった。

表 2.7.6.3-9 有害事象の要約（SAF）

有害事象の種類	リバーロキサバン 10 mg od (N=1228) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=1229) n (%)
全有害事象	790 (64.3)	832 (67.7)
重篤な有害事象	110 (9.0)	147 (12.0)
死亡	2 (0.2)	8 (0.7)
治験薬投与下で発現した有害事象	768 (62.5)	807 (65.7)
出血事象、急性 DVT 及び PE を除く、治験薬投与下で発現した有害事象（治験責任医師評価に基づく）	742 (60.4)	758 (61.7)
治験薬投与下で発現した出血事象（治験責任医師評価に基づく）	91 (7.4)	75 (6.1)
治験薬投与下で発現した急性 DVT 又は PE（治験責任医師評価に基づく）	38 (3.1)	88 (7.2)
治験薬投与下で発現した治験薬と関連のある有害事象	245 (20.0)	249 (20.3)
出血事象、急性 DVT 及び PE を除く、治験薬投与下で発現した治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師評価に基づく）	213 (17.3)	221 (18.0)
治験薬投与下で発現した治験薬と関連のある出血事象（治験責任医師評価に基づく）	51 (4.2)	40 (3.3)
治験薬投与下で発現した治験薬と関連のある急性 DVT 又は PE（治験責任医師評価に基づく）	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止から 3 日後以降に発現した有害事象	107 (8.7)	110 (9.0)
治験薬投与下で発現した重篤な有害事象	90 (7.3)	131 (10.7)
治験薬投与下で発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象	13 (1.1)	17 (1.4)
治験薬の投与中止から 3 日後以降に発現した重篤な有害事象	25 (2.0)	27 (2.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	46 (3.7)	64 (5.2)
入院（入院期間の延長）に至った有害事象	84 (6.8)	114 (9.3)

DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症、od：1 日 1 回
Source: MRR-00234/Table 14.3.1/1.1

2.7.6.3.2.3.3 有害事象

2.7.6.3.2.3.3.1 TEAE

いずれかの群で 1%以上の被験者に認められた TEAE を表 2.7.6.3-10 に示す。

いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた TEAE は、悪心〔リバーロキサバン群：13.4%（165/1,228 例）、エノキサパリン群：12.3%（151/1,229 例）〕、嘔吐〔7.7%（94 例）、8.1%（100 例）〕、便秘〔7.4%（91 例）、7.3%（90 例）〕、低血圧〔6.4%（79 例）、5.7%（70 例）〕、貧血〔5.9%（73 例）、5.5%（67 例）〕、発熱〔5.7%（70 例）、4.7%（58 例）〕及び深部静脈血栓症〔3.0%（37 例）、7.0%（86 例）〕であった。

表 2.7.6.3-10 TEAE（いずれかの群で発現割合≧1%）（SAF）

MedDRA 器官別大分類／基本語	リバーロキサバン 10 mg od (N=1228) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=1229) n (%)
全事象	768 (62.5)	807 (65.7)
血液およびリンパ系障害	105 (8.6)	99 (8.1)
貧血	73 (5.9)	67 (5.5)
出血性貧血	8 (0.7)	15 (1.2)
血小板血症	18 (1.5)	19 (1.5)
心臓障害	51 (4.2)	55 (4.5)
頻脈	12 (1.0)	22 (1.8)
胃腸障害	323 (26.3)	302 (24.6)
便秘	91 (7.4)	90 (7.3)
下痢	25 (2.0)	39 (3.2)
消化不良	13 (1.1)	15 (1.2)
悪心	165 (13.4)	151 (12.3)
嘔吐	94 (7.7)	100 (8.1)
全身障害および投与局所様態	164 (13.4)	164 (13.3)
疲労	11 (0.9)	17 (1.4)
末梢性浮腫	55 (4.5)	48 (3.9)
発熱	70 (5.7)	58 (4.7)
感染症および寄生虫症	88 (7.2)	87 (7.1)
尿路感染	14 (1.1)	16 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	178 (14.5)	177 (14.4)
術後貧血	27 (2.2)	29 (2.4)
関節脱臼	9 (0.7)	17 (1.4)
術中出血	18 (1.5)	13 (1.1)
処置による低血圧	13 (1.1)	9 (0.7)
処置による疼痛	36 (2.9)	32 (2.6)
創部分泌	33 (2.7)	20 (1.6)
臨床検査	219 (17.8)	249 (20.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	40 (3.3)	60 (4.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	36 (2.9)	56 (4.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	20 (1.6)	27 (2.2)
血中アミラーゼ増加	24 (2.0)	13 (1.1)
血中カルシウム減少	9 (0.7)	13 (1.1)
血中ブドウ糖増加	17 (1.4)	19 (1.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	25 (2.0)	28 (2.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	37 (3.0)	56 (4.6)
ヘモグロビン減少	54 (4.4)	58 (4.7)
肝酵素上昇	6 (0.5)	15 (1.2)
リパーゼ増加	17 (1.4)	13 (1.1)
血小板数増加	19 (1.5)	23 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	83 (6.8)	71 (5.8)
関節痛	15 (1.2)	26 (2.1)
筋痙縮	15 (1.2)	10 (0.8)
四肢痛	24 (2.0)	12 (1.0)
神経系障害	134 (10.9)	119 (9.7)
浮動性めまい	54 (4.4)	51 (4.1)
頭痛	37 (3.0)	32 (2.6)
失神	13 (1.1)	8 (0.7)
精神障害	46 (3.7)	44 (3.6)
不眠症	21 (1.7)	21 (1.7)
腎および尿路障害	64 (5.2)	54 (4.4)
尿閉	33 (2.7)	27 (2.2)

MedDRA 器官別大分類／基本語	リバーロキサバン 10 mg od (N=1228) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=1229) n (%)
皮膚および皮下組織障害	130 (10.6)	94 (7.6)
水疱	23 (1.9)	10 (0.8)
そう痒症	37 (3.0)	27 (2.2)
発疹	19 (1.5)	11 (0.9)
血管障害	153 (12.5)	192 (15.6)
深部静脈血栓症	37 (3.0)	86 (7.0)
高血圧	14 (1.1)	21 (1.7)
低血圧	79 (6.4)	70 (5.7)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、od：1 日 1 回
Source: MRR-00234/Table 14.3.1/3.1

2.7.6.3.2.3.3.2 治験薬と関連のある TEAE

いずれかの群で 1%以上の被験者に認められた治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.6.3-11 に示す。

いずれかの群で 2%以上の被験者に認められた治験薬と関連のある TEAE は、悪心〔リバーロキサバン群：2.5%（31/1,228 例）、エノキサパリン群：2.4%（30/1,229 例）〕、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加〔2.4%（30 例）、3.3%（41 例）〕、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加〔2.2%（27 例）、2.8%（35 例）〕及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加〔2.0%（25 例）、2.7%（33 例）〕であった。

表 2.7.6.3-11 治験薬と関連のある TEAE（いずれかの群で発現割合≧1%）（SAF）

MedDRA 器官別大分類／基本語	リバーロキサバン 10 mg od (N=1228) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=1229) n (%)
全事象	245 (20.0)	249 (20.3)
胃腸障害	68 (5.5)	70 (5.7)
悪心	31 (2.5)	30 (2.4)
嘔吐	14 (1.1)	15 (1.2)
全身障害および投与局所様態	30 (2.4)	22 (1.8)
発熱	13 (1.1)	6 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	47 (3.8)	42 (3.4)
術後貧血	13 (1.1)	15 (1.2)
臨床検査	104 (8.5)	124 (10.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	30 (2.4)	41 (3.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	27 (2.2)	35 (2.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	16 (1.3)	12 (1.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	17 (1.4)	21 (1.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	25 (2.0)	33 (2.7)
ヘモグロビン減少	16 (1.3)	18 (1.5)
肝酵素上昇	6 (0.5)	13 (1.1)
血管障害	24 (2.0)	20 (1.6)
低血圧	8 (0.7)	13 (1.1)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、od：1 日 1 回
Source: MRR-00234/Table 14.3.1/4.1

2.7.6.3.2.3.4 死亡

無作為割付けされた被験者における死亡の一覧を表 2.7.6.3-12 に示す。

SAF において、10 例の死亡が認められた〔リバーロキサバン群：2 例（0.2%）、エノキサパリン群：8 例（0.7%）〕（表 2.7.6.3-9）。

表 2.7.6.3-12 死亡の一覧（無作為割付けされた被験者）

被験者識別番号	治験薬最終投与の相対日	死亡の相対日	CRF に記載された死因	AC/VTE 委員会による死因	AC/CV 委員会による死因
リバーロキサバン 10 mg od 群					
11357-[redacted]	34	39	急性呼吸器不全	原因不明	心血管死
11357-[redacted]	1	3	呼吸不全、股関節置換術後の血液量減少性ショック	原因不明	心血管死
11357-[redacted][a]	被験者はリバーロキサバンを投与されず	—	多発性損傷	PE 以外の原因	評価されず
エノキサパリン 40 mg od 群					
11357-[redacted]	3	10	予期せぬ出血、複数回の輸血、SIRS/SARS、敗血性ショック、死亡	PE 以外の原因	評価されず
11357-[redacted]	13	54	右側股関節脱臼後の広範囲 PE	原因不明	評価されず
11357-[redacted]	1	2	脂肪塞栓症候群	致死的 PE	評価されず
11357-[redacted]	11	17	敗血性ショック	PE 以外の原因	評価されず
11357-[redacted]	11	49	呼吸器不全	致死的 PE	評価されず
11357-[redacted]	4	5	気管支吸引	PE 以外の原因	評価されず
11357-[redacted]	7	12	急性腹部膨張、トランスアミナーゼ増加、腎不全、腸麻痺	PE 以外の原因	評価されず
11357-[redacted]	10	34	肺塞栓症	原因不明	評価されず

CRF：症例報告書、AC/VTE 委員会：静脈血栓塞栓症判定委員会、AC/CV 委員会：心血管事象判定委員会、od：1 日 1 回、PE：肺塞栓症
注：「相対日」は“（治験薬最終投与日/死亡日）－（治験薬投与開始日）＋1”として算出。
a：被験者識別番号 11357-[redacted] の被験者は、治験薬を投与されていないため、SAF から除外された。
Source: MRR-00234/Table 14.3.2/1

2.7.6.3.2.3.5 重篤な TEAE

いずれかの群で 0.2%以上の被験者に発現した重篤な TEAE を表 2.7.6.3-13 に示す。

重篤な TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群と比較してエノキサパリン群でわずかに高かった（リバーロキサバン群：7.3%（90/1,228 例）、エノキサパリン群：10.7%（131/1,229 例）〕。

リバーロキサバン群で最も発現割合が高かった重篤な TEAE は術後創感染、関節脱臼、ヘモグロビン減少及び深部静脈血栓症〔各 0.4%（5 例）〕であった。エノキサパリン群で最も発現割合が高かった重篤な TEAE は深部静脈血栓症〔2.4%（30 例）〕であり、次いで関節脱臼〔1.1%（14 例）〕であった。

治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 1.1%（13 例）及びエノキサパリン群で 1.4%（17 例）であった。

表 2.7.6.3-13 重篤な TEAE（いずれかの群で発現割合≧0.2%）（SAF）

MedDRA 器官別大分類／基本語	リバーロキサバン 10 mg od (N=1228) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=1229) n (%)
全事象	90 (7.3)	131 (10.7)
血液およびリンパ系障害	5 (0.4)	0 (0.0)
貧血	3 (0.2)	0 (0.0)
心臓障害	7 (0.6)	9 (0.7)
心房細動	3 (0.2)	2 (0.2)
胃腸障害	4 (0.3)	9 (0.7)
全身障害および投与局所様態	3 (0.2)	8 (0.7)
末梢性浮腫	0 (0.0)	3 (0.2)
感染症および寄生虫症	22 (1.8)	8 (0.7)
肺炎	3 (0.2)	2 (0.2)
術後創感染	5 (0.4)	1 (<0.1)
創傷感染	4 (0.3)	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	22 (1.8)	37 (3.0)
人工骨頭関節脱臼	4 (0.3)	8 (0.7)
大腿骨骨折	4 (0.3)	1 (<0.1)
関節脱臼	5 (0.4)	14 (1.1)
術中出血	3 (0.2)	1 (<0.1)
創部分泌	1 (<0.1)	4 (0.3)
臨床検査	13 (1.1)	19 (1.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.3)	4 (0.3)
ヘモグロビン減少	5 (0.4)	8 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	4 (0.3)	4 (0.3)
神経系障害	5 (0.4)	5 (0.4)
腎および尿路障害	0 (0.0)	4 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (0.5)	6 (0.5)
肺塞栓症	2 (0.2)	4 (0.3)
血管障害	8 (0.7)	34 (2.8)
深部静脈血栓症	5 (0.4)	30 (2.4)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、od：1 日 1 回
Source: MRR-00234/Table 14.3.1/7

2.7.6.3.2.3.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.3.2.3.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、リバーロキサバン群で 3.7%（46/1,228 例）及びエノキサパリン群 5.2%（64/1,229 例）であった。リバーロキサバン群で最も発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は麻酔合併症及び術中出血〔各 0.2%（3 例）〕であった。エノキサパリン群で最も発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は深部静脈血栓症〔0.5%（6 例）〕であり、次いで肺塞栓症〔0.3%（4 例）〕であった（MRR-00234/Table 14.3.1/10.1）。

2.7.6.3.2.3.6.2 治験薬投与下で発現した出血事象

中央判定による治験薬投与下で発現した出血事象の発現割合を表 2.7.6.3-14、治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」、並びに治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現割合の対比較を表 2.7.6.3-15 に示す。

治験薬投与下で発現したすべての出血事象の発現割合はリバーロキサバン群で 6.6%（81/1,228 例）及びエノキサパリン群で 5.5%（68/1,229 例）、治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現割合はそれぞれ 3.3%（41 例）及び 2.8%（34 例）と比較的低く、両群で同様であった。これらについては、統計学的有意差も認められていない（p＞0.05）。

治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」の発現割合は、いずれの群でも低かった〔各群で＜0.1%（1 例）〕。致死的な出血事象は、いずれの群においても報告されなかった。

手術部位の出血事象（2g/dL 以上のヘモグロビン減少を伴う、あるいは 2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血を要した臨床的に明らかな出血）も含めて治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」を評価した場合においても、発現割合は、両群で同様であった〔リバーロキサバン群：1.9%（23 例）、エノキサパリン群：1.5%（19 例）〕（MRR-00234/Table 14.3.1/11.2.1）。

表 2.7.6.3-14 治験薬投与下で発現した出血事象の発現割合－中央判定（SAF）

評価項目	リバーロキサバン（実薬又はプラセボ）の投与開始後、治験薬投与下で発現		治験薬投与下で発現	
	対象集団：リバーロキサバン（実薬又はプラセボ）が1回以上投与された安全性解析対象集団		対象集団：安全性解析対象集団	
	リバーロキサバン 10 mg od (N=1197) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=1193) n (%)	リバーロキサバン 10 mg od (N=1228) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=1229) n (%)
すべての出血事象	56 (4.7)	49 (4.1)	81 (6.6)	68 (5.5)
重大な出血事象又は重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	29 (2.4)	24 (2.0)	41 (3.3)	34 (2.8)
重大な出血事象				
全事象	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
致死的出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
危機的出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
頭蓋内	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後腹膜	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊髄内／穿刺による出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
眼内	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 g/dL 以上のヘモグロビン減少を伴う臨床的に明らかな手術部位以外の出血	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
2単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血に至った臨床的に明らかな手術部位以外の出血	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
再手術を要した出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重大ではない出血事象				
全事象	55 (4.6)	49 (4.1)	80 (6.5)	67 (5.5)
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	28 (2.3)	24 (2.0)	40 (3.3)	33 (2.7)
予期せぬ血腫（＞25 cm^2）	2 (0.2)	1 (<0.1)	2 (0.2)	1 (<0.1)
過剰な創部血腫	5 (0.4)	7 (0.6)	6 (0.5)	8 (0.7)
歯肉出血（＞5分）	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肉眼的血尿[a]	5 (0.4)	4 (0.3)	6 (0.5)	4 (0.3)
直腸出血	6 (0.5)	1 (<0.1)	6 (0.5)	1 (<0.1)
喀血	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
吐血	0 (0.0)	4 (0.3)	2 (0.2)	4 (0.3)
膣出血	3 (0.3)	1 (<0.1)	3 (0.2)	1 (<0.1)
精液潜血	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
手術部位出血	6 (0.5)	5 (0.4)	14 (1.1)	13 (1.1)
その他の重大ではない出血	28 (2.3)	27 (2.3)	43 (3.5)	36 (2.9)

od：1日1回

a：予期せぬもの、又は処置に伴う場合は24時間を超えて継続した出血

Source: MRR-00234/Table 14.3.1/11.1.1, 14.3.1/11.1.7

表 2.7.6.3-15 治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」、並びに治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現割合の対比較－中央判定（SAF）

評価項目／投与群	発現割合		Mantel-Haenszel の重みを用いたエノキサパリンとのリスク差			エノキサパリンとの重み付けのないリスク差		
	点推定値（%）	95%CI [a]（%）	点推定値（%）	95%CI [a]（%）	p 値 [b] H_0：差＝0%	点推定値（%）	95%CI [a]（%）	p 値 [c] H_0：差＝0%
重大な出血事象								
リバーロキサバン 10 mg 1 日 1 回	<0.1	[0.0,0.5]	0.00	[-0.23, 0.22]	0.980	0.00	[-0.38, 0.38]	1.000
エノキサパリン 40 mg 1 日 1 回	<0.1	[0.0,0.5]						
重大な出血事象又は重大ではないが臨床的に問題となる出血事象								
リバーロキサバン 10 mg 1 日 1 回	3.3	[2.4,4.5]	0.59	[-0.77, 1.95]	0.394	0.57	[-0.80, 1.97]	0.415
エノキサパリン 40 mg 1 日 1 回	2.8	[1.9,3.8]						

CI：信頼区間、H_0：帰無仮説
a：発現割合及びエノキサパリンとの重み付けのないリスク差の信頼区間は直接法により算出した。重み付けリスク差の信頼区間は、階層（地域）ごとのサンプルサイズに基づく重みを用いて漸近法により算出した。
b：p 値（両側）は Mantel-Haenszel の重み付け推定量に基づいて算出した。
c：p 値は Fisher の直接法（両側）により算出した。
Source: MRR-00234/Table 14.3.1/12.1, 14.3.1/12.2

2.7.6.3.2.3.7 臨床検査

治験薬投与下で発現した臨床検査値異常の発現割合を表 2.7.6.3-16 に示す。

肝機能検査値異常及び血小板減少症の発現割合は群間で類似していた。本試験での 35 日間投与では術後に肝機能検査値の重大な異常が認められた被験者数は非常に少なかったため、いずれの治験薬の肝機能への潜在的影響について結論を導き出すことはできなかった。

表 2.7.6.3-16 治験薬投与下で発現した臨床検査値異常の発現割合（SAF）

パラメータ	リバーロキサバン 10 mg od (N=1228) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=1229) n (%)	リバーロキサバン 10 mg od (N=1228) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=1229) n (%)
	ベースライン：Day 0		ベースライン：Day 1	
SGPT/ALT＞3×ULN、総ビリルビン＞2×ULN	2/1180 (0.2)	3/1181 (0.3)	2/1169 (0.2)	3/1167 (0.3)
SGPT/ALT＞3×ULN／総ビリルビン＞2×ULN、及び抱合型ビリルビン≧総ビリルビンの 0.5	1/1173 (<0.1)	3/1177 (0.3)	1/1169 (<0.1)	3/1166 (0.3)
SGOT/AST＞3×ULN、総ビリルビン＞2×ULN	2/1180 (0.2)	3/1181 (0.3)	1/1168 (<0.1)	3/1167 (0.3)
SGOT/AST＞3×ULN／総ビリルビン＞2×ULN、及び抱合型ビリルビン≧総ビリルビンの 0.5	2/1173 (0.2)	3/1177 (0.3)	1/1168 (<0.1)	3/1166 (0.3)
SGPT/ALT				
＞1 x ULN	257/1119 (23.0)	401/1116 (35.9)	241/1086 (22.2)	384/1077 (35.7)
＞3 x ULN	21/1184 (1.8)	56/1184 (4.7)	19/1167 (1.6)	55/1164 (4.7)
＞5 x ULN	7/1184 (0.6)	22/1185 (1.9)	5/1167 (0.4)	21/1166 (1.8)
＞8 x ULN	3/1184 (0.3)	5/1185 (0.4)	2/1168 (0.2)	5/1167 (0.4)
＞10 x ULN	2/1184 (0.2)	4/1185 (0.3)	2/1169 (0.2)	4/1167 (0.3)
＞20 x ULN	1/1184 (<0.1)	1/1185 (<0.1)	1/1169 (<0.1)	1/1167 (<0.1)
総ビリルビン				
＞1.5 x ULN	32/1181 (2.7)	50/1184 (4.2)	11/1146 (1.0)	21/1138 (1.8)
＞2 x ULN	8/1183 (0.7)	20/1186 (1.7)	5/1166 (0.4)	8/1157 (0.7)
＞3 x ULN	3/1183 (0.3)	5/1186 (0.4)	1/1167 (<0.1)	3/1167 (0.3)
＞5 x ULN	1/1183 (<0.1)	2/1186 (0.2)	0/1168 (0.0)	2/1169 (0.2)
＞8 x ULN	0/1183 (0.0)	0/1186 (0.0)	0/1169 (0.0)	0/1169 (0.0)
リパーゼ				
＞3 x ULN	24/1181 (2.0)	24/1190 (2.0)	9/1150 (0.8)	8/1153 (0.7)
＞5 x ULN	13/1184 (1.1)	15/1190 (1.3)	5/1160 (0.4)	4/1158 (0.3)
＞8 x ULN	5/1185 (0.4)	8/1190 (0.7)	1/1165 (<0.1)	3/1164 (0.3)
血小板				
＜30 G/L	1/1194 (<0.1)	1/1187 (<0.1)	1/1178 (<0.1)	0/1166 (0.0)
＜50 G/L	2/1194 (0.2)	3/1187 (0.3)	1/1177 (<0.1)	1/1164 (<0.1)
＜80 G/L	14/1192 (1.2)	10/1185 (0.8)	2/1165 (0.2)	3/1157 (0.3)
血小板減少症（＜100 G/L 又は＜ベースライン値/2)	46/1192 (3.9)	59/1184 (5.0)	10/1140 (0.9)	14/1119 (1.3)

SGPT/ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、SGOT/AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、od：1 日 1 回、ULN：基準値上限

Source: MRR-00234/Table 14.3.5/4.1.1, 14.3.5/4.1.2, 14.3.5/4.3.1.1, 14.3.5/4.3.2.1

2.7.6.3.2.3.8 バイタルサイン

いずれの検査項目（拡張期血圧、収縮期血圧及び心拍数）においても、群間で差はみられなかった（MRR-00234/Table 14.3.5/6）。

2.7.6.3.3 結論

本試験では、待機的股関節全置換術施行患者における長期（5 週間）の VTE 発症抑制効果について、リバーロキサバン 10mg 1 日 1 回経口投与（第 1 日～第 35±4 日まで）のエノキサパリン 40mg 1 日 1 回皮下投与（第 0 日～第 12±2 日まで）に対する優越性が統計学的に検証され、リ

バーロキサバンの臨床的有効性が示された。リバーロキサバンは有効性に関する主要評価項目及び副次評価項目に関して、本試験であらかじめ規定した目標を達成した。有効性主要評価項目について、エノキサパリン群に対するリバーロキサバン群での相対リスク減少率（重み付けのない相対リスク）は 78.9%であった（MRR-00234/Table 16.1.13/3.2.2）。リバーロキサバンは臨床的に有効であると共に、良好な安全性プロファイルを示し、治験薬投与下及びフォローアップ期間中における有害事象の発現割合はエノキサパリンと同様の結果であった。「重大な出血事象」、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」及びすべての出血事象の発現割合は、群間で類似していた。

本試験で得られた有効性及び安全性の成績は、待機的股関節全置換術施行患者における長期の VTE 発症抑制に対するリバーロキサバンの有用性を支持するものであった。

2.7.6.4 【国外試験】待機的膝関節全置換術施行患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験：試験 11356（報告書番号 MRR-00218）

参照項目：5.3.5.4.3 MRR-00218

2.7.6.4.1 試験計画の概要

試験の標題：

待機的膝関節全置換術施行患者を対象とした静脈血栓塞栓症の発症抑制におけるリバーロキサバンの無作為化二重盲検比較試験（RECORD 3 試験）

実施医療機関：147 施設（ドイツ、フランス、ポーランド、イタリア、スペイン、カナダ、ベルギー、オランダ、メキシコ、スウェーデン、デンマーク、ノルウェー、南アフリカ、チェコ共和国、イスラエル、オーストリア、コロンビア、中国、ペルー）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2006 年 2 月 21 日

最後の被験者の完了日： 2007 年 1 月 18 日

開発のフェーズ：第Ⅲ相

目的：

待機的膝関節全置換術を受ける 18 歳以上の男女を対象に、静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制におけるリバーロキサバン 10mg 1 日 1 回投与とエノキサパリン 40mg 1 日 1 回皮下投与の有効性及び安全性を比較検討する。

試験方法：

本試験は、多施設共同、前向き、無作為化、ダブルダミー法による二重盲検、実薬対照、並行群間比較、第Ⅲ相試験であった。

本試験は、スクリーニング及び無作為割付け日（第 0 日）、手術日（第 1 日）、治験薬投与期〔第 0 日～第 12 日（±2 日）〕、両側上行性静脈造影実施日〔第 13 日（±2 日）〕及びフォローアップ期〔治験薬最終投与後 30 日（＋5 日）〕で構成した。

スクリーニング来院で本試験への適格性が確認された被験者を、リバーロキサバン群又はエノキサパリン群に無作為割付けした。

リバーロキサバン 10mg 錠又はそのプラセボの経口投与は、手術日の創縫合 6～8 時間後に開始し、その後 1 日 1 回、第 12 日まで継続した。エノキサパリン 40mg 又はそのプラセボの皮下投与は、手術予定の 12 時間前（第 0 日）に開始し、手術日の創縫合 6～8 時間後に 2 回目の投与を行い、以後 1 日 1 回、第 12 日まで継続した。

静脈造影の実施は第 13 日としたが、それ以前に深部静脈血栓症（DVT）の症候が認められた場合は超音波検査の実施を許容し、超音波検査で DVT が確認された場合は両側上行性静脈造影での再確認を必須とした。静脈造影実施後は、治験薬の投与は行わなかった。

試験期間中に肺塞栓症（PE）の症候が認められた場合は、胸部 X 線撮影を伴う肺シンチグラフィー、スパイラル CT 又は肺血管造影を実施することとした。

被験薬：

リバーロキサバン

用法・用量

リバーロキサバン（10mg 又はプラセボ）1 日 1 回、経口投与

投与期間

12 日間（第 1 日～第 12 日）

対照薬：

エノキサパリンナトリウム

用法・用量

エノキサパリンナトリウム（40mg 又はプラセボ）1 日 1 回、皮下投与

投与期間

13 日間（第 0 日～第 12 日）

選択・除外基準：

選択基準

1. 18 歳以上の男女
2. 待機的膝関節全置換術が予定されているもの
3. 試験開始前に文書及び口頭による詳細な説明を受け、文書による同意が得られたもの

除外基準

1. 低分子量ヘパリンによる治療の禁忌となる活動性出血又は高い出血リスクが認められるもの
2. エノキサパリンの添付文書に記載されている禁忌、エノキサパリンによる治療が不可能な、又は用量調節が必要な病態があるもの（例：重度腎障害；各国のエノキサパリンの添付文書を参照のこと）
3. 臨床的に重要な肝疾患（例：急性肝炎、慢性活動性肝炎、肝硬変）を合併しているもの
4. 両側静脈造影が不可能な状態にあるもの（例：片側下肢切断；造影剤に対するアレルギー）
5. 妊娠中及び授乳中のもの、又は妊娠可能な女性で、適切な避妊を行わないもの（適切な避妊法として経口避妊薬が推奨される。経口避妊薬の服用が困難な場合、ダブルバリアー法による避妊を行う）。ドイツでは、子宮内避妊具を使用しない、あるいは禁欲を行わないもの
6. 薬物又はアルコール依存症と診断されたもの
7. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害薬の併用を要するもの
8. 試験開始前 30 日以内に他の治験薬による治療を受けたもの
9. 治験薬投与期間中に間欠的空気圧迫装置の使用が予定されているもの
10. 別の試験又は研究に参加しているもの
11. 併用が禁止されている薬剤を使用しているか、使用が予定されているもの
12. スクリーニング時に経口抗凝固療法を受けており、治験責任（分担）医師により抗凝固薬の投与中止が不可能と判断されたもの（例：phenprocoumon、ワルファリンナトリウム、ヘパリン、治験薬以外の第Ｘa 因子阻害薬）

有効性の評価項目：

有効性の主要評価項目は、以下の項目の複合エンドポイントとした。

- 全 DVT（近位、遠位を問わない）
- 非致死的 PE
- 全死亡

有効性の副次評価項目は以下のとおりとした。

- 「重大な VTE」（近位 DVT、非致死的 PE、又は VTE 関連死亡の複合エンドポイント）：主要な副次評価項目
- DVT（全 DVT、近位 DVT、遠位 DVT）
- 症候性 VTE（DVT、PE）
- フォローアップ期間中（すなわち、有効性の主要評価期間終了後）の症候性 VTE
- 「重大な VTE」、又は治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」の複合エンドポイント〔総合

有用性評価指標（Net Clinical Benefit）〕

- 主要評価項目のうち、全死亡を VTE 関連死亡に置き換えた複合エンドポイント（全 DVT、非致死的 PE、又は VTE 関連死亡の複合エンドポイント）
- 「重大な VTE」のうち、VTE 関連死亡を全死亡に置き換えた複合エンドポイント（近位 DVT、非致死的 PE、又は全死亡の複合エンドポイント）

追加評価項目として、入院期間、全試験期間中の再入院及び退院後のリハビリセンター入所の事象に基づいた“healthcare utilization”の解析を行った。

安全性の評価項目：

安全性の主要評価項目は、治験薬投与下（二重盲検下での治験薬投与開始から治験薬の最終投与 2 日後まで）で発現した「重大な出血事象」とした。

「重大な出血事象」：

- 致死的出血
- 重要な臓器における出血；後腹膜出血、頭蓋内出血、眼内出血、髄腔内出血など
- 再手術を要する出血
- 2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う臨床的に明らかな手術部位以外の出血
- 2 単位以上の輸血（濃厚赤血球又は全血）を要する臨床的に明らかな手術部位以外の出血

その他の安全性評価項目は以下のとおりとした。

- 「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」：例えば以下の事象
  多源性出血、予期せぬ血腫（＞25cm^2）、過剰な創部血腫、予期せぬ鼻出血（＞5 分）、肉眼的血尿（予期せぬもの、又は処置に伴う場合は 24 時間超継続したもの）、予期せぬ直腸出血（トイレットペーパー上の点状よりも多い）、歯肉出血（＞5 分）、喀血、吐血、静脈穿刺後の出血（＞5 分）、手術部位出血、外傷による関節内出血、膣出血、再入院又は再入院の延長
- 治験薬投与下で発現したすべての出血事象
- 治験薬投与下で発現した「重大ではない出血事象」
- 術後出血事象（すべての出血事象、「重大ではない出血事象」、「重大な出血事象」）
  注：「術後」は手術終了の 6 時間後（又は術後の治験薬初回投与のいずれか早い方）から治験薬の最終投与 2 日後まで
- 2g/dL 以上のヘモグロビン減少を伴うか 2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血を要する手術部位の出血事象
- 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）
- 重篤な TEAE
- 死亡
- 治験薬投与中止から 3 日後以降に発現した有害事象
- 心血管事象判定委員会で判定された心血管事象（投与期間中/投与期間外）
- 入院及び入院期間の延長
- 輸血の必要性
- 有害事象による中止
- 術中失血量
- 術後排液量
- 臨床検査値
- バイタルサイン

被験者数：

目標被験者数

2,300 例

設定根拠

エノキサパリン群における有効性主要評価項目の発現割合を 27%として、検出力 90%、両側検定における第 1 種の過誤の確率 5%で 25%の相対リスク減少率（絶対リスク減少率 6.75%、リバーロキサバン群における事象発現割合 20.25%）を検出するためには、各群あたり 860 例の解析対象例があれば十分であると考えられた。主に評価不能な静脈造影などによる解析除外率を約 25%と想定すると、合計 2,300 例の被験者数が必要であった。

この計画では、リバーロキサバン群の絶対リスク減少率を 3%（相対リスク減少率 11%に相当）と仮定した場合に、優越性検定の前に行う非劣性検定〔非劣性マージン 4%（絶対値）〕の検出力は 91%である。絶対リスク減少率を 2%と仮定した場合（相対リスク減少率 7%に相当）、80%の検出力が維持されると考えられた。

解析方法：

解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬が 1 回以上投与された被験者
- modified intention-to-treat に適合した集団（mITT）：以下の（1）～（3）を満たす被験者
  - (1) SAF である
  - (2) 適切な手術を受けている
  - (3) 血栓塞栓症について十分な評価が行われている
    「血栓塞栓症についての十分な評価」は、以下のうち少なくともひとつを満たすこととした。
    1) 術後 8 日（第 9 日）～16 日（第 17 日）*の間に両側上行性静脈造影が適切に実施されている。なお、この期間より前の静脈造影であっても、確定所見がある場合は可とした。また、遠位に確定所見がある場合の近位の不確定所見及び近位に確定所見がある場合の遠位の不確定所見も可とし、この期間内又は前の片側静脈造影でも確定所見がある場合も可とした。
    2) 術後 16 日*までに症候性 DVT が確定診断されている
    3) 術後 16 日*までに症候性 PE が確定診断されている
    4) 術後 16 日*までの死亡
- 「重大な VTE」に関する mITT：以下の（1）～（3）を満たす被験者
  - (1) SAF である
  - (2) 適切な手術を受けている
  - (3) 血栓塞栓症について十分な評価が行われている
    「血栓塞栓症についての十分な評価」は、以下のうち少なくともひとつを満たすこととした
    1) 術後 8 日（第 9 日）～16 日（第 17 日）*の間に近位の両側上行性静脈造影が適切に実施されている。なお、この期間より前の静脈造影であっても、近位に所見がある場合は可とした。また、この期間内又は前の片側静脈造影であっても、近位に所見がある場合は可とした。
    2) 術後 16 日*までに近位の症候性 DVT が確定診断されている
    3) 術後 16 日*までに症候性 PE が確定診断されている
    4) 術後 16 日*までの死亡
- 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：以下の（1）～（3）を満たす被験者
  - (1) mITT である（ただし、規定された期間より前に実施された静脈造影で無症候性の VTE 所見があり mITT に含めた被験者を除く）

(2) 血栓塞栓症について適切に評価されている（すなわち、陽性所見が認められた場合は治験薬投与中止後 36 時間以内に、陽性所見がない場合には治験薬投与中止後 72 時間以内に評価が行われている）

(3) 治験実施計画書からの重大な逸脱がない
「治験実施計画書からの重大な逸脱」は、以下のとおりとした。

1) 血栓塞栓症の評価前に併用を禁止された抗凝固薬（ワルファリン、ヘパリン又はビタミン K 拮抗薬など）を投与された（一度きりの使用は除く）

2) 投与遵守率が 80%未満又は 120%超

3) 治験薬の初回投与が術後 24 時間を超えている

- 「重大な VTE」に関する PPS：以下の（1）～（3）を満たす被験者

(1) 「重大な VTE」に関する mITT である（ただし、規定された期間より前に実施された静脈造影で近位の無症候性の VTE 所見があり mITT に含めた被験者を除く）

(2) 血栓塞栓症について適切に評価されている（すなわち、陽性所見が認められた場合は治験薬投与中止後 36 時間以内に、所見が認められなかった場合は治験薬投与中止後 72 時間以内に評価が行われている）

(3) 治験実施計画書からの重大な逸脱がない

*：治験実施計画書で規定した静脈造影実施日は第 13 日（±2 日）（術後 10～14 日）であったが、盲検下レビューにて許容範囲を第 13 日（±4 日）（術後 8～16 日）に変更した。

<u>有効性の解析</u>

有効性の主要評価項目（及び VTE に関するすべての副次評価項目）は、独立中央判定委員会及び VTE 判定委員会による中央判定に基づいて解析を行った。

有効性主要評価項目の解析は、最初に PPS を主たる解析対象集団としてエノキサパリンに対するリバーロキサバンの非劣性検定を行い、非劣性が検証された場合に mITT を主たる解析対象集団としてエノキサパリンに対するリバーロキサバンの優越性検定を実施することとした。

有効性主要評価項目の発現割合の群間差を Mantel-Haenszel 法による重みを用いた方法により推定し、対応する漸近的な両側 95%信頼区間（CI）を算出した。非劣性検定では、発現割合の群間差の 95%CI の上限があらかじめ規定された非劣性マージンである 4%（絶対値）を下回った場合、非劣性が検証されたこととした。優越性検定では、発現割合の群間差の 95%CI の上限が 0 を下回った場合に、エノキサパリンに対するリバーロキサバンの優越性が検証されたこととした。

有効性の副次評価項目は、有効性主要評価項目と同様の方法で発現割合の群間差を推定し、対応する CI を算出することにより評価した。主な副次評価項目である「重大な VTE」については、優越性検定に先立ち非劣性マージンを 1.5%とする非劣性検定を実施した。

<u>安全性の解析</u>

安全性の解析は、SAF を対象に行った。

出血事象の解析は、出血事象判定委員会による中央判定に基づいて行い、発現割合の群間差を推定し、対応する両側 95%CI を算出した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.9.1 を用いてコーディングした。

治験薬の初回投与から最終投与 2 日後までに発現した事象を TEAE とし、3 日後以降に発現した有害事象は、別に集計した。

2.7.6.4.2 成績

2.7.6.4.2.1 試験対象集団

2.7.6.4.2.1.1 被験者の内訳

2,556 例がスクリーニング検査を受け、25 例が不適格となり（MRR-00218/Table 14.1/2）、2,531 例がリバーロキサバン群又はエノキサパリン群のいずれかに無作為割付けされた（それぞれ 1,254 例及び 1,277 例）。1 例がスクリーニング不適格であったにもかかわらず誤って無作為割付けが行われた。この被験者には治験薬が投与されなかった。

治験薬投与期間及びフォローアップ期間別の早期中止理由を表 2.7.6.4-1 に示す。

無作為割付けされた被験者のうち、治験薬投与期間終了までに 282 例〔リバーロキサバン群：127 例（10.1%）、エノキサパリン群：155 例（12.1%）〕が投与を中止した。最も多かった中止理由は同意撤回〔68 例（5.4%）、60 例（4.7%）〕であり、次いで有害事象〔36 例（2.9%）、42 例（3.3%）〕であった。リバーロキサバン群の 5 例（0.4%）及びエノキサパリン群の 17 例（1.3%）が、評価項目とした DVT 又は PE 発現のため投与を中止した。2,249 例〔1,127 例（89.9%）、1,122 例（87.9%）〕が予定された治験薬投与期間を完了した。

治験薬投与期間を完了したか否かにかかわらず、無作為割付けされた被験者はフォローアップ期間に移行することを治験実施計画書で規定していた。フォローアップ期間に移行した 2,307 例（1,150 例、1,157 例）のうち、63 例〔29 例（2.5%）、34 例（2.9%）〕が試験を中止した。フォローアップ期間中で最も多かった中止理由は追跡不能〔17 例（1.5%）、15 例（1.3%）〕であった。

表 2.7.6.4-1 治験薬投与期間及びフォローアップ期間別の早期中止理由（無作為割付けされた被験者）

中止・完了の別／中止理由	リバーロキサバン 10 mg od n（%）	エノキサパリン 40 mg od n（%）	合計 n（%）
治験薬投与期間終了まで			
無作為割付けされた被験者	1254	1277	2531
試験完了例	1127（89.9）	1122（87.9）	2249（88.9）
早期中止例	127（10.1）	155（12.1）	282（11.1）
有害事象	36（ 2.9）	42（ 3.3）	78（ 3.1）
評価項目とした DVT 又は PE 発現	5（ 0.4）	17（ 1.3）	22（ 0.9）
同意撤回	68（ 5.4）	60（ 4.7）	128（ 5.1）
死亡	0（ 0.0）	1（<0.1）	1（<0.1）
病勢進行、再発、再燃	0（ 0.0）	1（<0.1）	1（<0.1）
治験責任医師による判断[a]	3（ 0.2）	5（ 0.4）	8（ 0.3）
追跡不能	0（ 0.0）	2（ 0.2）	2（<0.1）
治験薬投与不遵守	3（ 0.2）	6（ 0.5）	9（ 0.4）
治験実施計画書からの逸脱	12（ 1.0）	21（ 1.6）	33（ 1.3）
フォローアップ期間			
フォローアップ期間に移行した被験者	1150	1157	2307
早期中止例	29（ 2.5）	34（ 2.9）	63（ 2.7）
有害事象	1（<0.1）	6（ 0.5）	7（ 0.3）
同意撤回	10（ 0.9）	9（ 0.8）	19（ 0.8）
死亡	0（ 0.0）	4（ 0.3）	4（ 0.2）
追跡不能	17（ 1.5）	15（ 1.3）	32（ 1.4）
治験実施計画書からの逸脱	1（<0.1）	0（ 0.0）	1（<0.1）

od：1 日 1 回
a：治験実施計画書の規定によるものではない。
注：早期中止例には、無作為割付けされたが治験薬投与を 1 回も受けなかった被験者も含まれる。
Source: MRR-00218/Table 14.1/3, 14.1/4

2.7.6.4.2.1.2 解析対象集団

解析対象集団及び解析からの主な除外理由を表 2.7.6.4-2 に示す。

無作為割付けされた 2,531 例のうち、治験薬の投与を 1 回も受けなかった 72 例を除外した 2,459 例（リバーロキサバン群：1,220 例、エノキサパリン群：1,239 例）を SAF とした。全体で 1,702 例（824 例及び 878 例）を mITT、1,631 例（793 例及び 838 例）を PPS とした。mITT 及び PPS からの除外理由で最も多かったものは、いずれも「血栓塞栓症の評価不十分」〔376 例（30.0%）、339 例（26.5%）〕であった。

「血栓塞栓症の評価不十分」の理由で除外された 715 例のうち、静脈造影が実施されなかった（又は術後 16 日以内に症候性事象の発現が確認されなかった）被験者は 322 例（45.0%）〔156 例（41.5%）、166 例（49.0%）〕であり、静脈造影が実施されなかった主な理由は、試験の早期中止〔126 例（17.6%）〕、静脈穿刺失敗〔81 例（11.3%）〕であった。また、静脈造影が実施されたにもかかわらず血栓塞栓症の評価不十分により無効となった理由は、評価不能〔227 例（31.7%）〕、片側のみの造影〔151 例（21.1%）〕、規定された期間（術後 8～16 日）外での実施〔術後 8 日よりも前：2 例（0.3%）、術後 16 日よりも後：13 例（1.8%）〕であった（MRR-00218/Table 14.1/5.2）。

無作為割付けされた 2,531 例のうち、1,833 例（72.4%）を「重大な VTE」に関する mITT、1,765 例（69.7%）を「重大な VTE」に関する PPS とした。「重大な VTE」に関する PPS 及び

「重大な VTE」に関する mITT の被験者数が PPS 及び mITT より多かった理由は、「重大な VTE」に関する解析除外基準が比較的緩やかであったためであった〔例えば、症候性事象（死亡を含む）が確認されておらず、術後 8～16 日以内に実施された両側静脈造影における遠位 DVT 所見が評価不能であっても近位 DVT 所見が適切に得られている被験者は、主要評価項目の mITT 解析から除外したが、「重大な VTE」に関する mITT には含めた〕。

表 2.7.6.4-2 解析対象集団及び解析からの主な除外理由（無作為割付けされた被験者）

解析対象内訳及び主な除外理由	リバーロキサバン 10 mg od (N=1254) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=1277) n (%)	合計 (N=2531) n (%)
無作為割付けされた被験者	1254	1277	2531
SAF	1220 (97.3)	1239 (97.0)	2459 (97.2)
mITT	824 (65.7)	878 (68.8)	1702 (67.2)
「重大な VTE」に関する mITT	908 (72.4)	925 (72.4)	1833 (72.4)
PPS	793 (63.2)	838 (65.6)	1631 (64.4)
「重大な VTE」に関する PPS	874 (69.7)	891 (69.8)	1765 (69.7)
SAF からの除外例	34 (2.7)	38 (3.0)	72 (2.8)
治験薬の投与なし	34 (2.7)	38 (3.0)	72 (2.8)
mITT からの除外例	430 (34.3)	399 (31.2)	829 (32.8)
血栓塞栓症の評価不十分	376 (30.0)	339 (26.5)	715 (28.2)
治験薬の投与なし	34 (2.7)	38 (3.0)	72 (2.8)
手術の計画なし	20 (1.6)	22 (1.7)	42 (1.7)
「重大な VTE」に関する mITT からの除外例	346 (27.6)	352 (27.6)	698 (27.6)
血栓塞栓症の評価不十分	292 (23.3)	292 (22.9)	584 (23.1)
治験薬の投与なし	34 (2.7)	38 (3.0)	72 (2.8)
手術の計画なし	20 (1.6)	22 (1.7)	42 (1.7)
PPS からの除外例	461 (36.8)	439 (34.4)	900 (35.6)
血栓塞栓症の評価不十分	376 (30.0)	339 (26.5)	715 (28.2)
治験薬の投与なし	34 (2.7)	38 (3.0)	72 (2.8)
手術の計画なし	20 (1.6)	22 (1.7)	42 (1.7)
手術終了から術後初回投与までにおける逸脱	10 (0.8)	17 (1.3)	27 (1.1)
治験薬の最終投与から VTE 評価までにおける逸脱	9 (0.7)	15 (1.2)	24 (0.9)
コンプライアンス不十分	5 (0.4)	7 (0.5)	12 (0.5)
過量投与	5 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.2)
禁止されている抗凝固薬の投与	2 (0.2)	1 (<0.1)	3 (0.1)
「重大な VTE」に関する PPS からの除外例	380 (30.3)	386 (30.2)	766 (30.3)
血栓塞栓症の評価不十分	292 (23.3)	292 (22.9)	584 (23.1)
治験薬の投与なし	34 (2.7)	38 (3.0)	72 (2.8)
手術の計画なし	20 (1.6)	22 (1.7)	42 (1.7)
手術終了から術後初回投与までにおける逸脱	12 (1.0)	18 (1.4)	30 (1.2)
治験薬の最終投与から VTE 評価までにおける逸脱	7 (0.6)	10 (0.8)	17 (0.7)
コンプライアンス不十分	8 (0.6)	5 (0.4)	13 (0.5)
過量投与	5 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.2)
禁止されている抗凝固薬の投与	2 (0.2)	1 (<0.1)	3 (0.1)

VTE：静脈血栓塞栓症、od：1 日 1 回、mITT：modified intention-to-treat に適合した解析対象集団、PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団、SAF：安全性解析対象集団

Source: MRR-00218/Table 14.1/5.1

2.7.6.4.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

SAF 及び mITT における人口統計学的特性を、それぞれ表 2.7.6.4-3 及び表 2.7.6.4-4 に示す。

SAF において、全体の 68.2%が女性であり、全体の大多数が白人であった（81.2%）。全体の 152 例（6.2%）で人種が不明であったが、その理由は 1 例を除き、フランスで組入れられたすべての被験者については法律上の理由から人種が報告されないためであった。全体の平均年齢は 67.6 歳、平均体重は 80.6kg、体格指数（BMI）の平均値は 29.7kg/m^2 であった。女性の割合がエノキサパリン群（66.3%）と比較してリバーロキサバン群（70.2%）でわずかに高かったが、その他の人口統計学的特性に群間で大きな差はなかった。また、mITT 及び PPS（MRR-00218/Table 14.1/6.1）も同様であった。

表 2.7.6.4-3 人口統計学的特性（SAF）

人口統計学的変数	リバーロキサバン 10 mg od (N=1220) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=1239) n (%)	合計 (N=2459) n (%)
性別、n (%)			
男性	363 (29.8)	418 (33.7)	781 (31.8)
女性	857 (70.2)	821 (66.3)	1678 (68.2)
人種、n (%)			
不明	75 (6.1)	77 (6.2)	152 (6.2)
白人	1000 (82.0)	997 (80.5)	1997 (81.2)
黒人	15 (1.2)	13 (1.0)	28 (1.1)
アジア系	76 (6.2)	82 (6.6)	158 (6.4)
ヒスパニック系	46 (3.8)	54 (4.4)	100 (4.1)
分類不能	8 (0.7)	16 (1.3)	24 (1.0)
年齢（歳）			
平均値±SD	67.6 ± 9.2	67.6 ± 8.8	67.6 ± 9.0
範囲	28.0 ～ 91.0	30.0 ～ 90.0	28.0 ～ 91.0
年齢（分類）、n (%)			
18～40 歳	6 (0.5)	2 (0.2)	8 (0.3)
41～64 歳	403 (33.0)	427 (34.5)	830 (33.8)
65～75 歳	549 (45.0)	562 (45.4)	1111 (45.2)
76 歳以上	262 (21.5)	248 (20.0)	510 (20.7)
体重 (kg)			
N	1217	1238	2455
不明	3	1	4
平均値±SD	80.1 ± 14.9	81.2 ± 15.4	80.6 ± 15.2
範囲	45.0 ～ 150.0	41.0 ～ 157.0	41.0 ～ 157.0
体重（分類）、n (%)			
不明	3 (0.2)	1 (<0.1)	4 (0.2)
50 kg 以下	19 (1.6)	12 (1.0)	31 (1.3)
＞50～70 kg	339 (27.8)	303 (24.5)	642 (26.1)
＞70～90 kg	583 (47.8)	617 (49.8)	1200 (48.8)
＞90～110 kg	241 (19.8)	253 (20.4)	494 (20.1)
＞110 kg	35 (2.9)	53 (4.3)	88 (3.6)
BMI (kg/m^2)			
N	1216	1237	2453
不明	4	2	6
平均値±SD	29.5 ± 4.9	29.8 ± 5.0	29.7 ± 4.9
範囲	16.3 ～ 51.1	16.0 ～ 54.3	16.0 ～ 54.3
BMI（分類）、n (%)			
不明	4 (0.3)	2 (0.2)	6 (0.2)
18.5 kg/m^2未満	7 (0.6)	3 (0.2)	10 (0.4)
18.5～＜25 kg/m^2	195 (16.0)	175 (14.1)	370 (15.0)
25～＜30 kg/m^2	502 (41.1)	533 (43.0)	1035 (42.1)
30～＜40 kg/m^2	482 (39.5)	476 (38.4)	958 (39.0)
40 kg/m^2以上	30 (2.5)	50 (4.0)	80 (3.3)

BMI：体格指数、od：1 日 1 回、SD：標準偏差

Source: MRR-00218/Table 14.1/6.3

表 2.7.6.4-4 人口統計学的特性（mITT）

人口統計学的変数	リバーロキサバン 10 mg od (N=824) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=878) n (%)	合計 (N=1702) n (%)
性別、n (%)			
男性	259 (31.4)	314 (35.8)	573 (33.7)
女性	565 (68.6)	564 (64.2)	1129 (66.3)
人種、n (%)			
不明	41 (5.0)	50 (5.7)	91 (5.3)
白人	675 (81.9)	668 (78.4)	1363 (80.1)
黒人	8 (1.0)	8 (0.9)	16 (0.9)
アジア系	64 (7.8)	68 (7.7)	132 (7.8)
ヒスパニック系	33 (4.0)	48 (5.5)	81 (4.8)
分類不能	3 (0.4)	16 (1.8)	19 (1.1)
年齢（歳）			
平均値±SD	67.4 ± 9.0	67.2 ± 8.6	67.3 ± 8.8
範囲	28.0 ～ 87.0	30.0 ～ 87.0	28.0 ～ 87.0
年齢（分類）、n (%)			
18～40 歳	4 (0.5)	1 (0.1)	5 (0.3)
41～64 歳	282 (34.2)	318 (36.2)	600 (35.3)
65～75 歳	365 (44.3)	402 (45.8)	767 (45.1)
76 歳以上	173 (21.0)	157 (17.9)	330 (19.4)
体重（kg）			
N	823	877	1700
不明	1	1	2
平均値±SD	80.0 ± 14.8	81.0 ± 15.0	80.5 ± 14.9
範囲	46.0 ～ 150.0	47.5 ～ 149.7	46.0 ～ 150.0
体重（分類）、n (%)			
不明	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
50 kg 以下	11 (1.3)	6 (0.7)	17 (1.0)
＞50～70 kg	237 (28.8)	220 (25.1)	457 (26.9)
＞70～90 kg	388 (47.1)	437 (49.8)	825 (48.5)
＞90～110 kg	163 (19.8)	180 (20.5)	343 (20.2)
＞110 kg	24 (2.9)	34 (3.9)	58 (3.4)
BMI (kg/m^2)			
N	823	877	1700
不明	1	1	2
平均値±SD	29.3 ± 4.8	29.7 ± 4.8	29.5 ± 4.8
範囲	16.9 ～ 48.4	17.7 ～ 53.3	16.9 ～ 53.3
BMI（分類）、n (%)			
不明	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
18.5 kg/m^2未満	4 (0.5)	1 (0.1)	5 (0.3)
18.5～＜25 kg/m^2	133 (16.1)	121 (13.8)	254 (14.9)
25～＜30 kg/m^2	359 (43.6)	400 (45.6)	759 (44.6)
30～＜40 kg/m^2	307 (37.3)	325 (37.0)	632 (37.1)
40 kg/m^2以上	20 (2.4)	30 (3.4)	50 (2.9)

BMI：体格指数、od：1 日 1 回、SD：標準偏差

Source: MRR-00218/Table 14.1/6.2

2.7.6.4.2.2 有効性の結果

2.7.6.4.2.2.1 治験薬の投与状況

PPS における治験薬の投与期間〔平均値±標準偏差（SD）〕は、リバーロキサバンで 12.2±1.6 日及びエノキサパリンで 13.1±1.7 日、投与遵守率はそれぞれ 100.0±3.7%及び 99.1±3.4%であった（MRR-00218/Table 14.2/1.1.1、Table 14.2/1.4.1）。

2.7.6.4.2.2.2 主要評価項目

PPS 及び mITT における中央判定による有効性主要評価項目及びその構成要素の発現割合を表 2.7.6.4-5 に、有効性主要評価項目の発現割合の対比較を表 2.7.6.4-6 に示す。

待機的膝関節全置換術施行患者における VTE 発症抑制に対して、リバーロキサバン 10mg 1 日 1 回投与は臨床的に有効であり、その有効性についてエノキサパリン 40mg 1 日 1 回皮下投与に対する優越性が統計学的に検証された。

PPS において、有効性主要評価項目（全 DVT、非致死的 PE、又は全死亡の複合エンドポイント）に該当する事象は、リバーロキサバン群で 793 例中 74 例（9.3%）及びエノキサパリン群で 838 例中 152 例（18.1%）に認められた。本解析において、リバーロキサバンのエノキサパリンに対する非劣性が検証され（差の 95%信頼区間：－11.97%～－5.44%、非劣性マージン：4%）、リバーロキサバンが VTE の発症抑制においてエノキサパリンと少なくとも同様な有効性をもつことが示された。

mITT において、有効性主要評価項目に該当する事象は、リバーロキサバン群で 824 例中 79 例（9.6%）及びエノキサパリン群で 878 例中 166 例（18.9%）に認められた。発現割合の群間差の 95%CI は－12.40%～－5.89%であり、その上限が 0 を下回ったことから、VTE の発症抑制におけるリバーロキサバンのエノキサパリンに対する優越性が検証された。

mITT において、エノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群で有効性主要評価項目の構成要素の発現割合は低く、近位 DVT がリバーロキサバン群で 9 例（1.1%）及びエノキサパリン群で 20 例（2.3%）、遠位 DVT が 74 例（9.0%）及び 156 例（17.8%）、非致死的 PE が 0 例及び 4 例（0.5%）、全死亡が 0 例及び 2 例（0.2%）であった。

表 2.7.6.4-5 有効性主要評価項目及びその構成要素の発現割合－中央判定（PPS 及び mITT）

PPS		
評価項目	リバーロキサバン 10 mg od (N=793) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=838) n (%)
有効性主要評価項目		
全事象（すべての VTE）	74 (9.3)	152 (18.1)
全死亡（死因を問わない）	0 (0.0)	2 (0.2)
非致死的 PE	0 (0.0)	3 (0.4)
DVT（近位、遠位を問わない）	74 (9.3)	147 (17.5)
詳細項目		
死亡（VTE 関連）	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡（VTE 以外による）	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡（原因不明）	0 (0.0)	2 (0.2)
近位 DVT	9 (1.1)	19 (2.3)
遠位 DVT	69 (8.7)	143 (17.1)

mITT		
評価項目	リバーロキサバン 10 mg od (N=824) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=878) n (%)
有効性主要評価項目		
全事象（すべての VTE）	79 (9.6)	166 (18.9)
全死亡（死因を問わない）	0 (0.0)	2 (0.2)
非致死的 PE	0 (0.0)	4 (0.5)
DVT（近位、遠位を問わない）	79 (9.6)	160 (18.2)
詳細項目		
死亡（VTE 関連）	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡（VTE 以外による）	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡（原因不明）	0 (0.0)	2 (0.2)
近位 DVT	9 (1.1)	20 (2.3)
遠位 DVT	74 (9.0)	156 (17.8)

VTE：静脈血栓塞栓症、PE：肺塞栓症、DVT：深部静脈血栓症、od：1 日 1 回、mITT：modified intention-to-treat に適合した解析対象集団、PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団

Source: MRR-00218/Table 14.2/2.1.1, 14.2/2.1.2

表 2.7.6.4-6 有効性主要評価項目の発現割合の対比較－中央判定（PPS 及び mITT）

評価項目／投与群	発現割合（%）		Mantel-Haenszel の重みを用いたエノキサパリンとのリスク差（%）		p 値[b] H_0：差＝0%
	点推定値	95%CI[a]	点推定値	95%CI[a]	
PPS					
有効性主要評価項目					
リバーロキサバン 10 mg 1 日 1 回	9.3	[7.4, 11.6]	-8.70	[-11.97, -5.44]	<0.001
エノキサパリン 40 mg 1 日 1 回	18.1	[15.6, 20.9]			
mITT					
有効性主要評価項目					
リバーロキサバン 10 mg 1 日 1 回	9.6	[7.7, 11.8]	-9.15	[-12.40, -5.89]	<0.001
エノキサパリン 40 mg 1 日 1 回	18.9	[16.4, 21.7]			

CI：信頼区間、H_0：帰無仮説、mITT：modified intention-to-treat に適合した解析対象集団、PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団

a：発現割合の信頼区間は直接法により算出した。重み付けリスク差の信頼区間は、階層（地域）ごとのサンプルサイズに基づく重みを用いて漸近法により算出した。

b：p 値（両側）は Mantel-Haenszel の重み付け推定量及び分散推定値に基づいて算出した。

Source: MRR-00218/Table 14.2/3.1.1, 14.2/3.1.2

2.7.6.4.2.2.3 副次評価項目

「重大な VTE」に関する PPS 及び「重大な VTE」に関する mITT における中央判定による「重大な VTE」の発現割合を表 2.7.6.4-7 に、「重大な VTE」の発現割合の対比較を表 2.7.6.4-8 に示す。

「重大な VTE」に関する mITT において、主要な副次評価項目である「重大な VTE」（近位 DVT、非致死的 PE、又は VTE 関連死亡の複合エンドポイント）は、エノキサパリン群の 925 例中 24 例（2.6%）に対し、リバーロキサバン群では 908 例中 9 例（1.0%）に認められ、エノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群で発現割合が低かった。

表 2.7.6.4-7 「重大な VTE」の発現割合－中央判定（「重大な VTE」に関する PPS 及び「重大な VTE」に関する mITT）

「重大な VTE」に関する PPS		
評価項目	リバーロキサバン 10 mg od (N=874) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=891) n (%)
重大な VTE	9 (1.0)	22 (2.5)
死亡（VTE 関連）	0 (0.0)	0 (0.0)
非致死的 PE	0 (0.0)	3 (0.3)
近位 DVT	9 (1.0)	19 (2.1)
「重大な VTE」に関する mITT		
評価項目	リバーロキサバン 10 mg od (N=908) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=925) n (%)
重大な VTE	9 (1.0)	24 (2.6)
死亡（VTE 関連）	0 (0.0)	0 (0.0)
非致死的 PE	0 (0.0)	4 (0.4)
近位 DVT	9 (1.0)	20 (2.2)

VTE：静脈血栓塞栓症、PE：肺塞栓症、DVT：深部静脈血栓症、od：1 日 1 回、PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団、mITT：modified intention-to-treat に適合した集団
Source: MRR-00218/Table 14.2/2.2.1, 14.2/2.2.2

表 2.7.6.4-8 「重大な VTE」の発現割合の対比較－中央判定（「重大な VTE」に関する PPS 及び「重大な VTE」に関する mITT）

評価項目／投与群	発現割合 (%)		Mantel-Haenszel の重みを用いたエノキサパリンとのリスク差 (%)		p 値[b] H_0：差＝0%
	点推定値	95%CI[a]	点推定値	95%CI[a]	
「重大な VTE」に関する PPS					
重大な VTE					
リバーロキサバン 10 mg 1 日 1 回	1.0	[0.5, 2.0]	-1.39	[-2.61, -0.17]	0.025
エノキサパリン 40 mg 1 日 1 回	2.5	[1.6, 3.7]			
「重大な VTE」に関する mITT					
重大な VTE					
リバーロキサバン 10 mg 1 日 1 回	1.0	[0.5, 1.9]	-1.59	[-2.80, -0.38]	0.010
エノキサパリン 40 mg 1 日 1 回	2.6	[1.7, 3.8]			

VTE：静脈血栓塞栓症、CI：信頼区間、PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団、mITT：modified intention-to-treat に適合した集団、H_0：帰無仮説
a：発現割合の信頼区間は直接法により算出した。重み付けリスク差の信頼区間は、階層（地域）ごとのサンプルサイズに基づく重みを用いて漸近法により算出した。
b：p 値（両側）は Mantel-Haenszel の重み付け推定量及び分散推定値に基づいて算出した。
Source: MRR-00218/Table 14.2/3.1.3, 14.2/3.1.4

mITT における症候性 VTE の発現割合は、エノキサパリン群の 878 例中 24 例（2.7%）と比較してリバーロキサバン群では 824 例中 8 例（1.0％）と低かった（MRR-00218/Table 14.2/2.1.2）。

mITT における全 DVT、非致死的 PE、又は VTE 関連死亡の複合エンドポイントの発現割合（リバーロキサバン群：9.6%、エノキサパリン群：18.7%）、並びに「重大な VTE」に関する mITT における近位 DVT、非致死的 PE、又は全死亡の複合エンドポイントの発現割合（1.0%、2.8%）は、エノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群で低かった（MRR-00233/Table 14.2/2.1.2、14.2/2.2.2）。

総合有用性評価指標（Net Clinical Benefit）について、「重大な VTE」に関する mITT 又は「重大な出血」を認めた被験者に該当するすべての被験者を対象に評価した。評価の対象となる事象（「重大な VTE」、又は治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」の複合エンドポイント）は、リバーロキサバン群では 911 例中 16 例（1.8%）及びエノキサパリン群では 928 例中 30 例（3.2%）に認められ、本指標においてもリバーロキサバン群でエノキサパリン群よりも発現割合が低かった（MRR-00218/Table 14.2/13.1）。

2.7.6.4.2.3 安全性の結果

2.7.6.4.2.3.1 治験薬の曝露状況

SAF における治験薬の投与期間（平均値±SD）は、リバーロキサバンで 11.9±2.3 日及びエノキサパリンで 12.5±3.0 日、投与遵守率はそれぞれ 97.8±15.6%及び 98.7±7.6%であった（MRR-00218/Table 14.2/1.1.3、Table 14.2/1.4.3）。

2.7.6.4.2.3.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.4-9 に示す。

TEAE の発現割合はリバーロキサバン群で 63.6%（776/1,220 例）及びエノキサパリン群で 68.1%（844/1,239 例）、治験薬と関連のある TEAE はそれぞれ 12.0%（146 例）及び 13.0%（161 例）、重篤な TEAE はそれぞれ 7.4%（90 例）及び 8.9%（110 例）であった。

表 2.7.6.4-9 有害事象の要約（SAF）

有害事象の種類	リバーロキサバン 10 mg od (N=1220) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=1239) n (%)
有害事象又は死亡	803 (65.8)	882 (71.2)
有害事象	803 (65.8)	882 (71.2)
重篤な有害事象	119 (9.8)	141 (11.4)
死亡	0 (0.0)	6 (0.5)
治験薬投与下で発現した有害事象	776 (63.6)	844 (68.1)
出血事象、急性 DVT 及び PE を除く、治験薬投与下で発現した有害事象	725 (59.4)	757 (61.1)
治験薬投与下で発現した出血事象	63 (5.2)	63 (5.1)
治験薬投与下で発現した急性 DVT 又は PE	122 (10.0)	200 (16.1)
治験薬投与下で発現した治験薬と関連のある有害事象	146 (12.0)	161 (13.0)
出血事象、急性 DVT 及び PE を除く、治験薬投与下で発現した治験薬と関連のある有害事象	115 (9.4)	138 (11.1)
治験薬投与下で発現した治験薬と関連のある出血事象	40 (3.3)	34 (2.7)
治験薬投与下で発現した治験薬と関連のある急性 DVT 又は PE	0 (0.0)	5 (0.4)
治験薬の投与中止から 3 日後以降に発現した有害事象	129 (10.6)	148 (11.9)
治験薬投与下で発現した重篤な有害事象	90 (7.4)	110 (8.9)
治験薬投与下で発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象	26 (2.1)	19 (1.5)
治験薬の投与中止から 3 日後以降に発現した重篤な有害事象	36 (3.0)	37 (3.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	39 (3.2)	56 (4.5)
入院（入院期間の延長）に至った有害事象	92 (7.5)	105 (8.5)

DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症、od：1 日 1 回
Source: MRR-00218/Table 14.3.1/1.1

2.7.6.4.2.3.3 有害事象

2.7.6.4.2.3.3.1 TEAE

いずれかの群で 1%以上の被験者に認められた TEAE を表 2.7.6.4-10 に示す。

いずれかの群で 10%以上の被験者に認められた TEAE は、嘔吐〔リバーロキサバン群：10.6%（129/1,220 例）、エノキサパリン群：13.0%（161/1,239 例）〕、悪心〔10.2%（124 例）、10.3%（127 例）〕及び深部静脈血栓症〔10.1%（123 例）、15.8%（196 例）〕であった。

表 2.7.6.4-10 TEAE（いずれかの群で発現割合≧1%）（SAF）

MedDRA 器官別大分類／基本語	リバーロキサバン 10 mg od (N=1220) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=1239) n (%)
全事象	776 (63.6)	844 (68.1)
血液およびリンパ系障害	50 (4.1)	60 (4.8)
貧血	38 (3.1)	48 (3.9)
心臓障害	57 (4.7)	51 (4.1)
徐脈	21 (1.7)	14 (1.1)
胃腸障害	301 (24.7)	334 (27.0)
便秘	79 (6.5)	67 (5.4)
下痢	18 (1.5)	34 (2.7)
消化不良	10 (0.8)	14 (1.1)
悪心	124 (10.2)	127 (10.3)
嘔吐	129 (10.6)	161 (13.0)
全身障害および投与局所様態	161 (13.2)	197 (15.9)
胸痛	11 (0.9)	16 (1.3)
倦怠感	10 (0.8)	14 (1.1)
末梢性浮腫	48 (3.9)	37 (3.0)
発熱	83 (6.8)	115 (9.3)
感染症および寄生虫症	67 (5.5)	74 (6.0)
尿路感染	17 (1.4)	25 (2.0)
傷害、中毒および処置合併症	172 (14.1)	166 (13.4)
術後貧血	34 (2.8)	30 (2.4)
処置による疼痛	44 (3.6)	47 (3.8)
創合併症	18 (1.5)	19 (1.5)
創部分泌	20 (1.6)	18 (1.5)
臨床検査	124 (10.2)	135 (10.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	22 (1.8)	22 (1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (1.1)	18 (1.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	11 (0.9)	17 (1.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	19 (1.6)	33 (2.7)
ヘモグロビン減少	21 (1.7)	26 (2.1)
代謝および栄養障害	30 (2.5)	50 (4.0)
低カリウム血症	15 (1.2)	22 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	71 (5.8)	69 (5.6)
関節痛	16 (1.3)	23 (1.9)
四肢痛	13 (1.1)	13 (1.0)
神経系障害	72 (5.9)	93 (7.5)
浮動性めまい	25 (2.0)	34 (2.7)
頭痛	16 (1.3)	30 (2.4)
失神	13 (1.1)	8 (0.6)
精神障害	95 (7.8)	92 (7.4)
不安	14 (1.1)	12 (1.0)
不眠症	49 (4.0)	52 (4.2)
睡眠障害	15 (1.2)	11 (0.9)
腎および尿路障害	45 (3.7)	55 (4.4)
尿閉	18 (1.5)	23 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	92 (7.5)	100 (8.1)
水疱	13 (1.1)	19 (1.5)
そう痒症	20 (1.6)	20 (1.6)
発疹	9 (0.7)	14 (1.1)
血管障害	203 (16.6)	290 (23.4)
深部静脈血栓症	123 (10.1)	196 (15.8)
血腫	12 (1.0)	27 (2.2)

MedDRA 器官別大分類／基本語	リバーロキサバン 10 mg od (N=1220) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=1239) n (%)
高血圧	14 (1.1)	21 (1.7)
低血圧	32 (2.6)	33 (2.7)
創傷出血	16 (1.3)	9 (0.7)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、od：1 日 1 回
Source: MRR-00218/Table 14.3.1/3.1

2.7.6.4.2.3.3.2 治験薬と関連のある TEAE

いずれかの群で 1%以上の被験者に認められた治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.6.4-11 に示す。

いずれかの群で 1%以上の被験者に認められた治験薬と関連のある TEAE は、ヘモグロビン減少〔リバーロキサバン群：1.2%（15/1,220 例）、エノキサパリン群：1.1%（14/1,239 例）〕、悪心〔1.0%（12 例）、1.6%（20 例）〕、γ-グルタミルトランスフェーゼ増加〔0.7%（9 例）、1.5%（19 例）〕及び嘔吐〔0.7%（8 例）、1.0%（13 例）〕であった。

表 2.7.6.4-11 治験薬と関連のある TEAE（いずれかの群で発現割合≧1%）（SAF）

MedDRA 器官別大分類／基本語	リバーロキサバン 10 mg od (N=1220) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=1239) n (%)
全事象	146 (12.0)	161 (13.0)
胃腸障害	30 (2.5)	37 (3.0)
悪心	12 (1.0)	20 (1.6)
嘔吐	8 (0.7)	13 (1.0)
臨床検査	48 (3.9)	54 (4.4)
γ-グルタミルトランスフェーゼ増加	9 (0.7)	19 (1.5)
ヘモグロビン減少	15 (1.2)	14 (1.1)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、od：1 日 1 回
Source: MRR-00218/Table 14.3.1/4.1

2.7.6.4.2.3.4 死亡

無作為割付けされた被験者における死亡の一覧を表 2.7.6.4-12 に示す。

SAF において、エノキサパリン群で 6 例（0.5%）の死亡が認められた。リバーロキサバン群では死亡は認められなかった（表 2.7.6.4-9）。

表 2.7.6.4-12 死亡の一覧（無作為割付けされた被験者）

被験者識別番号	治験薬最終投与の相対日	死亡の相対日	CRF に記載された死因	AC/VTE 委員会による死因	AC/CV 委員会による死因
エノキサパリン 40 mg od 群					
11356-[redacted]	14	15	肺塞栓症？	原因不明	心血管死
11356-[redacted]	5	37	急性心筋梗塞	原因不明	心血管死
11356-[redacted]	14	31	肺炎	原因不明	原因不明
11356-[redacted]	13	30	Ⅰ－Ⅱ型呼吸器不全	原因不明	心血管死以外の原因
11356-[redacted]	11	13	不明であるが、急性心筋梗塞又は急性肺塞栓症の可能性が最も高い	原因不明	心血管死
11356-[redacted]	15	19	肺塞栓症	原因不明	原因不明

CRF：症例報告書、AC/VTE 委員会：静脈血栓塞栓症判定委員会、AC/CV 委員会：心血管事象判定委員会、od：1 日 1 回
注：「相対日」は“（治験薬最終投与日/死亡日）－（治験薬投与開始日）＋1”として算出。
Source: MRR-00218/Table 14.3.2/1

2.7.6.4.2.3.5 重篤な TEAE

いずれかの群で 0.2%以上の被験者に発現した重篤な TEAE を表 2.7.6.4-13 に示す。

重篤な TEAE の発現割合は両群で同様であった〔リバーロキサバン群：7.4%（90/1,220 例）、エノキサパリン群：8.9%（110/1,239 例）〕。

両群で最も発現割合が高かった重篤な TEAE は深部静脈血栓症〔リバーロキサバン群：1.6%（20/1,220 例）、エノキサパリン群：3.2%（40/1,239 例）〕であった。

治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 2.1%（26/1,220 例）及びエノキサパリン群：1.5%（19/1,239 例）であった（MRR-00218/Table 14.3.1/8）。

表 2.7.6.4-13 重篤な TEAE（いずれかの群で発現割合≧0.2%）（SAF）

MedDRA 基本語	リバーロキサバン 10 mg od (N=1220) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=1239) n (%)
全事象	90 (7.4)	110 (8.9)
感染性関節炎	3 (0.2)	0 (0.0)
肺炎	1 (<0.1)	4 (0.3)
創傷感染	3 (0.2)	3 (0.2)
処置後出血	4 (0.3)	0 (0.0)
創部分泌	3 (0.2)	1 (<0.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7 (0.6)	4 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.3)	3 (0.2)
血中ビリルビン増加	3 (0.2)	0 (0.0)
出血性関節症	1 (<0.1)	3 (0.2)
呼吸困難	0 (0.0)	3 (0.2)
肺塞栓症	0 (0.0)	5 (0.4)
深部静脈血栓症	20 (1.6)	40 (3.2)
血腫	2 (0.2)	4 (0.3)
創傷出血	3 (0.2)	3 (0.2)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、od：1 日 1 回
Source: MRR-00218/Table 14.3.1/7

2.7.6.4.2.3.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.4.2.3.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、リバーロキサバン群で 3.2%（39/1,220 例）及びエノキサパリン群 4.5%（56/1,239 例）であった。リバーロキサバン群で最も発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は深部静脈血栓症〔0.7%（9 例）〕であり、次いで処置後血腫、処置後出血、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血管迷走神経性失神〔各 0.2%（2 例）〕であった。エノキサパリン群で最も発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は深部静脈血栓症〔1.3%（16 例）〕であり、次いで肺塞栓症〔0.3%（4 例）〕であった（MRR-00218/Table 14.3.1/10.1）。

2.7.6.4.2.3.6.2 治験薬投与下で発現した出血事象

中央判定による治験薬投与下で発現した出血事象の発現割合を表 2.7.6.4-14、治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」、並びに治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現割合の対比較を表 2.7.6.4-15 に示す。

治験薬投与下で発現したすべての出血事象の発現割合はリバーロキサバン群で 4.9%（60/1,220 例）及びエノキサパリン群で 4.8%（60/1,239 例）、治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現割合はそれぞれ 3.3%（40 例）及び 2.7%（34 例）で、両群で同様であった。

治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」の発現割合は、いずれの群でも低かった〔リバーロキサバン群：0.6%（7 例）、エノキサパリン群：0.5%（6 例）〕。致死的な出血事象は、いずれの群においても報告されなかった。

再手術を要した出血事象、及び 2g/dL 以上のヘモグロビン減少を伴うか 2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血を要した手術部位の出血事象の発現割合は、両群で同様であった。

表 2.7.6.4-14 治験薬投与下で発現した出血事象の発現割合－中央判定（SAF）

評価項目	リバーロキサバン（実薬又はプラセボ）の投与開始後、治験薬投与下で発現		治験薬投与下で発現	
	対象集団：リバーロキサバン（実薬又はプラセボ）が1回以上投与された安全性解析対象集団		対象集団：安全性解析対象集団	
	リバーロキサバン 10 mg od (N=1191) n（%）	エノキサパリン 40 mg od (N=1210) n（%）	リバーロキサバン 10 mg od (N=1220) n（%）	エノキサパリン 40 mg od (N=1239) n（%）
すべての出血事象	49（ 4.1）	55（ 4.5）	60（ 4.9）	60（ 4.8）
重大な出血事象又は重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	32（ 2.7）	30（ 2.5）	40（ 3.3）	34（ 2.7）
重大な出血事象				
全事象	6（ 0.5）	5（ 0.4）	7（ 0.6）	6（ 0.5）
致死的出血	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）
危機的出血	0（ 0.0）	1（<0.1）	1（<0.1）	2（ 0.2）
頭蓋内	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）
後腹膜	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）
脊髄内／穿刺による出血	0（ 0.0）	1（<0.1）	1（<0.1）	2（ 0.2）
眼内	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）
2 g/dL 以上のヘモグロビン減少を伴う臨床的に明らかな手術部位以外の出血	1（<0.1）	0（ 0.0）	1（<0.1）	0（ 0.0）
2単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血に至った臨床的に明らかな手術部位以外の出血	1（<0.1）	0（ 0.0）	1（<0.1）	0（ 0.0）
再手術を要した出血	5（ 0.4）	4（ 0.3）	5（ 0.4）	4（ 0.3）
重大ではない出血				
全事象	43（ 3.6）	50（ 4.1）	53（ 4.3）	54（ 4.4）
重大ではないが臨床的に問題となる出血	26（ 2.2）	25（ 2.1）	33（ 2.7）	28（ 2.3）
過剰な創部血腫	9（ 0.8）	17（ 1.4）	10（ 0.8）	17（ 1.4）
鼻出血（＞5分）	1（<0.1）	0（ 0.0）	1（<0.1）	0（ 0.0）
肉眼的血尿[a]	2（ 0.2）	0（ 0.0）	2（ 0.2）	1（<0.1）
吐血	3（ 0.3）	0（ 0.0）	3（ 0.2）	0（ 0.0）
再入院又は入院期間延長	1（<0.1）	1（<0.1）	1（<0.1）	1（<0.1）
膣出血	1（<0.1）	0（ 0.0）	1（<0.1）	0（ 0.0）
外傷による関節内出血	1（<0.1）	2（ 0.2）	1（<0.1）	2（ 0.2）
手術部位出血	9（ 0.8）	5（ 0.4）	15（ 1.2）	7（ 0.6）
その他の重大ではない出血	19（ 1.6）	30（ 2.5）	22（ 1.8）	31（ 2.5）

od：1日1回

a：予期せぬもの、又は処置に伴う場合は24時間を超えて継続した出血

Source: MRR-00218/Table 14.3.1/11.1.1, 14.3.1/11.1.7

表 2.7.6.4-15 治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」、並びに治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現割合の対比較－中央判定（SAF）

評価項目／投与群	発現割合		Mantel-Haenszel の重みを用いたエノキサパリンとのリスク差			エノキサパリンとの重み付けのないリスク差		
	点推定値（%）	95% CI[a]（%）	点推定値（%）	95% CI[a]（%）	p 値[b] H_0：差＝0%	点推定値（%）	95% CI[a]（%）	p 値[c] H_0：差＝0%
重大な出血事象								
リバーロキサバン 10 mg 1 日 1 回	0.6	[0.2, 1.2]	0.08	[-0.49, 0.66]	0.774	0.09	[-0.55, 0.75]	0.788
エノキサパリン 40 mg 1 日 1 回	0.5	[0.2, 1.1]						
重大な出血事象又は重大ではないが臨床的に問題となる出血事象								
リバーロキサバン 10 mg 1 日 1 回	3.3	[2.4, 4.4]	0.53	[-0.81, 1.87]	0.439	0.53	[-0.83, 1.92]	0.480
エノキサパリン 40 mg 1 日 1 回	2.7	[1.9, 3.8]						

CI：信頼区間、H_0：帰無仮説
a：発現割合及びエノキサパリンとの重み付けのないリスク差の信頼区間は直接法により算出した。重み付けリスク差の信頼区間は、階層（地域）ごとのサンプルサイズに基づく重みを用いて漸近法により算出した。
b：p 値（両側）は Mantel-Haenszel の重み付け推定量に基づいて算出した。
c：p 値は Fisher の直接法（両側）により算出した。
Source: MRR-00218/Table 14.3.1/12.1, 14.3.1/12.2

2.7.6.4.2.3.7 臨床検査

治験薬投与下で発現した臨床検査値異常の発現割合を表 2.7.6.4-16 に示す。

ベースラインを第 1 日とした場合、二重盲検下における治験薬の最終投与から 2 日後までに、「ALT/SGPT＞3×ULN かつ総ビリルビン＞2×ULN」の検査値を示した被験者は、リバーロキサバン群で 2 例であり、エノキサパリン群では認められなかった。「ALT/SGPT＞3×ULN」となった被験者の割合は、リバーロキサバン群で 1.7%（20/1,150 例）及びエノキサパリン群で 1.7%（20/1,156 例）であり、「ALT/SGPT＞5×ULN」となった被験者の割合は、0.7%（8/1,158 例）及び 0.4%（5/1,168 例）であった。

リバーロキサバン群の 1 例では、試験終了時の ALT がわずかに増加していた（53U/L、基準値範囲は 0～45U/L）（MRR-00218/Section 14.3.3）。本試験では術後に肝機能検査値の重大な異常が認められた被験者数は非常に少なかったため、いずれの治験薬の肝機能への潜在的影響について結論を導き出すことはできなかった。

表 2.7.6.4-16 治験薬投与下で発現した臨床検査値異常の発現割合（SAF）

パラメータ	リバーロキサバン 10 mg od (N=1220) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=1239) n (%)	リバーロキサバン 10 mg od (N=1220) n (%)	エノキサパリン 40 mg od (N=1239) n (%)
	ベースライン：Day 0		ベースライン：Day 1	
SGPT/ALT＞3×ULN、総ビリルビン＞2×ULN	3/1187 (0.3)	0/1188 (0.0)	2/1159 (0.2)	0/1174 (0.0)
SGPT/ALT＞3×ULN／総ビリルビン＞2×ULN、及び抱合型ビリルビン≧総ビリルビンの 0.5	1/1179 (<0.1)	0/1186 (0.0)	1/1157 (<0.1)	0/1174 (0.0)
SGOT/AST＞3×ULN、総ビリルビン＞2×ULN	2/1186 (0.2)	0/1187 (0.0)	1/1159 (<0.1)	0/1174 (0.0)
SGOT/AST＞3×ULN／総ビリルビン＞2×ULN、及び抱合型ビリルビン≧総ビリルビンの 0.5	1/1178 (<0.1)	0/1185 (0.0)	1/1157 (<0.1)	0/1174 (0.0)
SGPT/ALT				
＞1 x ULN	250/1126 (22.2)	341/1140 (29.9)	218/1068 (20.4)	309/1082 (28.6)
＞3 x ULN	29/1188 (2.4)	34/1189 (2.9)	20/1150 (1.7)	20/1156 (1.7)
＞5 x ULN	11/1189 (0.9)	9/1190 (0.8)	8/1158 (0.7)	5/1168 (0.4)
＞8 x ULN	4/1189 (0.3)	2/1190 (0.2)	3/1160 (0.3)	1/1172 (<0.1)
＞10 x ULN	2/1189 (0.2)	0/1190 (0.0)	2/1161 (0.2)	1/1174 (<0.1)
＞20 x ULN	0/1189 (0.0)	0/1190 (0.0)	0/1161 (0.0)	0/1174 (0.0)
総ビリルビン				
＞1.5 x ULN	32/1186 (2.7)	24/1194 (2.0)	14/1141 (1.2)	12/1160 (1.0)
＞2 x ULN	6/1189 (0.5)	5/1197 (0.4)	3/1158 (0.3)	3/1173 (0.3)
＞3 x ULN	1/1189 (<0.1)	0/1197 (0.0)	0/1160 (0.0)	0/1174 (0.0)
リパーゼ				
＞3 x ULN	28/1188 (2.4)	20/1203 (1.7)	5/1136 (0.4)	4/1156 (0.3)
＞5 x ULN	17/1190 (1.4)	13/1203 (1.1)	3/1146 (0.3)	1/1161 (<0.1)
＞8 x ULN	13/1190 (1.1)	11/1204 (0.9)	2/1149 (0.2)	0/1163 (0.0)
血小板				
血小板減少症（＜100 G/L 又は＜ベースライン値/2)	14/1174 (1.2)	22/1178 (1.9)	4/1137 (0.4)	7/1147 (0.6)

SGPT/ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、SGOT/AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、od：1日1回、ULN：基準値上限

Source: MRR-00218/Table 14.3.5/4.1.1, 14.3.5/4.1.2, 14.3.5/4.3.1.1, 14.3.5/4.3.2.1

2.7.6.4.2.3.8 バイタルサイン

いずれの群においても、第 1 日に血圧の一過性の低下がみられたが、その後ベースライン値に回復した（MRR-00218/Table 14.3.5/6）。

2.7.6.4.3 結論

本試験では、待機的膝関節全置換術施行患者における VTE 発症抑制効果について、リバーロキサバン 10mg 1 日 1 回経口投与のエノキサパリン 40mg 1 日 1 回皮下投与に対する優越性が統計学的に検証され、リバーロキサバンの臨床的有効性が示された。リバーロキサバンは有効性に関する主要評価項目及び副次評価項目について、本試験であらかじめ規定した目標を達成した。リバーロキサバンは臨床的に有効であると共に、良好な安全性プロファイルを示し、治験薬投与下及びフォローアップ期間中における有害事象の発現割合はエノキサパリンと同様の結果であった。「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」及びすべての出血事象の発現割合は、群間で類似していた。

本試験で得られた有効性及び安全性の結果は、待機的膝関節全置換術施行患者における VTE 発症抑制に対するリバーロキサバンの有用性を支持するものであった。

2.7.6.5 【国際共同試験】急性内科疾患により入院した患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 12839（報告書番号 A51599）

参照項目：5.3.5.4.4 A51599

2.7.6.5.1 試験計画の概要

試験の標題：

急性内科疾患により入院した患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制に関するリバーロキサバンの有効性及び安全性を、エノキサパリンを対照として検討する多施設共同、無作為化、並行群間比較試験（MAGELLAN 試験）

実施医療機関：562 施設（オーストリア、オーストラリア、ベルギー、スイス、ドイツ、デンマーク、スペイン、フィンランド、フランス、イギリス、ギリシャ、イスラエル、イタリア、ルクセンブルグ、オランダ、ノルウェー、ニュージーランド、ポルトガル、スウェーデン、ブルガリア、チェコ、エストニア、クロアチア、ハンガリー、リトアニア、ラトビア、ポーランド、ロシア、 スロベニア、スロバキア、ウクライナ、中国、香港、インドネシア、インド、日本、韓国、マレーシア、パキスタン、シンガポール、タイ、トルコ、台湾、南アフリカ、アルゼンチン、ブラジル、カナダ、チリ、コロンビア、メキシコ、ペルー、アメリカ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2007 年 12 月 4 日

最後の被験者の完了日： 2010 年 11 月 24 日

開発のフェーズ：第Ⅲ相

目的：

急性内科疾患により入院した 40 歳以上の男女を対象に、静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制におけるリバーロキサバン 10mg 1 日 1 回 35 日間経口投与の有効性及び安全性をエノキサパリン 40mg 1 日 1 回 10 日間皮下投与と比較検討する。

試験方法：

本試験は、前向き、多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験であった。

本試験は、スクリーニング（入院から無作為割付け前 72 時間以内）、無作為割付け日（第 1 日）、治験薬投与期〔第 1 日～第 35 日（±4 日）〕及びフォローアップ期〔治験薬投与終了後 90 日（±7 日）〕で構成した。

急性内科疾患により入院し、本試験への適格性が確認された被験者を、リバーロキサバン群又はエノキサパリン群に無作為割付けした。

リバーロキサバン群では、リバーロキサバン 10 mgを 1 日 1 回、第 35 日（±4 日）まで経口投与及びエノキサパリンのプラセボを 1 日 1 回、第 10 日（±4 日）まで皮下投与した。エノキサパリン群では、エノキサパリン 40mg を 1 日 1 回、第 10 日（±4 日）まで皮下投与及びリバーロキサバンのプラセボを 1 日 1 回、第 35 日（±4 日）まで経口投与した。

第 10 日及び第 35 日に両側下肢静脈超音波検査を実施し、深部静脈血栓症（DVT）の有無について評価した。それ以前に DVT の症候が認められた場合は、その時点で静脈超音波検査又は他の血管画像検査を実施した。

また、試験期間中に肺塞栓症（PE）の症候が認められた場合は、胸部スパイラルコンピュータ断層撮影法（CT）、肺シンチグラフィーと胸部 X 線撮影の併用、又は肺血管造影を実施した。これらの検査によって DVT 又は PE の発現が確定診断された場合は治験薬の投与を中止し、急性の VTE に対する標準治療を行うこととした。治験薬の投与を中止した場合、第 35 日に実施予定の評価を中止時に行い、第 35 日にも同一の評価を再度実施した。更に第 90 日のフォローアップ検査も実施した。

本試験において実施されたすべての両側下肢静脈超音波検査画像を超音波検査判定委員会（UAC）が

評価し、DVT の有無について中央判定を行った。その他の有効性（症候性 DVT、PE、VTE 関連死亡、全死亡など）及び安全性（すべての出血）に関する事象は、評価項目判定委員会（CEAC）が中央判定を行った。

被験薬：

リバーロキサバン

用法・用量

リバーロキサバン 10mg 錠（又はそのプラセボ）を 1 日 1 回、経口投与

投与期間

35±4 日間

対照薬：

エノキサパリン

用法・用量

エノキサパリンナトリウム 40mg を含有した 0.4mL 溶液（又はそのプラセボ）を 1 日 1 回、皮下投与

投与期間

10±4 日間

選択・除外基準：

主な選択基準

1. 40 歳以上の男女
2. 以下に示す急性内科疾患により入院した VTE の危険因子を有するもの
   - 心不全〔ニューヨーク心臓協会（NYHA）機能分類クラスⅢ又はⅣ〕
   - 活動性癌（化学療法又は癌の合併症治療を目的とした入院など）
   - 急性期虚血性脳卒中
   - 急性感染症、又は急性炎症性疾患（急性リウマチ性疾患を含む）
   - 急性呼吸不全
3. 以下に示す VTE の付加的な危険因子を 1 つ以上有するもの[a]
   - 重度の静脈瘤
   - 慢性静脈不全
   - 癌の既往
   - DVT 又は PE の既往
   - NYHA 機能分類クラスⅢ又はⅣの心不全の既往
   - 血栓性素因（先天的又は後天的）
   - 最近の大手術（6～12 週間前）
   - 最近の重篤な外傷（6～12 週間前）
   - ホルモン補充療法
   - 高齢（75 歳以上）

a NYHA 機能分類クラスⅢ又はⅣの心不全のための入院患者が、過去に NYHA 機能分類クラスⅢ又はⅣの心不全による入院の既往がある又は慢性的に NYHA 機能分類クラスⅢ又はⅣにある場合、活動性癌を有する患者、あるいは下肢の不全麻痺又は完全麻痺を伴う急性期虚血性脳卒中の患者は、付加的な危険因子を有する必要はなかった。

- 病的肥満〔体格指数（BMI）35kg/m²以上〕
- 入院に至る急性感染症

4. 入院期間中少なくとも 1 日は絶対安静状態であり[b]、病院、介護施設、リハビリテーション施設や在宅医療などの環境下において、無作為割付け後少なくとも 4 日間の身体活動レベルの低下が想定され、その後更に継続的な身体活動低下が想定されるもの

   絶対安静状態：原疾患のためにベッド又は椅子上で終日安静にする必要がある。ポータブル便器の使用又は介助付きでトイレ歩行は可能。
   身体活動レベルの低下：原疾患のために日中の 50%以上をベッド又は椅子上で安静にする必要がある。
   継続的な身体活動低下：原疾患のために日中、入院前に過ごしていた時間よりも多くの時間をベッド又は椅子上で過ごし、安静にする必要がある。

5. 無作為割付け前 72 時間以内に入院したもの[c]

主な除外基準

1. 低分子量ヘパリン（LMWH、エノキサパリンを含む）による抗血栓療法が禁忌であるもの
2. 頭蓋内出血を含む出血性合併症のリスクが増大するおそれがある下記疾患（状態）を有するもの
   - 無作為割付け前 30 日以内の臨床的に重大な出血
   - 無作為割付け前 6 週間以内の大手術、実質臓器の生体組織検査、眼科手術、又は重篤な外傷
   - 入院期間中に外科手術が企図される疾患（胆嚢炎に対する胆嚢切除術など）
   - 凝固障害、出血性素因（汎発性血管内血液凝固症候群、臨床的に問題となる血小板減少症など）を合併している場合、又はビタミン K 拮抗薬投与の有無にかかわらず、スクリーニング時のプロトロンビン時間の国際標準比（PT-INR）が 1.5 を上回る場合
   - 時期を問わず、過去に脳出血の既往があり、脳の CT 又は磁気共鳴画像法（MRI）スキャンにおける頭蓋内出血の所見又は頭蓋内出血に合致する臨床所見（激しい頭痛又は線溶療法後に新たに出現した神経学的所見など）が認められる場合
   - 無作為割付け前 30 日以内の脳震盪、頭蓋骨骨折などを含む重度の頭部外傷、又は頭部外傷による入院
   - 頭蓋内新生物、脳転移、動静脈奇形又は動脈瘤
3. 薬剤又はその他の治療に関する基準
   - 抗凝固薬が 2 日間を超えて予防的に投与されたもの〔ただし、無作為割付け前に、LMWH で最大 2 回まで、又は未分画ヘパリン（UFH）で最大 6 回までの投与は許容される〕
   - 無作為割付け前 4 日以内に強力なチトクローム P450 3A4（CYP3A4）阻害薬（ケトコナゾール、プロテアーゼ阻害薬など）が 3 回以上全身投与されたもの、又は治験薬投与期間中にその投与が予定されているもの
   - 線溶療法や抗凝固薬による治療継続が 14 日を超えて必要なもの
   - 機械的 VTE 予防療法（空気圧迫装置、フットポンプなど）が使用されているもの
4. 合併症（状態）に関する基準
   - 被験薬の成分に対するアレルギーを有するもの

---

b Amendment 4（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：global amendment）より、入院初日に絶対安静状態である患者から、入院期間中の少なくとも 1 日は絶対安静状態である患者に変更した。

c Amendment 4（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：global amendment）より、無作為割付け前 48 時間以内の入院から 72 時間以内の入院に変更した。

- 重度の腎不全（クレアチニン・クリアランスの計算値が 30mL/min 未満）を有するもの
- 臨床的に重要な肝疾患（臨床的に問題となる急性肝炎、慢性活動性肝炎、肝硬変など）を合併しているもの、又は治験薬の投与中止が必要となる肝機能検査値の異常（再検査にて確認）を有しているもの〔アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値範囲上限値の 5 倍を超えている場合、又は、ALT が基準値範囲上限値の 3 倍超及び総ビリルビン値が基準値範囲上限値の 2 倍超かつ直接/総ビリルビン比が 50%以上である場合〕
- スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染が判明しているもの
- スクリーニング時に、治療にもかかわらずコントロール不良の高血圧（収縮期血圧が 180mmHg 以上又は拡張期血圧が 100mmHg 以上）が持続しているもの
- 薬物又はアルコールへの依存が認められるもの
- ノルアドレナリンなどの昇圧薬や、ドブタミン、ミルリノンなどのような強心薬の投与を必要とする心原性又は敗血症性ショックを呈しているもの
- 生命予後が 6 ヵ月未満と考えられる重篤な合併症（進行癌など）を有するもの

5. その他の一般的基準

- 片側又は両側の膝より近位側での下肢切断術が施行されたもの
- 経口薬の服用が行えないもの、又は本試験に関連するすべての手順を遂行できない又は希望しないもの
- 無作為割付け前 30 日以内に他の医薬品又は医療機器の治験に参加したもの
- 妊娠中又は授乳中のもの、治験中に妊娠を計画しているもの、又は妊娠可能な女性で適切な避妊を行うことができないもの
- 過去に本試験又は本被験薬（リバーロキサバン）のその他の治験に参加したもの

有効性の評価項目：

主要評価項目

以下に示す評価項目の複合エンドポイントにおいて、（1）第 35 日（第 29～41 日）の優越性の検証及び（2）第 10 日（第 6～15 日）の非劣性の検証の 2 つを有効性主要評価項目として設定した[d]。

- 両側下肢静脈超音波検査（圧迫法）によって確認された無症候性近位下肢 DVT
- 症候性下肢 DVT（近位、遠位を問わない）
- 症候性の非致死的 PE
- VTE 関連死亡

副次評価項目

- 主要な有効性副次評価項目 1：
  主要評価項目の VTE 関連死亡を全死亡に置き換えた複合エンドポイントによる第 35 日の優越性の検証
- 主要な有効性副次評価項目 2：
  主要評価項目の第 10 日の非劣性の検証と同じ複合エンドポイントによる第 10 日の優越性の検証

その他の有効性副次評価項目として、第 10 日の主要評価項目の VTE 関連死亡を全死亡に置き換えた複合エンドポイント、第 35 日及び第 10 日の症候性 VTE（DVT 又は PE、致死的事象を除く）などについて評価した。

d 治験実施計画書で規定した有効性の評価期間は 35±4 日間及び 10±4 日間であったが、有効性の解析には第 29～41 日（第 35±6 日）及び第 6～15 日（第 10＋5/－4 日）のデータを使用した（A51599/Section 3.2）。

薬物動態及び薬力学の評価項目：

薬物動態：

あらかじめ定めた施設において同意が得られた被験者（目標被験者数 125 例）に対して、急性内科疾患の主な診断（NYHA 機能分類クラスⅢの心不全、NYHA 機能分類クラスⅣの心不全、虚血性脳卒中、急性感染症、急性呼吸不全、活動性癌）別に評価した。薬物動態検討用採血は、第 1 日及び第 10 日における、治験薬投与前、治験薬投与 1、2、3、4、6、9 及び 12 時間後に実施した。薬物動態パラメータを第 1 日と第 10 日に記録し、ノンコンパートメント解析によって評価した。

薬力学：

凝固パラメータとして、プロトロンビン時間、フィブリン分解生成物である D-dimer 及びプロトロンビナーゼ誘発凝固時間（PiCT）を評価した。

薬力学検討用採血は、薬物動態検討用採血と同様に、あらかじめ定めた施設において同意が得られた被験者に対して第 1 日及び第 10 日に行い、急性内科疾患の診断別に評価した。

更に、無作為割付けされ治験薬を投与されたすべての被験者を対象に、初回投与及び定常状態でのそれぞれのピーク時（投与後 2～4 時間）とトラフ時（治験薬投与前 2 時間以内）での評価も行った。検体採血は、5 つの時点（治験薬投与前、第 1 日、10 日及び 35 日の治験薬投与 2～4 時間後、第 10 日の治験薬投与前）の少数回採血で実施した。

安全性の評価項目：

安全性主要評価項目は、治験薬投与下（治験薬投与開始から最終投与 2 日後まで）で発現した「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントとした。

「重大な出血事象」：下記のいずれかに該当する顕性出血

- 2g/dL 以上のヘモグロビンの減少を伴う出血
- 2 単位以上の輸血（濃厚赤血球又は全血）が必要な出血
- 重要な臓器における出血（頭蓋内、髄腔内、眼内、心嚢内、関節内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内、後膜内）
- 死因となった出血（致死的出血）

「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」：「重大な出血事象」の基準は満たさないが、下記のいずれかに該当する顕性出血

- 医学的処置又は医師の予定外の診断を要する出血
- 治験薬の（一時的な）中断を要する出血
- 疼痛や日常生活動作に障害をもたらすような臨床的に明らかな出血

すべての出血事象、安全性主要評価項目を構成するカテゴリー別の出血事象及び上記以外の重大ではない出血事象についても評価した。

その他の安全性評価項目として、有害事象、臨床検査及びバイタルサインについて評価した。

なお、無症候性近位下肢 DVT、症候性下肢 DVT 及び PE は有効性評価項目のイベントとして評価し、有害事象又は重篤な有害事象として評価しなかった。ただし、VTE 関連死亡は重篤な有害事象としても評価した。

被験者数：

<u>目標被験者数</u>

無作為割付け例数として 7,190～8,220 例

<u>設定根拠</u>

本試験は 2 つの有効性主要評価項目を設定したため、両方の主要評価項目が共に 90%以上の検出力を得るために、以下の事項を仮定して、各群あたり 2,876 例が必要であると推定した。

- 第 10 日（＋4 日）の対照群におけるイベント発現割合が 2.2%
- 少なくとも 35%の相対リスク減少、すなわち、第 10 日（＋4 日）のリバーロキサバン群にお

けるイベント発現割合が 1.43%

- 相対リスクの非劣性マージン 1.5
- 第 35 日（＋4 日）の対照群におけるイベント発現割合 4%を得るために、第 10 日（＋4 日）から第 35 日（＋4 日）までの対照群におけるイベント発現割合は 1.8%（すなわち、2.2%＋1.8%＝4%）
- 少なくとも 45%の相対リスク減少、すなわち第 10 日（＋4 日）から第 35 日（＋4 日）までのリバーロキサバン群におけるイベント発現割合は 0.99%
- 全体で少なくとも 40%の相対リスク減少（すなわち、リバーロキサバン群におけるイベント発現割合 2.42%）
- 第 1 種過誤確率が片側 2.5%
- 非劣性を検証するための検出力 98.6%、優越性を検証するための検出力 91.4%。したがって、第 2 種の過誤確率は 10%未満

更に、超音波検査の評価不能を主とした有効性解析からの除外例が予想されたため、試験の検出力を維持するために、試験期間中にこうした除外例をモニタリングし、有効性の解析対象集団として約 5,750 例の集積が見込まれるまで被験者の組入れを継続することとした。有効性評価が不適合となる被験者の割合を 20%～30%と仮定し、無作為割付け例数として合計 7,190～8,220 例が必要であると考えた。

解析方法：

解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：無作為割付けされ、少なくとも 1 回治験薬を投与された被験者
- modified intention-to-treat（mITT）：SAF であり、かつ VTE に対する適切な評価が行われている被験者

  有効性主要評価項目の第 35 日（第 29～41 日）の評価に対する「VTE に対する適切な評価が行われている被験者」は、以下のうち少なくとも 1 つが該当する被験者とした。
  - 第 35 日（第 29～41 日）に適切な両側下肢静脈超音波検査が実施されている
  - 第 41 日までに無症候性近位下肢 DVT が確定診断されている
  - 第 41 日までに症候性下肢 DVT が確定診断されている
  - 第 41 日までに症候性 PE が確定診断されている
  - 第 41 日までに VTE 関連死亡が確定診断されている

  有効性主要評価項目の第 10 日（第 6～15 日）の評価では、第 10 日（第 6～15 日）において上記項目の少なくとも 1 つが該当する被験者を mITT とした。

  更に、有効性副次評価項目の全死亡を構成要素とした解析では、上記期間に死亡が確認された被験者を含めた。
- 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：以下のすべてを満たす被験者
  - mITT である
  - 治験薬の投与終了又は中止後 48 時間以内に VTE に対する適切な評価を受けている
  - 急性内科疾患及び VTE の危険因子に関して選択基準に適合している
  - 治験実施計画書からの重大な逸脱がない

有効性の解析

有効性主要評価項目及び副次評価項目は、UAC 及び CEAC による中央判定に基づいて解析を行った。

有効性主要評価項目として、無症候性近位下肢 DVT、症候性下肢 DVT、症候性の非致死的 PE、又は VTE 関連死亡の複合エンドポイントについて第 35 日の優越性及び第 10 日の非劣性を検証した。第 35 日の優越性の主要解析は mITT、第 10 日の非劣性の主要解析は PPS を対象とし、第 35 日の優越性に対する PPS 及び第 10 日の非劣性に対する mITT を補助的な解析に用いた。

有効性評価項目の統計解析はすべて片側有意水準2.5%の片側検定を実施したが、慣習に従い、優越性のp値は両側検定、非劣性のp値は片側検定の結果を示した。

2つの有効性主要評価項目を検討するために、Hochbergの多重比較検定手順を用いた。2つの有効性主要評価項目がいずれも片側有意水準2.5%で有意であれば、2つの有効性主要評価項目は統計学的に有意であるとした。1つの主要評価項目のp値が2.5%（片側）より大きかった場合、もう1つの主要評価項目のp値が1.25%（片側）より小さければその主要評価項目について統計学的に有意であるとした。

2つの有効性主要評価項目の発現割合に関する相対リスク（リバーロキサバン/エノキサパリン）について、Mantel-Haenszel法による重み付けを用いた層別推定を行い、正規近似に基づき対応する漸近的な両側95%信頼区間（CI）を算出した。非劣性の検証では、非劣性マージン1.5に対して両側95%CIの上限と比較した。各評価項目におけるp値はCochran-Mantel-Haenszel検定に基づいて算出した。

主要な有効性副次評価項目1（主要評価項目のVTE関連死亡を全死亡に置き換えた複合エンドポイントによる第35日の優越性の検証）は、主要評価項目の優越性の検証と同様の方法で解析した。主要解析として第41日までの死亡を含むmITTを対象とした。

主要な有効性副次評価項目2は、主要評価項目において第10日の非劣性が示された場合に、同一の複合エンドポイントにおける第10日の優越性を主要評価項目と同様の方法で解析した。

安全性の解析

安全性の解析は、SAFを対象に行った。治験薬投与下（治験薬投与開始から最終投与2日後まで）で発現した「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントを安全性の主要評価項目として、CEACによる中央判定に基づいて解析を行った。有効性主要評価項目と同様に、発現割合に関する相対リスクを推定し、対応する両側95%CIを算出した。

有害事象はICH国際医薬用語集（MedDRA）ver.13.1を用いてコーディングした。

治験薬投与開始から最終投与2日後までに発現した有害事象を治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）とし、治験薬最終投与3日以後に発現した有害事象は別途表示した。

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

8,428例がスクリーニングを受け、327例の不適格例を除く8,101例がリバーロキサバン群又はエノキサパリン群のいずれかに無作為割付けされた（それぞれ4,050例、4,051例）（A51599/Table 14.1/1）。

第35日までの投与期間における治験薬投与中止理由を表 2.7.6.5-1に示す。

全体で74.1%（6,005/8,101例）〔リバーロキサバン群73.0%（2,958/4,050例）、エノキサパリン群75.2%（3,047/4,051例）〕が35日間の治験薬投与期間を完了した。第35日までに治験薬の投与を中止した被験者の割合は27.0%（1,092例）及び24.8%（1,004例）であった。最も多かった中止理由は有害事象〔10.8%（438例）、9.5%（385例）〕であり、次いで同意撤回〔7.0%（285例）、6.3%（255例）〕であった。

第10日までに治験薬の投与を中止した被験者の割合は、リバーロキサバン群で14.7%（596/4,050例）、エノキサパリン群で13.6%（552/4,051例）であった。最も多かった中止理由は有害事象〔5.6%（225例）、5.1%（206例）〕であり、次いで同意撤回〔4.1%（168例）、4.0%（164例）〕であった（A51599/Table 14.1/9）。

治験薬投与期間を完了したか否かにかかわらず、無作為割付けされた被験者はフォローアップ期に移行することとした。無作為割付けされた 8,101 例のうち、リバーロキサバン群で 88.5%（3,583 例）、エノキサパリン群で 89.7%（3,635 例）がフォローアップ期に移行し、13.5%（545 例）及び 13.0%（528 例）がフォローアップ期に試験を中止した。最も多かったフォローアップ期での中止理由は死亡〔3.3%（132 例）、3.3%（133 例）〕であった（A51599/Table 14.1/10）。

表 2.7.6.5-1 第 35 日までの投与期間における治験薬投与中止理由（無作為割付けされた被験者）

Treatment group	Rivaroxaban	Enoxaparin	Total
Randomized	**4050 (100.0%)**	**4051 (100.0%)**	**8101 (100.0%)**
Completed study drug	**2958 (73.0%)**	**3047 (75.2%)**	**6005 (74.1%)**
Premature termination overall	**1092 (27.0%)**	**1004 (24.8%)**	**2096 (25.9%)**
Adverse event	438 (10.8%)	385 (9.5%)	823 (10.2%)
Clinical endpoint reached	50 (1.2%)	56 (1.4%)	106 (1.3%)
Consent withdrawn	285 (7.0%)	255 (6.3%)	540 (6.7%)
Death	76 (1.9%)	59 (1.5%)	135 (1.7%)
Investigator decision, not protocol driven	8 (0.2%)	9 (0.2%)	17 (0.2%)
Lost to follow-up	43 (1.1%)	41 (1.0%)	84 (1.0%)
Non-compliant with study drug	88 (2.2%)	89 (2.2%)	177 (2.2%)
Patient convenience[a]	11 (0.3%)	13 (0.3%)	24 (0.3%)
Protocol violation	90 (2.2%)	92 (2.3%)	182 (2.2%)
Technical problems	3 (<0.1%)	5 (0.1%)	8 (<0.1%)

Subjects who terminated study before scheduled "end of treatment" are included as "premature termination" on this table. Because of the investigators' judgment of the primary reason for premature termination, the number of terminations due to adverse events may not be equal to the number of subjects with adverse events and `with drug discontinued permanently` documented as action taken.
The reasons for premature termination are sorted in alphabetical order.
a: The subject did not attend the scheduled visit (due to several reasons), but did not actively withdraw consent
Source: A51599/Table 14.1/8

2.7.6.5.2.1.2 解析対象集団

解析対象集団及び解析からの主な除外理由を表 2.7.6.5-2 に示す。

無作為割付けされた 8,101 例のうち、治験薬の投与を 1 回も受けなかった 103 例を除く 7,998 例（リバーロキサバン群 3,997 例、エノキサパリン群 4,001 例）を SAF とした。第 35 日の有効性主要評価項目に対する mITT は 6,024 例（2,967 例、3,057 例）、PPS は 5,102 例（2,516 例、2,586 例）、第 10 日での mITT は 6,503 例（3,232 例、3,271 例）及び PPS は 5,931 例（2,938 例、2,993 例）であった。

最も割合が高かった有効性主要評価項目に対する mITT からの除外理由は「血栓塞栓症の評価不十分」であり、第 35 日の評価でリバーロキサバン群 24.8%（1,004/4,050 例）及びエノキサパリン群 22.5%（912 例/4,051）、第 10 日の評価で 18.0%（729 例）及び 17.1%（694 例）であった。「血栓塞栓症の評価不十分」と判断された被験者のうち、超音波検査が実施されなかった被験者の割合は、第 35 日の評価で 57.6%（578/1,004 例）及び 56.8%（518/912 例）、第 10 日の評価で 13.9%（101/729 例）及び 13.4%（93/694 例）であった（A51599/Table 14.1/14、14.1/15）。

表 2.7.6.5-2 解析対象集団及び解析からの主な除外理由（無作為割付けされた被験者）

Treatment group	Rivaroxaban	Enoxaparin	Total
All randomized subjects	**4050 (100.0%)**	**4051 (100.0%)**	**8101 (100.0%)**
Valid for safety analysis	3997 (98.7%)	4001 (98.8%)	7998 (98.7%)
Valid for mITT Day 10 analysis	3232 (79.8%)	3271 (80.7%)	6503 (80.3%)
Valid for PP Day 10 analysis	2938 (72.5%)	2993 (73.9%)	5931 (73.2%)
Valid for mITT Day 35 analysis	2967 (73.3%)	3057 (75.5%)	6024 (74.4%)
Valid for PP Day 35 analysis	2516 (62.1%)	2586 (63.8%)	5102 (63.0%)
Excluded from safety analysis	**53 (1.3%)**	**50 (1.2%)**	**103 (1.3%)**
No intake of study drug	53 (1.3%)	50 (1.2%)	103 (1.3%)
Further excluded from mITT Day 10[a]	**765 (18.9%)**	**730 (18.0%)**	**1495 (18.5%)**
Inadequate thromboembolism assessment	729 (18.0%)	694 (17.1%)	1423 (17.6%)
Previous participation in rivaroxaban study	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Violation of accepted GCP standards	50 (1.2%)	48 (1.2%)	98 (1.2%)
Further excluded from PP Day 10[b]	**294(7.3%)**	**278 (6.9%)**	**572 (7.1%)**
Insufficient compliance	55 (1.4%)	47 (1.2%)	102 (1.3%)
< 6 days po study drug	83 (2.0%)	69 (1.7%)	152 (1.9%)
< 6 days sc study drug	76 (1.9%)	78 (1.9%)	154 (1.9%)
Misdispensation	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Anticoagulants used > 2 days before baseline	41 (1.0%)	48 (1.2%)	89 (1.1%)
No medical condition for inclusion or no VTE risk factor	43 (1.1%)	42 (1.0%)	85 (1.0%)
Hospitalized > 96 hours before randomization	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)	4 (<0.1%)
Meets exclusion criterion	5 (0.1%)	13 (0.3%)	18 (0.2%)
> 48 hours between last intake of po study drug and valid assessment of day 10	67 (1.7%)	67 (1.7%)	134 (1.7%)
> 48 hours between last intake of sc study drug and valid assessment of day 10	108 (2.7%)	114 (2.8%)	222 (2.7%)
Other antithrombotic medication used during treatment > 1 day up to day 10	14 (0.3%)	12 (0.3%)	26 (0.3%)
Further excluded from mITT Day 35[c]	**1030 (25.4%)**	**944 (23.3%)**	**1974 (24.4%)**
Inadequate thromboembolism assessment	1004 (24.8%)	912 (22.5%)	1916 (23.7%)
Previous participation in rivaroxaban study	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Violation of accepted GCP standards	50 (1.2%)	48 (1.2%)	98 (1.2%)
Further excluded from PP Day 35[d]	**451 (11.1%)**	**470 (11.6%)**	**921 (11.4%)**
Insufficient compliance	85 (2.1%)	91 (2.2%)	176 (2.2%)
< 6 days po study drug	62 (1.5%)	66 (1.6%)	128 (1.6%)
< 6 days sc study drug	82 (2.0%)	84 (2.1%)	166 (2.0%)
Misdispensation	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Anticoagulants used > 2 days before baseline	35 (0.9%)	39 (1.0%)	74 (0.9%)
No medical condition for inclusion or no VTE risk factor	34 (0.8%)	33 (0.8%)	67 (0.8%)
Hospitalized > 96 hours before randomization	4 (<0.1%)	1 (<0.1%)	5 (<0.1%)
Meets exclusion criterion	4 (<0.1%)	9 (0.2%)	13 (0.2%)
> 48 hours between last intake of po study drug and valid assessment of day 35	292 (7.2%)	306 (7.6%)	598 (7.4%)
Other antithrombotic medication used during treatment > 2 days up to day 35	14 (0.3%)	14 (0.3%)	28 (0.3%)

Subjects may be excluded from an analysis set for more than one reason.
mITT = modified intention-to-treat, PP = per protocol, VTE = venous thromboembolism, GCP = Good Clinical Practice
a: Excluded in addition to those subjects excluded from the safety analysis.
b: Excluded in addition to those subjects excluded from the safety analysis and from the mITT Day 10 analysis.
c: Excluded in addition to those subjects excluded from the safety analysis.
d: Excluded in addition to those subjects excluded from the safety analysis and from the mITT Day 35 analysis
Source: A51599/Table 14.1/12, 14.1/13

2.7.6.5.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

SAF における人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.5-3 に示す。

人口統計学的及びベースライン特性に性別を除き投与群間で不均衡は認められず、全体として人口統計学的及びベースライン特性は各投与群でおおむね同様であった。SAF の 45.9%が女性であり、人種では白人が多く（68.7%）、次いでアジア人（19.8%）であった。平均年齢は 69.2 歳（範囲：40～105 歳）、平均体重は 77.39kg、体格指数（BMI）の平均値は 28.21kg/m^2 であった。

SAF における治験薬投与開始前の入院期間の平均値は 1.5 日（中央値 1.0 日）であり、無作為割付け前に絶対安静状態であった期間の平均値は 1.8 日（中央値 2.0 日）であった（A51599/Table 14.1/28、14.1/59）。

mITT 及び PPS の人口統計学的及びベースライン特性は SAF と同様であった（A51599/Table 14.1/17、14.1/20）。

表 2.7.6.5-3 人口統計学的及びベースライン特性（SAF）

Treatment group	Rivaroxaban N = 3997 (100%)	Enoxaparin N = 4001 (100%)	Total N = 7998 (100%)	p-value
Sex, n (%)				0.0061
Male	2223 (55.6%)	2103 (52.6%)	4326 (54.1%)	
Female	1774 (44.4%)	1898 (47.4%)	3672 (45.9%)	
Race, n (%)				0.9757
White	2749 (68.8%)	2744 (68.6%)	5493 (68.7%)	
Black	89 (2.2%)	92 (2.3%)	181 (2.3%)	
Asian	793 (19.8%)	794 (19.8%)	1587 (19.8%)	
Native American	12 (0.3%)	12 (0.3%)	24 (0.3%)	
Hispanic	69 (1.7%)	70 (1.7%)	139 (1.7%)	
Uncodable	106 (2.7%)	112 (2.8%)	218 (2.7%)	
N.A.	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	
Ethnicity, n (%)				0.8363
Hispanic or Latino	565 (14.1%)	571 (14.3%)	1136 (14.2%)	
Not Hispanic or Latino	3159 (79.0%)	3150 (78.7%)	6309 (78.9%)	
Not reported	253 (6.3%)	266 (6.6%)	519 (6.5%)	
Age (Years)				0.9050
Mean ± SD	69.2 ± 11.9	69.2 ± 11.7	69.2 ± 11.8	
Median	71.0	71.0	71.0	
Range (Min – Max)	40 – 99	40 – 105	40 – 105	
Age groups, n (%)				0.3671
< 65 years	1323 (33.1%)	1363 (34.1%)	2686 (33.6%)	
65 to < 75 years	1144 (28.6%)	1090 (27.2%)	2234 (27.9%)	
≥ 75 years	1530 (38.3%)	1548 (38.7%)	3078 (38.5%)	
Weight (kg)				0.6796
Mean ± SD	77.49 ± 22.07	77.29 ± 21.77	77.39 ± 21.92	
Median	74.60	74.00	74.00	
Range (Min – Max)	29.0 – 213.2	31.2 – 204.1	29.0 – 213.2	
Body mass index				0.8988
Mean ± SD	28.20 ± 7.27	28.22 ± 7.24	28.21 ± 7.25	
Median	26.90	26.80	26.80	
Range (Min – Max)	12.7 – 71.9	13.1 – 72.7	12.7 – 72.7	
Body mass index groups, n (%)				0.3696
< 18.5 kg/m^2	162 (4.1%)	135 (3.4%)	297 (3.7%)	
18.5 - < 25 kg/m^2	1298 (32.5%)	1320 (33.0%)	2618 (32.7%)	
25 - < 30 kg/m^2	1219 (30.5%)	1264 (31.6%)	2483 (31.0%)	
30 - < 35 kg/m^2	668 (16.7%)	620 (15.5%)	1288 (16.1%)	
35 - < 40 kg/m^2	339 (8.5%)	338 (8.4%)	677 (8.5%)	
≥ 40 kg/m^2	265 (6.6%)	274 (6.8%)	539 (6.7%)	
Creatinine clearance , n (%)				0.2702
< 30 mL/min	81 (2.0%)	64 (1.6%)	145 (1.8%)	
30 to < 50 mL/min	780 (19.5%)	804 (20.1%)	1584 (19.8%)	
50 to 80 mL/min	1487 (37.2%)	1536 (38.4%)	3023 (37.8%)	
> 80 mL/min	1571 (39.3%)	1522 (38.0%)	3093 (38.7%)	

N.A. = not available, SD = standard deviation

Creatinine clearance levels were calculated using the equation of Cockroft and Gault, using Day 1 creatinine.

Cochran-Mantel-Haenszel test (stratum: geographic region) is used to calculate p-values for all categorical variables.

ANOVA (main effects model) (stratum: geographic region) is used to calculate p-values for all continuous variables.

Percentages are calculated including missing values.

Source: A51599/Table 14.1/21

2.7.6.5.2.1.4 急性内科疾患による入院理由

SAF における本試験組入れの根拠となった入院理由及び VTE の付加的な危険因子を表 2.7.6.5-4 に示す。

入院理由及び VTE の付加的な危険因子は各投与群でおおむね同様であった。SAF において割合の高かった入院理由は、急性感染症又は急性炎症性疾患が 47.3%（3,780/7,998 例）、心不全（NYHA 機能分類クラスⅢ又はⅣ）が 32.4%（2,593 例）及び急性呼吸不全が 28.0%（2,236 例）であった。被験者あたりの入院理由の数は 1.3 件であった（A51599/Table 14.1/38）。

SAF において本試験組入れに VTE の付加的な危険因子を必要とした被験者は 43.2%（3,458/7,998 例）であり、割合の高かった付加的な危険因子は、高齢（75 歳以上）が 38.5%（3,078 例）、NYHA 機能分類クラスⅢ又はⅣの心不全の既往が 34.5%（2,761 例）及び癌の既往が 17.0%（1,356 例）であった。被験者あたりの VTE の付加的な危険因子の数は 1.5 件であった（A51599/Table 14.1/53）。

mITT 及び PPS における入院理由及び VTE の付加的な危険因子は SAF と同様であった（A51599/Table 14.1/49、14.1/52）。

表 2.7.6.5-4 本試験組入れの根拠となった入院理由及び VTE の付加的な危険因子（SAF）

Treatment group	Rivaroxaban N = 3997	Enoxaparin N = 4001	Total N = 7998
Reason for hospitalization	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Heart failure (NYHA class III or IV)[a]	1292 (32.3%)	1301 (32.5%)	2593 (32.4%)
Active cancer[a]	294 (7.4%)	290 (7.2%)	584 (7.3%)
Acute ischemic stroke[a]	691 (17.3%)	692 (17.3%)	1383 (17.3%)
Acute Infectious and Inflammatory Diseases	1904 (47.6%)	1876 (46.9%)	3780 (47.3%)
Acute infectious disease	1826 (45.7%)	1801 (45.0%)	3627 (45.3%)
Acute inflammatory or rheumatic disease	150 (3.8%)	149 (3.7%)	299 (3.7%)
Acute respiratory insufficiency	1085 (27.1%)	1151 (28.8%)	2236 (28.0%)
Diabetes mellitus	12 (0.3%)	8 (0.2%)	20 (0.3%)
Other medical conditions	22 (0.6%)	16 (0.4%)	38 (0.5%)
Additional risk factors required	1728 (43.2%)	1730 (43.2%)	3458 (43.2%)
Additional risk factor for VTE			
Severe varicosis	494 (12.4%)	459 (11.5%)	953 (11.9%)
Chronic venous insufficiency	612 (15.3%)	571 (14.3%)	1183 (14.8%)
History of cancer	690 (17.3%)	666 (16.6%)	1356 (17.0%)
History of DVT or PE	196 (4.9%)	178 (4.4%)	374 (4.7%)
Heart failure history (NYHA III / IV)	1391 (34.8%)	1370 (34.2%)	2761 (34.5%)
Thrombophilia	15 (0.4%)	9 (0.2%)	24 (0.3%)
Recent major surgery (6 to 12 weeks)	29 (0.7%)	32 (0.8%)	61 (0.8%)
Recent serious trauma (6 to 12 weeks)	7 (0.2%)	7 (0.2%)	14 (0.2%)
Hormone replacement therapy	48 (1.2%)	46 (1.1%)	94 (1.2%)
Advanced age ≥ 75 years	1530 (38.3%)	1548 (38.7%)	3078 (38.5%)
Morbid obesity (BMI ≥ 35 kg/m^2)	604 (15.1%)	612 (15.3%)	1216 (15.2%)
Acute infectious disease contributing to hospitalization	558 (14.0%)	594 (14.8%)	1152 (14.4%)
Acute ischemic stroke with leg paresis[b]	653 (16.3%)	660 (16.5%)	1313 (16.4%)

NYHA = New York Heart Association, VTE = venous thromboembolism, DVT = deep vein thrombosis, PE = pulmonary embolism, BMI = body mass index
a: Subjects with heart failure (NYHA class III or IV) , previous hospitalizations for heart failure (NYHA class III or IV), or were chronically in NYHA class III or IV status, patients with active cancer, and subjects with acute ischemic stroke with lower extremity paresis or paralysis were not required to have an additional risk factor.
b: Leg paresis or paralysis are not counted when calculating the number of VTE risk factors.
Source: A51599/Table 14.1/38, 14.1/53

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

mITT において、第 35 日までの治験薬（実薬）の投与期間〔平均値±標準偏差（SD）〕は、リバーロキサバン群で 32.4±7.9 日、エノキサパリン群で 8.6±2.5 日であった。投与遵守率（平均値±SD）は、それぞれ 98.56±7.01%及び 99.40±3.80%であった（A51599/Table 14.2/4、14.2/29）。

2.7.6.5.2.2.2 主要評価項目

本試験では、無症候性近位下肢 DVT、症候性下肢 DVT、症候性の非致死的 PE、又は VTE 関連死亡の複合エンドポイントにおいて（1）第 35 日での優越性及び（2）第 10 日での非劣性を有効性主要評価項目として設定し、2 つの有効性主要評価項目がいずれも片側有意水準 2.5%で有意であれば、2 つの有効性主要評価項目は統計学的に有意であるとした。2 つの有効性主要評価項目はいずれも本定義を満たし、あらかじめ規定した目標を達成した。

2.7.6.5.2.2.2.1 主要評価項目 1（第 35 日の優越性）

有効性主要評価項目の第 35 日における優越性の主要解析は、mITT を対象とした。

mITT 及び PPS における第 35 日の有効性主要評価項目及びその構成要素の発現割合を表 2.7.6.5-5 に、第 35 日の有効性主要評価項目の重み付け相対リスクを表 2.7.6.5-6 に示す。

mITT において、第 35 日における有効性主要評価項目（無症候性近位下肢 DVT、症候性下肢 DVT、症候性の非致死的 PE、又は VTE 関連死亡の複合エンドポイント）の発現割合は、リバーロキサバン群で 4.4%（131/2,967 例）、エノキサパリン群で 5.7%（175/3,057 例）であった。リバーロキサバン群のエノキサパリン群に対する相対リスクは 0.771（95%CI：0.618～0.962）であり、エノキサパリンに対するリバーロキサバンの優越性が示された（両側 p＝0.0211）。

PPS において、第 35 日における有効性主要評価項目の発現割合は、リバーロキサバン群で 4.2%（105/2,516 例）、エノキサパリン群で 5.1%（133/2,586 例）であった。リバーロキサバン群のエノキサパリン群に対する相対リスクは 0.811（95%CI：0.631～1.041）であり、統計学的な有意差は示されなかったが（両側 p＝0.1003）、mITT を対象とした主要解析を支持する結果が示された。

表 2.7.6.5-5 第 35 日における有効性主要評価項目の発現割合－中央判定（mITT 及び PPS）

	Treatment group	
Endpoint/components	**Rivaroxaban**	**Enoxaparin**
Modified ITT Day 35 (primary analysis set)	**N = 2967 (100%)**	**N = 3057 (100%)**
Any event	**131 (4.4%)**	**175 (5.7%)**
Symptomatic non-fatal PE	10 (0.3%)	14 (0.5%)
Symptomatic DVT in lower extremity	13 (0.4%)	15 (0.5%)
Asymptomatic proximal DVT in lower extremity	103 (3.5%)	133 (4.4%)
VTE related death	19 (0.6%)	30 (1.0%)
Death (PE)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Death (PE cannot be excluded)	18 (0.6%)	29 (0.9%)
Per protocol Day 35 (supportive analysis set)	**N = 2516 (100%)**	**N = 2586 (100%)**
Any event	**105 (4.2%)**	**133 (5.1%)**
Symptomatic non-fatal PE	6 (0.2%)	5 (0.2%)
Symptomatic DVT in lower extremity	11 (0.4%)	11 (0.4%)
Asymptomatic proximal DVT in lower extremity	90 (3.6%)	107 (4.1%)
VTE related death	10 (0.4%)	17 (0.7%)
Death (PE cannot be excluded)	10 (0.4%)	17 (0.7%)

ITT = intention-to-treat, DVT = deep vein thrombosis, PE = pulmonary embolism, VTE = venous thromboembolism.
Source: A51599/Table 14.2/50, 14.2/54

表 2.7.6.5-6 第 35 日の有効性主要評価項目の重み付け相対リスク－中央判定（mITT 及び PPS）

				Ho: Relative risk, p-value	
Treatment group	**Point estimate (%), 95% CI**	**Relative risk (%), 95% CI**	**Relative risk reduction (%) 95% CI**	**> 1.0 (one-sided)**	**= 1.0 (two-sided)**
Modified ITT Day 35 (primary analysis set)					
Rivaroxaban	4.415 (3.704, 5.218)	0.771 (0.618, 0.962)	22.89 (3.83, 38.17)	0.0105	0.0211
Enoxaparin	5.725 (4.927, 6.608)				
Per protocol Day 35 (supportive analysis set)					
Rivaroxaban	4.173 (3.426, 5.030)	0.811 (0.631, 1.041)	18.91 (-4.12, 36.85)	0.0502	0.1003
Enoxaparin	5.143 (4.324, 6.066)				

Relative risk = Rivaroxaban / Enoxaparin
ITT = intention-to-treat, CI = confidence interval
Confidence intervals (two-sided 95%) for proportions were calculated using exact methods. Confidence intervals (two-sided 95%) for weighted relative risks were calculated using asymptotic methods, per strata (geographic region).
P-values were calculated based on the Cochran-Mantel-Haenszel general association statistic.
Source: A51599/Table 14.2/65, 14.2/69

2.7.6.5.2.2.2.2 主要評価項目 2（第 10 日の非劣性）

有効性主要評価項目の第 10 日における非劣性の主要解析は、PPS を対象とした。

PPS 及び mITT における第 10 日の有効性主要評価項目及びその構成要素の発現割合を表 2.7.6.5-7 に、第 10 日の有効性主要評価項目の重み付け相対リスクを表 2.7.6.5-8 に示す。

PPS において、第 10 日における有効性主要評価項目（無症候性近位下肢 DVT、症候性下肢 DVT、症候性の非致死的 PE、又は VTE 関連死亡の複合エンドポイント）の発現割合は、リバーロキサバン群で 2.7%（78/2,938 例）、エノキサパリン群で 2.7%（82/2,993 例）であった。リバーロキサバン群のエノキサパリン群に対する相対リスクは 0.968（95%CI：0.713～1.314）であり、

非劣性マージン 1.5 に対する片側 p 値が 0.025 を下回り（p＝0.0025）、エノキサパリンに対するリバーロキサバンの非劣性が示された。

mITT において、第 10 日における有効性主要評価項目の発現割合は、リバーロキサバン群で 3.0%（98/3,232 例）、エノキサパリン群で 3.1%（100/3,271 例）であった。リバーロキサバン群のエノキサパリン群に対する相対リスクは 0.991（95%CI：0.753～1.304）であり、PPS における結果と一貫していた。

表 2.7.6.5-7 第 10 日における有効性主要評価項目の発現割合－中央判定（PPS 及び mITT）

	Treatment group	
Endpoint/components	**Rivaroxaban**	**Enoxaparin**
Per Protocol Day 10 (primary analysis set)	**N = 2938 (100%)**	**N = 2993 (100%)**
Any event	**78 (2.7%)**	**82 (2.7%)**
Symptomatic non-fatal PE	6 (0.2%)	2 (<0.1%)
Symptomatic DVT in lower extremity	7 (0.2%)	6 (0.2%)
Asymptomatic proximal DVT in lower extremity	71 (2.4%)	71 (2.4%)
VTE related death	3 (0.1%)	6 (0.2%)
Death (PE cannot be excluded)	3 (0.1%)	6 (0.2%)
Modified ITT Day 10 (supportive analysis set)	**N = 3232 (100%)**	**N = 3271 (100%)**
Any event	**98 (3.0%)**	**100 (3.1%)**
Symptomatic non-fatal PE	9 (0.3%)	4 (0.1%)
Symptomatic DVT in lower extremity	10 (0.3%)	8 (0.2%)
Asymptomatic proximal DVT in lower extremity	81 (2.5%)	78 (2.4%)
VTE-related death	10 (0.3%)	15 (0.5%)
Death (PE)	0	1 (<0.1%)
Death (PE cannot be excluded)	10 (0.3%)	14 (0.4%)

ITT = intention-to-treat, DVT = deep vein thrombosis, PE = pulmonary embolism, VTE = venous thromboembolism
Source: A51599/Table 14.2/51, 14.2/52

表 2.7.6.5-8 第 10 日の有効性主要評価項目の重み付け相対リスク－中央判定（PPS 及び mITT）

				Ho: Relative risk, p-value		
Treatment group	**Point estimate (%), 95% CI**	**Relative risk (%) 95% CI**	**Relative risk reduction (%) 95% CI**	**> 1.5 (one-sided)**	**> 1.0 (one-sided**	**= 1.0 (two-sided)**
Per protocol Day 10 (primary analysis set)						
Rivaroxaban	2.655 (2.104, 3.302)	0.968 (0.713, 1.314)	3.25 (-31.38, 28.75)	0.0025	0.4163	0.8325
Enoxaparin	2.740 (2.185, 3.389)					
Modified ITT Day 10 (supportive analysis set)						
Rivaroxaban	3.032 2.468, 3.683)	0.991 (0.753, 1.304)	0.92 (-30.38, 24.71)	0.0015	0.4737	0.9473
Enoxaparin	3.057 (2.494, 3.706)					

Relative risk = Rivaroxaban / Enoxaparin
ITT = intention-to-treat, CI = confidence interval
Confidence intervals (two-sided 95%) for proportions were calculated using exact methods. Confidence intervals (two-sided 95%) for weighted relative risks were calculated using asymptotic methods, per strata (geographic region).
P-values were calculated based on the Cochran-Mantel-Haenszel general association statistic.
Source: A51599/Table 14.2/66, 14.2/67

2.7.6.5.2.2.3 副次評価項目

2.7.6.5.2.2.3.1 主要な副次評価項目 1（VTE 関連死亡を全死亡に置き換えた第 35 日の優越性）

主要な有効性副次評価項目 1 は、主要評価項目の VTE 関連死亡を全死亡に置き換えた複合エンドポイントにおいて、第 35 日における優越性を検証した。

mITT 及び PPS における第 35 日の主要な有効性副次評価項目 1 及びその構成要素の発現割合を表 2.7.6.5-9 に、第 35 日の主要な有効性副次評価項目 1 の重み付け相対リスクを表 2.7.6.5-10 に示す。

mITT において、第 35 日における主要な有効性副次評価項目 1（無症候性近位下肢 DVT、症候性下肢 DVT、症候性の非致死的 PE、又は全死亡の複合エンドポイント）の発現割合は、リバーロキサバン群で 8.6%（266/3,096 例）、エノキサパリン群で 9.2%（293/3,169 例）であった。リバーロキサバン群のエノキサパリン群に対する相対リスクは 0.931（95%CI：0.795～1.091）であり、リバーロキサバンのエノキサパリンに対する優越性は示されなかった（両側 p＝0.3758）。

PPS において、第 35 日における主要な有効性副次評価項目 1 の発現割合は、リバーロキサバン群で 5.6%（142/2,553 例）、エノキサパリン群で 6.1%（158/2,610 例）であった。リバーロキサバン群のエノキサパリン群に対する相対リスクは 0.920（95%CI：0.738～1.146）であり、mITT における結果と一貫していた（両側 p＝0.4548）。

表 2.7.6.5-9 第 35 日における主要な有効性副次評価項目 1 の発現割合－中央判定（mITT 及び PPS）

Endpoint / components	Treatment group	
	Rivaroxaban	Enoxaparin
Modified ITT Day 35 plus all-cause mortality (primary analysis set)	**N = 3096 (100%)**	**N = 3169 (100%)**
Any event	**266 (8.6%)**	**293 (9.2%)**
Symptomatic non-fatal PE	10 (0.3%)	14 (0.4%)
Symptomatic DVT in lower extremity	13 (0.4%)	15 (0.5%)
Asymptomatic proximal DVT in lower extremity	103 (3.3%)	133 (4.2%)
All-cause mortality	159 (5.1%)	153 (4.8%)
VTE related death	19 (0.6%)	30 (0.9%)
Death (PE)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Death (PE cannot be excluded)	18 (0.6%)	29 (0.9%)
Death (cardiovascular)	37 (1.2%)	31 (1.0%)
Death (other)	103 (3.3%)	92 (2.9%)
Death (bleeding)	10 (0.3%)	5 (0.2%)
Death (other)	93 (3.0%)	87 (2.7%)
Per protocol Day 35 plus all-cause mortality (supportive analysis set)	**N = 2553 (100%)**	**N = 2610 (100%)**
Any event	**142 (5.6%)**	**158 (6.1%)**
Symptomatic non-fatal PE	6 (0.2%)	5 (0.2%)
Symptomatic DVT in lower extremity	11 (0.4%)	11 (0.4%)
Asymptomatic proximal DVT in lower extremity	90 (3.5%)	107 (4.1%)
All-cause mortality	48 (1.9%)	42 (1.6%)
VTE related death	10 (0.4%)	17 (0.7%)
Death (PE cannot be excluded)	10 (0.4%)	17 (0.7%)
Death (cardiovascular)	14 (0.5%)	7 (0.3%)
Death (other)	24 (0.9%)	18 (0.7%)
Death (bleeding)	3 (0.1%)	0
Death (other)	21 (0.8%)	18 (0.7%)

ITT = intention-to-treat, DVT = deep vein thrombosis, PE = pulmonary embolism, VTE = venous thromboembolism.

Source: A51599/Table 14.2/53, 14.2/55

表 2.7.6.5-10 第 35 日の主要な有効性副次評価項目 1 の重み付け相対リスクー中央判定（mITT 及び PPS）

Treatment group	Point estimate (%), 95% CI	Relative risk (%), 95% CI	Relative risk reduction (%) 95% CI	Ho: Relative risk, p-value	
				> 1.0 (one-sided)	= 1.0 (two-sided)
Modified ITT Day 35 plus all-cause mortality (primary analysis set)					
Rivaroxaban	8.592 (7.628, 9.635)	0.931 (0.795, 1.091)	6.90 (-9.06, 20.54)	0.1879	0.3758
Enoxaparin	9.246 (8.259, 10.308)				
Per protocol Day 35 plus all-cause mortality (supportive analysis set)					
Rivaroxaban	5.562 (4.705, 6.523)	0.920 (0.738, 1.146)	8.05 (-14.58, 26.20)	0.2274	0.4548
Enoxaparin	6.054 (5.169, 7.038)				

Relative risk = Rivaroxaban / Enoxaparin, ITT = intention-to-treat, CI = confidence interval
Confidence intervals (two-sided 95%) for proportions were calculated using exact methods. Confidence intervals (two-sided 95%) for weighted relative risks were calculated using asymptotic methods, per strata (geographic region).
P-values were calculated based on the Cochran-Mantel-Haenszel general association statistic.
Source: A51599/Table 14.2/68, 14.2/70

2.7.6.5.2.2.3.2 主要な副次評価項目 2（第 10 日の優越性）

主要な有効性副次評価項目 2 は、主要評価項目の第 10 日の非劣性の検証と同じ複合エンドポイント（無症候性近位下肢 DVT、症候性下肢 DVT、症候性の非致死的 PE、VTE 関連死亡）において、第 10 日における優越性を検証した。

mITT において、第 10 日における無症候性近位下肢 DVT、症候性下肢 DVT、症候性の非致死的 PE、又は VTE 関連死亡の複合エンドポイントの発現割合は、リバーロキサバン群で 3.0%（98/3,232 例）、エノキサパリン群で 3.1%（100/3,271 例）であった。リバーロキサバン群のエノキサパリン群に対する相対リスクは 0.991（95%CI：0.753～1.304）であり、リバーロキサバンのエノキサパリンに対する優越性は示されなかった（両側 p＝0.9473）（表 2.7.6.5-7、表 2.7.6.5-8）。

2.7.6.5.2.2.3.3 その他の副次評価項目

mITT において、第 10 日における有効性主要評価項目の VTE 関連死亡を全死亡に置き換えた複合エンドポイント（無症候性近位下肢 DVT、症候性下肢 DVT、症候性の非致死的 PE、全死亡）の発現割合は、リバーロキサバン群で 4.8%（158/3,281 例）、エノキサパリン群で 4.5%（149/3,310 例）であった（A51599/Table 14.2/56）。リバーロキサバン群のエノキサパリン群に対する相対リスクは 1.071（95%CI：0.860～1.332）であった（A51599/Table 14.2/71）。

また、SAF において、第 35 日における症候性 VTE（DVT 又は PE、致死的事象を除く）の発現割合は、リバーロキサバン群で 0.6%（22/3,997 例）、エノキサパリン群で 0.7%（27/4,001 例）であった（A51599/Table 14.2/58）。リバーロキサバン群のエノキサパリン群に対する相対リスクは 0.815（95%CI：0.465～1.429）であった（A51599/Table 14.2/73）。

その他の有効性副次評価項目の結果については A51599/Section 9.2.2.2 を参照のこと。

2.7.6.5.2.3 薬物動態及び薬力学の結果

薬物動態（血漿中リバーロキサバン濃度）及び薬力学（プロトロンビン時間、PiCT、D-dimer）プロファイルは、あらかじめ定めた施設において同意が得られた被験者に対して、本試験組入れの根拠となった急性内科疾患（NYHA 機能分類クラスⅢの心不全、NYHA 機能分類クラスⅣの心不全、虚血性脳卒中、急性感染症、急性呼吸不全、活動性癌）別に分類して評価した。採血は、第 1 日及び第 10 日における、治験薬投与前、治験薬投与 1、2、3、4、6、9 及び 12 時間後に実施した。

更に、薬力学評価における凝固パラメータ（プロトロンビン時間、PiCT、D-dimer）については、SAF を対象に、初回投与及び定常状態でのそれぞれのピーク時（投与後 2～4 時間）とトラフ時（治験薬投与前 2 時間以内）での検討も行った。検体採血は、5 つの時点（治験薬投与前、第 1 日、10 日及び 35 日の治験薬投与 2～4 時間後、第 10 日の治験薬投与前）の少数回採血で実施した。

2.7.6.5.2.3.1 薬物動態

薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.5-11 に示す。

第 1 日で 42 例、第 10 日で 35 例（t_{max} は 37 例）の薬物動態プロファイルを評価した。全体として、薬物濃度は第 10 日と比較して第 1 日で高く、第 1 日と第 10 日の間で定常状態を超える蓄積は観察されなかった。急性内科疾患（NYHA 機能分類クラスⅢの心不全、NYHA 機能分類クラスⅣの心不全、急性感染症、急性呼吸不全、活動性癌）別の薬物動態プロファイルについては、各グループの被験者数が少数で結果は限定的であるものの、薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）に各疾患による明らかな違いは認められなかった。

本試験の定常状態での薬物濃度及び見かけの全身クリアランス（CL/F）は、全体として、リバーロキサバン 10mg の投与を受けた健康成人（18～83 歳の第Ⅰ相試験併合）及び VTE 発症抑制を検討した下肢整形外科大手術施行患者においてこれまでに得られた結果の範囲内であった（A51599/Table 14.4.1/2）。

表 2.7.6.5-11 ノンコンパートメント解析による第 1 日（初回投与後）及び第 10 日（定常状態）のリバーロキサバンの薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）

Parameter (unit)	[Geometric mean values/geometric coefficient of variation (range)] Heart failure, NYHA III n	Day 1	n	Day 10	Heart failure, NYHA IV n	Day 1	n	Day 10	Acute infectious diseases n	Day 1	n	Day 10
AUC[a] (µg*h/L)	11	1859/41.98 (787.1-2996)	8	1381/46.52 (647.1-2554)	15	1655/51.25 (763.9-4922)	14	1436/46.13 (481.9-3228)	11	1570/71.68 (526.3-5892)	9	1192/88.71 (185.4-2359)
AUC_{norm}[a] (kg*h/L)	11	16.68/54.62 (5.116-29.65)	8	12.27/56.71 (4.206-20.68)	15	12.77/74.84 (3.785-51.19)	14	11.23 /53.31 (3.614-23.89)	11	13.71/83.12 (4.158-49.49)	9	9.803/81.36 (1.669-18.52)
C_{max} (µg/L)	12	162.1/39.82 (83.52-346.0)	8	195.5/28.01 (133.4-298.8)	16	205.5/42.24 (82.42-444.5)	14	191.8/45.98 (61.99-391.5)	12	154.6/45.63 (55.88-286.0)	9	178.9/63.23 (40.67-281.8)
$C_{max,norm}$ (kg/L)	12	1.415/42.36 (0.7367-2.903)	8	1.736/33.48 (0.8671-2.507)	16	1.582/52.85 (0.4039-3.289)	14	1.499/46.16 (0.465-3.046)	12	1.317/51.52 (0.4414-2.402)	9	1.471/65.49 (0.3660-2.367)
CL/F (L/h)	12	5.172/42.50 (3.338-12.71)	8	7.239/46.52 (3.916-15.45)	16	5.528/64.14 (1.453-13.09)	14	6.963/46.13 (3.098-20.75)	12	6.039/71.30 (1.697-19.00)	9	8.388/88.71 (4.239-53.93)
t_{max}[b] (h)	12	2.5 (1.0-6.0)	10	1.0 (0.0-4.0)	16	2.0 (0.92-6.0)	14	2.0 (0.98-4.1)	12	3.0 (1.0-9.0)	9	3.0 (0.98-6.0)

Parameter (unit)	[Geometric mean values/geometric coefficient of variation (range)] Acute respiratory insufficiency n	Day 1	n	Day 10	Active cancer n	Day 1	n	Day 10	Total n	Day 1	n	Day 10
AUC[a] (µg*h/L)	4	974.1/17.81 (764-1144)	4	1421/35.66 (1103-2359)	1	1045	1	1199	39	1642/53.4 (526-5892)	35	1355/54.9 (185-3228)
AUC_{norm}[a] (kg*h/L)	4	6.111/43.62 (4.13-10.98)	4	9.836/57.70 (5.955-20.03)	1	5.64	1	6.475	39	13.2/70.9 (3.79-51.2)	35	11.0/59.7 (1.67-23.9)
C_{max} (µg/L)	5	133.5/54.87 (59.28-197.7)	4	180.2/42.07 (99.96-250.1)	1	188.2	1	202.1	42	176/46.9 (55.9-445)	35	189/45.9 (40.7-392)
$C_{max,norm}$ (kg/L)	5	1.021/13.38 (0.9065-1.254)	4	1.247/25.11 (0.9541-1.689)	1	1.016	1	1.091	42	1.44/47.9 (0.404-3.29)	35	1.54/46.4 (0.37-3.05)
CL/F (L/h)	5	7.897/66.64 (2.765-13.09)	4	7.038/35.66 (4.239-9.068)	1	9.569	1	8.340	42	5.70/59.3 (1.45-19.0)	35	7.38/54.9 (3.10-53.9)
t_{max}[b] (h)	5	3.0 (0.92-4.0)	4	3.6 (0.98-9.0)	1	2.0	1	2.0	42	2.50 (0.92-9.00)	37	2.00 (0.00-9.00)

NYHA = New York Heart Association

a) Day 1 = AUC extrapolated to infinity, Day 10 = AUC in 24-h dosing interval (in source tables named as AUC(T1-T2))

b) Median, range

Source: A51599/Table 14.4.1/2, 14.4.1/3

2.7.6.5.2.3.2 薬力学

薬力学パラメータ（プロトロンビン時間、D-dimer、PiCT）は、あらかじめ定めた施設において同意が得られた被験者における、第 1 日と第 10 日の治験薬投与前、治験薬投与 1、2、3、4、6、9 及び 12 時間後に測定したデータ（急性内科疾患別に分類して評価）に加え、SAF を対象に、5 つの時点〔治験薬投与前、第 1 日、10 日及び 35 日の治験薬投与 2～4 時間後（ピーク時）、第 10 日の治験薬投与前（トラフ時）〕で測定した少数回採血においても評価した。

SAF を対象とした少数回採血における、プロトロンビン時間の要約を表 2.7.6.5-12、D-dimer の要約を表 2.7.6.5-13 に示す。

プロトロンビン時間は、エノキサパリン群では変化がみられなかったが、リバーロキサバン群ではピーク時に延長がみられ、トラフ時にはベースラインのレベルに戻っていた（表 2.7.6.5-12）。急性内科疾患別の結果に明らかな違いは認められず、これらの結果はこれまでに実施した心不全患者及び下肢整形外科大手術施行患者を対象とした臨床試験の結果と一致していた（A51599/Table 14.4.2/2）。

表 2.7.6.5-12 少数回採血におけるプロトロンビン時間（秒）（SAF）

Treatment group	Rivaroxaban			Enoxaparin		
Time point	n	Median	5/95 percentile	n	Median	5/95 percentile
Baseline	3474	14.3	12.5-19.1	3485	14.4	12.5-18.6
Day 1 peak	3364	19.3	14.0-30.3	3467	14.8	12.9-19.2
Day 10 trough	3108	14.6	12.5-20.9	3208	13.9	12.2-17.7
Day 10 peak	2967	19.3	13.9-29.7	3090	14.2	12.5-18.4
Day 35 peak	808	18.6	13.3-27.4	885	13.8	12.2-18.2

Source: A51599/Table 14.3.4/4, 14.3.4/5

D-dimer は両投与群共に低下がみられた（表 2.7.6.5-13）。急性内科疾患別の結果では、NYHA 機能分類クラスⅢ又はⅣの心不全のグループで D-dimer の低下がみられ、急性感染症及び急性呼吸不全のグループでリバーロキサバン群における変動が少ない傾向がみられたが、被験者が少数であり結果は限定的なものであった（A51599/Table 14.4.2/2）。

表 2.7.6.5-13 少数回採血における D-dimer（ug/mL）（SAF）

Treatment group	Rivaroxaban			Enoxaparin		
Time point	n	Median	5/95 percentile	n	Median	5/95 percentile
Baseline	3494	0.94	0.23-4.0	3519	0.95	0.23-4.0
Day 1 peak	3383	0.90	0.22-4.0	3472	0.94	0.23-4.0
Day 10 trough	3118	0.67	0.22-3.67	3212	0.66	0.22-3.54
Day 10 peak	2998	0.64	0.22-3.49	3098	0.66	0.22-3.56
Day 35 peak	807	0.45	0.22-2.58	883	0.67	0.22-3.60

Source: A51599/Table 14.3.4/6, 14.3.4/7

PiCT については、リバーロキサバン濃度（μg/L）及び LMWH のエノキサパリンとして抗第 Xa 因子活性（IU/mL）、並びにそれぞれを用いた凝固時間（秒）を測定した。リバーロキサバン濃度（μg/L）を用いた測定ではリバーロキサバン群においてプロトロンビン時間と一貫したピーク時での延長がみられ、抗第 Xa 因子活性（IU/mL）を用いた測定ではリバーロキサバン群に変動はみられなかった（A51599/Table 14.3.4/10～15、14.3.4.1/1～2）。

2.7.6.5.2.4 安全性の結果

本項では、特に断りのない限り、第 35 日までの投与期間における安全性の結果を示した。第1～10 日及び第 10～35 日の期間の安全性の結果については A51599/Section 10.3～4 を参照のこと。

2.7.6.5.2.4.1 治験薬の曝露状況

SAF における治験薬（実薬）の投与期間（平均値±SD）は、リバーロキサバン群で 29.0±11.6 日及びエノキサパリン群で 8.3±2.8 日、投与遵守率はそれぞれ 98.52±7.39%及び 99.34±4.23%であった（A51599/Table 14.2/5、Table 14.2/30）。

2.7.6.5.2.4.2 有害事象の要約

第 35 日までの投与期間における有害事象の要約を表 2.7.6.5-14 に示す。

TEAE の発現割合はリバーロキサバン群で 67.6%（2,701/3,997 例）、エノキサパリン群で 66.7%（2,667/4,001 例）であった。治験薬と関連のある TEAE は 11.6%（465 例）及び 9.9%（397 例）、重篤な TEAE は 16.7%（668 例）及び 14.8%（592 例）であった。

表 2.7.6.5-14 第 35 日までの投与期間における有害事象の要約（SAF）

Adverse events	Rivaroxaban N = 3997 (100%)	Enoxaparin N = 4001 (100%)
Any adverse event	**2952 (73.9%)**	**2916 (72.9%)**
Any SAE	1044 (26.1%)	984 (24.6%)
Any AE with outcome of death	280 (7.0%)	258 (6.4%)
Any AE starting > 2 days after stop of study drug	1160 (29.0%)	1143 (28.6%)
Any SAE starting > 2 days after stop of study drug	567 (14.2%)	553 (13.8%)
Any treatment-emergent adverse event	**2701 (67.6%)**	**2667 (66.7%)**
Any treatment-emergent AE excluding bleeding	2616 (65.4%)	2607 (65.2%)
Any treatment-emergent bleeding event	500 (12.5%)	339 (8.5%)
Any treatment-emergent SAE	668 (16.7%)	592 (14.8%)
Any treatment-emergent SAE excluding bleeding	616 (15.4%)	569 (14.2%)
Any treatment-emergent bleeding SAE	81 (2.0%)	33 (0.8%)
Any treatment-emergent AE with outcome of death	124 (3.1%)	126 (3.1%)
Any drug-related treatment-emergent adverse event	**465 (11.6%)**	**397 (9.9%)**
Any drug-related treatment-emergent AE excluding bleeding	226 (5.7%)	259 (6.5%)
Any drug-related treatment-emergent bleeding event	277 (6.9%)	169 (4.2%)
Any drug-related AE starting > 2 days after stop of study drug	40 (1.0%)	43 (1.1%)
Any drug-related SAE starting > 2 days after stop of study drug	13 (0.3%)	10 (0.2%)
Any AE resulting in permanent discontinuation of study drug	452 (11.3%)	386 (9.6%)
Any AE leading to prolonged hospitalization	797 (19.9%)	767 (19.2%)

AE = adverse event, SAE = serious adverse event
Source: A51599/Table 14.3.1/1

2.7.6.5.2.4.3 有害事象

2.7.6.5.2.4.3.1 TEAE

第 35 日までの投与期間におけるいずれかの群で 0.5%以上に発現した TEAE を表 2.7.6.5-15 に示す。

TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 67.6%（2,701/3,997 例）、エノキサパリン群で 66.7%（2,667/4,001 例）であった。そのうち、いずれかの群で 4%以上に発現した TEAE は、便秘〔7.8%（310 例）、7.4%（295 例）〕、頭痛〔4.4%（174 例）、4.0%（160 例）〕、悪心〔4.2%（168 例）、4.8%（191 例）〕及び下痢〔4.2%（167 例）、4.8%（192 例）〕であった。

表 2.7.6.5-15 第 35 日までの投与期間におけるいずれかの群で 0.5%以上に発現した TEAE（SAF）

System organ class / Preferred term	器官別大分類/ 基本語	Rivaroxaban N = 3997 (100%)	Enoxaparin N = 4001 (100%)
Any treatment-emergent adverse event		2701 (67.6%)	2667 (66.7%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	158 (4.0%)	129 (3.2%)
Anaemia	貧血	67 (1.7%)	59 (1.5%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	24 (0.6%)	22 (0.5%)
Cardiac disorders	心臓障害	387 (9.7%)	374 (9.3%)
Atrial fibrillation	心房細動	66 (1.7%)	63 (1.6%)
Cardiac failure	心不全	57 (1.4%)	50 (1.2%)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	34 (0.9%)	28 (0.7%)
Tachycardia	頻脈	18 (0.5%)	28 (0.7%)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	21 (0.5%)	12 (0.3%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	44 (1.1%)	40 (1.0%)
Vertigo	回転性めまい	20 (0.5%)	17 (0.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	975 (24.4%)	924 (23.1%)
Abdominal pain	腹痛	70 (1.8%)	46 (1.1%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	48 (1.2%)	43 (1.1%)
Constipation	便秘	310 (7.8%)	295 (7.4%)
Diarrhoea	下痢	167 (4.2%)	192 (4.8%)
Dyspepsia	消化不良	43 (1.1%)	53 (1.3%)
Gastritis	胃炎	22 (0.6%)	29 (0.7%)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	21 (0.5%)	11 (0.3%)
Nausea	悪心	168 (4.2%)	191 (4.8%)
Vomiting	嘔吐	139 (3.5%)	117 (2.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	434 (10.9%)	429 (10.7%)
Asthenia	無力症	41 (1.0%)	22 (0.5%)
Chest pain	胸痛	79 (2.0%)	60 (1.5%)
Fatigue	疲労	25 (0.6%)	28 (0.7%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	93 (2.3%)	88 (2.2%)
Pain	疼痛	30 (0.8%)	32 (0.8%)
Pyrexia	発熱	104 (2.6%)	103 (2.6%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	141 (3.5%)	172 (4.3%)
Cholelithiasis	胆石症	42 (1.1%)	44 (1.1%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	14 (0.4%)	24 (0.6%)
Hepatic steatosis	脂肪肝	45 (1.1%)	56 (1.4%)

2.7.6.5

System organ class / Preferred term	器官別大分類/ 基本語	Rivaroxaban N = 3997 (100%)	Enoxaparin N = 4001 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	578 (14.5%)	535 (13.4%)
Bronchitis	気管支炎	43 (1.1%)	24 (0.6%)
Cellulitis	蜂巣炎	22 (0.6%)	7 (0.2%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	23 (0.6%)	23 (0.6%)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	21 (0.5%)	23 (0.6%)
Pneumonia	肺炎	84 (2.1%)	82 (2.0%)
Urinary tract infection	尿路感染	99 (2.5%)	97 (2.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	165 (4.1%)	150 (3.7%)
Contusion	挫傷	29 (0.7%)	35 (0.9%)
Fall	転倒	20 (0.5%)	30 (0.7%)
Investigations	臨床検査	337 (8.4%)	338 (8.4%)
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	33 (0.8%)	70 (1.7%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (0.4%)	34 (0.8%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	30 (0.8%)	31 (0.8%)
Creatinine renal clearance decreased	腎クレアチニン・クリアランス減少	39 (1.0%)	29 (0.7%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	18 (0.5%)	27 (0.7%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	432 (10.8%)	417 (10.4%)
Decreased appetite	食欲減退	26 (0.7%)	26 (0.6%)
Dehydration	脱水	39 (1.0%)	23 (0.6%)
Diabetes mellitus	糖尿病	31 (0.8%)	25 (0.6%)
Hyperglycaemia	高血糖	30 (0.8%)	40 (1.0%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	34 (0.9%)	35 (0.9%)
Hypoglycaemia	低血糖症	28 (0.7%)	33 (0.8%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	146 (3.7%)	133 (3.3%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	24 (0.6%)	25 (0.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	368 (9.2%)	353 (8.8%)
Arthralgia	関節痛	44 (1.1%)	58 (1.4%)
Back pain	背部痛	73 (1.8%)	62 (1.5%)
Muscle spasms	筋痙縮	22 (0.6%)	22 (0.5%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	34 (0.9%)	43 (1.1%)
Osteoarthritis	変形性関節症	22 (0.6%)	19 (0.5%)
Pain in extremity	四肢痛	86 (2.2%)	82 (2.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	433 (10.8%)	408 (10.2%)
Dizziness	浮動性めまい	57 (1.4%)	57 (1.4%)
Headache	頭痛	174 (4.4%)	160 (4.0%)
Psychiatric disorders	精神障害	333 (8.3%)	344 (8.6%)
Anxiety	不安	66 (1.7%)	70 (1.7%)
Confusional state	錯乱状態	23 (0.6%)	15 (0.4%)
Depression	うつ病	42 (1.1%)	45 (1.1%)
Insomnia	不眠症	146 (3.7%)	159 (4.0%)
Sleep disorder	睡眠障害	23 (0.6%)	16 (0.4%)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/ 基本語	Rivaroxaban N = 3997 (100%)	Enoxaparin N = 4001 (100%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	336 (8.4%)	277 (6.9%)
Haematuria	血尿	63 (1.6%)	37 (0.9%)
Renal cyst	腎嚢胞	57 (1.4%)	57 (1.4%)
Renal failure	腎不全	46 (1.2%)	41 (1.0%)
Renal failure acute	急性腎不全	29 (0.7%)	23 (0.6%)
Renal impairment	腎機能障害	35 (0.9%)	22 (0.5%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	77 (1.9%)	43 (1.1%)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	38 (1.0%)	15 (0.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	577 (14.4%)	516 (12.9%)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	20 (0.5%)	9 (0.2%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	83 (2.1%)	61 (1.5%)
Cough	咳嗽	86 (2.2%)	73 (1.8%)
Dyspnoea	呼吸困難	76 (1.9%)	82 (2.0%)
Epistaxis	鼻出血	119 (3.0%)	53 (1.3%)
Haemoptysis	喀血	35 (0.9%)	23 (0.6%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	21 (0.5%)	18 (0.4%)
Pleural effusion	胸水	20 (0.5%)	22 (0.5%)
Respiratory failure	呼吸不全	37 (0.9%)	27 (0.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	261 (6.5%)	278 (6.9%)
Ecchymosis	斑状出血	38 (1.0%)	30 (0.7%)
Erythema	紅斑	14 (0.4%)	31 (0.8%)
Pruritus	そう痒症	31 (0.8%)	41 (1.0%)
Rash	発疹	34 (0.9%)	37 (0.9%)
Vascular disorders	血管障害	370 (9.3%)	361 (9.0%)
Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	25 (0.6%)	18 (0.4%)
Hypertension	高血圧	125 (3.1%)	119 (3.0%)
Hypotension	低血圧	64 (1.6%)	71 (1.8%)
Phlebitis	静脈炎	33 (0.8%)	32 (0.8%)

Source: A51599/Table 14.3.1/44

2.7.6.5.2.4.3.2 治験薬と関連のある TEAE

第 35 日までの投与期間におけるいずれかの群で 0.2%以上に発現した治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.6.5-16 に示す。

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 11.6%（465/3,997 例）、エノキサパリン群で 9.9%（397/4,001 例）であった。そのうちいずれかの群で 0.5%以上に発現した治験薬と関連のある TEAE は、鼻出血〔1.9%（74 例）、0.8%（33 例）〕、血尿〔0.8%（32 例）、0.4%（15 例）〕及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加〔0.4%（15 例）、1.0%（41 例）〕であった。

表 2.7.6.5-16 第 35 日までの投与期間におけるいずれかの群で 0.2%以上に発現した治験薬と関連のある TEAE（SAF）

System organ class / preferred term	器官別大分類/ 基本語	Rivaroxaban N = 3997 (100%)	Enoxaparin N = 4001 (100%)
Any treatment-emergent adverse event		465 (11.6%)	397 (9.9%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	18 (0.5%)	12 (0.3%)
Anaemia	貧血	10 (0.3%)	5 (0.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	116 (2.9%)	84 (2.1%)
Constipation	便秘	4 (0.1%)	10 (0.2%)
Diarrhoea	下痢	11 (0.3%)	9 (0.2%)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	10 (0.3%)	7 (0.2%)
Gingival bleeding	歯肉出血	10 (0.3%)	5 (0.1%)
Haematochezia	血便排泄	10 (0.3%)	4 (<0.1%)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	9 (0.2%)	7 (0.2%)
Nausea	悪心	13 (0.3%)	7 (0.2%)
Rectal haemorrhage	直腸出血	8 (0.2%)	5 (0.1%)
Vomiting	嘔吐	10 (0.3%)	7 (0.2%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	29 (0.7%)	41 (1.0%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	3 (<0.1%)	13 (0.3%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	12 (0.3%)	18 (0.4%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	6 (0.2%)	9 (0.2%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	39 (1.0%)	24 (0.6%)
Contusion	挫傷	15 (0.4%)	15 (0.4%)
Investigations	臨床検査	74 (1.9%)	88 (2.2%)
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	15 (0.4%)	41 (1.0%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.1%)	17 (0.4%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (0.1%)	14 (0.3%)
Lipase increased	リパーゼ増加	9 (0.2%)	5 (0.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	16 (0.4%)	19 (0.5%)
Headache	頭痛	4 (0.1%)	10 (0.2%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	55 (1.4%)	32 (0.8%)
Haematuria	血尿	32 (0.8%)	15 (0.4%)

System organ class / preferred term	器官別大分類/ 基本語	Rivaroxaban N = 3997 (100%)	Enoxaparin N = 4001 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	89 (2.2%)	47 (1.2%)
Epistaxis	鼻出血	74 (1.9%)	33 (0.8%)
Haemoptysis	喀血	12 (0.3%)	8 (0.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	55 (1.4%)	56 (1.4%)
Ecchymosis	斑状出血	15 (0.4%)	11 (0.3%)
Pruritus	そう痒症	6 (0.2%)	10 (0.2%)
Rash	発疹	11 (0.3%)	9 (0.2%)
Vascular disorders	血管障害	27 (0.7%)	20 (0.5%)
Haematoma	血腫	10 (0.3%)	10 (0.2%)

Source: A51599/Table 14.3.1/56

2.7.6.5.2.4.4 死亡

第 35 日までの治験薬投与下及び治験薬投与終了 3 日以降の CEAC の中央判定に基づく死亡の要約を表 2.7.6.5-17 に示す。

治験薬投与下において、死亡はリバーロキサバン群で 1.8%（70/3,997 例）、エノキサパリン群で 1.6%（66/4,001 例）に認められた。そのうち多く報告された死因は、リバーロキサバン群では心不全が 0.4%（14 例）及び感染症が 0.3%（12 例）であり、エノキサパリン群では VTE を否定できない原因不明の死亡が 0.5%（20 例）及び癌が 0.3%（11 例）であった。

治験薬投与終了 3 日以降に、死亡はリバーロキサバン群で 5.3%（210/3,997 例）、エノキサパリン群で 4.9%（196/4,001 例）に認められた。そのうち多く報告された死因は、リバーロキサバン群では癌が 1.3%（53 例）及び呼吸不全が 1.0%（38 例）であり、エノキサパリン群では感染症が 1.0%（42 例）及び癌が 1.0%（41 例）であった。

治験責任（分担）医師により報告された第 35 日までの投与期間における死亡に至った TEAE の要約については A51599/Table 14.3.1/53 を参照のこと。

表 2.7.6.5-17 第 35 日までの治験薬投与下及び治験薬投与終了 3 日以降の死亡の要約－中央判定（SAF）

	Rivaroxaban N = 3997 (100%)	Enoxaparin N = 4001 (100%)
All treatment-emergent deaths	**70 (1.8%)**	**66(1.6%)**
Cardiovascular death	18 (0.5%)	14 (0.3%)
Heart failure	14 (0.4%)	6 (0.1%)
Ischemic stroke	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Myocardial infarction	1 (<0.1%)	0
Other cardiac death	2 (<0.1%)	5 (0.1%)
Other known cause	41 (1.0%)	32 (0.8%)
Amyotrophic lateral sclerosis	0	1 (<0.1%)
Bleeding	5 (0.1%)	1 (<0.1%)
Bowel ischemia	1 (<0.1%)	0
Cachexia	1 (<0.1%)	0
Cancer	9 (0.2%)	11 (0.3%)
Infectious disease	12 (0.3%)	9 (0.2%)
Intestinal necrosis	1 (<0.1%)	0
Mesenteric infarction	0	1 (<0.1%)
Multiple organ failure	0	1 (<0.1%)
Other respiratory failure	9 (0.2%)	7 (0.2%)
Pneumonia	1 (<0.1%)	0
Septicaemia	1 (<0.1%)	0
Suicide	0	1 (<0.1%)
Unknown cause of death (PE and bleeding unlikely)	1 (<0.1%)	0
Venous thromboembolism related death	11 (0.3%)	20 (0.5%)
Unexplained death and VTE cannot be ruled out	11 (0.3%)	20 (0.5%)
All post-treatment deaths	**210 (5.3%)**	**196 (4.9%)**
Cardiovascular death	38 (1.0%)	46 (1.1%)
Heart failure	25 (0.6%)	28 (0.7%)
Ischemic stroke	5 (0.1%)	8 (0.2%)
Myocardial infarction	2 (<0.1%)	4 (<0.1%)
Other cardiac death	6 (0.2%)	6 (0.1%)
Other known cause	144 (3.6%)	122 (3.0%)
Uncoded!	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Amyloidosis	0	1 (<0.1%)
Aortic thrombus dissection	1 (<0.1%)	0
Bleeding	7 (0.2%)	4 (<0.1%)
Bowel ischemia	0	1 (<0.1%)
Cachexia	3 (<0.1%)	0
Cancer	53 (1.3%)	41 (1.0%)
Dehydration	0	1 (<0.1%)
Infectious disease	36 (0.9%)	42 (1.0%)
Mesenteric infarction	1 (<0.1%)	0
Multiple organ failure	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Other respiratory failure	38 (1.0%)	25 (0.6%)
Parkinson's disease	0	1 (<0.1%)
Renal failure	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Suicide	0	1 (<0.1%)
Venous thromboembolism related death	28 (0.7%)	28 (0.7%)
Pulmonary embolism	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Unexplained death and VTE cannot be ruled out	26 (0.7%)	27 (0.7%)

Post-treatment is > 2 days after the stop of study drug.
PE = pulmonary embolism, VTE = venous thromboembolism.
Source: A51599/Table 14.3.1/107, 14.3.1/108

2.7.6.5.2.4.5 重篤な TEAE

第 35 日までの投与期間におけるいずれかの群で 0.2%以上に発現した重篤な TEAE を表 2.7.6.5-18 に示す。

重篤な TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 16.7%（668/3,997 例）、エノキサパリン群で 14.8%（592/4,001 例）であった。そのうちいずれかの群で 1%以上に認められた重篤な TEAE は、慢性閉塞性肺疾患〔1.2%（46 例）、1.0%（39 例）〕及び肺炎〔1.0%（38 例）、1.1%（44 例）〕であった。

治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 2.4%（95/3,997 例）、エノキサパリン群で 1.6%（64/4,001 例）であった。そのうちいずれかの群で 0.2%以上に発現した治験薬と関連のある重篤な TEAE は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加〔0.2%（8 例）、0.3%（11 例）〕及び胃腸出血〔0.2%（8 例）、0.1%未満（4 例）〕であった（A51599/Table 14.3.1/74）。

表 2.7.6.5-18 第 35 日までの投与期間におけるいずれかの群で 0.2%以上に発現した重篤な TEAE（SAF）

System organ class / preferred term	器官別大分類/ 基本語	Rivaroxaban N = 3997 (100%)	Enoxaparin N = 4001 (100%)
Any treatment-emergent serious adverse event		668 (16.7%)	592 (14.8%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	15 (0.4%)	15 (0.4%)
Anaemia	貧血	10 (0.3%)	4 (<0.1%)
Cardiac disorders	心臓障害	127 (3.2%)	133 (3.3%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	15 (0.4%)	16 (0.4%)
Atrial fibrillation	心房細動	14 (0.4%)	15 (0.4%)
Cardiac failure	心不全	31 (0.8%)	32 (0.8%)
Cardiac failure acute	急性心不全	4 (0.1%)	14 (0.3%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	11 (0.3%)	11 (0.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	64 (1.6%)	46 (1.1%)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	9 (0.2%)	5 (0.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	147 (3.7%)	119 (3.0%)
Bronchitis	気管支炎	8 (0.2%)	2 (<0.1%)
Cellulitis	蜂巣炎	12 (0.3%)	2 (<0.1%)
Gastroenteritis	胃腸炎	8 (0.2%)	3 (<0.1%)
Pneumonia	肺炎	38 (1.0%)	44 (1.1%)
Sepsis	敗血症	12 (0.3%)	3 (<0.1%)
Septic shock	敗血症性ショック	8 (0.2%)	9 (0.2%)
Investigations	臨床検査	38 (1.0%)	32 (0.8%)
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	12 (0.3%)	15 (0.4%)
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）	60 (1.5%)	50 (1.2%)
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	8 (0.2%)	3 (<0.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	56 (1.4%)	58 (1.4%)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	13 (0.3%)	17 (0.4%)

System organ class / preferred term	器官別大分類/ 基本語	Rivaroxaban N = 3997 (100%)	Enoxaparin N = 4001 (100%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	43 (1.1%)	29 (0.7%)
Haematuria	血尿	8 (0.2%)	4 (<0.1%)
Renal failure	腎不全	9 (0.2%)	11 (0.3%)
Renal failure acute	急性腎不全	17 (0.4%)	9 (0.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	144 (3.6%)	122 (3.0%)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	20 (0.5%)	6 (0.1%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	46 (1.2%)	39 (1.0%)
Dyspnoea	呼吸困難	7 (0.2%)	11 (0.3%)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (<0.1%)	9 (0.2%)
Pulmonary oedema	肺水腫	8 (0.2%)	10 (0.2%)
Respiratory failure	呼吸不全	27 (0.7%)	24 (0.6%)
Vascular disorders	血管障害	42 (1.1%)	24 (0.6%)
Hypotension	低血圧	9 (0.2%)	2 (<0.1%)

Source: A51599/Table 14.3.1/65

2.7.6.5.2.4.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.5.2.4.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

第 35 日までの投与期間におけるいずれかの群で 0.2%以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.5-19 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、リバーロキサバン群で 11.3%（452/3,997 例）、エノキサパリン群で 9.6%（386/4,001 例）であった。そのうち最も発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、両投与群共に心房細動〔0.5%（21 例）、0.6%（26 例）〕であった。

表 2.7.6.5-19 第 35 日までの投与期間におけるいずれかの群で 0.2%以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（SAF）

System organ class / preferred term	器官別大分類/ 基本語	Rivaroxaban N = 3997 (100%)	Enoxaparin N = 4001 (100%)
Any adverse event resulting in permanent discontinuation of study drug		452 (11.3%)	386 (9.6%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	14 (0.4%)	5 (0.1%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	8 (0.2%)	3 (<0.1%)
Cardiac disorders	心臓障害	62 (1.6%)	74 (1.8%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	8 (0.2%)	13 (0.3%)
Atrial fibrillation	心房細動	21 (0.5%)	26 (0.6%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	72 (1.8%)	44 (1.1%)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	12 (0.3%)	5 (0.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	50 (1.3%)	41 (1.0%)
Pneumonia	肺炎	11 (0.3%)	13 (0.3%)
Investigations	臨床検査	40 (1.0%)	42 (1.0%)
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.1%)	12 (0.3%)
Creatinine renal clearance decreased	腎クレアチニン・クリアランス減少	14 (0.4%)	13 (0.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	30 (0.8%)	31 (0.8%)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	8 (0.2%)	8 (0.2%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	53 (1.3%)	33 (0.8%)
Haematuria	血尿	16 (0.4%)	6 (0.1%)
Renal failure	腎不全	9 (0.2%)	12 (0.3%)
Renal failure acute	急性腎不全	14 (0.4%)	6 (0.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	63 (1.6%)	49 (1.2%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	7 (0.2%)	10 (0.2%)
Epistaxis	鼻出血	16 (0.4%)	6 (0.1%)
Haemoptysis	喀血	10 (0.3%)	2 (<0.1%)
Respiratory failure	呼吸不全	17 (0.4%)	9 (0.2%)
Vascular disorders	血管障害	26 (0.7%)	17 (0.4%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	10 (0.3%)	5 (0.1%)

Source: A51599/Table 14.3.1/77

2.7.6.5.2.4.6.2 出血事象

本試験の安全性の主要評価項目は、治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントとした。

全試験期間、治験薬投与下（第 1～35 日、第 1～10 日、第 10～35 日）、フォローアップ期（第 35～90 日）のそれぞれの期間における、CEAC の中央判定に基づく出血事象の要約を表 2.7.6.5-20、治験薬投与下の「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの出血部位別の発現割合を表 2.7.6.5-21、治験薬投与下の「重大な出血事象」のカテゴリー別及び出血部位別の発現割合を表 2.7.6.5-22 に示す。

第 1～35 日の期間における治験薬投与下のすべての出血事象（中央判定により非出血と判定された事象も含む）の発現割合は、リバーロキサバン群で 12.5%（501/3,997 例）、エノキサパリン群で 8.5%（341/4,001 例）であった。全体として、出血事象の発現割合は第 35 日までの治験薬投与下のいずれの期間においてもエノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群で高く、フォローアップ期（第 35～90 日）では両投与群で同程度であった（表 2.7.6.5-20）。

第 1～35 日の期間における治験薬投与下の「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現割合は、リバーロキサバン群で 4.1%（164/3,997 例）、エノキサパリン群で 1.7%（67/4,001 例）であった。リバーロキサバン群のエノキサパリン群に対する相対リスクは 2.455（95%CI：1.854～3.251）であり、エノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群で発現リスクが高かった。発現割合が高かった出血部位は、両投与群共に消化管出血〔1.6%（63 例）、0.6%（26 例）〕であった（表 2.7.6.5-21、A51599/Table 14.3.1/150）。

第 1～35 日の期間における治験薬投与下の「重大な出血事象」の発現割合は、リバーロキサバン群で 1.1%（43/3,997 例）、エノキサパリン群で 0.4%（15/4,001 例）であった（表 2.7.6.5-20）。このうち、致死的出血は、リバーロキサバン群で 7 例（肺出血 3 例、頭蓋内出血 2 例、後腹膜出血 1 例、消化管出血 1 例）、エノキサパリン群で 1 例（気管出血）に認められ、これらの事象のほとんど（5 例、1 例）は第 10 日までに発現した（表 2.7.6.5-22）。

致死的出血の更なる詳細は A51599/Table 14.3.2/1 及び Section 15 を参照のこと。

表 2.7.6.5-20 出血事象の要約－中央判定（SAF）

	Rivaroxaban N = 3997 (100%)	Enoxaparin N = 4001 (100%)
All investigator-reported bleeding events and their assessment by the adjudication committee in all time periods		
Any bleeding event as assessed by the CEAC	594 (14.9%)	447 (11.2%)
Major bleeding event	64 (1.6%)	37 (0.9%)
Clinically relevant non-major bleeding event	158 (4.0%)	83 (2.1%)
Minimal bleeding event	382 (9.6%)	330 (8.2%)
No bleeding as assessed by the CEAC	69 (1.7%)	49 (1.2%)
Treatment-emergent bleeding events by treatment phase		
Rivaroxaban-enoxaparin/placebo phase (Day 1 to Day 35)		
Treatment-emergent bleeding events, assessed by the CEAC	501 (12.5%)	341 (8.5%)
Major bleeding	43 (1.1%) [a]	15 (0.4%)
Clinically relevant non-major bleeding	124 (3.1%) [a]	52 (1.3%)
Minimal bleeding	327 (8.2%)	260 (6.5%)
No bleeding as assessed by the CEAC	49 (1.2%)	35 (0.9%)
Rivaroxaban-enoxaparin phase (Day 1 to Day 10) [b]		
Treatment-emergent bleeding events, assessed by the CEAC	354 (8.9%)	259 (6.5%)
Major bleeding	24 (0.6%)	11 (0.3%)
Clinically relevant non-major bleeding	88 (2.2%)	38 (0.9%)
Minimal bleeding	220 (5.5%)	192 (4.8%)
No bleeding as assessed by the CEAC	43 (1.1%)	29 (0.7%)
Rivaroxaban-placebo phase (Day 10 to 35) [c]		
Treatment-emergent bleeding events, assessed by the CEAC	185 (4.6%)	98 (2.4%)
Major bleeding	19 (0.5%)	4 (<0.1%)
Clinically relevant non-major bleeding	38 (1.0%)	15 (0.4%)
Minimal bleeding	131 (3.3%)	79 (2.0%)
No bleeding as assessed by the CEAC	7 (0.2%)	7 (0.2%)
Follow-up phase (Day 35 to 90) [d]		
Events starting > 2 days after stop of study drug, assessed by the CEAC	137 (3.4%)	145 (3.6%)
Major bleeding	23 (0.6%)	23 (0.6%)
Clinically relevant non-major bleeding	40 (1.0%)	33 (0.8%)
Minimal bleeding	75 (1.9%)	96 (2.4%)
No bleeding as assessed by the CEAC	20 (0.5%)	14 (0.3%)

CEAC = Clinical events adjudication committee
Any bleeding includes both treatment-emergent and non-treatment-emergent bleeding events;
Also, incidences are based on the number of subjects, not the number of events. Although a subject may have 2 or more events, the subject is counted only once in a category. The same subject may appear in different categories.

[a] 3 subjects were counted twice since they were reported to have both major and clinically relevant non-major bleeding events. Therefore the total count for major and non-major in this table is 167 for the composite clinically relevant bleeding events (instead of 164).

[b] Treatment-emergent bleeding events up to 2 days after end of double-blind enoxaparin treatment phase

[c] Treatment-emergent bleeding events from 3 days after end of double-blind enoxaparin treatment phase up to 2 days after stop of study medication

[d] Bleeding events starting > 2 days after stop of study drug

Source: A51599/Table 14.3.1/120

表 2.7.6.5-21 治験薬投与下の「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの出血部位別の発現割合－中央判定（SAF）

	Rivaroxaban-enoxaparin/placebo phase (Day 1 to Day 35)			Rivaroxaban-enoxaparin phase (Day 1 to Day 10)			Rivaroxaban-placebo phase (Day 10 to Day 35)		
Bleeding site	**Rivaroxaban N = 3997 (100%)**	**Enoxaparin N = 4001 (100%)**	**Total N = 7998 (100%)**	**Rivaroxaban N = 3997 (100%)**	**Enoxaparin N = 4001 (100%)**	**Total N = 7998 (100%)**	**Rivaroxaban N = 3997 (100%)**	**Enoxaparin N = 4001 (100%)**	**Total N = 7998 (100%)**
Clinically relevant bleeding	**164 (4.1%)**	**67 (1.7%)**	**231 (2.9%)**	**111 (2.8%)**	**49 (1.2%)**	**160(2.0%)**	**56 (1.4%)**	**19 (0.5%)**	**75 (0.9%)**
Surgical site	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Intracranial	4 (0.1%)	2 (<0.1%)	6 (<0.1%)	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)	5 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Retroperitoneal	3 (<0.1%)	0	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Intraocular	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Skin (other than injection site)	14 (0.4%)	3 (<0.1%)	17 (0.2%)	8 (0.2%)	3 (<0.1%)	11 (0.1%)	6 (0.2%)	0	6 (<0.1%)
Urogenital	42 (1.1%)	14 (0.3%)	56 (0.7%)	30 (0.8%)	8 (0.2%)	38 (0.5%)	12 (0.3%)	6 (0.1%)	18 (0.2%)
Gastrointestinal	63 (1.6%)	26 (0.6%)	89 (1.1%)	42 (1.1%)	20 (0.5%)	62 (0.8%)	22 (0.6%)	6 (0.1%)	28 (0.4%)
Gingival	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Nasal	22 (0.6%)	10 (0.2%)	32 (0.4%)	17 (0.4%)	6 (0.1%)	23 (0.3%)	5 (0.1%)	4 (<0.1%)	9 (0.1%)
Injection/blood sampling site	4 (0.1%)	4 (<0.1%)	8 (0.1%)	3 (<0.1%)	4 (<0.1%)	7 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Pericardial	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Tracheal	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)	5 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
Pharynx	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Pulmonary	5 (0.1%)	0	5 (<0.1%)	4 (0.1%)	0	4 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1(<0.1%)
Intramuscular	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0	0	0
Leg	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0	0	0
Pleural	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)	6 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Upper limb	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0	0	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)

Source: A51599/Table 14.3.1/126, 14.3.1/129, 14.3.1/132

表 2.7.6.5-22 治験薬投与下の「重大な出血事象」のカテゴリー別及び出血部位別の発現割合－中央判定（SAF）

	Rivaroxaban-enoxaparin/placebo phase (Day 1 to Day 35)			Rivaroxaban-enoxaparin phase (Day 1 to Day 10)			Rivaroxaban-placebo phase (Day 10 to Day 35)		
Bleeding site	**Rivaroxaban N=3997 (100%)**	**Enoxaparin N=4001 (100%)**	**Total N=7998 (100%)**	**Rivaroxaban N=3997 (100%)**	**Enoxaparin N=4001 (100%)**	**Total N=7998 (100%)**	**Rivaroxaban N=3997 (100%)**	**Enoxaparin N=4001 (100%)**	**Total N=7998 (100%)**
Fatal	**7 (0.2%)**	**1 (<0.1%)**	**8 (0.1%)**	**5 (0.1%)**	**1 (<0.1%)**	**6 (<0.1%)**	**2 (<0.1%)**	**0**	**2 (<0.1%)**
Intracranial	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Retroperitoneal	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0	0	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Gastrointestinal	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0	0	0
Tracheal	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0	0
Pulmonary	3 (<0.1%)	0	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)	0	3 (<0.1%)	0	0	0
Critical site and fatal bleeding	**13 (0.3%)**	**5 (0.1%)**	**--**	**9 (0.2%)**	**4 (0.1%)**	**--**	**4 (0.1%)**	**1 (<0.1%)**	**--**
Intracranial	4 (0.1%)	2 (<0.1%)	6 (<0.1%)	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)	5 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Retroperitoneal	3 (<0.1%)	0	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Intraocular	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Gastrointestinal	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0	0	0
Pericardial	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Tracheal	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0	0
Pulmonary	3 (<0.1%)	0	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)	0	3 (<0.1%)	0	0	0
Critical site bleeding	**9 (0.2%)**	**4 (0.1%)**	**--**	**5 (0.1%)**	**3 (<0.1%)**	**--**	**4 (0.1%)**	**1 (<0.1%)**	**--**
Intracranial	4 (0.1%)	2 (<0.1%)	6 (<0.1%)	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)	5 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Retroperitoneal	3 (<0.1%)	0	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1(<0.1%)
Intraocular	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Pericardial	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Fall in Hb ≥ 2g/dL	**31 (0.8%)**	**10 (0.2%)**	**41 (0.5%)**	**17 (0.4%)**	**7 (0.2%)**	**24 (0.3%)**	**14 (0.4%)**	**3 (<0.1%)**	**17 (0.2%)**
Retroperitoneal	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	2 (0.1%)	0	0	0
Skin, other than injection site	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0	0	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Urogenital	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Gastrointestinal	22 (0.6%)	8 (0.2%)	30 (0.4%)	11 (0.3%)	7 (0.2%)	18 (0.2%)	11 (0.3%)	1 (<0.1%)	12 (0.2%)
Nasal	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0	0	0
Injection / blood sampling site	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0	0	0
Tracheal	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0	0	0
Intramuscular	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0	0	0
Pleural	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0	0	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Upper limb	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0	0	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)

2.7.6.5

	Rivaroxaban-enoxaparin/placebo phase (Day 1 to Day 35)			Rivaroxaban-enoxaparin phase (Day 1 to Day 10)			Rivaroxaban-placebo phase (Day 10 to Day 35)		
Bleeding site	**Rivaroxaban N=3997 (100%)**	**Enoxaparin N=4001 (100%)**	**Total N=7998 (100%)**	**Rivaroxaban N=3997 (100%)**	**Enoxaparin N=4001 (100%)**	**Total N=7998 (100%)**	**Rivaroxaban N=3997 (100%)**	**Enoxaparin N=4001 (100%)**	**Total N=7998 (100%)**
Transfusions ≥ 2 U	**24 (0.6%)**	**8 (0.2%)**	**32 (0.4%)**	**15 (0.4%)**	**5 (0.1%)**	**20 (0.3%)**	**9 (0.2%)**	**3 (<0.1%)**	**12 (0.2%)**
Retroperitoneal	3 (<0.1%)	0	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Urogenital	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	4 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Gastrointestinal	16 (0.4%)	6 (0.1%)	22 (0.3%)	9 (0.2%)	5 (0.1%)	14 (0.2%)	7 (0.2%)	1 (<0.1%)	8 (0.1%)
Nasal	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0	0	0
Intramuscular	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0	0	0
Pleural	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0	0	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)

Hb = hemoglobin
Source: A51599/Table 14.3.1/139, 14.3.1/142, 14.3.1/145, 14.3.1/192, 14.3.1/193, 14.3.1/194, 14.3.1/196, 14.3.1/197, 14.3.1/198.

2.7.6.5.2.4.7 臨床検査

血液学的検査値及び血液生化学的検査値において、ベースラインからの変化は両投与群でおおむね同様であり、全体的に安全性上の懸念を示唆する変化は認められなかった（A51599/Section 14.3.4）。

2.7.6.5.2.4.8 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

拡張期血圧、収縮期血圧及び心拍数において、ベースラインからの変化は両投与群共にほとんど認められず、両投与群で同様であった（A51599/Table 14.3.4/38～40）。

バイタルサインに関連する TEAE（高血圧、低血圧、徐脈、頻脈など）が認められた被験者の割合は両投与群共に低く、心電図異常が認められた被験者の割合も含め、これらの評価項目の結果に投与群間で明らかな違いは認められなかった（A51599/Table 14.3.1/47、14.3.4/41）。

2.7.6.5.3 結論

急性内科疾患により入院し、VTE の危険因子を有する患者を対象に、リバーロキサバン 10mg 1 日 1 回 35 日間投与の VTE 発症抑制効果をエノキサパリン 40mg 1 日 1 回 10 日間投与と比較して検討した結果、有効性主要評価項目とした無症候性近位下肢 DVT、症候性下肢 DVT、症候性の非致死的 PE、又は VTE 関連死亡の複合エンドポイントにおいて、リバーロキサバンのエノキサパリンに対する（1）第 35 日の優越性及び（2）第 10 日の非劣性が示された。一方、主要な有効性副次評価項目とした、VTE 関連死亡を全死亡に置き換えた複合エンドポイントにおける第 35 日の優越性、並びに有効性主要評価項目の複合エンドポイントの第 10 日における優越性の評価では、リバーロキサバンのエノキサパリンに対する統計学的に有意な VTE 発症抑制効果は示されなかった。安全性の主要評価項目とした治験薬投与下の「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現割合はエノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群で高かった。治験薬と関連のある有害事象及び重篤な有害事象を含め、有害事象の発現に全体として投与群間で明らかな違いは認められず、本試験の有害事象の結果はリバーロキサバンの既知の有害事象プロファイルと一致していた。

2.7.6.6 【国内試験】待機的股関節全置換術施行患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験14397（報告書番号 A57175）

参照項目：5.3.5.4.5 A57175

2.7.6.6.1 試験計画の概要

試験の標題：待機的股関節全置換術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制に関するリバーロキサバン（BAY 59-7939）5～10mg の 1 日 1 回投与の有効性及び安全性についてエノキサパリンを対照に比較検討する無作為化、二重盲検、並行群間、実薬対照、用量確認ブリッジング試験

実施医療機関：42 施設（日本）

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：2010 年 9 月 22 日
最後の被験者の完了日： 2011 年 8 月 2 日

開発のフェーズ：第Ⅲ相

目的：日本人の待機的股関節全置換術（THR）施行患者を対象に、静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制におけるリバーロキサバン 5～10mg の 1 日 1 回経口投与の安全性及び有効性を検討すると共に、得られたデータを国外第Ⅱ相試験〔ODIXa-OD.HIP 試験（試験 11527）〕の成績と比較し、国外データの日本人患者への外挿可能性について検討する。

試験方法：

本試験は、多施設共同、無作為化、実薬対照、ダブルダミーによる二重盲検、並行群間試験であった。

本試験は、スクリーニング期、手術日、治験薬投与第 1 期（リバーロキサバン又は同プラセボとエノキサパリン又は同プラセボの投与を行う期間）、静脈造影検査日、治験薬投与第 2 期（リバーロキサバン又は同プラセボのみの投与を行う期間）及び追跡調査期で構成した。

スクリーニング期：第 0 日（第 0 日にすべての項目の評価が難しい場合、第 0 日の 14 日前以内に実施することを許容した）にスクリーニング来院を行い、被験者が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ていないことを確認した。

手術日：第 1 日に手術を行い、術後かつリバーロキサバン投与開始前に被験者はリバーロキサバン 5、7.5、10mg 群又はエノキサパリン群のいずれかに、1：1：1：1 の比で無作為割付けされた。なお、割付けに先立ち、スクリーニング時に得られた結果が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ていないことを再確認した。

治験薬投与第 1 期：第 1 日（＋1 日）～第 8 日（±2 日）に、リバーロキサバン又は同プラセボの 1 日 1 回投与とエノキサパリン又は同プラセボの 1 日 2 回〔クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）30～50mL/min かつ出血リスクの高い被験者は 1 日 1 回〕投与を、静脈造影検査日の前日まで行った。リバーロキサバン又は同プラセボは術後 6～24 時間に、エノキサパリン又は同プラセボは術後 24～36 時間に、止血ができていることを確認してから投与した。なお、閉創完了をもって手術終了とした。深部静脈血栓症（DVT）の症候がみられた場合には、両側下肢静脈 CT 検査又は超音波検査を行った。また、肺塞栓症（PE）の症候がみられた場合は、胸部 X 線撮影を伴う肺血流/換気シンチグラフィ、胸部スパイラル CT 検査又は肺動脈造影検査を行った。検査にて DVT 又は PE を確認した場合は、治験薬の投与を中止し、DVT 又は PE の治療を行った。DVT 及び PE のいずれもが確認できない場合は、治験薬の投与を継続し、第 9 日（±2 日）に静脈造影検査を実施した。

静脈造影検査日：第 9 日（±2 日）に静脈造影検査を行った。

治験薬投与第 2 期：第 9 日（±2 日）～第 35 日（±4 日）に、リバーロキサバン又は同プラセボのみを投与した。DVT の症候がみられた場合には、両側下肢静脈 CT 検査、超音波検査又は静脈造影検査を行った。PE の症候がみられた場合には、治験薬投与第 1 期と同様の検査を行った。検査にて DVT 又は PE を確認した場合は、治験薬の投与を中止し、DVT 又は PE の治療を行った。

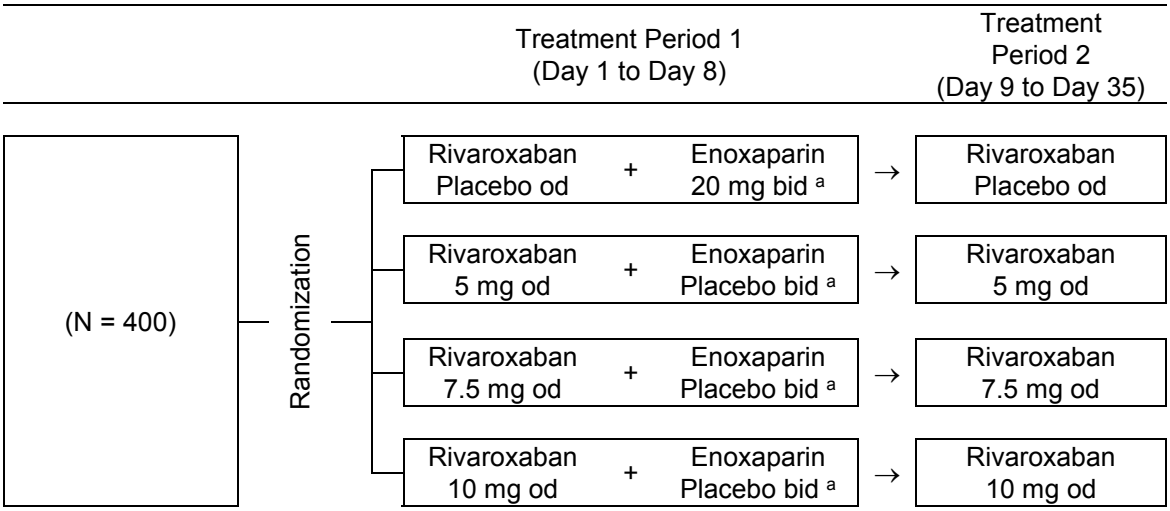
追跡調査期：治験薬投与第 2 期の治験薬投与終了後から最終来院日の第 65 日（＋7 日）（治験薬投与

終了後 30 日）までの期間を追跡調査期として経過観察を行い、最終来院日に検査・観察を行った。

治験薬投与中止時来院日には、被験者を適切な治療に移行させた。治験薬投与終了（中止）後 30 日の最終来院日まで、経過観察を行った。

治験薬投与終了（中止）後 30 日間の追跡調査期に DVT 又は PE の症候がみられた場合には、治験薬投与第 1 期と同様の検査を行うこととした。

投与群の概略を以下に示す。



a: once daily for subjects with CL_{CR} 30 to 50mL/min plus high risk of bleeding
od = once daily, bid = bis in die (twice daily)

被験薬：

リバーロキサバン（BAY 59-7939）

用法・用量

リバーロキサバン（5、7.5、10mg 又はプラセボ）1 日 1 回、経口投与

投与期間

34 又は 35 日間（±4 日）

対照薬：

エノキサパリンナトリウム

用法・用量

エノキサパリンナトリウム（20mg 又はプラセボ）1 日 2 回、皮下投与

投与期間

6 又は 7 日間（±2 日）

選択・除外基準：

主な選択基準及び除外基準を以下に示す。

主な選択基準

1. 20 歳以上の男女
2. 待機的 THR が施行されたもの（ただし、当該関節の置換術を初めて受けるもの）

主な除外基準

1. 今回の待機的 THR 施行前 3 ヵ月以内に整形外科大手術が施行されたもの、又は割付け以降の本試験期間中に予定されているもの
2. エノキサパリンの添付文書に記載されている禁忌に該当するもの、又はエノキサパリンによる治

療が不可能な状態にあるもの

3. リバーロキサバン又はその賦形剤に対して過敏症を有するもの
4. 臨床的に重大な活動性出血（頭蓋内出血、消化管出血など*）の既往を有するもの、又は出血リスクの高いもの
   *：消化管出血に関しては待機的 THR 施行前 3 ヵ月以内に発生したもの
5. 臨床的に問題となる出血リスクである凝固障害を伴う肝疾患のあるもの
6. 重度の腎機能障害（Cockcroft-Gault の式で計算された CL_{CR} が 30mL/min 未満）を有するもの
7. 両側静脈造影が不可能な状態（例：片側下肢切断、造影剤に対する過敏症）にあるもの
8. 妊婦又は授乳婦、あるいは妊娠する可能性がある女性で、適切な避妊法を使用していないもの（注意：適切な避妊法として経口避妊薬を使用できない場合、本人及びパートナー共に適切なバリア法による避妊を行うことが望ましい）
9. 薬物又はアルコールに対する依存症を有するもの、あるいは既往のあるもの
10. 割付前 4 日以内にアゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール、ボリコナゾールなど）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）-プロテアーゼ阻害薬（リトナビルなど）又は強力な CYP3A4 誘導薬（リファンピシンなど）が全身投与されたもの、あるいは治験薬投与期間中に予定されているもの
11. 投与中の抗凝固療法（ワルファリン製剤、ヘパリン製剤、低分子量ヘパリン製剤、リバーロキサバン以外の第 Xa 因子阻害薬など）を中止することができないと治験責任（分担）医師が判断したもの
12. 線溶療法を受けているもの
13. 硬膜外カテーテルが留置され、術後 18 時間以内の抜去が不可能と判断されるもの
14. 治験薬投与期間中に間欠的空気圧迫法の使用が予定されているもの

有効性の評価項目：

有効性主要評価項目は、第 9 日（±2 日）までに発現した以下に示す項目の複合エンドポイントとした。

- 第 9 日（±2 日）までに発現した DVT（近位、遠位を問わない）
- 非致死的 PE
- 全死亡（死亡理由は問わない）

有効性副次的評価項目は以下のとおりとした。

- 第 9 日（±2 日）までに発現した DVT（全、近位、遠位）
- 第 9 日（±2 日）までに発現した症候性 VTE
- 第 9 日（±2 日）までに発現した「重大な VTE」（近位 DVT、PE 又は VTE 関連死）
- 第 36 日（±4 日）までに発現した症候性 VTE
- 治験薬投与終了又は中止後 30 日以内に発現した症候性 VTE

VTE は静脈血栓塞栓判定委員会で判定（中央判定）し、有効性主要評価項目に対する解析は中央判定の結果に基づいて行った。

薬物動態及び薬力学の評価項目：

薬物動態：血漿中リバーロキサバン濃度

薬力学：プロトロンビン時間（PT）

安全性の評価項目：

安全性主要評価項目は、治験薬投与第 1 期の治験薬投与下〔治験薬投与開始から第 8 日（±2 日）まで〕で発現した「重大な出血事象」とした。以下の出血を「重大な出血事象」とした。

- 致死的出血
- 重要な臓器（後腹膜、頭蓋内、眼球内、髄腔内など）における出血

- 再手術が必要な出血
- 2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う、手術部位以外からの臨床的に明らかな出血
- 2 単位以上の輸血（全血又は濃厚赤血球）が必要な、手術部位以外からの臨床的に明らかな出血

安全性副次的評価項目は、治験薬投与第 1 期の治験薬投薬下で発現した出血事象（「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」、「重大ではないその他の出血事象」及びすべての出血事象）とした。

安全性のその他の評価項目は、以下のとおりとした。

- 治験薬投与下（治験薬投与開始から最終投与後 2 日まで）で発現した出血事象（「重大な出血事象」、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」、「重大ではないその他の出血事象」）
- 有害事象
- 重篤な有害事象
- 臨床検査値異常

出血事象は出血事象判定委員会にて判定（中央判定）し、出血事象に対する解析は中央判定の結果に基づいて行った。

肝機能に関し、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 8 倍を超えた場合、死亡前の 30 日以内に ALT が基準値上限の 3 倍を超えた死亡例、ALT が基準値上限の 3 倍を超え、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた場合、及びこれら基準には合致しないが肝機能障害に関連している可能性がある場合〔例えば、ALT が基準値上限の 3 倍を超え、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍であった場合、又は上記基準の臨床検査値の上昇がなくても臨床症状（例：肝性脳症）を伴う場合〕、肝事象評価委員会が評価した。

被験者数：

目標被験者数：

計画時：400 例

解析時：

安全性解析対象集団（SAF）：396 例

修正 ITT に適合した集団（mITT）：314 例

治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：314 例

設定根拠：

本試験は、得られたデータを国外第Ⅱ相試験〔ODIXa-OD.HIP 試験（試験 11527）〕の成績と比較し、国外データの日本人患者への外挿可能性に関する検討を行うためのブリッジング試験であり、リバーロキサバンのエノキサパリンに対する統計学的な優越性や非劣性を検証する試験ではなかった。試験 11527 において、リバーロキサバン 5～10mg の用量で有効性及び安全性の主要評価項目に差はなかった。有効性主要評価項目である「DVT（近位、遠位を問わない）、非致死的 PE 及び全死亡の複合エンドポイント」の発現割合は、エノキサパンリンと比較してリバーロキサバンで約 50%低く、安全性主要評価項目である「治験薬初回投与後から治験薬最終投与後 2 日以内に認められた重大な出血事象」は同程度であった。

試験 11527 の結果との類似性を評価するため、有効性主要評価項目における用量反応曲線の傾き（点推定値）を推定し、傾きが平坦であれば、リバーロキサバンの各投与量群は等しいとみなし、プールした。有効性の観点からリバーロキサバンとエノキサパリンの位置関係が試験 11527 の結果と同様であることを示すためには、プールしたリバーロキサバン群での有効性主要評価項目の発現割合の点推定値がエノキサパリン群より低いことが最小要件であった。本試験における有効性主要評価項目の発現割合が試験 11527（有効性主要評価項目のリバーロキサバン群での発現割合について、試験 11527 の PPS で共変量を用量としたロジスティック回帰により求めた推定値：リバーロキサバン 5mg 群で 14.0%、7.5mg 群で 12.8%、10mg 群で 11.7%、エノキサパリン群で 25.2%）と同程度であると仮定すると、1 群 80 例とした場合のリバーロキサバン群における発現割合の点推定値がエノキサパリン群より低くなる確率は約 90%となった。PPS から除外される被験者の割合を約 20%とした場合、目標被

験者数は 400 例となった。

安全性の観点では、試験 11527 のリバーロキサバン 5、10mg 群及びエノキサパリン群における「重大な出血事象」、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」、「重大ではないその他の出血事象」及びすべての出血事象の発現割合は、それぞれ 1%～2%、2%～3%、4%、及び 6%～9%であった。目標被験者数を 400 例とした場合、リバーロキサバンのエノキサパリンとの安全性プロファイルの比較は、1 群 100 例で評価することとなった。各投与群 100 例とした場合、各投与群で 1 例以上に「重大な出血事象」が発現する確率は約 63.3%～86.7%となり、同様に「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」では約 86.7%～95.2%、「重大ではないその他の出血事象」では約 98.3%、すべての出血事象では約 99.7%～99.9%となった。そして、各投与群で出血事象が少なくとも 4 例発現する確率は 80%以上となった。

解析方法：

解析対象集団

SAF：割付けられた被験者のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者

mITT：SAF のうち、適切に待機的 THR が施行され、VTE に関して適切な評価が行われた被験者。以下の条件のうち少なくとも 1 つに該当する場合、VTE の適切な評価が行われたと判断した。

- 術後 6～10 日〔第 9 日（±2 日）〕に、適切な両側静脈造影検査を実施している
- 術後 10 日までに症候性 DVT を確認している
- 術後 10 日までに症候性 PE を確認している
- 術後 10 日までに死亡を確認している

PPS：mITT（ただし、静脈造影により早期の非症候性 VTE が確認されたために mITT に組み込まれた被験者を除く）のうち、以下の条件をすべて満たすものとした。

- 適切に血栓塞栓症の評価が行われ、陽性の所見に関しては治験薬投与終了後 36 時間未満、陰性の所見に関しては治験薬投与終了後 72 時間未満に評価されている
- 治験実施計画書からの重大な逸脱がない（治験実施計画書からの重大な逸脱は、VTE を適切に評価する前に併用を禁止されている抗凝固薬を併用した場合、全体の投与/服薬遵守率が 80%未満又は 120%超であった場合、治験薬の初回投与が術後 48 時間超であった場合、治験薬投与期間中に間欠的空気圧迫装置による処置があった場合、及び試験中止後に治験薬を投与された場合、とした）

「重大な VTE」解析の mITT：SAF のうち、適切に待機的 THR が施行され、「重大な VTE」に関して適切な評価が行われた被験者。以下の条件のうち少なくとも 1 つに該当する場合、血栓塞栓症の適切な評価が行われたと判断した。

- 術後 6～10 日〔第 9 日（±2 日）〕に、近位での適切な両側静脈造影検査（すなわち、近位での不確実な評価を除く）を実施している
- 術後 10 日までに近位の症候性 DVT を確認している
- 術後 10 日までに症候性 PE を確認している
- 術後 10 日までに死亡を確認している

「重大な VTE」解析の PPS：「重大な VTE」解析の mITT（ただし、静脈造影により早期の非症候性 VTE が確認されたために mITT に組み込まれた被験者を除く）のうち、以下の条件をすべて満たすものとした。

- 適切に「重大な VTE」の評価が行われ、陽性の所見に関しては治験薬投与終了後 36 時間未満、陰性の所見に関しては治験薬投与終了後 72 時間未満に評価されている
- 治験実施計画書からの重大な逸脱がない

有効性の解析

有効性主要評価項目である「第 9 日（±2 日）までに発現した DVT（近位、遠位を問わない）、非致死的 PE 及び全死亡（死亡理由は問わない）の複合エンドポイント」の解析は、PPS を対象に行い、

mITT を対象とした解析は補足的に行った。

有効性主要評価項目の解析では、リバーロキサバンの 1 日投与量を固定効果の共変量としたロジスティック回帰モデルにより用量反応曲線の傾きを求めた。

次にエノキサパリン群とリバーロキサバン群との比較として、各用量のリバーロキサバン群（及びもし適切であれば 3 用量群の合計）とエノキサパリン群との有効性主要評価項目の発現割合の差の点推定値とその両側 95%信頼区間（CI）を算出した。

更に、過去の試験におけるプラセボでの発現割合（33.8%）との比較のため、各用量のリバーロキサバン群での有効性主要評価項目の発現割合の点推定値及びその両側 95%CI を算出した。過去の試験におけるプラセボとの比較には閉手順を用い、リバーロキサバン 10、7.5、5mg 群の順に検定した。

また、有効性主要評価項目での部分集団解析を行った。

症候性 VTE 及び死亡の解析は、SAF を対象に行った。その他の有効性評価項目の解析は、PPS 及び mITT を対象に行い、投与群別に評価項目の発現割合を表示した。「重大な VTE」の解析では、リバーロキサバンの 1 日投与量を固定効果の共変量としたロジスティック回帰モデルにより推定した用量反応曲線の傾きを求めた。次にエノキサパリン群とリバーロキサバン群との比較として、各用量のリバーロキサバン群（及びもし適切であれば 3 用量群の合計）とエノキサパリン群との有効性評価項目の発現割合の差の点推定値とその両側 95%CI を算出した。

<u>安全性の解析</u>

安全性の解析は、SAF を対象として行った。

出血事象の発現割合を投与群別に要約した。出血事象〔治験薬投与第 1 期での出血事象、治験薬投与期間を通じての出血事象、及び術後の出血事象（ただし、重大ではない出血事象を除く）〕に関しては、リバーロキサバンの 1 日投与量を固定効果の共変量としたロジスティック回帰モデルにより推定した用量反応曲線の傾きを求めた。次にエノキサパリン群とリバーロキサバン群との比較のために、各用量のリバーロキサバン群（及びもし適切であれば 3 用量群の合計）とエノキサパリン群との出血事象の発現割合の差の点推定値とその両側 95%CI を算出した。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 14.0 を用いて読み替えた。

臨床検査値異常に関する発現割合は、投与群別に表示した。

バイタルサイン（血圧、心拍数）及び臨床検査値は、測定値とベースライン値からの変化量を記述統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を用いて投与群別に要約した。

その他、輸血のデータなどは、投与群別に要約した。

<u>薬物動態及び薬力学の解析</u>

母集団解析を行い、リバーロキサバンの薬物動態及び薬力学パラメータに及ぼす影響因子を探索的に検討した。詳細については、別途作成した薬物動態/薬力学解析計画書に記載した。

薬力学のパラメータとした PT は、投与群別に記述統計量を用いて要約した。

2.7.6.6.2 成績

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

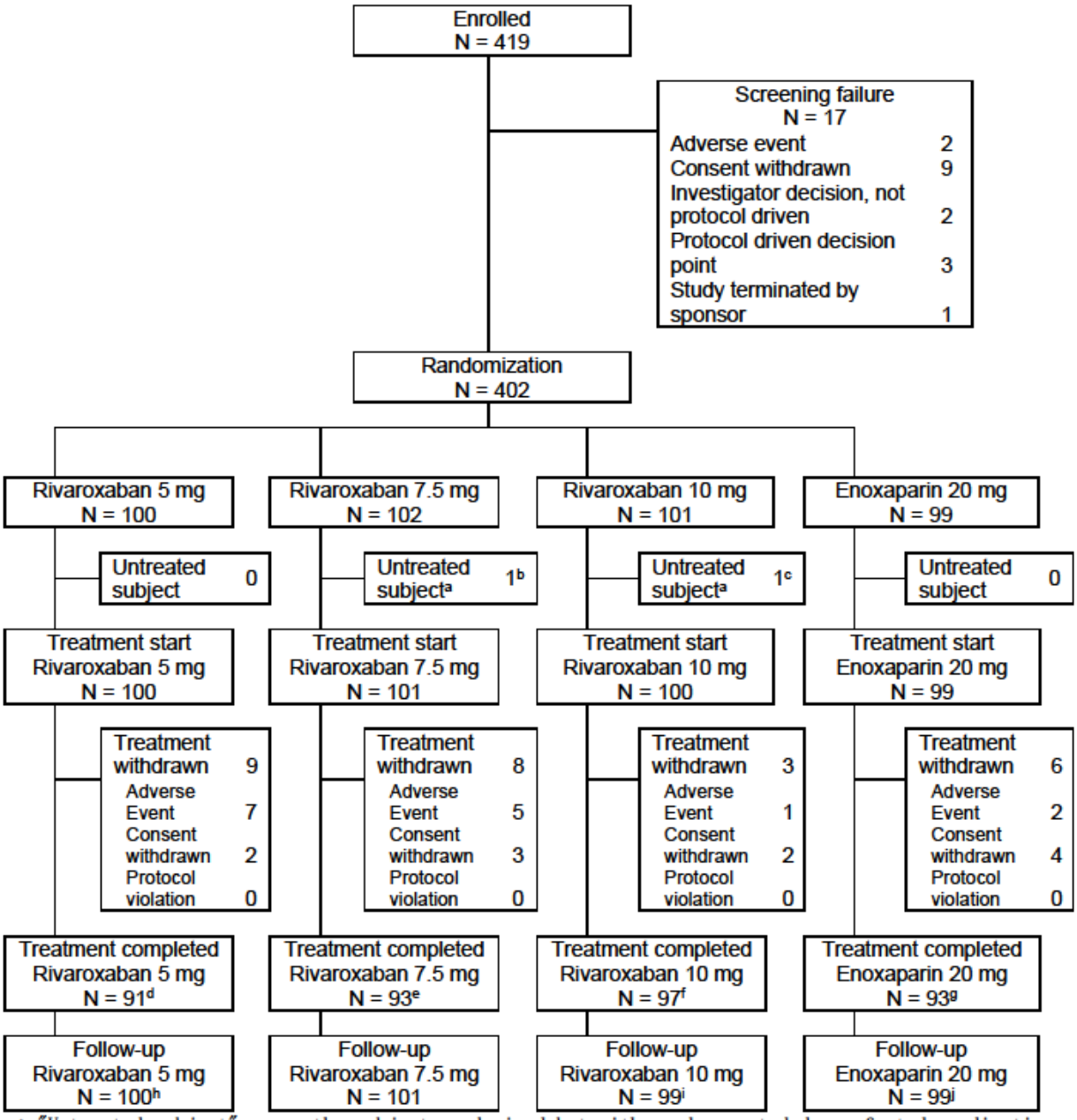
被験者の内訳を図 2.7.6.6-1 に示す。

スクリーニングで適格とされた 402 例（リバーロキサバン 5mg 群：100 例、7.5mg 群：102 例、10mg 群：101 例、エノキサパリン群：99 例）が無作為割付けされた。このうち、リバーロキサバン 7.5mg 及び 10mg 群の各 1 例（計 2 例）には、それぞれ有害事象の発現及び治験実施計画書からの逸脱により、治験薬が投与されなかった。

無作為割付けされた 402 例のうち、374 例（93.0%）が治験薬投与第 1 期を完了した（リバーロキサバン 5mg 群：91 例、7.5mg 群：93 例、10mg 群：97 例、エノキサパリン群：93 例）。治験薬投与期第 1 期の未完了理由は、有害事象が最も多く 16 例（4.0%）で、次いで同意撤回が 11 例（2.7%）、治験実施計画書からの逸脱が 1 例（0.2%）であった（A57175/Table 14.1/3）。

無作為割付けされた 402 例のうち、3 例を除く 399 例が 30 日間の治験薬投与第 2 期に入った。このうち、3 例（リバーロキサバン 5mg 群：1 例、10mg 群：1 例、エノキサパリン群：1 例）が治験薬の投与を中止した。治験薬投与中止の理由は、同意撤回が 2 例、追跡不能が 1 例であった（A57175/Table 14.1/4）。

図 2.7.6.6-1 被験者の内訳



a: "Untreated subject" means the subject randomized but with no documented dose of study medication (b: due to adverse event, c: due to protocol violation).

The number of subjects in "Treatment completed" (d, e, f, g) included the "Uncompleted Data". Due to the huge natural disaster that occurred on 11 MAR 2011 in Japan, the source document verification was unable to continue for the 4 subjects in [redacted], but they were included in the number of the study completed subjects.

The number of subjects in "Follow-up" (h, i, j) included the "Premature follow-up". Three subjects (b, c, f) did not enter the Follow-up.

Source: A57175/Table 14.1/2, 14.1/3, 14.1/4, 14.1/5, Listing 16.2.1.2/1

2.7.6.6.2.1.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.6-1 に示す。

無作為割付された 402 例のうち、396 例（98.5%）を SAF（リバーロキサバン 5mg 群：99 例、7.5mg 群：100 例、10mg 群：99 例、エノキサパリン群：98 例）、314 例（78.1%）を mITT 及び PPS（それぞれ 77 例、77 例、81 例及び 79 例）とした。344 例（85.6%）を「重大な VTE」解析対象の mITT 及び PPS（それぞれ 83 例、89 例、88 例及び 84 例）とした。

SAF から除外された 6 例（リバーロキサバン 5mg 群：1 例、7.5mg 群：2 例、10mg 群：2 例、エノキサパリン群：1 例）の除外理由は、「治験薬を投与されなかった」が 2 例、「データ未検証 [a]」が 4 例であった。

mITT 及び PPS から除外された 88 例（リバーロキサバン 5mg 群：23 例、7.5mg 群：25 例、10mg 群：20 例、エノキサパリン群：20 例）の除外理由は、「血栓塞栓症の適切な評価無し」が 51 例で最も多く、次いで「静脈造影検査未実施」が 31 例、「データ未検証 [a]」が 4 例、「治験薬未投与」が 2 例であった。

[a] 震災のため、SDV を実施できなかった 1 施設の 4 例。

2.7.6.6

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 10 of 39

表 2.7.6.6-1 解析対象集団の内訳

	Rivaroxaban 5 mg od po (N=100)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=102)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=101)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=99)	Total (N=402)
Subjects valid for:					
Safety analysis	99 (99.0)	100 (98.0)	99 (98.0)	98 (99.0)	396 (98.5)
mITT analysis	77 (77.0)	77 (75.5)	81 (80.2)	79 (79.8)	314 (78.1)
PP analysis	77 (77.0)	77 (75.5)	81 (80.2)	79 (79.8)	314 (78.1)
mITT analysis of major VTE	83 (83.0)	89 (87.3)	88 (87.1)	84 (84.8)	344 (85.6)
PP analysis of major VTE	83 (83.0)	89 (87.3)	88 (87.1)	84 (84.8)	344 (85.6)
Excluded from safety analysis	1 (1.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	6 (1.5)
No intake of study medication	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.5)
Uncompleted data	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
Excluded from mITT analysis	23 (23.0)	25 (24.5)	20 (19.8)	20 (20.2)	88 (21.9)
No adequate assessment of thromboembolism	12 (12.0)	16 (15.7)	12 (11.9)	11 (11.1)	51 (12.7)
No intake of study medication	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.5)
Uncompleted data	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
Venography was not performed	10 (10.0)	7 (6.9)	6 (5.9)	8 (8.1)	31 (7.7)
Excluded from PP analysis	23 (23.0)	25 (24.5)	20 (19.8)	20 (20.2)	88 (21.9)
No adequate assessment of thromboembolism	12 (12.0)	16 (15.7)	12 (11.9)	11 (11.1)	51 (12.7)
No intake of study medication	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.5)
Uncompleted data	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
Venography was not performed	10 (10.0)	7 (6.9)	6 (5.9)	8 (8.1)	31 (7.7)
Excluded from mITT analysis of major VTE	17 (17.0)	13 (12.7)	13 (12.9)	15 (15.2)	58 (14.4)
No adequate assessment of thromboembolism	6 (6.0)	4 (3.9)	5 (5.0)	6 (6.1)	21 (5.2)
No intake of study medication	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.5)
Uncompleted data	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
Venography was not performed	10 (10.0)	7 (6.9)	6 (5.9)	8 (8.1)	31 (7.7)
Excluded from PP analysis of major VTE	17 (17.0)	13 (12.7)	13 (12.9)	15 (15.2)	58 (14.4)
No adequate assessment of thromboembolism	6 (6.0)	4 (3.9)	5 (5.0)	6 (6.1)	21 (5.2)
No intake of study medication	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.5)
Uncompleted data	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
Venography was not performed	10 (10.0)	7 (6.9)	6 (5.9)	8 (8.1)	31 (7.7)

The number in parentheses shows the percentage of subjects. Uncompleted data: due to the huge natural disaster that occurred on 11 MAR 2011 in Japan, the source document verification was unable to continue for the 4 subjects in [redacted].
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, VTE = venous thromboembolism, mITT = modified intent to treat, PP = per protocol set
Source: A57175/Table 14.1/5

2.7.6.6.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

SAF 及び PPS における人口統計学的及びベースライン特性を、それぞれ表 2.7.6.6-2 及び表 2.7.6.6-3 に示す。

人口統計学的及びベースライン特性は、いずれの解析対象集団でも、投与群間で大きな差はなかった。SAF では、83.6%（331/396 例）が女性であり、年齢〔平均値±標準偏差（SD）〕は 63.8±9.7 歳、体重は 57.8±10.4kg、体格指数（BMI）は 24.3±3.6kg/m^2 であった。

表 2.7.6.6-2 人口統計学的及びベースライン特性（SAF）

		Rivaroxaban 5 mg od po (N=99)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=100)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=99)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=98)	Total (N=396)
Sex	Male	14 (14.1)	13 (13.0)	17 (17.2)	21 (21.4)	65 (16.4)
	Female	85 (85.9)	87 (87.0)	82 (82.8)	77 (78.6)	331 (83.6)
Race	Asian	99 (100.0)	100 (100.0)	99 (100.0)	98 (100.0)	396 (100.0)
Age (years)	Mean ± SD	64.0 ± 10.3	63.3 ± 9.5	63.4 ± 10.2	64.6 ± 8.9	63.8 ± 9.7
	Range	28.0 – 81.0	38.0 – 84.0	35.0 – 84.0	37.0 – 82.0	28.0 – 84.0
Weight (kg)	Mean ± SD	58.2 ± 10.8	57.5 ± 9.8	57.9 ± 11.2	57.4 ± 9.9	57.8 ± 10.4
	Range	33.5 – 94.0	36.0 – 93.2	36.0 – 94.0	37.9 – 96.7	33.5 – 96.7
BMI (kg/m^2)	Mean ± SD	24.6 ± 3.8	24.2 ± 3.2	24.4 ± 4.2	23.9 ± 3.3	24.3 ± 3.6
	Range	14.9 – 38.6	16.4 – 34.4	15.9 – 39.6	18.3 – 34.9	14.9 – 39.6

The number in parentheses shows the percentage of subjects.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, SD = standard deviation, BMI = body mass index
Source: A57175/Table 14.1/8

表 2.7.6.6-3 人口統計学的及びベースライン特性（PPS）

		Rivaroxaban 5 mg od po (N=77)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=77)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=81)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=79)	Total (N=314)
Sex	Male	12 (15.6)	9 (11.7)	13 (16.0)	18 (22.8)	52 (16.6)
	Female	65 (84.4)	68 (88.3)	68 (84.0)	61 (77.2)	262 (83.4)
Race	Asian	77 (100.0)	77 (100.0)	81 (100.0)	79 (100.0)	314 (100.0)
Age (years)	Mean ± SD	63.4 ± 10.4	64.3 ± 9.9	64.3 ± 9.5	65.0 ± 8.9	64.3 ± 9.7
	Range	28.0 – 80.0	38.0 – 84.0	36.0 – 81.0	37.0 – 80.0	28.0 – 84.0
Weight (kg)	Mean ± SD	57.6 ± 10.5	57.4 ± 9.3	57.1 ± 10.5	57.3 ± 10.2	57.3 ± 10.1
	Range	33.5 – 94.0	36.0 – 93.2	38.4 – 81.5	37.9 – 96.7	33.5 – 96.7
BMI (kg/m^2)	Mean ± SD	24.3 ± 3.7	24.1 ± 3.1	24.1 ± 3.8	23.8 ± 3.1	24.1 ± 3.4
	Range	14.9 – 38.6	16.4 – 34.1	16.7 – 34.3	18.3 – 33.2	14.9 – 38.6

The number in parentheses shows the percentage of subjects
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, SD = standard deviation, BMI = body mass index
Source: A57175/Table 14.1/6

血栓塞栓症の危険因子

血栓塞栓症の危険因子を、進行悪性腫瘍、心機能不全、DVT の既往、PE の既往、重大な静脈瘤、血栓性素因（遺伝性又は後天性）と定めた。SAF 及び PPS における血栓塞栓症の危険因子を表 2.7.6.6-4 に示す。

SAF において、病歴に血栓塞栓症の危険因子を有する被験者は、「心機能不全」を有する 1 例（リバーロキサバン 5mg 群）のみであり、他の危険因子を持つ被験者はいなかった。PPS では、病歴に血栓塞栓症の危険因子を持つ被験者はいなかった。

表 2.7.6.6-4 血栓塞栓症の危険因子（SAF、PPS）

	Safety population				
	Rivaroxaban 5 mg od po (N=99)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=100)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=99)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=98)	Total (N=396)
Any risk factor related to medical history	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.3)
Heart insufficiency	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.3)
	PP population				
	Rivaroxaban 5 mg od po (N=77)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=77)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=81)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=79)	Total (N=314)
Any risk factor related to medical history	0	0	0	0	0

The number in parentheses shows the percentage of subjects.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route
Source: A57175/Table 14.1/11, 14.1/13

病歴及び手術歴

SAF 及び PPS における待機的 THR 施行理由、手術時間、麻酔の手法及び手術後離床までの時間を、それぞれ A57175/Table 14.3.5/3 及び 14.3.5/1 に示す。いずれの解析対象集団でも、すべての被験者が待機的 THR を施行された。SAF では、待機的 THR 施行理由は、変形性関節症（各投与群で 88.9%～97.0%）が最も多く、手術時間（平均値）は各投与群で 96.2～99.6 分であった。また、最も多く使用された麻酔の手法は全身麻酔であり、次いでカテーテル留置での脊髄麻酔及び硬膜外麻酔であった。離床までの時間（平均値）は、各投与群で 1.5～1.9 日であった。

SAF 及び PPS における病歴を、それぞれ A57175/Table 14.1/16 及び 14.1/14 に示す。いずれの解析対象集団でも、すべての被験者が病歴を有していた。SAF で最も多かった病歴は、器官別大分類（SOC）別では「筋骨格系および結合組織障害」で 99.0%であり、次いで「社会環境」が 68.2%、「血管障害」が 40.4%であった。これらの SOC は、PPS でも同様に多かった。「心臓障害」を病歴に有する被験者の割合が、リバーロキサバン 5mg 群（17.2%、SAF）で他の投与群（5.1%～9.0%、SAF）よりもやや高かったが、SAF 及び PPS 共に、病歴に投与群間で大きな差はなかった。

前治療及び併用療法

PPS における手術前 2 週間に投与された薬剤を A57175/Table 14.1/17 に示す。全体で、95.2%の被験者が手術前 2 週間に薬剤を投与された。最も多くの被験者に投与された薬剤は、解剖治療化学分類法（ATC）分類で「消化管と代謝作用」で 79.3%であり、次いで「循環器系」で 55.1%であった。手術前 2 週間に投与された薬剤に投与群間で大きな差はなかった。

PPS における治験薬投与下で併用した薬剤及び X 線造影剤を A57175/Table 14.1/23 に示す。すべての被験者が治験薬投与下で薬剤又は X 線造影剤を併用した。X 線造影剤（ATC 分類で「その他」に分類される）はすべての被験者に使用され、次いで多かった薬剤は「循環器系」で 40.4%、「感覚器」で 37.3%及び「血液と造血器官」で 36.0%であった。治験薬投与下で併用した薬剤及び X 線造影剤に投与群間で大きな差はなかった。

2.7.6.6.2.2 有効性の結果

2.7.6.6.2.2.1 治験薬の投与状況

PPS におけるリバーロキサバン又は同プラセボの投与期間及び服薬遵守率を表 2.7.6.6-5 に示す。

リバーロキサバン又は同プラセボの投与期間（平均値±SD）はリバーロキサバン 5、7.5、10mg 群及びエノキサパリン群（リバーロキサバンのプラセボを投与）でそれぞれ 33.4±2.7 日、32.4±5.6 日、33.0±3.5 日及び 32.8±3.4 日であり、服薬遵守率（平均値±SD）はそれぞれ 99.7±1.1%、99.4±2.1%、99.5±1.6%及び 99.8±0.7%であった。

mITT の結果も同様であった（A57175/Table 14.2/2、14.2/11）。

表 2.7.6.6-5 リバーロキサバン又は同プラセボの投与期間及び服薬遵守率（PPS）

		Rivaroxaban 5 mg od po (N=77)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=77)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=81)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=79)
Treatment duration(Days)	[Mean ± SD]	33.4 ± 2.7	32.4 ± 5.6	33.0 ± 3.5	32.8 ± 3.4
Compliance (%)	[Mean ± SD]	99.7 ± 1.1	99.4 ± 2.1	99.5 ± 1.6	99.8 ± 0.7

od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, SD = standard deviation
Source: A57175/Table 14.2/1, 14.2/10

PPS におけるエノキサパリン又は同プラセボの投与期間（平均値±SD）はリバーロキサバン 5、7.5、10mg 群（エノキサパリンのプラセボを投与）及びエノキサパリン群でそれぞれ 6.6±1.4 日、6.6±1.3 日、6.9±1.5 日及び 6.6±1.3 日であり（A57175/Table 14.2/1）、服薬遵守率（平均値±SD）はそれぞれ 99.9±0.9%、100.0±0.0%、100.0±0.0%及び 99.9±1.1%であった（A57175/Table 14.2/10）。

治験実施計画書では治験薬は術後 6～24 時間にリバーロキサバン又は同プラセボを初回投与することが規定されていたが、すべての被験者が術後 12～24 時間に初回投与された。PPS において、術後からリバーロキサバン又は同プラセボの初回投与までの時間（平均値）は、各投与群で約 21 時間であった（A57175/Table 14.2/4）。

mITT の結果も同様であった（A57175/Table 14.2/5）。

PPS（ただし、中央判定で症候性の事象が治験薬投与期に認められた被験者を除く）における、術後から静脈造影検査までの時間を表 2.7.6.6-6 に示す。

術後から静脈造影検査までの期間（平均値）は、各投与群で約 7 日であり、すべての被験者において治験実施計画書で定められた範囲（9±2 日）内であった。

表 2.7.6.6-6 術後から静脈造影検査までの期間〔PPS（ただし、中央判定で症候性の事象が治験薬投与期に認められた被験者を除く）〕

		Rivaroxaban 5 mg od po (N=77)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=77)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=81)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=79)
Time to venography	Day 6	19 (24.7)	16 (20.8)	20 (24.7)	18 (22.8)
	Day 7	24 (31.2)	22 (28.6)	13 (16.0)	23 (29.1)
	Day 8	12 (15.6)	20 (26.0)	18 (22.2)	17 (21.5)
	Day 9	10 (13.0)	11 (14.3)	14 (17.3)	12 (15.2)
	Day 10	12 (15.6)	8 (10.4)	16 (19.8)	9 (11.4)
Time to venography (days) [Mean ± SD]		7.6 ± 1.4	7.6 ± 1.3	7.9 ± 1.5	7.6 ± 1.3

The number in parentheses shows the percentage of subjects.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, SD = standard deviation
Source: A57175/Table 14.2/14

2.7.6.6.2.2.2 主要評価項目

有効性主要評価項目は、「第 9 日（±2 日）までに発現した DVT（近位、遠位を問わない）、非致死的 PE 及び全死亡（死亡理由は問わない）の複合エンドポイント」とした。

PPS における有効性主要評価項目及び各項目の発現割合を表 2.7.6.6-7 に示す。

有効性主要評価項目の発現割合は、リバーロキサバン 5mg 群〔10.4%（8/77 例）〕及びエノキサパリン群〔8.9%（7/79 例）〕と比較してリバーロキサバン 7.5mg〔3.9%（3/77 例）〕及び 10mg 群〔4.9%（4/81 例）〕で低かった。発現した事象は、いずれも DVT であった。

mITT の結果も同様であった（A57175/Table 14.2/17）。

表 2.7.6.6-7 有効性主要評価項目及び各項目の発現割合（PPS）

Endpoint / Components	Rivaroxaban 5 mg od po (N=77)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=77)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=81)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=79)
Any Event	8 (10.4)	3 (3.9)	4 (4.9)	7 (8.9)
DVT	8 (10.4)	3 (3.9)	4 (4.9)	7 (8.9)
Symptomatic non-fatal PE	0	0	0	0
Death of any cause	0	0	0	0

The number in parentheses shows the percentage of subjects.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, DVT = deep vein thrombosis, PE = pulmonary embolism
Source: A57175/Table 14.2/16

PPS における有効性主要評価項目の発現割合のリバーロキサバン群とエノキサパリン群との差（リバーロキサバン群－エノキサパリン群）の点推定値及び両側 95%CI を表 2.7.6.6-8 に示す。

リバーロキサバン群とエノキサパリン群との差の点推定値（両側 95%CI）は、リバーロキサバン 5mg 群で 1.53%（－7.73%～10.79%）、7.5mg 群で－4.96%（－12.58%～2.65%）及び 10mg 群で－3.92%（－11.17%～3.92%）であり、3 用量群の合計では－2.48%（－9.48%～4.52%）であった。

mITT の結果も同様であった（A57175/Table 14.2/30）。

表 2.7.6.6-8 有効性主要評価項目の発現割合のリバーロキサバン群とエノキサパリン群との差（リバーロキサバン群－エノキサパリン群）の点推定値及び両側 95%CI（PPS）

Treatment group	Number of subjects		Incidence rate		Difference from Enoxaparin	
	Total	Event	Point estimate (%)	95% CI	Point estimate (%)	95% CI
Rivaroxaban 5 mg od po	77	8	10.4	[4.6, 19.4]	1.53	[-7.73, 10.79]
Rivaroxaban 7.5 mg od po	77	3	3.9	[0.8, 11.0]	-4.96	[-12.58, 2.65]
Rivaroxaban 10 mg od po	81	4	4.9	[1.4, 12.2]	-3.92	[-11.77, 3.92]
Rivaroxaban pooled	235	15	6.4	[3.6, 10.3]	-2.48	[-9.48, 4.52]
Enoxaparin 20 mg bid sc	79	7	8.9	[3.6, 17.4]		

Confidence intervals for proportions were calculated using exact methods. Confidence intervals for differences were calculated using asymptotic methods.
CI = confidence interval, od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route
Source: A57175/Table 14.2/29

2.7.6.6.2.2.3 副次評価項目

PPS における、重要な副次評価項目の一つである「重大な VTE」（近位 DVT、PE 又は VTE 関連死）の発現割合を表 2.7.6.6-9 に示す。

「重大な VTE」を発現した被験者はリバーロキサバン 5mg 群の 1 例（1.2%）のみであり、他の投与群では認められなかった。

表 2.7.6.6-9 「重大な VTE」の発現割合（PPS）

Endpoint / Components	Rivaroxaban 5 mg od po (N=83)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=89)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=88)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=84)
Any Event	1 (1.2)	0	0	0
Proximal DVT	1 (1.2)	0	0	0
Symptomatic non-fatal PE	0	0	0	0
VTE related Death	0	0	0	0

The number in parentheses shows the percentage of subjects.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, VTE = venous thromboembolism, DVT = deep vein thrombosis, PE = pulmonary embolism
Source: A57175/Table 14.2/19

PPS における「重大な VTE」の発現割合のリバーロキサバン群とエノキサパリン群との差（リバーロキサバン群－エノキサパリン群）の点推定値及び両側 95%CI を表 2.7.6.6-10 に示す。

リバーロキサバン群とエノキサパリン群との差の点推定値（両側 95%CI）は、リバーロキサバン 5mg 群で 1.20%（－1.14%～3.55%）であり、3 用量群の合計では 0.38%（－0.37%～1.14%）であった。

表 2.7.6.6-10 「重大な VTE」の発現割合のリバーロキサバン群とエノキサパリン群との差（リバーロキサバン群－エノキサパリン群）の点推定値及び両側 95%CI（PPS）

Treatment group	Number of subjects		Incidence Rate		Difference from Enoxaparin	
	Total	Event	Point estimate (%)	95% CI	Point estimate (%)	95% CI
Rivaroxaban 5 mg od po	83	1	1.2	[0.0, 6.5]	1.20	[-1.14, 3.55]
Rivaroxaban 7.5 mg od po	89	0	0	[0.0, 4.1]		
Rivaroxaban 10 mg od po	88	0	0	[0.0, 4.2]		
Rivaroxaban pooled	260	1	0.4	[0.0, 2.1]	0.38	[-0.37, 1.14]
Enoxaparin 20 mg bid sc	84	0	0	[0.0, 4.3]		

Confidence intervals for proportions were calculated using exact methods. Confidence intervals for differences were calculated using asymptotic methods.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, CI = confidence interval
Source: A57175/Table 14.2/32

PPS におけるその他の有効性副次評価項目の発現割合を表 2.7.6.6-11 に示す。

DVT の発現割合は、リバーロキサバン 5mg 群〔10.4%（8/77 例）〕及びエノキサパリン群〔8.9%（7/79 例）〕と比較してリバーロキサバン 7.5mg 群〔3.9%（3/77 例）〕及び 10mg 群〔4.9%（4/81 例）〕で低かった。近位の DVT はリバーロキサバン 5mg 群の 1 例（1.3%）のみであり、他の DVT はいずれも遠位であった。

DVT 以外の有効性副次評価項目の発現は、いずれも認められなかった。

表 2.7.6.6-11 その他の有効性副次評価項目の発現割合（PPS）

Endpoint / Components	Rivaroxaban 5 mg od po (N=77)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=77)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=81)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=79)
Deep vein thrombosis				
Any Event	8 (10.4)	3 (3.9)	4 (4.9)	7 (8.9)
Proximal DVT	1 (1.3)	0	0	0
Distal DVT	8 (10.4)	3 (3.9)	4 (4.9)	7 (8.9)
Pulmonary embolism				
Any Event	0	0	0	0
Fatal PE	0	0	0	0
non-fatal PE	0	0	0	0
Symptomatic VTE up to Day 9				
Any Event	0	0	0	0
Symptomatic proximal DVT	0	0	0	0
Symptomatic distal DVT	0	0	0	0
Symptomatic PE	0	0	0	0
Symptomatic VTE up to Day 36				
Any Event	0	0	0	0
Symptomatic proximal DVT	0	0	0	0
Symptomatic distal DVT	0	0	0	0
Symptomatic PE	0	0	0	0
Symptomatic VTE within 30 days after stop of treatment with study drug				
Any Event	0	0	0	0
Symptomatic proximal DVT	0	0	0	0
Symptomatic distal DVT	0	0	0	0
Symptomatic PE	0	0	0	0
Death up to DAY 9				
Any Event	0	0	0	0

The number in parentheses shows the percentage of subjects.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, DVT = deep vein thrombosis, PE = pulmonary embolism, VTE = venous thromboembolism
Source: A57175/Table 14.2/16

血液凝固系パラメータである PT の測定結果を表 2.7.6.6-12 に示す。

ベースライン（第 1 日の治験薬投与前）における PT（平均値）は、各投与群で約 15 秒であった。

第 9 日における PT のベースラインからの変化量（変化率）の平均値は、治験薬投与 2 時間後ではリバーロキサバン 5、7.5、10.5mg 群及びエノキサパリン群でそれぞれ 2.93 秒（19.7%）、4.53 秒（30.7%）、5.99 秒（40.1%）及び－1.27 秒（－7.6%）であり、治験薬投与 4 時間後ではそれぞれ 2.60 秒（17.6%）、4.39 秒（29.2%）、6.21 秒（41.2%）及び－1.41 秒（－8.5%）であった。PT の変化量はエノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群で大きく、リバーロキサバン群での PT の変化量は投与量に依存していた。

表 2.7.6.6-12 プロトロンビン時間（PPS）

	Rivaroxaban 5 mg od po (N=77)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=77)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=81)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=79)
Screening	13.64 ± 1.13	13.89 ± 1.26	13.84 ± 1.17	13.75 ± 1.05
Baseline (Day1 / Predose)	15.21 ± 1.45	15.10 ± 1.21	15.23 ± 1.34	15.57 ± 1.59[e]
Day 9: pre-dose (trough)	14.65 ± 1.33	14.76 ± 1.20	15.10 ± 1.52[c]	14.38 ± 1.17
Day 9: 2 h post-dose	18.14 ± 2.96	19.63 ± 3.18	21.20 ± 3.75[c]	14.30 ± 1.23
Day 9: 4 h post-dose	17.86 ± 2.70[a]	19.67 ± 3.09[b]	21.44 ± 3.46[d]	14.19 ± 1.26[f]
Last Visit	14.42 ± 1.45	14.65 ± 1.53	14.82 ± 1.81	14.17 ± 1.31
Change from baseline (Day 9/pre-dose)	-0.55 ± 1.45	-0.33 ± 1.53	-0.11 ± 1.73[c]	-1.19 ± 1.41[e]
Change from baseline (Day 9/ 2 h)	2.93 ± 2.83	4.53 ± 3.35	5.99 ± 3.77[c]	-1.27 ± 1.46[e]
Change from baseline (Day 9/ 4 h)	2.60 ± 2.70[a]	4.39 ± 3.10[b]	6.21 ± 3.31[d]	-1.41 ± 1.48[g]
Change from baseline (Last Visit)	-0.78 ± 1.56	-0.45 ± 1.80	-0.42 ± 2.16	-1.39 ± 1.95[e]
% change from baseline (Day 9/pre-dose)	-3.2 ± 9.0	-1.7 ± 10.1	-0.2 ± 11.6[c]	-7.1 ± 8.1[e]
% change from baseline (Day 9/ 2 h)	19.7 ± 18.6	30.7 ± 22.9	40.1 ± 25.9[c]	-7.6 ± 8.4[e]
% change from baseline (Day 9/ 4 h)	17.6 ± 17.9[a]	29.2 ± 20.9[b]	41.2 ± 22.1[d]	-8.5 ± 8.6[g]
% change from baseline (Last Visit)	-4.7 ± 9.9	-2.5 ± 11.7	-2.1 ± 14.0	-8.2 ± 11.2[e]

The unit of prothrombin time was second.

a: N=70, b: N=64, c: N=80, d: N=68, e: N=78, f: N=66, g: N=65

od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, h = hour

Source: A57175/Table 14.2/43

2.7.6.6.2.2.4 部分集団解析

PPS における有効性主要評価項目の発現割合について、危険因子別に部分集団解析を行った結果を表 2.7.6.6-13 に示す。

部分集団間で発現割合が大きく異なるケースがみられたが、部分集団では母数が少ないことに起因したものであると考えられ、この解析結果からは結論を導くことは困難であった。

表 2.7.6.6-13 有効性主要評価項目の発現割合の危険因子別の部分集団解析（PPS）

Risk factor	Rivaroxaban 5 mg od po (N=77)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=77)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=81)	Rivaroxaban pooled (N=235)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=79)
Gender					
Male	1/ 12 (8.3)	0/ 9 (0.0)	0/ 13 (0.0)	1/ 34 (2.9)	0/ 18 (0.0)
Female	7/ 65 (10.8)	3/ 68 (4.4)	4/ 68 (5.9)	14/201 (7.0)	7/ 61 (11.5)
Age					
< 65 years	1/ 36 (2.8)	1/ 39 (2.6)	0/ 40 (0.0)	2/115 (1.7)	2/ 37 (5.4)
65 - 75 years	6/ 31 (19.4)	2/ 29 (6.9)	3/ 34 (8.8)	11/ 94 (11.7)	1/ 32 (3.1)
> 75 years	1/ 10 (10.0)	0/ 9 (0.0)	1/ 7 (14.3)	2/ 26 (7.7)	4/ 10 (40.0)
Weight					
≤ 50 kg	2/ 20 (10.0)	0/ 18 (0.0)	1/ 26 (3.8)	3/ 64 (4.7)	4/ 17 (23.5)
> 50 - ≤ 70 kg	6/ 46 (13.0)	2/ 54 (3.7)	3/ 47 (6.4)	11/147 (7.5)	3/ 54 (5.6)
> 70 - ≤ 90 kg	0/ 10 (0.0)	1/ 4 (25.0)	0/ 8 (0.0)	1/ 22 (4.5)	0/ 7 (0.0)
> 90 - ≤ 110 kg	0/ 1 (0.0)	0/ 1 (0.0)	0/ 0 (0.0)	0/ 2 (0.0)	0/ 1 (0.0)
BMI					
< 18.5 kg/m^2	1/ 3 (33.3)	0/ 2 (0.0)	0/ 2 (0.0)	1/ 7 (14.3)	0/ 2 (0.0)
≥ 18.5 - <25 kg/m^2	4/ 48 (8.3)	0/ 47 (0.0)	1/ 53 (1.9)	5/148 (3.4)	5/ 47 (10.6)
≥ 25 - <30 kg/m^2	2/ 19 (10.5)	3/ 25 (12.0)	3/ 19 (15.8)	8/ 63 (12.7)	2/ 29 (6.9)
≥ 30 - <40 kg/m^2	1/ 7 (14.3)	0/ 3 (0.0)	0/ 7 (0.0)	1/ 17 (5.9)	0/ 1 (0.0)
Any VTE Risk Factor					
No	8/ 77 (10.4)	3/ 77 (3.9)	4/ 81 (4.9)	15/235 (6.4)	7/ 79 (8.9)
Type of Anesthesia					
General	5/ 53 (9.4)	3/ 55 (5.5)	4/ 64 (6.3)	12/172 (7.0)	6/ 61 (9.8)
Spinal	3/ 35 (8.6)	0/ 39 (0.0)	0/ 30 (0.0)	3/104 (2.9)	5/ 33 (15.2)
Epidural with indwelling catheter	3/ 21 (14.3)	1/ 17 (5.9)	2/ 19 (10.5)	6/ 57 (10.5)	1/ 19 (5.3)
Femoral block	0/ 2 (0.0)	0/ 4 (0.0)	0/ 5 (0.0)	0/ 11 (0.0)	1/ 2 (50.0)
Baseline CL_{CR}					
≥ 30 - <50 mL/min	1/ 1 (100.0)	0/ 2 (0.0)	0/ 2 (0.0)	1/ 5 (20.0)	1/ 4 (25.0)
≥ 50 - <80 mL/min	3/ 24 (12.5)	1/ 23 (4.3)	2/ 29 (6.9)	6/ 76 (7.9)	3/ 26 (11.5)
> 80 mL/min	4/ 52 (7.7)	2/ 52 (3.8)	2/ 50 (4.0)	8/154 (5.2)	3/ 49 (6.1)
Fragile subjects					
Yes	3/ 27 (11.1)	0/ 23 (0.0)	1/ 28 (3.6)	4/ 78 (5.1)	6/ 25 (24.0)
No	5/ 50 (10.0)	3/ 54 (5.6)	3/ 53 (5.7)	11/157 (7.0)	1/ 54 (1.9)
During of surgery					
< 2H	7/ 63 (11.1)	1/ 64 (1.6)	2/ 63 (3.2)	10/190 (5.3)	6/ 53 (11.3)
≥ 2H	1/ 14 (7.1)	2/ 13 (15.4)	2/ 18 (11.1)	5/ 45 (11.1)	1/ 26 (3.8)

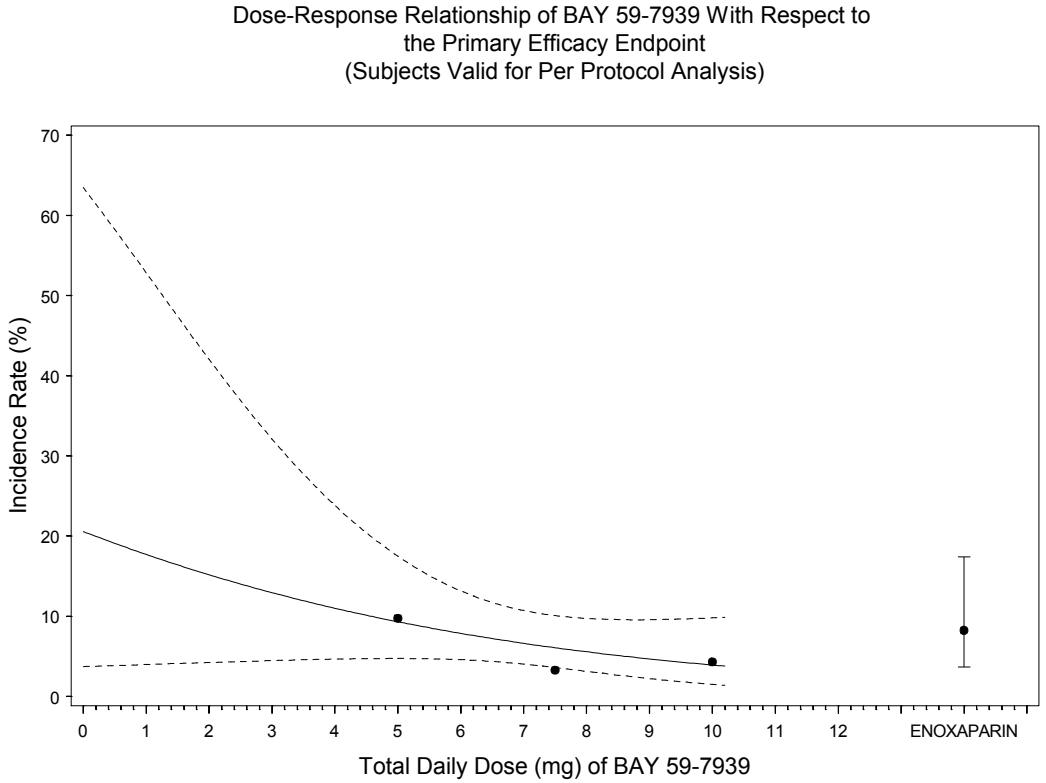
Fragile subjects are subjects with at least one of the following: age>75 or weight ≤50kg, or creatinine clearance <50mL/min.
The number in parentheses shows the percentage of subjects.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, VTE = venous thromboembolism, BMI = body mass index, H = hour, CL_{CR} = creatinine clearance
Source: A57175/Table 14.2/33

2.7.6.6.2.2.5 用量反応関係の解析

PPS における有効性主要評価項目の発現割合に関し、リバーロキサバンの用量反応関係を図 2.7.6.6-2 に示す。

リバーロキサバンの 1 日投与量と有効性主要評価項目の発現割合の間に用量反応性は示唆されなかった（p＝0.173、ロジスティック回帰分析）（A57175/Table 14.2/21）。

図 2.7.6.6-2 有効性主要評価項目の発現割合に関するリバーロキサバンの用量反応関係（PPS）



NOTE: THE SOLID LINE REPRESENTS THE DOSE-RESPONSE CURVE ESTIMATE BY LOGISTIC REGRESSION. THE DOTTED LINES REPRESENT THE POINTWISE LOWER AND UPPER 95% CONFIDENCE LIMITS. DOTS REPRESENT THE OBSERVED FREQUENCIES.
NOTE: THE APPLIED LOGISTIC REGESSION MODEL INCLUDES DOSAGE AS A COVARIATE.

Source: A57175/Figure 14.2/23

2.7.6.6.2.3 薬物動態及び薬力学の結果

薬物動態の結果は Listing 16.2.8.3 に示した。薬力学の結果は、血液凝固パラメータの結果を 2.7.6.6.2.2.3 に示した。

2.7.6.6.2.4 安全性の結果

安全性の解析は、SAF を対象に行った。

2.7.6.6.2.4.1 治験薬の曝露状況

リバーロキサバン又は同プラセボの投与期間（平均値±SD）はリバーロキサバン 5、7.5、10mg 群及びエノキサパリン群でそれぞれ 31.5±7.2 日、31.5±7.3 日、32.7±4.6 日及び 31.5±7.4 日であり（A57175/Table 14.2/3）、服薬遵守率（平均値±SD）はそれぞれ 99.8±2.0%、99.5±1.9%、99.6±1.5%及び 99.8±0.7%であった（A57175/Table 14.2/12）。

すべての被験者は、術後 12～24 時間にリバーロキサバン又は同プラセボを初回投与された。術後からリバーロキサバン又は同プラセボの初回投与までの時間（平均値）は、各投与群で約 21 時間であった（A57175/Table 14.2/6）。

2.7.6.6.2.4.2 有害事象の要約

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬投与第 1 期の治験薬初回投与後から治験薬投与第 2 期の治験薬最終投与後 2 日までに発現した有害事象とした。

有害事象の要約を表 2.7.6.6-14 に示す。

TEAE の発現割合は、リバーロキサバン 5、7.5、10mg 群及びエノキサパリン群でそれぞれ 85.9%（85/99 例）、82.0%（82/100 例）、83.8%（83/99 例）及び 87.8%（86/98 例）、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、それぞれ 21.2%（21 例）、19.0%（19 例）、20.2%（20 例）及び 22.4%（22 例）であり、投与群間で大きな差はなかった。治験薬投与下で発現した出血事象の発現割合は、それぞれ 13.1%（13 例）、12.0%（12 例）、10.1%（10 例）及び 5.1%（5 例）であり、エノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群でやや高かった。

死亡した被験者はいなかった。重篤な TEAE はリバーロキサバン 5mg に 2 例（2.0%）認められたが、他の投与群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE は、リバーロキサバン 5、7.5、10mg 群及びエノキサパリン群でそれぞれ 7 例（7.1%）、5 例（5.0%）、1 例（1.0%）及び 2 例（2.0%）に認められた。有害事象により入院期間の延長となった被験者は、それぞれ 3 例（3.0%）、2 例（2.0%）、1 例（1.0%）及び 1 例（1.0%）であった。

本試験で妊娠した被験者はいなかった（A57175/Section 10.5）。

表 2.7.6.6-14 有害事象の要約（SAF）

Category	Rivaroxaban 5 mg od po (N=99)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=100)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=99)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=98)
Any AEs	97 (98.0)	97 (97.0)	97 (98.0)	96 (98.0)
TEAEs	85 (85.9)	82 (82.0)	83 (83.8)	86 (87.8)
Drug related AEs	21 (21.2)	19 (19.0)	20 (20.2)	22 (22.4)
Drug related TEAEs	21 (21.2)	19 (19.0)	20 (20.2)	22 (22.4)
Any SAEs	3 (3.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
Treatment-emergent SAEs	2 (2.0)	0	0	0
Drug related SAEs	0	0	0	0
Drug related treatment-emergent SAEs	0	0	0	0
Any death	0	0	0	0
Any acute DVT and PE	2 (2.0)	4 (4.0)	1 (1.0)	0
Treatment-emergent acute DVT and PE	2 (2.0)	4 (4.0)	1 (1.0)	0
Drug related acute DVT and PE	0	0	0	0
Drug related treatment-emergent acute DVT and PE	0	0	0	0
Any acute DVT and PE during TRPR1	1 (1.0)	4 (4.0)	1 (1.0)	0
Treatment-emergent acute DVT and PE during TRPR1	1 (1.0)	4 (4.0)	1 (1.0)	0
Drug related acute DVT and PE during TRPR1	0	0	0	0
Drug related treatment-emergent acute DVT and PE during TRPR1	0	0	0	0
Any bleeding AEs	15 (15.2)	13 (13.0)	12 (12.1)	8 (8.2)
Treatment-emergent bleeding AEs	13 (13.1)	12 (12.0)	10 (10.1)	5 (5.1)
Drug related bleeding AEs	10 (10.1)	6 (6.0)	9 (9.1)	5 (5.1)
Drug related treatment-emergent bleeding AEs	10 (10.1)	6 (6.0)	9 (9.1)	5 (5.1)
Any bleeding AEs during TRPR1	12 (12.1)	10 (10.0)	9 (9.1)	7 (7.1)
Treatment-emergent bleeding AEs during TRPR1	10 (10.1)	10 (10.0)	7 (7.1)	5 (5.1)
Drug related bleeding AEs during TRPR1	8 (8.1)	6 (6.0)	7 (7.1)	5 (5.1)
Drug related treatment-emergent bleeding AEs during TRPR1	8 (8.1)	6 (6.0)	7 (7.1)	5 (5.1)
Any bleeding SAEs	0	0	0	0
Treatment-emergent bleeding SAEs	0	0	0	0
Drug related bleeding SAEs	0	0	0	0
Drug related treatment-emergent bleeding SAEs	0	0	0	0
Any bleeding SAEs during TRPR1	0	0	0	0
Treatment-emergent bleeding SAEs during TRPR1	0	0	0	0
Drug related treatment-emergent bleeding SAEs during TRPR1	0	0	0	0
Any AEs resulting in permanent discontinuation of study drug	7 (7.1)	5 (5.0)	1 (1.0)	2 (2.0)
Any AEs resulting in (prolonged) hospitalization	3 (3.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
Any AEs starting more than 2 days after stop of study drug	14 (14.1)	22 (22.0)	12 (12.1)	21 (21.4)
Any SAEs starting more than 2 days after stop of study drug	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)

The number in parentheses shows the percentage of subjects.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, SAE = serious adverse event, DVT = deep vein thrombosis, PE = pulmonary embolism, TRPR1 = treatment period 1, AE = adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: A57175/Table 14.3.1/2, 14.3.2/1

2.7.6.6.2.4.3 有害事象

いずれかの投与群で 2%以上に認められた TEAE を表 2.7.6.6-15、すべての TEAE を A57175/Table 14.3.1/4 に示す。

各投与群を通じて最も発現割合が高かった TEAE は筋肉痛であり、リバーロキサバン 5、7.5、10mg 群及びエノキサパリン群で、それぞれ 28.3%（28/99 例）、29.0%（29/100 例）、26.3%（26/99 例）及び 23.5%（23/98 例）であり、次いで不眠症がそれぞれ 21.2%（21 例）、28.0%（28 例）、22.2%（22 例）及び 22.4%（22 例）、創合併症がそれぞれ 18.2%（18 例）、18.0%（18 例）、17.2%（17 例）及び 19.4%（19 例）、便秘がそれぞれ 13.1%（13 例）、12.0%（12 例）、14.1%（14 例）及び 13.3%（13 例）であった。血中アルカリホスファターゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加は、リバーロキサバン群と比較してエノキサパリン群で発現割合が高かった（血中アルカリホスファターゼ増加：リバーロキサバン群 1.0%～6.1%及びエノキサパリン群 9.2%、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加：0%～4.0%及び 8.2%、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加：0%～3.0%及び 7.1%）。

表 2.7.6.6-15 いずれかの投与群で 2%以上に認められた TEAE の発現例数及び発現割合 (SAF)

Primary SOC Preferred term (MedDRA Ver.14.0)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban 5 mg od po (N=99)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=100)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=99)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=98)
Any SOC		**85 (85.9)**	**82 (82.0)**	**83 (83.8)**	**86 (87.8)**
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**0**	**6 (6.0)**	**2 (2.0)**	**0**
Anaemia	貧血	0	6 (6.0)	2 (2.0)	0
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1 (1.0)**	**2 (2.0)**	**0**	**1 (1.0)**
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**2 (2.0)**	**0**	**0**	**1 (1.0)**
Vertigo	回転性めまい	2 (2.0)	0	0	1 (1.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**22 (22.2)**	**29 (29.0)**	**31 (31.3)**	**24 (24.5)**
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	1 (1.0)	3 (3.1)
Abdominal pain	腹痛	2 (2.0)	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (3.1)
Constipation	便秘	13 (13.1)	12 (12.0)	14 (14.1)	13 (13.3)
Diarrhoea	下痢	2 (2.0)	4 (4.0)	5 (5.1)	1 (1.0)
Faecaloma	糞塊	0	0	2 (2.0)	1 (1.0)
Nausea	悪心	1 (1.0)	7 (7.0)	3 (3.0)	4 (4.1)
Stomatitis	口内炎	2 (2.0)	4 (4.0)	3 (3.0)	1 (1.0)
Vomiting	嘔吐	4 (4.0)	2 (2.0)	3 (3.0)	3 (3.1)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**19 (19.2)**	**19 (19.0)**	**19 (19.2)**	**18 (18.4)**
Chest discomfort	胸部不快感	0	2 (2.0)	0	0
Device dislocation	医療機器位置異常	2 (2.0)	0	0	0
Feeling hot	熱感	0	1 (1.0)	3 (3.0)	2 (2.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	5 (5.1)	5 (5.0)	8 (8.1)	6 (6.1)
Pyrexia	発熱	14 (14.1)	10 (10.0)	9 (9.1)	11 (11.2)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**0**	**1 (1.0)**	**1 (1.0)**	**2 (2.0)**
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**6 (6.1)**	**6 (6.0)**	**11 (11.1)**	**9 (9.2)**
Cystitis	膀胱炎	0	2 (2.0)	1 (1.0)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (4.0)	2 (2.0)	5 (5.1)	5 (5.1)

2.7.6.6

Primary SOC Preferred term (MedDRA Ver.14.0)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban 5 mg od po (N=99)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=100)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=99)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=98)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**26 (26.3)**	**21 (21.0)**	**25 (25.3)**	**23 (23.5)**
Anaemia postoperative	術後貧血	0	1 (1.0)	0	2 (2.0)
Incision site pain	切開部位痛	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (3.0)	2 (2.0)
Joint dislocation	関節脱臼	2 (2.0)	0	0	0
Post procedural swelling	処置後腫脹	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	0
Postoperative fever	術後発熱	0	0	2 (2.0)	0
Wound complication	創合併症	18 (18.2)	18 (18.0)	17 (17.2)	19 (19.4)
Wound haemorrhage	創傷出血	4 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (3.1)
Investigations	**臨床検査**	**15 (15.2)**	**14 (14.0)**	**21 (21.2)**	**24 (24.5)**
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.0)	0	3 (3.0)	7 (7.1)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	3 (3.0)	4 (4.1)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	2 (2.0)	1 (1.0)	6 (6.1)	9 (9.2)
Blood pressure decreased	血圧低下	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.0)	0	4 (4.0)	8 (8.2)
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少	2 (2.0)	4 (4.0)	2 (2.0)	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	2 (2.0)	5 (5.0)	5 (5.1)	1 (1.0)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	0	2 (2.0)	1 (1.0)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	3 (3.0)	3 (3.0)	2 (2.0)	4 (4.1)
Platelet count increased	血小板数増加	1 (1.0)	1 (1.0)	6 (6.1)	4 (4.1)
Red blood cell count decreased	赤血球数減少	2 (2.0)	4 (4.0)	2 (2.0)	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**3 (3.0)**	**3 (3.0)**	**0**	**1 (1.0)**
Decreased appetite	食欲減退	2 (2.0)	2 (2.0)	0	1 (1.0)

2.7.6.6

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 26 of 39

Primary SOC Preferred term (MedDRA Ver.14.0)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban 5 mg od po (N=99)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=100)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=99)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=98)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**37 (37.4)**	**37 (37.0)**	**27 (27.3)**	**29 (29.6)**
Arthralgia	関節痛	1 (1.0)	4 (4.0)	3 (3.0)	3 (3.1)
Back pain	背部痛	4 (4.0)	5 (5.0)	3 (3.0)	4 (4.1)
Joint swelling	関節腫脹	1 (1.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	2 (2.0)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	3 (3.0)	5 (5.0)	1 (1.0)	4 (4.1)
Myalgia	筋肉痛	28 (28.3)	29 (29.0)	26 (26.3)	23 (23.5)
Pain in extremity	四肢痛	4 (4.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (3.1)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**8 (8.1)**	**9 (9.0)**	**5 (5.1)**	**8 (8.2)**
Dizziness	浮動性めまい	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0
Headache	頭痛	3 (3.0)	6 (6.0)	2 (2.0)	2 (2.0)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (1.0)	0	1 (1.0)	4 (4.1)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**21 (21.2)**	**28 (28.0)**	**23 (23.2)**	**23 (23.5)**
Insomnia	不眠症	21 (21.2)	28 (28.0)	22 (22.2)	22 (22.4)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**2 (2.0)**	**4 (4.0)**	**4 (4.0)**	**2 (2.0)**
Haematuria	血尿	0	3 (3.0)	2 (2.0)	0
Pollakiuria	頻尿	0	2 (2.0)	0	0
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**2 (2.0)**	**0**	**0**	**0**
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**5 (5.1)**	**5 (5.0)**	**4 (4.0)**	**3 (3.1)**
Cough	咳嗽	0	1 (1.0)	0	2 (2.0)
Epistaxis	鼻出血	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**20 (20.2)**	**28 (28.0)**	**21 (21.2)**	**14 (14.3)**
Blister	水疱	1 (1.0)	4 (4.0)	2 (2.0)	0
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	0	1 (1.0)	0	2 (2.0)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	1 (1.0)	4 (4.0)	3 (3.0)	2 (2.0)
Eczema	湿疹	2 (2.0)	0	0	1 (1.0)
Erythema	紅斑	2 (2.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	2 (2.0)

2.7.6.6

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 27 of 39

Primary SOC Preferred term (MedDRA Ver.14.0)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban 5 mg od po (N=99)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=100)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=99)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=98)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	7 (7.1)	7 (7.0)	3 (3.0)	4 (4.1)
Pruritus	そう痒症	2 (2.0)	6 (6.0)	6 (6.1)	1 (1.0)
Rash	発疹	3 (3.0)	5 (5.0)	3 (3.0)	1 (1.0)
Urticaria	蕁麻疹	1 (1.0)	2 (2.0)	4 (4.0)	1 (1.0)
Vascular disorders	**血管障害**	**3 (3.0)**	**5 (5.0)**	**2 (2.0)**	**4 (4.1)**
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	2 (2.0)	4 (4.0)	1 (1.0)	0
Hypertension	高血圧	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)

The number in parentheses shows the percentage of subjects.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, SOC = System organ class, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
Source: A57175/Table 14.3.1/4

いずれかの投与群で 2%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.6.6-16 に、すべての治験薬と関連のある TEAE を A57175/Table 14.3.1/6 に示す。

各投与群を通じて最も発現割合が高かった治験薬と関連のある TEAE は、皮下出血であり、リバーロキサバン 5、7.5、10mg 群及びエノキサパリン群でそれぞれ 5.1%（5/99 例）、6.0%（6/100 例）、3.0%（3/99 例）及び 4.1%（4/98 例）であった。SOC で「臨床検査」に分類される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（5mg 群：7.1%、7.5mg 群：5.0%、10mg 群：9.1%）と比較してエノキサパリン群（15.3%）で高かった。

重症度が高度の TEAE は認められず、いずれも軽度又は中等度であった（A57175/Table 14.3.1/11）。

表 2.7.6.6-16 いずれかの投与群で 2%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC Preferred term (MedDRA Ver.14.0)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban 5 mg od po (N=99)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=100)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=99)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=98)
Any SOC		**21 (21.2)**	**19 (19.0)**	**20 (20.2)**	**22 (22.4)**
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**3 (3.0)**	**4 (4.0)**	**4 (4.0)**	**2 (2.0)**
Diarrhoea	下痢	0	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
Nausea	悪心	0	2 (2.0)	0	1 (1.0)
Stomatitis	口内炎	2 (2.0)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**0**	**1 (1.0)**	**1 (1.0)**	**2 (2.0)**
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**3 (3.0)**	**1 (1.0)**	**2 (2.0)**	**3 (3.1)**
Wound haemorrhage	創傷出血	3 (3.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (3.1)
Investigations	**臨床検査**	**7 (7.1)**	**5 (5.0)**	**9 (9.1)**	**15 (15.3)**
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	2 (2.0)	5 (5.1)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (2.0)	3 (3.1)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (4.0)	6 (6.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.0)	0	4 (4.0)	4 (4.1)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	2 (2.0)	2 (2.0)	0	1 (1.0)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	0	2 (2.0)	1 (1.0)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	3 (3.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	4 (4.1)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**1 (1.0)**	**2 (2.0)**	**0**	**0**
Headache	頭痛	1 (1.0)	2 (2.0)	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**0**	**1 (1.0)**	**2 (2.0)**	**0**
Haematuria	血尿	0	1 (1.0)	2 (2.0)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**2 (2.0)**	**0**	**2 (2.0)**	**0**
Epistaxis	鼻出血	2 (2.0)	0	0	0

2.7.6.6

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 30 of 39

Primary SOC Preferred term (MedDRA Ver.14.0)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban 5 mg od po (N=99)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=100)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=99)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=98)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**7 (7.1)**	**11 (11.0)**	**5 (5.1)**	**4 (4.1)**
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	5 (5.1)	6 (6.0)	3 (3.0)	4 (4.1)
Rash	発疹	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	0

The number in parentheses shows the percentage of subjects.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, SOC = System organ class, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
Source: A57175/Table 14.3.1/6

2.7.6.6.2.4.4 死亡

本試験で死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.6.2.4.5 重篤な有害事象

重篤な TEAE を表 2.7.6.6-17 に示す。

重篤な TEAE はリバーロキサバン 5mg 群の 2 例のみに認められ、他の投与群では認められなかった。重篤な TEAE は、医療機器位置異常（2 例）及び深部静脈血栓症（1 例）であった。いずれの事象も治験薬との関連はないと判断された。医療機器位置異常は重症度が軽度及び中等度で、いずれも回復した。深部静脈血栓症は重症度が軽度で、軽快であった（A57175/Listing 16.2.7/1、16.2.7/2）。

表 2.7.6.6-17 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC Preferred Term (MedDRA ver.14.0)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban 5 mg od po (N=99)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=100)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=99)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=98)
Any SOC		**2 (2.0)**	**0**	**0**	**0**
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**2 (2.0)**	**0**	**0**	**0**
Device dislocation	医療機器位置異常	2 (2.0)	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**	**1 (1.0)**	**0**	**0**	**0**
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (1.0)	0	0	0

The number in parentheses shows the percentage of subjects.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, SOC = system organ class, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
Source: A57175/Table 14.3.1/8

2.7.6.6.2.4.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.6.2.4.6.1 治験薬の投与中止に至った TEAE

治験薬の投与中止に至った TEAE を表 2.7.6.6-18 に示す。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、リバーロキサバン 5、7.5、10mg 群及びエノキサパリン群でそれぞれ 7.1%（7/99 例）、5.0%（5/100 例）、1.0%（1/99 例）及び 2.0%（2/98 例）であった。

各投与群を通じて最も発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った TEAE は深部静脈血栓症であり、リバーロキサバン 5、7.5、10mg 群でそれぞれ 2 例、4 例及び 1 例に認められ、エノキサパリン群では認められなかった。その他の治験薬の投与中止に至った TEAE は上室性頻脈、肝機能異常、術後貧血、創傷出血、肝機能検査異常、喀血、紅斑及び発疹であり、いずれも全体で 2 例以下に認められた事象であった。

表 2.7.6.6-18 治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC Preferred Term (MedDRA Ver.14.0)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban 5 mg od po (N=99)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=100)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=99)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=98)
Any SOC		**7 (7.1)**	**5 (5.0)**	**1 (1.0)**	**2 (2.0)**
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1 (1.0)**	**0**	**0**	**0**
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (1.0)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.0)**
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	0	1 (1.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**2 (2.0)**	**0**	**0**	**0**
Anaemia postoperative	術後貧血	1 (1.0)	0	0	0
Wound haemorrhage	創傷出血	1 (1.0)	0	0	0
Investigations	**臨床検査**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.0)**
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	0	1 (1.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**1 (1.0)**	**0**	**0**	**0**
Haemoptysis	喀血	1 (1.0)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**2 (2.0)**	**1 (1.0)**	**0**	**0**
Erythema	紅斑	1 (1.0)	0	0	0
Rash	発疹	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
Vascular disorders	**血管障害**	**2 (2.0)**	**4 (4.0)**	**1 (1.0)**	**0**
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	2 (2.0)	4 (4.0)	1 (1.0)	0

The number in parentheses shows the percentage of subjects.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, SOC = System organ class, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
Source: A57175/Table 14.3.1/53

2.7.6.6.2.4.6.2 特に注目すべき有害事象

2.7.6.6.2.4.6.2.1 治験薬投与下で発現した出血事象

試験全体及び治験薬投与第 1 期での治験薬投与下で発現した出血事象を表 2.7.6.6-19 に示す。

いずれの投与群においても、「重大な出血事象」は認められなかった。

試験全体では、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合は、リバーロキサバン 5、7.5、10mg 群及びエノキサパリン群でそれぞれ 4.0%（4/99 例）、8.0%（8/100 例）、3.0%（3/99 例）及び 0%（0/98 例）であり、すべての出血事象はそれぞれ 13.1%（13/99 例）、12.0%（12/100 例）、10.1%（10/99 例）及び 5.1%（5/98 例）であった。

治験薬投与第 1 期では、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合は、リバーロキサバン 5、7.5、10mg 群及びエノキサパリン群でそれぞれ 3.0%（3 例）、7.0%（7 例）、2.0%（2 例）及び 0%（0 例）であり、すべての出血事象はそれぞれ 10.1%（10 例）、10.0%（10 例）、7.1%（7 例）及び 5.1%（5 例）であった。

リバーロキサバンの投与量とすべての出血事象の発現割合との関係をロジスティック回帰分析により検討した結果、試験全体（p＝0.508）及び治験薬投与第 1 期（p＝0.459）であり、用量反応性は示唆されなかった（A57175/Figure 14.3.1/75、14.3.1/83、Table 14.3.1/67、14.3.1/71）。

表 2.7.6.6-19 試験全体及び治験薬投与第 1 期における治験薬投与下で発現した出血事象の発現例数及び発現割合（SAF）

Treatment-emergent Bleeding				
Endpoint Components	Rivaroxaban 5 mg od po (N=99)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=100)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=99)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=98)
Major bleeding	0	0	0	0
Non-major clinically relevant bleeding	4 (4.0)	8 (8.0)	3 (3.0)	0
Coughing blood	1 (1.0)	0	0	0
Excessive wound hematoma	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	0
Gingival bleeding > 5mimutes	0	1 (1.0)	0	0
Macroscopic hematuria either spontaneous or lasting more than 24hours, if associated with an intervention	0	2 (2.0)	2 (2.0)	0
Nose bleeding > 5 minutes	0	1 (1.0)	0	0
Unexpected hematoma > 25 cm^2	2 (2.0)	5 (5.0)	1 (1.0)	0
Other non-major bleeding	11 (11.1)	5 (5.0)	8 (8.1)	5 (5.1)
Any bleeding	13 (13.1)	12 (12.0)	10 (10.1)	5 (5.1)
Treatment-emergent Bleeding during Treatment Period 1				
Endpoint Components	Rivaroxaban 5 mg od po (N=99)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=100)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=99)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=98)
Major bleeding	0	0	0	0
Non-major clinically relevant bleeding	3 (3.0)	7 (7.0)	2 (2.0)	0
Excessive wound hematoma	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	0
Gingival bleeding > 5 minutes	0	1 (1.0)	0	0
Macroscopic hematuria either spontaneous or lasting more than 24 hours, if associated with an intervention	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0
Nose bleeding > 5 minutes	0	1 (1.0)	0	0
Unexpected hematoma > 25 cm^2	2 (2.0)	5 (5.0)	1 (1.0)	0
Other non-major bleeding	8 (8.1)	3 (3.0)	5 (5.1)	5 (5.1)
Any bleeding	10 (10.1)	10 (10.0)	7 (7.1)	5 (5.1)

The number in parentheses shows the percentage of subjects.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route
Source: A57175/Table 14.3.1/60, 14.3.1/61

試験全体及び治験薬投与第 1 期における治験薬投与下で発現したすべての出血事象の発現割合のリバーロキサバン群とエノキサパリン群との差（リバーロキサバン群－エノキサパリン群）の点推定値及び両側 95%CI を表 2.7.6.6-20 に示す。

治験薬投与下で発現したすべての出血事象の発現割合のリバーロキサバン群とエノキサパリン群との差の点推定値（両側 95%CI）は、試験全体ではリバーロキサバン 5mg で 8.03%（0.08%～15.98%）、7.5mg 群で 6.90%（－0.82%～14.61%）及び 10mg 群で 5.00%（－2.36%～12.36%）であり、3 用量群の合計では 6.64%（0.96%～12.33%）であった。治験薬投与第 1 期ではリバーロキサバン 5mg で 5.00%（－2.36%～12.36%）、7.5mg 群で 4.90%（－2.42%～12.22%）及び 10mg 群で 1.97%（－4.70%～8.64%）であり、3 用量群の合計では 3.96%（－1.48%～9.40%）であった。

表 2.7.6.6-20 試験全体及び治験薬投与第 1 期における治験薬投与下で発現したすべての出血事象の発現割合のリバーロキサバン群とエノキサパリン群の差（リバーロキサバン群－エノキサパリン群）の点推定値及び両側 95%CI（SAF）

Any Treatment-emergent Bleeding						
Treatment group	Number of subjects		Incidence rate		Difference from Enoxaparin	
	Total	Event	Point estimate (%)	95% CI	Point estimate (%)	95% CI
Rivaroxaban 5 mg od po	99	13	13.1	[7.2, 21.4]	8.03	[0.08, 15.98]
Rivaroxaban 7.5 mg od po	100	12	12.0	[6.4, 20.0]	6.90	[-0.82, 14.61]
Rivaroxaban 10 mg od po	99	10	10.1	[5.0, 17.8]	5.00	[-2.36, 12.36]
Rivaroxaban pooled	298	35	11.7	[8.3, 16.0]	6.64	[0.96, 12.33]
Enoxaparin 20 mg bid sc	98	5	5.1	[1.7, 11.5]		
Any Treatment-emergent Bleeding during Treatment Period 1						
Treatment group	Number of subjects		Incidence rate		Difference from Enoxaparin	
	Total	Event	Point estimate (%)	95% CI	Point estimate (%)	95% CI
Rivaroxaban 5 mg od po	99	10	10.1	[5.0, 17.8]	5.00	[-2.36, 12.36]
Rivaroxaban 7.5 mg od po	100	10	10.0	[4.9, 17.6]	4.90	[-2.42, 12.22]
Rivaroxaban 10 mg od po	99	7	7.1	[2.9, 14.0]	1.97	[-4.70, 8.64]
Rivaroxaban pooled	298	27	9.1	[6.1, 12.9]	3.96	[-1.48, 9.40]
Enoxaparin 20 mg bid sc	98	5	5.1	[1.7, 11.5]		

Confidence intervals for proportions were calculated using exact methods. Confidence intervals for differences were calculated using asymptotic methods.
Statistically significant results were interpreted in consideration of false positives due to multiple testing.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, CI = confidence interval
Source: A57175/Table 14.3.1/91, 14.3.1/95

試験全体及び治験薬投与第 1 期における治験薬投与下で発現した「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合のリバーロキサバン群とエノキサパリン群との差（リバーロキサバン群－エノキサパリン群）の点推定値及び両側 95%CI を表 2.7.6.6-21 に示す。

治験薬投与下で発現した「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合のリバーロキサバン群とエノキサパリン群との差の点推定値（両側 95%CI）は、試験全体ではリバーロキサバン 5、7.5、10mg 群でそれぞれ 4.04%（0.16%～7.92%）、8.00%（2.68%～13.32%）及び 3.03%（－0.35%～6.41%）であり、3 用量群の合計では 5.03%（2.55%～7.52%）であった。治験薬投与第 1 期ではリバーロキサバン 5、7.5、10mg 群でそれぞれ 3.03%（－0.35%～6.41%）、7.00%（2.00%～12.00%）及び 2.02%（－0.75%～4.79%）であり、3 用量群の合計では 4.03%（1.79%～6.26%）であった。

表 2.7.6.6-21 試験全体及び治験薬投与第 1 期における治験薬投与下で発現した「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合のリバーロキサバン群とエノキサパリン群との差（リバーロキサバン群－エノキサパリン群）の点推定値及び両側 95%CI（SAF）

Any Treatment-emergent Non-Major Clinically Relevant Bleedings						
Treatment group	Number of subjects		Incidence rate		Difference from Enoxaparin	
	Total	Event	Point estimate (%)	95% CI	Point estimate (%)	95% CI
Rivaroxaban 5 mg od po	99	4	4.0	[1.1, 10.0]	4.04	[0.16, 7.92]
Rivaroxaban 7.5 mg od po	100	8	8.0	[3.5, 15.2]	8.00	[2.68, 13.32]
Rivaroxaban 10 mg od po	99	3	3.0	[0.6, 8.6]	3.03	[-0.35, 6.41]
Rivaroxaban pooled	298	15	5.0	[2.8, 8.2]	5.03	[2.55, 7.52]
Enoxaparin 20 mg bid sc	98	0	0.0	[0.0, 3.7]		
Any Treatment-emergent Non-Major Clinically Relevant Bleedings during Treatment Period 1						
Treatment group	Number of subjects		Incidence rate		Difference from Enoxaparin	
	Total	Event	Point estimate (%)	95% CI	Point estimate (%)	95% CI
Rivaroxaban 5 mg od po	99	3	3.0	[0.6, 8.6]	3.03	[-0.35, 6.41]
Rivaroxaban 7.5 mg od po	100	7	7.0	[2.9, 13.9]	7.00	[2.00, 12.00]
Rivaroxaban 10 mg od po	99	2	2.0	[0.2, 7.1]	2.02	[-0.75, 4.79]
Rivaroxaban pooled	298	12	4.0	[2.1, 6.9]	4.03	[1.79, 6.26]
Enoxaparin 20 mg bid sc	98	0	0.0	[0.0, 3.7]		

Confidence intervals for proportions were calculated using exact methods. Confidence intervals for differences were calculated using asymptotic methods.
Statistically significant results were interpreted in consideration of false positives due to multiple testing.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, CI = confidence interval
Source: A57175/Table 14.3.1/94, 14.3.1/98

手術部位において治験薬投与下で発現した出血事象のうち、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の大部分は、手術部位における「25cm^2 超の予期されない血腫」又は手術部位における「過剰な創部血腫」であった（A57175/Table 14.3.1/102）。

治験薬投与下で発現した出血事象の発現割合を出血部位別（手術部位/手術部位以外）に集計した場合、手術部位での発現割合はリバーロキサバン 5、7.5、10mg 群及びエノキサパリン群でそれぞれ 4.0%（4/99 例）、5.0%（5/100 例）、2.0%（2/99 例）及び 3.1%（3/98 例）であり、投与群間で同程度であった（A57175/Table 14.3.1/102）。手術部位以外での発現割合はそれぞれ 11.1%（11 例）、9.0%（9 例）、9.1%（9 例）及び 4.1%（4 例）であった（A57175/Table 14.3.1/108）。

試験期間中に輸血を行った被験者の割合は、リバーロキサバン 5、7.5、10mg 群及びエノキサパリン群でそれぞれ 81.8%（81/99 例）、78.0%（78/100 例）、80.8%（80/99 例）及び 79.6%（78/98 例）であった（A57175/Table 14.3.5/6）。

2.7.6.6.2.4.6.2.2 肝事象評価委員会判定による肝障害に関連する有害事象

肝事象評価委員会により肝障害に関連すると判定された有害事象は 2 例（リバーロキサバン 10mg 群及びエノキサパリン群の各 1 例）であった（A57175/Section 10.4.3.4.2）。

2.7.6.6.2.4.7 臨床検査

PT を除き、すべての臨床検査値は治験実施医療機関で測定した。臨床検査値のベースライン値は第 0 日の値を用いた。

血液学的検査では好中球の異常高値がリバーロキサバン群で 74.1%～75.0%及びエノキサパリン群で 65.9%の被験者に認められた（A57175/Table 14.3.5/16）。血液生化学検査では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、ALT、γ－グルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）及びアルカリホスファターゼ（ALP）の異常高値が認められ、AST はリバーロキサバン群で 14.4%～22.3%及びエノキサパリン群で 49.5%、ALT は 16.8%～25.3%及び 47.3%、GGT は 18.2％～26.4％及び 32.1％、ALP は 32.6％～35.2％及び 41.9％の被験者に認められた（A57175/Table 14.3.5/16）。また、アミラーゼの異常低値が 14.9%～16.8%及び 6.4%の被験者に認められた（A57175/Table 14.3.5/17）。

治験実施計画書で事前に定めた臨床検査値の異常が治験薬投与下で認められた被験者の割合を表 2.7.6.6-22 に示す。

ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超となった被験者はいなかった。ALT が基準値上限の 3 倍超となった被験者の割合はリバーロキサバン群で 2.0～5.1%及びエノキサパリン群で 6.1%であり、ALT が基準値上限の 5 倍超となった被験者はリバーロキサバン 10mg 群及びエノキサパリン群で各 2 例〔それぞれ 2.0%（2/99 例）及び 2.0%（2/98 例）〕、8 倍超となった被験者はリバーロキサバン 10mg 群で 1 例（1.0%）であった。AST が基準値上限の 3 倍超となった被験者の割合はリバーロキサバン群で 1.0～6.1%及びエノキサパリン群で 6.1%であり、AST が基準値上限の 5 倍超となった被験者はリバーロキサバン 5mg 群で 1 例（1.0%）、10mg 群で 2 例（2.0%）及びエノキサパリン群で 1 例（1.0%）であり、8 倍超となった被験者はいなかった。総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超となった被験者の割合は各投与群で 4.0%～4.1%、2 倍超は 1.0%～2.0%、3 倍超は 0.0%～1.0%であった。リパーゼが基準値上限の 3 倍超となった被験者は、リバーロキサバン 10mg 群の 1 例（1.0%）のみであった。血小板数が 10^{11}/L 未満又はベースライン（第 0 日）値の 2 分の 1 未満となった被験者の割合は各投与群で 0.0%～2.0%であり、リバーロキサバン 7.5mg 群ではいなかった。

表 2.7.6.6-22 治験実施計画書で事前に定めた臨床検査値異常が治験薬投与下で認められた被験者の割合（SAF）

Lab variable	Rivaroxaban 5 mg od po (N=99) num/den(%)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=100) num/den(%)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=99) num/den(%)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=98) num/den(%)
ALT > 3 X ULN, T-Bil > 2 X ULN	0 / 98 (0.0)	0 / 100 (0.0)	0 / 99 (0.0)	0 / 98 (0.0)
ALT > 3 X ULN, T-Bil > 2 X ULN, and ratio of total to direct Bil. ≥ 50%	0 / 97 (0.0)	0 / 100 (0.0)	0 / 99 (0.0)	0 / 98 (0.0)
AST > 3 X ULN, T-Bil > 2 X ULN	0 / 98 (0.0)	0 / 100 (0.0)	0 / 99 (0.0)	0 / 98 (0.0)
AST > 3 X ULN, T-Bil > 2 X ULN, and ratio of total to direct Bil. ≥ 50%	0 / 97 (0.0)	0 / 100 (0.0)	0 / 99 (0.0)	0 / 98 (0.0)
ALT				
> 3 X ULN	2 / 98 (2.0)	4 / 100 (4.0)	5 / 99 (5.1)	6 / 98 (6.1)
> 5 X ULN	0 / 98 (0.0)	0 / 100 (0.0)	2 / 99 (2.0)	2 / 98 (2.0)
> 8 X ULN	0 / 98 (0.0)	0 / 100 (0.0)	1 / 99 (1.0)	0 / 98 (0.0)
> 10 X ULN	0 / 98 (0.0)	0 / 100 (0.0)	0 / 99 (0.0)	0 / 98 (0.0)
AST				
> 3 X ULN	1 / 98 (1.0)	2 / 99 (2.0)	6 / 99 (6.1)	6 / 98 (6.1)
> 5 X ULN	1 / 98 (1.0)	0 / 100 (0.0)	2 / 99 (2.0)	1 / 98 (1.0)
> 8X ULN	0 / 98 (0.0)	0 / 100 (0.0)	0 / 99 (0.0)	0 / 98 (0.0)
Bilirubin, total				
> 1.5 X ULN	4 / 97 (4.1)	4 / 100 (4.0)	4 / 99 (4.0)	4 / 98 (4.1)
> 2 X ULN	2 / 98 (2.0)	2 / 100 (2.0)	1 / 99 (1.0)	1 / 98 (1.0)
> 3 X ULN	1 / 98 (1.0)	0 / 100 (0.0)	0 / 99 (0.0)	1 / 98 (1.0)
> 5 X ULN	0 / 98 (0.0)	0 / 100 (0.0)	0 / 99 (0.0)	0 / 98 (0.0)
Lipase				
> 3 X ULN	0 / 98 (0.0)	0 / 100 (0.0)	1 / 99 (1.0)	0 / 98 (0.0)
> 5 X ULN	0 / 98 (0.0)	0 / 100 (0.0)	0 / 99 (0.0)	0 / 98 (0.0)
Platelets				
Thrombocytopenia (< 10^{11}/L or < baseline/2)	2 / 98 (2.0)	0 / 100 (0.0)	1 / 99 (1.0)	1 / 98 (1.0)
< 8 X 10^{10}/L	0 / 98 (0.0)	0 / 100 (0.0)	1 / 99 (1.0)	0 / 98 (0.0)
< 5 X 10^{10}/L	0 / 98 (0.0)	0 / 100 (0.0)	0 / 99 (0.0)	0 / 98 (0.0)

The number in parentheses shows the percentage of subjects.
Bil. = bilirubin, ALT = alanine aminotransferase, AST= aspartate aminotransferase, ULN = upper limit of normal, od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, T-Bil = total bilirubin
Source: A57175/Table 14.3.5/22

2.7.6.6.2.4.8 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

第 9 日におけるベースライン（第 1 日）からの変化量の平均値は、拡張期血圧はリバーロキサバン群で 1.85～2.47mmHg 及びエノキサパリン群で 3.08mmHg、収縮期血圧は－0.45～－1.93mmHg 及び 4.20mmHg、脈拍数は 0.17～2.51 回/分及び 0.46 回/分であった（A57175/Table 14.3.5/44）。

2.7.6.6.3 結論

有効性の評価では、リバーロキサバン 5～10mg で用量反応性は示唆されなかった。リバーロキサバンの各投与群及びエノキサパリン群の間での有効性評価項目の発現割合に大きな差は認められなかった。これらの結果より、リバーロキサバン 5～10mg の 1 日 1 回投与は、国内で VTE の発症抑制に対して承認されているエノキサパリン 20mg の 1 日 2 回投与と同程度の有効性を示すと考えられた。有効性主要評価項目である複合エンドポイントでみられた主な事象は遠位 DVT であり、「重大な VTE」はリバーロキサバン 5mg 群の 1 例に認められたのみであった。リバーロキサバン群での有効性副次評価項目の発現割合は、「重大な VTE」を含め、低かった。以上の結果よ

り、リバーロキサバン 5～10mg の 1 日 1 回投与は待機的 THR 施行患者の VTE の発症抑制に有効であると考えられた。

安全性の評価では、安全性主要評価項目である「重大な出血事象」は、リバーロキサバン群及びエノキサパリン群のいずれにおいても認められなかった。「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」及びすべての出血事象の発現割合は、エノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群で高かったが、リバーロキサバン群でのすべての出血事象の発現に用量反応性は示唆されなかった。「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の大部分は、手術部位における「25cm^2超の予期されない血腫」又は手術部位における「過剰な創部血腫」であった。

全体的に、安全性のプロファイルはリバーロキサバン群とエノキサパリン群で類似していた。いずれの投与群でも死亡した被験者はいなかった。重篤な TEAE は、リバーロキサバン 5mg 群で 2 例に認められた医療機器位置異常（2 例）及び深部静脈血栓症（1 例）であったが、いずれの事象も治験薬との関連はないと判断された。

このように、リバーロキサバン 5～10mg の 1 日 1 回投与及びエノキサパリン 20mg の 1 日 2 回投与は、待機的 THR 施行患者の VTE の発症抑制において受け入れ可能な安全性プロファイルを示すと考えられた。臨床検査値の評価でも、異常値の発現割合にリバーロキサバン群とエノキサパリン群で大きな差はなく、肝機能検査の結果も同様であった。

有効性主要評価項目の発現割合とリバーロキサバンの投与量（5～10mg）間に用量反応性は示唆されなかった（p＝0.173、ロジスティック回帰分析）。この結果は、国外第Ⅱ相試験（試験 11527）の結果と一致した。本試験において、有効性主要評価項目の発現割合はエノキサパリン群と比較してリバーロキサバン 7.5 及び 10mg 群で数値上低く、リバーロキサバンとエノキサパリンの有効性評価における関係は国内試験と国外試験で一致した。安全性評価では、リバーロキサバン群とエノキサパリン群で有害事象の発現割合は同程度であり、「重大な出血」の発現割合はリバーロキサバン群及びエノキサパリン群共に低く、「重大ではない出血事象」の発現割合は、エノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群で高かった点で、国内試験と国外試験で同様の傾向を示した。

以上のとおり、有効性及び安全性評価の結果から、リバーロキサバンの有効性及び安全性のプロファイルは国内試験と国外試験で大きな違いはないと考えられた。

2.7.6.7 【国内試験】待機的膝関節全置換術施行患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験14398（報告書番号 A57174）

参照項目：5.3.5.4.6 A57174

2.7.6.7.1 試験計画の概要

試験の標題：待機的膝関節全置換術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制に関するリバーロキサバン（BAY 59-7939）5～10mg の 1 日 1 回投与の有効性及び安全性についてエノキサパリンを対照に比較検討する無作為化、二重盲検、並行群間、実薬対照、用量確認ブリッジング試験

実施医療機関：33 施設（日本）

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：2010 年 10 月 5 日
最後の被験者の完了日： 2011 年 6 月 14 日

開発のフェーズ：第Ⅲ相

目的：日本人の待機的膝関節全置換術（TKR）施行患者を対象に、静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制におけるリバーロキサバン 5～10mg の 1 日 1 回経口投与の安全性及び有効性を検討すると共に、得られたデータを国外第Ⅲ相試験〔RECORD3（試験 11356）〕及び国外第Ⅱ相試験〔ODIXa-KNEE（試験 10945）〕の成績と比較し、国外データの日本人患者への外挿可能性について検討する。

試験方法：

本試験は、多施設共同、無作為化、実薬対照、ダブルダミーによる二重盲検、並行群間試験であった。

本試験は、スクリーニング期、手術日、治験薬投与期、静脈造影検査日及び追跡調査期で構成した。

スクリーニング期：第 0 日（第 0 日にすべての項目の評価が難しい場合、第 0 日の 14 日前以内に実施することを許容した）にスクリーニング来院を行い、被験者が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ていないことを確認した。

手術日：第 1 日に手術を行い、術後かつリバーロキサバン投与開始前に被験者はリバーロキサバン 5、7.5、10mg 群又はエノキサパリン群のいずれかに 1：1：1：1 の比で無作為割付けされた。なお、割付けに先立ち、スクリーニング時に得られた結果が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ていないことを再確認した。

治験薬投与期：第 1 日（＋1 日）～第 12 日（±2 日）に、リバーロキサバン又は同プラセボの 1 日 1 回投与とエノキサパリン又は同プラセボの 1 日 2 回〔クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）30～50mL/min かつ出血リスクの高い被験者は 1 日 1 回〕投与を、静脈造影検査日の前日まで行った。リバーロキサバン又は同プラセボは術後 6～24 時間に、エノキサパリン又は同プラセボは術後 24～36 時間に、止血ができていることを確認してから投与した。なお、閉創完了をもって手術終了とした。深部静脈血栓症（DVT）の症候がみられた場合には、静脈造影検査日の前日までであれば両側下肢静脈 CT 検査又は超音波検査を行い、追跡調査期では両側下肢静脈 CT 検査、超音波検査又は静脈造影検査を行った。また、肺塞栓症（PE）の症候がみられた場合は、肺血管造影、胸部 X 線撮影を伴う肺血流/換気シンチグラフィ又は胸部 CT を行った。検査にて DVT あるいは PE を確認した場合は、治験薬の投与を中止し、DVT 又は PE の治療を行った。DVT 及び PE のいずれも確認できない場合は、治験薬の投与を継続し、第 13 日（±2 日[a]）に静脈造影検査を実施した。

静脈造影検査日：第 13 日（±2 日[a]）に静脈造影検査を行った。

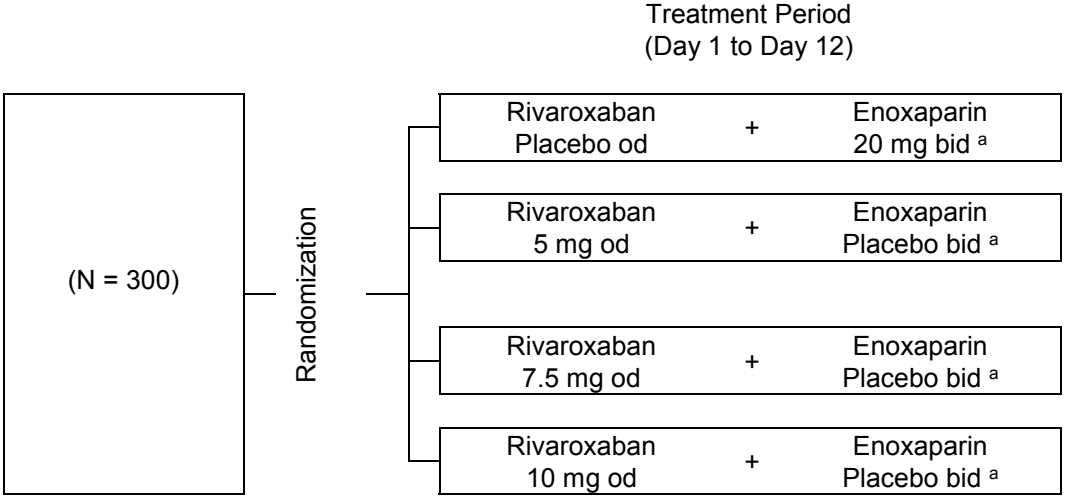
[a] 治験実施計画書では「±2 日」であったが、統計解析計画書（第 1 版）で「±4 日」に変更した。

追跡調査期：治験薬投与終了後から第 42 日（＋7 日）（治験薬投与終了後 30 日）までの期間を追跡調査期として経過観察を行い、最終来院日に検査・観察を行った。

治験薬投与中止時来院日には、被験者を適切な治療に移行させた。治験薬投与終了（中止）後 30 日の最終来院日まで、経過観察を行った。

治験薬投与終了（中止）後 30 日間の追跡調査期間に DVT 又は PE の症候がみられた場合には、治験薬投与期と同様の検査を実施することとした。

投与群の概略を以下に示す。



a: once daily for subjects with CL_{CR} 30 to 50mL/min plus high risk of bleeding
od = once daily, bid = bis in die (twice daily)

被験薬：

リバーロキサバン（BAY 59-7939）

用法・用量

リバーロキサバン（5、7.5、10mg 又はプラセボ）1 日 1 回、経口投与

投与期間

11 又は 12 日間（±2 日）

対照薬：

エノキサパリンナトリウム

用法・用量

エノキサパリンナトリウム（20mg 又はプラセボ）1 日 2 回、皮下投与

投与期間

10 又は 11 日間（±2 日）

選択・除外基準：

主な選択基準及び除外基準を以下に示す。

主な選択基準

1. 20 歳以上の男女
2. 待機的 TKR が施行されたもの（ただし、当該関節の置換術を初めて受けるもの）

主な除外基準

1. 今回の待機的 TKR 施行前 3 ヵ月以内に整形外科大手術が施行されたもの、又は割付け以降の本試験期間中に予定されているもの

2. エノキサパリンの添付文書に記載されている禁忌に該当するもの、又はエノキサパリンによる治療が不可能な状態にあるもの
3. リバーロキサバン又はその賦形剤に対して過敏症を有するもの
4. 臨床的に重大な活動性出血（頭蓋内出血、消化管出血など*）の既往を有するもの、又は出血リスクの高いもの
   *：消化管出血に関しては待機的 TKR 施行前 3 ヵ月以内に発生したもの
5. 臨床的に問題となる出血リスクである凝固障害を伴う肝疾患のあるもの
6. 重度の腎機能障害（Cockcroft-Gault の式で計算された CL_{CR} が 30mL/min 未満）を有するもの
7. 両側静脈造影が不可能な状態（例：片側下肢切断、造影剤に対する過敏症）にあるもの
8. 妊婦又は授乳婦、あるいは妊娠する可能性がある女性で、適切な避妊法を使用していないもの（注意：適切な避妊法として経口避妊薬を使用できない場合、本人及びパートナー共に適切なバリア法による避妊を行うことが望ましい）
9. 薬物又はアルコールに対する依存症を有するもの、あるいは既往のあるもの
10. 割付け前 4 日以内にアゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール、ボリコナゾールなど）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）－プロテアーゼ阻害薬（リトナビルなど）又は強力な CYP3A4 誘導薬（リファンピシンなど）が全身投与されたもの、あるいは治験薬投与期間中に予定されているもの
11. 投与中の抗凝固療法（ワルファリン製剤、ヘパリン製剤、低分子量ヘパリン製剤、リバーロキサバン以外の第 Xa 因子阻害薬など）を中止することができないと治験責任（分担）医師が判断したもの
12. 線溶療法を受けているもの
13. 硬膜外カテーテルが留置され、術後 18 時間以内の抜去が不可能と判断されるもの
14. 治験薬投与期間中に間欠的空気圧迫法の使用が予定されているもの

有効性の評価項目：

有効性主要評価項目は、第 13 日（±4 日）までに発現した以下に示す項目の複合エンドポイントとした。

- DVT（近位、遠位を問わない）
- 非致死的 PE
- 全死亡（死亡理由は問わない）

有効性副次的評価項目は以下のとおりとした。

- 第 13 日（±4 日）までに発現した DVT（全、近位、遠位）
- 第 13 日（±4 日）までに発現した症候性 VTE
- 第 13 日（±4 日）までに発現した「重大な VTE」（近位 DVT、PE 又は VTE 関連死）
- 治験薬投与終了又は中止後 30 日以内に発現した症候性 VTE

VTE は静脈血栓塞栓判定委員会で判定（中央判定）し、有効性主要評価項目に対する解析は中央判定の結果に基づいて行った。

薬物動態及び薬力学の評価項目：

薬物動態：血漿中リバーロキサバン濃度

薬力学：プロトロンビン時間（PT）

安全性の評価項目：

安全性主要評価項目は、治験薬投与下（治験薬投与開始から最終投与後 2 日まで）で発現した「重大な出血事象」とした。以下の出血を「重大な出血事象」とした。

- 致死的出血

・ 重要な臓器（後腹膜、頭蓋内、眼球内、髄腔内など）における出血
・ 再手術が必要な出血
・ 2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う、手術部位以外からの臨床的に明らかな出血
・ 2 単位以上の輸血（全血又は濃厚赤血球）が必要な、手術部位以外からの臨床的に明らかな出血

安全性副次的評価項目は、治験薬投与下で発現した出血事象（「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」、「重大ではないその他の出血事象」及びすべての出血事象）とした。

安全性のその他の評価項目は、以下のとおりとした。

・ 有害事象
・ 重篤な有害事象
・ 臨床検査値異常

出血事象については出血事象判定委員会にて判定（中央判定）し、出血事象に対する解析は中央判定の結果に基づいて行った。

肝機能に関し、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 8 倍を超えた場合、死亡前の 30 日以内に ALT が基準値上限の 3 倍を超えた死亡例、ALT が基準値上限の 3 倍を超え、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた場合、及びこれらの基準には合致しないが肝機能障害に関連している可能性がある場合〔例えば、ALT が基準値上限の 3 倍を超え、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍であった場合、又は上記基準の臨床検査値の上昇がなくても臨床症状（例：肝性脳症）を伴う場合〕、肝事象評価委員会が評価した。

被験者数：

目標被験者数：

計画時：300 例

安全性解析対象集団（SAF）：298 例

修正 ITT に適合した集団（mITT）：213 例

治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：212 例

設定根拠：

本試験は、得られたデータを国外第Ⅲ相試験〔RECORD3（試験 11356）〕及び国外第Ⅱ相試験〔ODIXa-KNEE（試験 10945）〕の成績と比較し、国外データの日本人患者への外挿可能性に関する検討を行うためのブリッジング試験であり、リバーロキサバンのエノキサパリンに対する統計学的な優越性や非劣性を検証する試験ではなかった。試験 11356 において、有効性主要評価項目である「DVT（近位、遠位を問わない）、非致死的 PE 及び全死亡の複合エンドポイント」の発現割合は、エノキサパンリンと比較してリバーロキサバンで約 50%低く、安全性主要評価項目である「治験薬投与下で発現した重大な出血事象」の発現割合は同程度であった。

国外第Ⅱ相試験の結果との類似性を評価するため、有効性主要評価項目における用量反応曲線の傾き（点推定値）を推定し、傾きが平坦であれば、リバーロキサバンの各投与群は等しいとみなし、プールした。有効性の観点からリバーロキサバンとエノキサパリンの位置関係が試験 11356 の結果と同様であることを示すためには、プールしたリバーロキサバン群での有効性主要評価項目の発現割合の点推定値がエノキサパリン群より低いことが最小要件であった。本試験における有効性主要評価項目の発現割合が試験 11356（有効性主要評価項目のリバーロキサバン群での発現割合について、試験 11356 の PPS における解析結果より求めた推定値：リバーロキサバン 5、7.5、10mg 群のいずれでも 9.6%、エノキサパリン群で 18.9%）と同程度であると仮定すると、1 群 60 例とした場合のリバーロキサバン群における発現割合の点推定値がエノキサパリン群より低くなる確率は約 95%となった。PPS から除外される被験者の割合を約 20%とした場合、目標被験者数は 300 例となった。

安全性の観点では、試験 11356 における「重大な出血事象」、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」及びすべての出血事象の発現割合は、リバーロキサバン群の 3 用量群の合計ではそれ

ぞれ0.5%、2.2%及び4.9%、エノキサパリン群で0.4%、2.1%及び4.8%であった。目標被験者数を300例とした場合、リバーロキサバンのエノキサパリンとの安全性プロファイルの比較は、1群75例で評価することとなった。そして、各投与群を75例とした場合、各投与群で出血事象が少なくとも2例発現する確率は80%以上となった。

解析方法：

解析対象集団

SAF：割付けられた被験者のうち、治験薬を少なくとも1回投与された被験者

mITT：SAFのうち、適切に待機的TKRが施行され、VTEに関して適切な評価が行われた被験者。以下の条件のうち少なくとも1つに該当する場合、VTEの適切な評価が行われたと判断した。

- 術後8～16日〔第13日（±4日）〕に、適切な両側静脈造影検査を実施している
- 術後16日までに症候性DVTを確認している
- 術後16日までに症候性PEを確認している
- 術後16日までに死亡を確認している

PPS：mITT（ただし、静脈造影により早期の非症候性VTEが確認されたためにmITTに組み込まれた被験者を除く）のうち、以下の条件をすべて満たすものとした。

- 適切に血栓塞栓症の評価が行われ、陽性の所見に関しては治験薬投与終了後36時間後未満、陰性の所見に関しては治験薬投与終了後72時間後未満に評価されている
- 治験実施計画書からの重大な逸脱がない（治験実施計画書からの重大な逸脱は、VTEを適切に評価する前に併用を禁止されている抗凝固薬を併用した場合、全体の投与/服薬遵守率が80%未満又は120%超であった場合、治験薬の初回投与が術後48時間超であった場合、治験薬投与期間中に間欠的空気圧迫装置による処置があった場合、及び試験中止後に治験薬を投与された場合、とした）

「重大なVTE」解析のmITT：SAFのうち、適切に待機的TKRが施行され、「重大なVTE」に関して適切な評価が行われた被験者。以下の条件のうち少なくとも1つに該当する場合、「重大なVTE」の適切な評価が行われたと判断した。

- 術後8～16日〔第13日（±4日）〕に、近位での適切な両側静脈造影検査（すなわち、近位での不確実な評価を除く）を実施している
- 術後16日までに近位の症候性DVTを確認している
- 術後16日までに症候性PEを確認している
- 術後16日までに死亡を確認している

「重大なVTE」解析のPPS：「重大なVTE」解析のmITT（ただし、静脈造影により早期の非症候性VTEが確認されたためにmITTに組み込まれた被験者を除く）のうち、以下の条件をすべて満たすものとした。

- 適切に「重大なVTE」の評価が行われ、陽性の所見に関しては治験薬投与終了後36時間未満、陰性の所見に関しては治験薬投与終了後72時間未満に評価されている
- 治験実施計画書からの重大な逸脱がない

有効性の解析

有効性の主要評価項目である「第13日（±4日）までに発現したDVT（近位、遠位を問わない）、非致死的PE及び全死亡（死亡理由は問わない）の複合エンドポイント」の解析は、PPSを対象に行い、mITTを対象とした解析は補足的に行った。

有効性の主要評価項目の解析では、リバーロキサバンの1日投与量を固定効果の共変量としたロジスティック回帰モデルにより用量反応関係の傾きを求めた。

次にエノキサパリン群とリバーロキサバン群との比較として、各用量のリバーロキサバン群（及びもし適切であれば3用量群の合計）とエノキサパリン群との有効性主要評価項目の発現割合の差の点推定値とその両側95%信頼区間（CI）を算出した。

更に、過去の試験におけるプラセボでの発現割合（48.3%）との比較のため、各用量のリバーロキサバン群での有効性主要評価項目の発現割合の点推定値及びその両側 95%CI を算出した。過去の試験におけるプラセボとの比較には閉手順を用い、リバーロキサバン 10、7.5、5mg 群の順に検定した。

また、有効性の主要評価項目での部分集団解析を行った。

症候性 VTE 及び死亡の解析は、SAF を対象に行った。その他の有効性評価項目の解析は、PPS 及び mITT を対象に行い、投与群別に評価項目の発現割合を表示した。「重大な VTE」の解析では、リバーロキサバンの 1 日投与量を固定効果の共変量としたロジスティック回帰モデルにより推定した用量反応曲線の傾きを求めた。次にエノキサパリン群とリバーロキサバン群との比較として、各用量のリバーロキサバン群（及びもし適切であれば 3 用量群の合計）とエノキサパリン群との有効性評価項目の発現割合の差の点推定値とその両側 95%CI を算出した。

安全性の解析

安全性の解析は、SAF を対象として行った。

出血事象の発現割合を投与群別に要約した。出血事象〔治験薬投与下に発現した出血事象及び術後の出血事象（ただし、重大ではない出血事象を除く）〕に関しては、リバーロキサバンの 1 日投与量を固定効果の共変量としたロジスティック回帰モデルにより推定した用量反応曲線の傾きを求めた。次にエノキサパリン群とリバーロキサバン群との比較のために、各用量のリバーロキサバン群（及びもし適切であれば 3 用量群の合計）とエノキサパリン群との出血事象の発現割合の差の点推定値とその両側 95%CI を算出した。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 14.0 を用いて読み替えた。

臨床検査値異常に関する発現割合は、投与群別に表示した。

バイタルサイン（血圧、心拍数）及び臨床検査値は、測定値とベースライン値からの変化量を記述統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を用いて投与群別に要約した。

その他、輸血のデータなどは、投与群別に要約した。

薬物動態及び薬力学の解析

母集団解析を行い、リバーロキサバンの薬物動態及び薬力学パラメータに及ぼす影響因子を探索的に検討した。詳細については、別途作成した薬物動態/薬力学解析計画書に記載した。

薬力学のパラメータとした PT は、投与群別に記述統計量を用いて要約した。

2.7.6.7.2 成績

2.7.6.7.2.1 試験対象集団

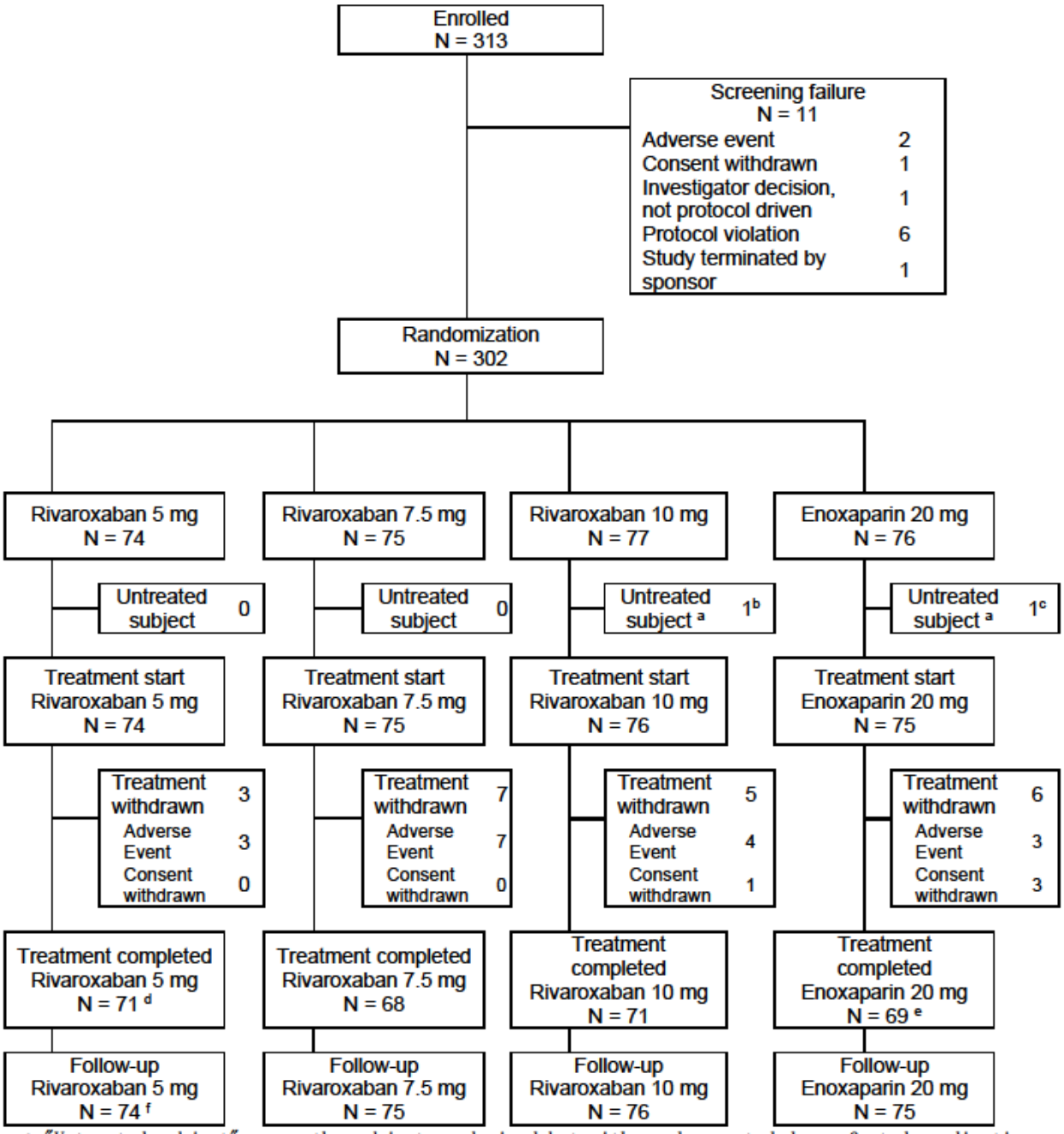
2.7.6.7.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.7-1 に示す。

スクリーニングで適格とされた 302 例（リバーロキサバン 5mg 群：74 例、7.5mg 群：75 例、10mg 群：77 例、エノキサパリン群：76 例）が無作為割付けされた。このうち、リバーロキサバン 10mg 及びエノキサパリン群の各 1 例（計 2 例）には、有害事象の発現により、治験薬が投与されなかった。

無作為割付けされた 302 例のうち、279 例（92.4%）が治験薬投与期を完了した（リバーロキサバン 5mg 群：71 例、7.5mg 群：68 例、10mg 群：71 例、エノキサパリン群：69 例）。治験薬投与期の未完了理由は、有害事象が最も多く 19 例（6.3%）で、次いで同意撤回が 4 例（1.3%）であった（A57174/Table 14.1/3）。

図 2.7.6.7-1 被験者の内訳



a: "Untreated subject" means the subject randomized but with no documented dose of study medication due to AEs (b, c).
The number of subjects in "Treatment completed" (d, e) included the "Uncompleted Data". Due to the huge natural disaster that occurred on 11 MAR 2011 in Japan, the source document verification was unable to continue for the 2 subjects in [redacted], but they were included in the number of the study completed subjects.
One subject (f) terminated the follow-up for the patient's convenience.
Source: A57174/Table 14.1/2, 14.1/3, 14.1/4, 14.1/5, Listing 16.2.1.2/1

2.7.6.7.2.1.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.7-1 に示す。

無作為割付けされた 302 例のうち、298 例（98.7%）を SAF（リバーロキサバン 5mg 群：73 例、7.5mg 群：75 例、10mg 群：76 例、エノキサパリン群：74 例）、213 例（70.5%）を mITT（それぞれ 55 例、50 例、53 例及び 55 例）、212 例を PPS（それぞれ 55 例、50 例、53 例及び 54 例）とした。また、244 例（80.8%）を「重大な VTE」解析対象の mITT（それぞれ 59 例、62 例、61 例及び 62 例）、243 例（80.5%）を「重大な VTE」解析対象の PPS（それぞれ 59 例、62 例、61 例及び 61 例）とした。

SAF から除外された 4 例（リバーロキサバン 5mg 群：1 例、10mg 群：1 例、エノキサパリン群：2 例）の除外理由は、「治験薬を投与されなかった」及び「データ未検証[b)]」が各 2 例であった。

mITT から除外された 89 例（リバーロキサバン 5mg 群：19 例、7.5mg 群：25 例、10mg 群：24 例、エノキサパリン群：21 例）の除外理由は、「血栓塞栓症の適切な評価無し」が 55 例と最も多く、次いで「静脈造影検査未実施」が 30 例、「データ未検証[b)]」及び「治験薬未投与」が各 2 例であった。

PPS から除外された 90 例（リバーロキサバン 5mg 群：19 例、7.5mg 群：25 例、10mg 群：24 例、エノキサパリン群：22 例）の除外理由は、「血栓塞栓症の適切な評価無し」が 55 例と最も多く、次いで「静脈造影検査未実施」が 30 例、「データ未検証[b)]」及び「治験薬未投与」が各 2 例、「間欠的空気圧迫法の使用」が 1 例であった。

[b] 震災のため、SDV を実施できなかった 1 施設の 2 例

2.7.6.7

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 9 of 33

表 2.7.6.7-1 解析対象集団の内訳

	Rivaroxaban 5 mg od po (N=74)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=75)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=77)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=76)	Total (N=302)
Subjects valid for:					
Safety analysis	73 (98.6)	75 (100.0)	76 (98.7)	74 (97.4)	298 (98.7)
mITT analysis	55 (74.3)	50 (66.7)	53 (68.8)	55 (72.4)	213 (70.5)
PP analysis	55 (74.3)	50 (66.7)	53 (68.8)	54 (71.1)	212 (70.2)
mITT analysis of major VTE	59 (79.7)	62 (82.7)	61 (79.2)	62 (81.6)	244 (80.8)
PP analysis of major VTE	59 (79.7)	62 (82.7)	61 (79.2)	61 (80.3)	243 (80.5)
Excluded from safety analysis	1 (1.4)	0	1 (1.3)	2 (2.6)	4 (1.3)
No intake of study medication	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (0.7)
Uncompleted data	1 (1.4)	0	0	1 (1.3)	2 (0.7)
Excluded from mITT analysis	19 (25.7)	25 (33.3)	24 (31.2)	21 (27.6)	89 (29.5)
No adequate assessment of thromboembolism	14 (18.9)	15 (20.0)	15 (19.5)	11 (14.5)	55 (18.2)
No intake of study medication	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (0.7)
Venography was not performed	4 (5.4)	10 (13.3)	8 (10.4)	8 (10.5)	30 (9.9)
Venography was not sent to AC/VTE	1 (1.4)	0	0	1 (1.3)	2 (0.7)
Excluded from PP analysis	19 (25.7)	25 (33.3)	24 (31.2)	22 (28.9)	90 (29.8)
Intermittent pneumatic compression	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.3)
No adequate assessment of thromboembolism	14 (18.9)	15 (20.0)	15 (19.5)	11 (14.5)	55 (18.2)
No intake of study medication	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (0.7)
Venography was not performed	4 (5.4)	10 (13.3)	8 (10.4)	8 (10.5)	30 (9.9)
Venography was not sent to AC/VTE	1 (1.4)	0	0	1 (1.3)	2 (0.7)
Excluded from mITT analysis of major VTE	15 (20.3)	13 (17.3)	16 (20.8)	14 (18.4)	58 (19.2)
No adequate assessment of thromboembolism	9 (12.2)	3 (4.0)	7 (9.1)	4 (5.3)	23 (7.6)
No intake of study medication	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (0.7)
Venography was not performed	5 (6.8)	10 (13.3)	8 (10.4)	8 (10.5)	31 (10.3)
Venography was not sent to AC/VTE	1 (1.4)	0	0	1 (1.3)	2 (0.7)
Excluded from PP analysis of major VTE	15 (20.3)	13 (17.3)	16 (20.8)	15 (19.7)	59 (19.5)
Intermittent pneumatic compression	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.3)
No adequate assessment of thromboembolism	9 (12.2)	3 (4.0)	7 (9.1)	4 (5.3)	23 (7.6)
No intake of study medication	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (0.7)
Venography was not performed	5 (6.8)	10 (13.3)	8 (10.4)	8 (10.5)	31 (10.3)
Venography was not sent to AC/VTE	1 (1.4)	0	0	1 (1.3)	2 (0.7)

The number in parentheses shows the percentage of subjects. Uncompleted data: due to the huge natural disaster that occurred on 11 MAR 2011 in Japan, the source document verification was unable to continue for the 4 subjects in [redacted].

od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, AC = Adjudication Committee, VTE = venous thromboembolism, mITT = modified intent to treat, PP = per protocol set

Source: A57174/Table 14.1/5

2.7.6.7.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

SAF 及び PPS における人口統計学的及び他のベースライン特性を、それぞれ表 2.7.6.7-2 及び表 2.7.6.7-3 に示す。

人口統計学的及び他のベースライン特性は、いずれの解析対象集団でも、投与群間で大きな差はなかった。SAF では、82.2%（245/298 例）が女性であり、年齢〔平均値±標準偏差（SD）〕は 73.0±7.3 歳、体重は 60.4±11.2kg、体格指数（BMI）は 26.3±4.1kg/m^2 であった。

表 2.7.6.7-2 人口統計学的及び他のベースライン特性（SAF）

		Rivaroxaban 5 mg od po (N=73)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=75)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=76)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=74)	Total (N=298)
Sex	Male	18 (24.7)	11 (14.7)	12 (15.8)	12 (16.2)	53 (17.8)
	Female	55 (75.3)	64 (85.3)	64 (84.2)	62 (83.8)	245 (82.2)
Race	Asian	73 (100.0)	75 (100.0)	76 (100.0)	74 (100.0)	298 (100.0)
Age (years)	Mean ± SD	73.9 ± 7.2	73.0 ± 7.7	72.7 ± 7.0	72.5 ± 7.4	73.0 ± 7.3
	Range	56.0 - 85.0	47.0 - 86.0	48.0 - 84.0	54.0 - 85.0	47.0 - 86.0
Weight (kg)	Mean ± SD	59.1 ± 11.6	61.7 ± 11.8	60.6 ± 10.9	60.0 ± 10.8	60.4 ± 11.2
	Range	35.0 - 92.5	34.0 - 89.0	40.5 - 100.0	41.5 - 94.0	34.0 - 100.0
BMI (kg/m^2)	Mean ± SD	25.7 ± 4.0	27.1 ± 4.3	26.4 ± 4.5	26.1 ± 3.6	26.3 ± 4.1
	Range	18.7 - 36.3	18.1 - 38.0	18.6 - 40.7	16.8 - 36.7	16.8 - 40.7

The number in parentheses shows the percentage of subjects.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, SD = standard deviation, BMI = body mass index
Source: A57174/Table 14.1/8

表 2.7.6.7-3 人口統計学的及び他のベースライン特性（PPS）

		Rivaroxaban 5 mg od po (N=55)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=50)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=53)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=54)	Total (N=212)
Sex	Male	13 (23.6)	6 (12.0)	10 (18.9)	10 (18.5)	39 (18.4)
	Female	42 (76.4)	44 (88.0)	43 (81.1)	44 (81.5)	173 (81.6)
Race	Asian	55 (100.0)	50 (100.0)	53 (100.0)	54 (100.0)	212 (100.0)
Age (years)	Mean ± SD	75.2 ± 6.4	72.8 ± 7.4	73.5 ± 7.3	71.8 ± 7.3	73.3 ± 7.1
	Range	58.0 - 84.0	47.0 - 86.0	48.0 - 84.0	54.0 - 85.0	47.0 - 86.0
Weight (kg)	Mean ± SD	58.4 ± 12.3	60.7 ± 11.5	60.5 ± 10.8	59.6 ± 11.0	59.8 ± 11.4
	Range	35.0 - 92.5	42.0 - 86.0	43.0 - 100.0	41.5 - 91.9	35.0 - 100.0
BMI (kg/m^2)	Mean ± SD	25.6 ± 4.0	26.8 ± 4.0	26.5 ± 4.5	25.8 ± 3.7	26.1 ± 4.1
	Range	18.7 - 36.3	20.6 - 38.0	18.6 - 40.7	16.8 - 36.7	16.8 - 40.7

The number in parentheses shows the percentage of subjects
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, SD = standard deviation, BMI = body mass index
Source: A57174/Table 14.1/6

血栓塞栓症の危険因子

血栓塞栓症の危険因子を、進行悪性腫瘍、心機能不全、DVT の既往、PE の既往、重大な静脈瘤、血栓性素因（遺伝性又は後天性）と定めた。SAF 及び PPS における血栓塞栓症の危険因子を表 2.7.6.7-4 に示す。

いずれの解析対象集団でも、リバーロキサバン 7.5mg 群及び 10mg 群の各 1 例が「DVT の既往」、エノキサパリン群の 1 例が「心機能不全」、リバーロキサバン 7.5mg 群の 1 例が「PE の既往」を有していた。病歴に重大な静脈瘤及び血栓性素因を有する被験者はいなかった。

表 2.7.6.7-4 血栓塞栓症の危険因子（SAF、PPS）

	Rivaroxaban 5 mg od po (N=73)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=75)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=76)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=74)	Total (N=298)
Safety population					
Any risk factor related to medical history	0	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.4)	3 (1.0)
Deep venous thrombosis	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	2 (0.7)
Heart insufficiency	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.3)
Pulmonary embolism	0	1 (1.3)	0	0	1 (0.3)
PP population					
Any risk factor related to medical history	0	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (1.9)	3 (1.4)
Deep venous thrombosis	0	1 (2.0)	1 (1.9)	0	2 (0.9)
Heart insufficiency	0	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
Pulmonary embolism	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.5)

The number in parentheses shows the percentage of subjects.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route
Source: A57174/Table 14.1/11, 14.1/13

病歴及び手術歴

SAF 及び PPS における待機的 TKR の施行理由、手術時間、麻酔の手法及び手術後離床までの期間を、それぞれ A57174/Table 14.3.5/3 及び 14.3.5/1 に示す。いずれの解析対象集団でも、すべての被験者が待機的 TKR を施行された。SAF では、待機的 TKR の施行理由は変形性関節症（各投与群で 89.5%～92.0%）が最も多く、手術時間（平均値）は各投与群で 102.2～108.3 分であった。また、最も多く使用された麻酔の手法は全身麻酔であり、次いで脊髄麻酔であった。離床までの期間（平均値）は、各投与群で 1.6～1.7 日であった。

SAF 及び PPS における病歴を、それぞれ A57174/Table 14.1/16 及び 14.1/14 に示す。いずれの解析対象集団でも、すべての被験者が病歴を有していた。SAF で最も多かった病歴は、器官別大分類（SOC）別では「筋骨格系および結合組織障害」で 100.0%であり、次いで「血管障害」が 75.2%、「社会環境」が 71.5%であった。これらの SOC は、PPS でも同様に多かった。SAF 及び PPS 共に、病歴に投与群間で大きな差はなかった。

前治療及び併用療法

PPS における手術前 2 週間に投与された薬剤を A57174/Table 14.1/17 に示す。全体で、98.6%の被験者が手術前 2 週間に薬剤を投与された。最も多くの被験者に投与された薬剤は、解剖治療化学分類法（ATC）分類で「循環器系」で 85.4%であり、次いで「消化管と代謝作用」で 82.1%であった。手術前 2 週間に投与された薬剤に投与群間で大きな差はなかった。

PPS における治験薬投与下で併用した薬剤及び X 線造影剤を A57174/Table 14.1/23 に示す。すべての被験者が治験薬投与下で薬剤又は X 線造影剤を併用した。X 線造影剤（ATC 分類で「その他」に分類される）は 99.5%の被験者に使用され、次いで多かった薬剤は「血液と造血器官」で 49.1%、「消化管と代謝作用」及び「循環器系」で各 45.3%であった。治験薬投与下で併用した薬剤及び X 線造影剤に投与群間で大きな差はなかった。

2.7.6.7.2.2 有効性の結果

2.7.6.7.2.2.1 治験薬の投与状況

PPS におけるリバーロキサバン又は同プラセボの投与期間及び服薬遵守率を表 2.7.6.7-5 に示す。

リバーロキサバン又は同プラセボの投与期間（平均値±SD）はリバーロキサバン 5、7.5、10mg 群及びエノキサパリン群（リバーロキサバンのプラセボを投与）でそれぞれ 10.7±1.4 日、10.8±1.8 日、10.9±1.3 日及び 11.0±1.4 日であり、服薬遵守率（平均値±SD）はそれぞれ 99.7±1.5%、100.0±0.0%、100.0±0.0%及び 100.0±0.0%であった。

mITT の結果も同様であった（A57174/Table 14.2/2、14.2/11）。

表 2.7.6.7-5 リバーロキサバン又は同プラセボの投与期間及び服薬遵守率（PPS）

		Rivaroxaban 5 mg od po (N=55)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=50)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=53)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=54)
Treatment duration (Days)	[Mean ± SD]	10.7 ± 1.4	10.8 ± 1.8	10.9 ± 1.3	11.0 ± 1.4
Compliance (%)	[Mean ± SD]	99.7 ± 1.5	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0

od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, SD = standard deviation
Source: A57174/Table 14.2/1, 14.2/10

PPS におけるエノキサパリン又は同プラセボの投与期間（平均値±SD）はリバーロキサバン 5、7.5、10mg 群（エノキサパリンのプラセボを投与）及びエノキサパリン群でそれぞれ 10.7±1.4 日、10.8±1.8 日、10.9±1.3 日及び 11.0±1.4 日であり（A57174/Table 14.2/1）、服薬遵守率（平均値±SD）はそれぞれ 99.8±0.8%、99.9±0.6%、99.9±0.6%及び 99.8±0.9%であった（A57174/Table 14.2/10）。

治験実施計画書では術後 6～24 時間にリバーロキサバン又は同プラセボを初回投与することが規定されていたが、PPS において、すべての被験者が術後 12～24 時間に初回投与された。術後からリバーロキサバン又は同プラセボの初回投与までの時間（平均値）は、各投与群で約 20 時間であった（A57174/Table 14.2/4）。

mITT の結果も同様であった（A57174/Table 14.2/5）。

PPS（ただし、中央判定で症候性の事象が治験薬投与期に認められた被験者を除く）における、術後から静脈造影検査までの期間を表 2.7.6.7-6 に示す。

術後から静脈造影検査までの期間（平均値）は、各投与群で約 12 日であり、すべての被験者において統計解析計画書で規定した範囲（13±4 日）内であった。

表 2.7.6.7-6 術後から静脈造影検査までの期間〔PPS（ただし、中央判定で症候性の事象が治験薬投与期に認められた被験者を除く）〕

		Rivaroxaban 5 mg od po (N=54)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=49)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=53)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=54)
Time to venography	Day 10	10 (18.5)	7 (14.3)	8 (15.1)	12 (22.2)
	Day 11	17 (31.5)	12 (24.5)	18 (34.0)	9 (16.7)
	Day 12	9 (16.7)	10 (20.4)	7 (13.2)	12 (22.2)
	Day 13	11 (20.4)	14 (28.6)	12 (22.6)	11 (20.4)
	Day 14	7 (13.0)	6 (12.2)	8 (15.1)	10 (18.5)
Time to venography (days) [Mean ± SD]		11.8 ± 1.3	12.0 ± 1.3	11.9 ± 1.3	12.0 ± 1.4

The number in parentheses shows the percentage of subjects.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, SD = standard deviation
Source: A57174/Table 14.2/14

2.7.6.7.2.2.2 主要評価項目

有効性主要評価項目は、「第 13 日（±4 日）までに発現した DVT（近位、遠位を問わない）、非致死的 PE 及び全死亡（死亡理由は問わない）の複合エンドポイント」とした。

PPS における有効性主要評価項目及び各項目の発現割合を表 2.7.6.7-7 に示す。

有効性主要評価項目の発現割合は、リバーロキサバン群と比較してエノキサパリン群で低かった〔リバーロキサバン 5mg 群：20.0%（11/55 例）、7.5mg 群：20.0%（10/50 例）、10mg 群：17.0%（9/53 例）、エノキサパリン群：14.8%（8/54 例）〕。

mITT の結果も同様であった（A57174/Table 14.2/17）。

表 2.7.6.7-7 有効性主要評価項目及び各項目の発現割合（PPS）

Endpoint / Components	Rivaroxaban 5 mg od po (N=55)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=50)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=53)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=54)
Any Event	11 (20.0)	10 (20.0)	9 (17.0)	8 (14.8)
DVT	11 (20.0)	9 (18.0)	9 (17.0)	8 (14.8)
Symptomatic non-fatal PE	0	1 (2.0)	0	0
Death of any cause	0	0	0	0

The number in parentheses shows the percentage of subjects.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, DVT = deep vein thrombosis, PE = pulmonary embolism
Source: A57174/Table 14.2/16

PPS における有効性主要評価項目の発現割合のリバーロキサバン群とエノキサパリン群との差（リバーロキサバン群－エノキサパリン群）の点推定値及び両側 95%CI を表 2.7.6.7-8 に示す。

リバーロキサバン群とエノキサパリン群との差の点推定値（両側 95%CI）は、リバーロキサバン 5mg 群で 5.19%（－9.01%～19.38%）、7.5mg 群で 5.19%（－9.40%～19.77%）及び 10mg 群で 2.17%（－11.69%～16.02%）であり、3 用量群の合計では 4.17%（－7.10%～15.45%）であった。

mITT の結果も同様であった（A57174/Table 14.2/30）。

表 2.7.6.7-8 有効性主要評価項目の発現割合のリバーロキサバン群とエノキサパリン群との差（リバーロキサバン群－エノキサパリン群）の点推定値及び両側 95%CI（PPS）

Treatment group	Number of subjects Total	Event	Incidence rate Point estimate (%)	95% CI	Difference from Enoxaparin Point estimate (%)	95% CI
Rivaroxaban 5 mg od po	55	11	20.0	[10.4, 33.0]	5.19	[-9.01, 19.38]
Rivaroxaban 7.5 mg od po	50	10	20.0	[10.0, 33.7]	5.19	[-9.40, 19.77]
Rivaroxaban 10 mg od po	53	9	17.0	[8.1, 29.8]	2.17	[-11.69, 16.02]
Rivaroxaban pooled	158	30	19.0	[13.2, 26.0]	4.17	[-7.10, 15.45]
Enoxaparin 20 mg bid sc	54	8	14.8	[6.6, 27.1]		

Confidence intervals for proportions were calculated using exact methods. Confidence intervals for differences were calculated using asymptotic methods.
CI = confidence interval, od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route
Source: A57174/Table 14.2/29

2.7.6.7.2.2.3 副次評価項目

PPS における、重要な副次評価項目の一つである「重大な VTE」（近位 DVT、PE 又は VTE 関連死）の発現割合を表 2.7.6.7-9 に示す。

「重大な VTE」を発現した被験者は、リバーロキサバン 5、7.5、10mg 群で各 1 例であり、エノキサパリン群では認められなかった。

表 2.7.6.7-9 「重大な VTE」の発現割合（PPS）

Endpoint Components	Rivaroxaban 5 mg od po (N=59)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=62)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=61)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=61)
Any Event	1 (1.7)	1 (1.6)	1 (1.6)	0
Proximal DVT	1 (1.7)	0	1 (1.6)	0
Symptomatic non-fatal PE	0	1 (1.6)	0	0
VTE related Death	0	0	0	0

The number in parentheses shows the percentage of subjects.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, VTE = venous thromboembolism, DVT = deep vein thrombosis, PE = pulmonary embolism
Source: A57174/Table 14.2/19

PPS における「重大な VTE」の発現割合のリバーロキサバン群とエノキサパリン群との差（リバーロキサバン群－エノキサパリン群）の点推定値及び両側 95%CI を表 2.7.6.7-10 に示す。

リバーロキサバン群とエノキサパリン群との差の点推定値（両側 95%CI）は、リバーロキサバン 5mg 群で 1.70%（－1.60%～4.99%）、7.5mg 群で 1.61%（－1.52%～4.75%）及び 10mg 群で 1.64%（－1.55%～4.83%）であり、3 用量群の合計では 1.65%（－0.20%～3.50%）であった。

表 2.7.6.7-10 「重大な VTE」の発現割合のリバーロキサバン群とエノキサパリン群との差（リバーロキサバン群－エノキサパリン群）の点推定値及び両側 95%CI（PPS）

Treatment group	Number of subjects		Incidence Rate		Difference from Enoxaparin	
	Total	Event	Point estimate (%)	95% CI	Point estimate (%)	95% CI
Rivaroxaban 5 mg od po	59	1	1.7	[0.0, 9.1]	1.69	[-1.60, 4.99]
Rivaroxaban 7.5 mg od po	62	1	1.6	[0.0, 8.7]	1.61	[-1.52, 4.75]
Rivaroxaban 10 mg od po	61	1	1.6	[0.0, 8.8]	1.64	[-1.55, 4.83]
Rivaroxaban pooled	182	3	1.6	[0.3, 4.7]	1.65	[-0.20, 3.50]
Enoxaparin 20 mg bid sc	61	0	0.0	[0.0, 5.9]		

Confidence intervals for proportions were calculated using exact methods. Confidence intervals for differences were calculated using asymptotic methods.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, CI = confidence interval
Source: A57174/Table 14.2/32

PPS におけるその他の有効性副次評価項目の発現割合を表 2.7.6.7-11 に示す。

DVT の発現割合は、エノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群で高かった〔リバーロキサバン 5mg 群：20.0%（11/55 例）、7.5mg 群：18.0%（9/50 例）、10mg 群：17.0%（9/53 例）、エノキサパリン群：14.8%（8/54 例）〕。近位の DVT はリバーロキサバン 5mg 群の 1 例（1.8%）及び 10mg 群の 1 例（1.9%）であり、他の DVT はいずれも遠位であった。

DVT 以外の有効性副次評価項目の発現は、リバーロキサバン 5 及び 7.5mg 群の各 1 例に認められ、リバーロキサバン 10mg 群及びエノキサパリン群には認められなかった。

表 2.7.6.7-11 その他の有効性副次評価項目の発現割合（PPS）

Endpoint Components	Rivaroxaban 5 mg od po (N=55)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=50)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=53)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=54)
Deep vein thrombosis				
Any Event	11 (20.0)	9 (18.0)	9 (17.0)	8 (14.8)
Proximal DVT	1 (1.8)	0	1 (1.9)	0
Distal DVT	11 (20.0)	9 (18.0)	9 (17.0)	8 (14.8)
Pulmonary embolism				
Any Event	0	1 (2.0)	0	0
Fatal PE	0	0	0	0
non-fatal PE	0	1 (2.0)	0	0
Symptomatic VTE up to Day 13				
Any Event	1 (1.8)	1 (2.0)	0	0
Symptomatic proximal DVT	0	0	0	0
Symptomatic distal DVT	1 (1.8)	0	0	0
Symptomatic PE	0	1 (2.0)	0	0
Symptomatic VTE within 30 days after stop of treatment with study drug				
Any Event	1 (1.8)	1 (2.0)	0	0
Symptomatic proximal DVT	0	0	0	0
Symptomatic distal DVT	1 (1.8)	0	0	0
Symptomatic PE	0	1 (2.0)	0	0

The number in parentheses shows the percentage of subjects.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, DVT = deep vein thrombosis, PE = pulmonary embolism, VTE = venous thromboembolism
Source: A57174/Table 14.2/16

血液凝固系パラメータである PT の測定結果を表 2.7.6.7-12 に示す。

ベースライン（第 1 日の治験薬投与前）における PT（平均値）は、各投与群で約 15 秒であった。

第 7 日における PT のベースラインからの変化量（変化率）の平均値は、治験薬投与 2 時間後ではリバーロキサバン 5、7.5、10mg 群及びエノキサパリン群でそれぞれ 3.04 秒（20.1%）、4.43 秒（29.9%）、5.65 秒（37.1%）及び−0.59 秒（−3.7%）であり、治験薬投与 4 時間後ではそれぞれ 3.16 秒（20.5%）、5.73 秒（37.6%）、7.16 秒（46.8%）及び−0.85 秒（−5.4%）であった。PT の変化量はエノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群で大きく、リバーロキサバン群での PT の変化量は投与量に依存していた。

表 2.7.6.7-12 プロトロンビン時間（PPS）

	Treatment group			
	Rivaroxaban 5 mg od po (N=55)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=50)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=53)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=54)
Screening	14.37 ± 1.23	14.25 ± 1.80	14.46 ± 1.57	14.11 ± 1.26
Baseline (Day1 / Predose)	15.86 ± 1.77	15.33 ± 1.48	15.73 ± 1.83	15.07 ± 1.19
Day 7: pre-dose (trough)	15.11 ± 1.53	14.82 ± 1.56[b]	15.21 ± 1.00	14.42 ± 1.16
Day 7: 2 h post-dose	18.89 ± 2.94	19.76 ± 3.80[b]	21.38 ± 4.17	14.48 ± 1.18
Day 7: 4 h post-dose	18.80 ± 2.68[a]	21.18 ± 3.57[c]	22.92 ± 3.88[c]	14.15 ± 0.96[a]
Last Visit	15.20 ± 1.67	15.16 ± 1.41	15.33 ± 1.43	14.54 ± 1.23
Change from baseline (Day 7/pre-dose)	-0.75 ± 1.80	-0.51 ± 1.34[b]	-0.52 ± 1.84	-0.66 ± 1.02
Change from baseline (Day 7/ 2 h)	3.04 ± 3.09	4.43 ± 4.03[b]	5.65 ± 4.47	-0.59 ± 1.04
Change from baseline (Day 7/ 4 h)	3.16 ± 2.32[a]	5.73 ± 3.40[c]	7.16 ± 3.86[c]	-0.85 ± 1.11[a]
Change from baseline (Last Visit)	-0.66 ± 2.20	-0.17 ± 1.45	-0.40 ± 2.12	-0.53 ± 1.27
% change from baseline (Day 7/pre-dose)	-4.1 ± 10.2	-3.0 ± 8.3[b]	-2.5 ± 9.6	-4.1 ± 6.6
% change from baseline (Day 7/ 2 h)	20.1 ± 20.0	29.9 ± 26.9[b]	37.1 ± 28.2	-3.7 ± 6.6
% change from baseline (Day 7/ 4 h)	20.5 ± 14.5[a]	37.6 ± 21.4[c]	46.8 ± 26.7[c]	-5.4 ± 6.8[a]
% change from baseline (Last Visit)	-3.3 ± 12.9	-0.6 ± 9.5	-1.7 ± 12.3	-3.2 ± 8.1

The unit of prothrombin time was second.
a: N=43, b: N=49, c: N=39
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, h = hour
Source: A57174/Table 14.2/43

2.7.6.7.2.2.4 部分集団解析

PPS における有効性主要評価項目の発現割合について、危険因子別に部分集団解析を行った結果を表 2.7.6.7-13 に示す。

部分集団間で発現割合が大きく異なるケースがみられたが、部分集団では母数が少ないことに起因したものであると考えられ、この解析結果からは結論を導くことは困難であった。

表 2.7.6.7-13 有効性主要評価項目の発現割合の危険因子別の部分集団解析（PPS）

Risk factor	Rivaroxaban 5 mg od po (N=55)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=50)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=53)	Rivaroxaban pooled (N=158)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=54)
Gender					
Male	1/ 13 (7.7)	2/ 6 (33.3)	0/ 10 (0.0)	3/ 29 (10.3)	1/ 10 (10.0)
Female	10/ 42 (23.8)	8/ 44 (18.2)	9/ 43 (20.9)	27/129 (20.9)	7/ 44 (15.9)
Age					
< 65 years	1/ 5 (20.0)	0/ 4 (0.0)	0/ 6 (0.0)	1/ 15 (6.7)	2/ 8 (25.0)
65 - 75 years	2/ 17 (11.8)	2/ 26 (7.7)	5/ 24 (20.8)	9/ 67 (13.4)	4/ 30 (13.3)
> 75 years	8/ 33 (24.2)	8/ 20 (40.0)	4/ 23 (17.4)	20/ 76 (26.3)	2/ 16 (12.5)
Weight					
≤ 50 kg	3/ 15 (20.0)	1/ 10 (10.0)	0/ 9 (0.0)	4/ 34 (11.8)	2/ 11 (18.2)
> 50 - ≤ 70	6/ 31 (19.4)	6/ 31 (19.4)	8/ 37 (21.6)	20/ 99 (20.2)	5/ 35 (14.3)
> 70 - ≤ 90	2/ 8 (25.0)	3/ 9 (33.3)	1/ 6 (16.7)	6/ 23 (26.1)	1/ 7 (14.3)
> 90 - ≤ 110	0/ 1 (0.0)	0/ 0 (0.0)	0/ 1 (0.0)	0/ 2 (0.0)	0/ 1 (0.0)
BMI					
< 18.5 kg/m^2	0/ 0 (0.0)	0/ 0 (0.0)	0/ 0 (0.0)	0/ 0 (0.0)	0/ 1 (0.0)
≥ 18.5 - <25 kg/m^2	4/ 25 (16.0)	2/ 16 (12.5)	2/ 19 (10.5)	8/ 60 (13.3)	3/ 15 (20.0)
≥ 25 - <30 kg/m^2	5/ 21 (23.8)	5/ 24 (20.8)	6/ 25 (24.0)	16/ 70 (22.9)	5/ 33 (15.2)
≥ 30 - <40 kg/m^2	2/ 9 (22.2)	3/ 10 (30.0)	1/ 8 (12.5)	6/ 27 (22.2)	0/ 5 (0.0)
≥ 40 kg/m^2	0/ 0 (0.0)	0/ 0 (0.0)	0/ 1 (0.0)	0/ 1 (0.0)	0/ 0 (0.0)
Any VTE Risk Factor					
No	11/ 55 (20.0)	9/ 49 (18.4)	9/ 52 (17.3)	29/156 (18.6)	8/ 53 (15.1)
Yes	0/ 0 (0.0)	1/ 1 (100.0)	0/ 1 (0.0)	1/ 2 (50.0)	0/ 1 (0.0)
Type of Anesthesia					
General	7/ 31 (22.6)	4/ 26 (15.4)	5/ 32 (15.6)	16/ 89 (18.0)	5/ 38 (13.2)
Spinal	5/ 35 (14.3)	6/ 32 (18.8)	7/ 31 (22.6)	18/ 98 (18.4)	3/ 28 (10.7)
Epidural without indwelling catheter	0/ 0 (0.0)	0/ 0 (0.0)	0/ 0 (0.0)	0/ 0 (0.0)	1/ 2 (50.0)
Epidural with indwelling catheter	1/ 7 (14.3)	3/ 8 (37.5)	2/ 9 (22.2)	6/ 24 (25.0)	0/ 6 (0.0)
Femoral block	4/ 12 (33.3)	1/ 11 (9.1)	2/ 14 (14.3)	7/ 37 (18.9)	3/ 14 (21.4)
Baseline CL_{CR}					
≥ 30 - <50 mL/min	1/ 4 (25.0)	0/ 2 (0.0)	0/ 3 (0.0)	1/ 9 (11.1)	1/ 4 (25.0)
≥ 50 - <80 mL/min	7/ 35 (20.0)	5/ 21 (23.8)	2/ 21 (9.5)	14/ 77 (18.2)	3/ 18 (16.7)
> 80 mL/min	3/ 16 (18.8)	5/ 27 (18.5)	7/ 29 (24.1)	15/ 72 (20.8)	4/ 32 (12.5)
Fragile subjects					
Yes	8/ 37 (21.6)	8/ 23 (34.8)	4/ 27 (14.8)	20/ 87 (23.0)	4/ 22 (18.2)
No	3/ 18 (16.7)	2/ 27 (7.4)	5/ 26 (19.2)	10/ 71 (14.1)	4/ 32 (12.5)
During of surgery					
< 2H	5/ 37 (13.5)	6/ 38 (15.8)	8/ 40 (20.0)	19/115 (16.5)	4/ 37 (10.8)
≥ 2H	6/ 18 (33.3)	4/ 12 (33.3)	1/ 13 (7.7)	11/ 43 (25.6)	4/ 17 (23.5)

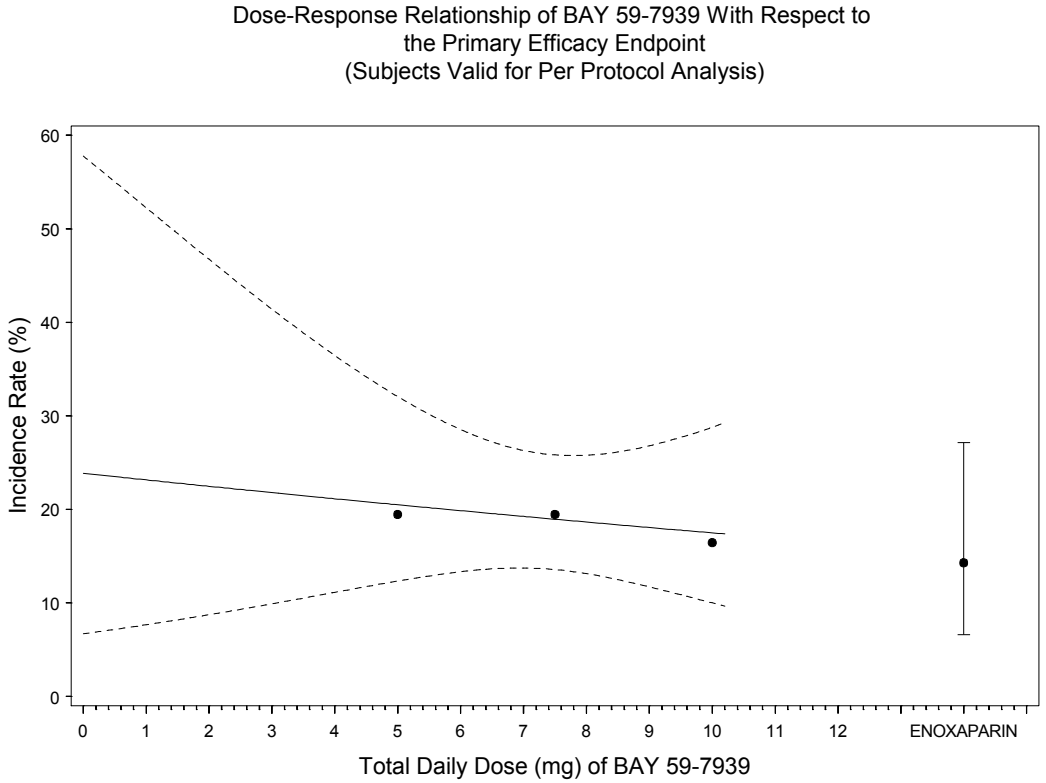
Fragile subjects are subjects with at least one of the following: age>75 or weight<=50kg, or creatinine clearance <50mL/min. The number in parentheses shows the percentage of subjects.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, VTE = venous thromboembolism, BMI = body mass index, H = hour, CL_{CR} = creatinine clearance
Source: A57174/Table 14.2/33

2.7.6.7.2.2.5 用量反応関係の解析

PPS における有効性主要評価項目の発現割合に関し、リバーロキサバンの用量反応関係を図 2.7.6.7-2 に示す。

リバーロキサバンの 1 日投与量と有効性主要評価項目の発現割合の間に用量反応性は示唆されなかった（p＝0.691、ロジスティック回帰分析）（A57174/Table 14.2/21）。

図 2.7.6.7-2 有効性主要評価項目の発現割合に関するリバーロキサバンの用量反応関係（PPS）



NOTE: THE SOLID LINE REPRESENTS THE DOSE-RESPONSE CURVE ESTIMATE BY LOGISTIC REGRESSION. THE DOTTED LINES REPRESENT THE POINTWISE LOWER AND UPPER 95% CONFIDENCE LIMITS. DOTS REPRESENT THE OBSERVED FREQUENCIES.
NOTE: THE APPLIED LOGISTIC REGESSION MODEL INCLUDES DOSAGE AS A COVARIATE.

Source: A57174/Figure 14.2/23

2.7.6.7.2.3 薬物動態及び薬力学の結果

薬物動態の結果は Listing 16.2.8.3 に示した。薬力学の結果は、血液凝固パラメータの結果を 2.7.6.7.2.2.3 に示した。

2.7.6.7.2.4 安全性の結果

安全性の解析は、SAF を対象に行った。

2.7.6.7.2.4.1 治験薬の曝露状況

リバーロキサバン又は同プラセボの投与期間（平均値±SD）はリバーロキサバン 5、7.5、10mg 群及びエノキサパリン群でそれぞれ 10.7±1.7 日、10.2±2.6 日、10.5±2.2 日及び 10.4±2.5 日であり（A57174/Table 14.2/3）、服薬遵守率（平均値±SD）はそれぞれ 99.8±1.3％、99.9±1.2％、100.0±0.0％及び 100.0±0.0％であった（A57174/Table 14.2/12）。

すべての被験者が、術後 12～24 時間にリバーロキサバン又は同プラセボを初回投与された。術後からリバーロキサバン又は同プラセボの初回投与までの時間（平均値）は、各投与群で約 20 時間であった（A57174/Table 14.2/6）。

2.7.6.7.2.4.2 有害事象の要約

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

有害事象の要約を表 2.7.6.7-14 に示す。

TEAE の発現割合は、リバーロキサバン 5、7.5、10mg 群及びエノキサパリン群でそれぞれ 79.5%（58/73 例）、89.3%（67/75 例）、89.5%（68/76 例）及び 82.4%（61/74 例）、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、それぞれ 15.1%（11 例）、24.0%（18 例）、21.1%（16 例）及び 25.7%（19 例）であり、投与群間で大きな差はなかった。治験薬投与下で発現した出血事象の発現割合は、それぞれ 17.8%（13 例）、24.0%（18 例）、17.1%（13 例）及び 14.9%（11 例）であった。

死亡及び重篤な TEAE が認められた被験者はいなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE は、リバーロキサバン 5、7.5、10mg 群及びエノキサパリン群でそれぞれ 3 例（4.1%）、7 例（9.3%）、4 例（5.3%）及び 3 例（4.1%）に認められた。有害事象により入院期間の延長となった被験者は、エノキサパリン群の 1 例のみに認められ、リバーロキサバン群では認められなかった。

本試験で妊娠した被験者はいなかった（A57174/Section 10.5）。

表 2.7.6.7-14 有害事象の要約（SAF）

Category	Rivaroxaban 5 mg od po (N=73)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=75)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=76)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=74)
Any AEs	69 (94.5)	73 (97.3)	74 (97.4)	72 (97.3)
TEAEs	58 (79.5)	67 (89.3)	68 (89.5)	61 (82.4)
Drug related AEs	11 (15.1)	20 (26.7)	16 (21.1)	19 (25.7)
Drug related TEAEs	11 (15.1)	18 (24.0)	16 (21.1)	19 (25.7)
Any SAEs	2 (2.7)	0	0	1 (1.4)
Treatment-emergent SAEs	0	0	0	0
Drug related SAEs	0	0	0	0
Drug related TEAE SAEs	0	0	0	0
Any death	0	0	0	0
Any bleeding AEs	14 (19.2)	21 (28.0)	16 (21.1)	15 (20.3)
Treatment-emergent bleeding AEs	13 (17.8)	18 (24.0)	13 (17.1)	11 (14.9)
Drug related bleeding AEs	8 (11.0)	13 (17.3)	10 (13.2)	8 (10.8)
Drug related treatment-emergent bleeding AEs	8 (11.0)	12 (16.0)	10 (13.2)	8 (10.8)
Any bleeding SAEs	0	0	0	0
Treatment-emergent bleeding SAEs	0	0	0	0
Drug related bleeding SAEs	0	0	0	0
Drug related treatment-emergent bleeding SAEs	0	0	0	0
Any AEs resulting in permanent discontinuation of study drug	3 (4.1)	7 (9.3)	4 (5.3)	3 (4.1)
Any AEs resulting in (prolonged) hospitalization	0	0	0	1 (1.4)
Any AEs starting more than 2 days after stop of study drug	25 (34.2)	31 (41.3)	22 (28.9)	21 (28.4)
Any SAEs starting more than 2 days after stop of study drug	2 (2.7)	0	0	1 (1.4)

The number in parentheses shows the percentage of subjects.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, SAE = serious adverse event, AE = adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: A57174/Table 14.3.1/2, 14.3.2/1

2.7.6.7.2.4.3 有害事象

いずれかの投与群で 2%以上に認められた TEAE を表 2.7.6.7-15、すべての TEAE を A57174/Table 14.3.1/4 に示す。

リバーロキサバン群で最も発現割合が高かった TEAE は創合併症であり、リバーロキサバン 5、7.5、10mg 群及びエノキサパリン群で、それぞれ 26.0%（19/73 例）、21.3%（16/75 例）、21.1%（16/76 例）及び 24.3%（18/74 例）であり、次いで不眠症がそれぞれ 17.8%（13 例）、13.3%（10 例）、23.7%（18 例）及び 12.2%（9 例）、便秘がそれぞれ 15.1%（11 例）、9.3%（7 例）、21.1%（16 例）及び 16.2%（12 例）、発熱がそれぞれ 15.1%（11 例）、16.0%（12 例）、17.1%（13 例）及び 9.5%（7 例）、皮下出血がそれぞれ 11.0%（8 例）、12.0%（9 例）、11.8%（9 例）及び 10.8%（8 例）であった。アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加は、リバーロキサバン群と比較してエノキサパリン群で発現割合が高かった（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加：リバーロキサバン群 0%～4.1%及びエノキサパリン群 10.8%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加：0%～1.4%及び 8.1%、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加：2.6%～2.7%及び 8.1%）。

2.7.6.7

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 21 of 33

表 2.7.6.7-15 いずれかの投与群で 2%以上に認められた TEAE の発現例数及び発現割合 (SAF)

Primary SOC Preferred term (MedDRA Ver.14.0)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban 5 mg od po (N=73)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=75)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=76)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=74)
Any System Organ Class		**58 (79.5)**	**67 (89.3)**	**68 (89.5)**	**61 (82.4)**
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**2 (2.7)**	**1 (1.3)**	**3 (3.9)**	**0**
Anaemia	貧血	2 (2.7)	1 (1.3)	2 (2.6)	0
Cardiac disorders	**心臓障害**	**0**	**0**	**2 (2.6)**	**1 (1.4)**
Eye disorders	**眼障害**	**0**	**1 (1.3)**	**2 (2.6)**	**1 (1.4)**
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**22 (30.1)**	**13 (17.3)**	**27 (35.5)**	**19 (25.7)**
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (4.1)	0	4 (5.3)	2 (2.7)
Constipation	便秘	11 (15.1)	7 (9.3)	16 (21.1)	12 (16.2)
Diarrhoea	下痢	3 (4.1)	2 (2.7)	2 (2.6)	2 (2.7)
Nausea	悪心	3 (4.1)	3 (4.0)	2 (2.6)	1 (1.4)
Vomiting	嘔吐	3 (4.1)	3 (4.0)	5 (6.6)	2 (2.7)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**18 (24.7)**	**18 (24.0)**	**18 (23.7)**	**15 (20.3)**
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	0	2 (2.7)
Feeling hot	熱感	1 (1.4)	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.4)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (4.1)	5 (6.7)	5 (6.6)	3 (4.1)
Pyrexia	発熱	11 (15.1)	12 (16.0)	13 (17.1)	7 (9.5)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**2 (2.7)**	**6 (8.0)**	**8 (10.5)**	**5 (6.8)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	7 (9.2)	4 (5.4)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	2 (2.7)	0	1 (1.4)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**29 (39.7)**	**26 (34.7)**	**25 (32.9)**	**24 (32.4)**
Anaemia postoperative	術後貧血	1 (1.4)	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.4)
Incision site pain	切開部位痛	1 (1.4)	2 (2.7)	1 (1.3)	0
Post procedural swelling	処置後腫脹	2 (2.7)	3 (4.0)	3 (3.9)	3 (4.1)
Procedural site reaction	処置後局所反応	0	1 (1.3)	4 (5.3)	1 (1.4)
Wound complication	創合併症	19 (26.0)	16 (21.3)	16 (21.1)	18 (24.3)
Wound haemorrhage	創傷出血	1 (1.4)	2 (2.7)	0	0
Wound secretion	創部分泌	0	0	2 (2.6)	0

2.7.6.7

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 22 of 33

Primary SOC Preferred term (MedDRA Ver.14.0)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban 5 mg od po (N=73)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=75)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=76)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=74)
Investigations	**臨床検査**	**6 (8.2)**	**8 (10.7)**	**7 (9.2)**	**20 (27.0)**
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (4.1)	0	2 (2.6)	8 (10.8)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4)	0	1 (1.3)	6 (8.1)
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	1 (1.4)	1 (1.3)	0	2 (2.7)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	2 (2.7)	1 (1.3)	2 (2.6)	2 (2.7)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	1 (1.4)	3 (4.0)	1 (1.3)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.7)	2 (2.7)	2 (2.6)	6 (8.1)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	0	1 (1.3)	2 (2.7)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	2 (2.7)	0	3 (4.1)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	0	3 (4.1)
Red blood cell count decreased	赤血球数減少	0	0	0	2 (2.7)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (1.4)**	**2 (2.7)**	**2 (2.6)**	**1 (1.4)**
Decreased appetite	食欲減退	0	2 (2.7)	2 (2.6)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**10 (13.7)**	**12 (16.0)**	**14 (18.4)**	**16 (21.6)**
Back pain	背部痛	1 (1.4)	2 (2.7)	4 (5.3)	3 (4.1)
Joint swelling	関節腫脹	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.7)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (1.4)	0	2 (2.6)	3 (4.1)
Myalgia	筋肉痛	4 (5.5)	7 (9.3)	9 (11.8)	5 (6.8)
Pain in extremity	四肢痛	2 (2.7)	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.4)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**6 (8.2)**	**2 (2.7)**	**5 (6.6)**	**6 (8.1)**
Dizziness	浮動性めまい	2 (2.7)	0	0	0
Headache	頭痛	2 (2.7)	1 (1.3)	3 (3.9)	4 (5.4)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (2.6)	1 (1.4)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**14 (19.2)**	**10 (13.3)**	**18 (23.7)**	**11 (14.9)**
Insomnia	不眠症	13 (17.8)	10 (13.3)	18 (23.7)	9 (12.2)
Restlessness	落ち着きのなさ	2 (2.7)	0	0	0

2.7.6.7

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 23 of 33

Primary SOC Preferred term (MedDRA Ver.14.0)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban 5 mg od po (N=73)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=75)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=76)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=74)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**1 (1.4)**	**0**	**4 (5.3)**	**4 (5.4)**
Pollakiuria	頻尿	0	0	2 (2.6)	1 (1.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**0**	**7 (9.3)**	**1 (1.3)**	**5 (6.8)**
Epistaxis	鼻出血	0	3 (4.0)	1 (1.3)	1 (1.4)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	2 (2.7)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**17 (23.3)**	**21 (28.0)**	**15 (19.7)**	**19 (25.7)**
Blister	水疱	3 (4.1)	4 (5.3)	3 (3.9)	2 (2.7)
Eczema	湿疹	0	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.4)
Erythema	紅斑	1 (1.4)	5 (6.7)	0	4 (5.4)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	8 (11.0)	9 (12.0)	9 (11.8)	8 (10.8)
Pruritus	そう痒症	2 (2.7)	2 (2.7)	2 (2.6)	5 (6.8)
Urticaria	蕁麻疹	2 (2.7)	0	1 (1.3)	0
Vascular disorders	**血管障害**	**4 (5.5)**	**6 (8.0)**	**7 (9.2)**	**6 (8.1)**
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	4 (5.5)	5 (6.7)	6 (7.9)	6 (8.1)

The number in parentheses shows the percentage of subjects.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, SOC = System organ class, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
Source: A57174/Table 14.3.1/4

いずれかの投与群で 2%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.6.7-16 に、すべての治験薬と関連のある TEAE を A57174/Table 14.3.1/6 に示す。

各投与群を通じて最も発現割合が高かった治験薬と関連のある TEAE は、皮下出血であり、リバーロキサバン 5、7.5、10mg 群及びエノキサパリン群でそれぞれ 11.0%（8/73 例）、8.0%（6/75 例）、10.5%（8/76 例）及び 10.8%（8/74 例）であった。SOC で「臨床検査」に分類される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（5mg 群：2.7%、7.5mg 群：2.7%、10mg 群：5.3%）と比較してエノキサパリン群（16.2%）で高かった。

重症度が高度の TEAE は認められず、いずれも軽度又は中等度であった（A57174/Table 14.3.1/11）。

2.7.6.7

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 25 of 33

表 2.7.6.7-16 いずれかの投与群で 2%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC Preferred term (MedDRA Ver.14.0)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban 5 mg od po (N=73)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=75)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=76)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=74)
Any SOC		**11 (15.1)**	**18 (24.0)**	**16 (21.1)**	**19 (25.7)**
Eye disorders	**眼障害**	**0**	**1 (1.3)**	**2 (2.6)**	**0**
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**1 (1.4)**	**4 (5.3)**	**1 (1.3)**	**0**
Wound haemorrhage	創傷出血	0	2 (2.7)	0	0
Investigations	**臨床検査**	**2 (2.7)**	**2 (2.7)**	**4 (5.3)**	**12 (16.2)**
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4)	0	1 (1.3)	4 (5.4)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	2 (2.7)	1 (1.3)	2 (2.6)	1 (1.4)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.7)	1 (1.3)	2 (2.6)	2 (2.7)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	1 (1.3)	0	3 (4.1)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	0	3 (4.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**0**	**2 (2.7)**	**0**	**0**
Epistaxis	鼻出血	0	2 (2.7)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**9 (12.3)**	**8 (10.7)**	**9 (11.8)**	**9 (12.2)**
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	8 (11.0)	6 (8.0)	8 (10.5)	8 (10.8)

The number in parentheses shows the percentage of subjects.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, SOC = System organ class, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
Source: A57174/Table 14.3.1/6

2.7.6.7.2.4.4 死亡

本試験で死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.7.2.4.5 重篤な有害事象

本試験で、重篤な TEAE は認められなかった。

なお、治験薬投与下ではない重篤な有害事象として、乳癌（リバーロキサバン 5mg 群、治験薬初回投与後 59 日に発現）、深部静脈血栓症（5mg 群、29 日）及び関節拘縮（エノキサパリン群、14 日）が各 1 例で認められたが、いずれの事象も治験薬との関連はないと判断された（A57174/Listing 16.2.7/1、16.2.7/2）。

2.7.6.7.2.4.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.7.2.4.6.1 治験薬の投与中止に至った TEAE

治験薬の投与中止に至った TEAE を表 2.7.6.7-17 に示す。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、リバーロキサバン 5、7.5、10mg 群及びエノキサパリン群でそれぞれ 4.1%（3/73 例）、9.3%（7/75 例）、5.3%（4/76 例）及び 4.1%（3/74 例）であった。

各投与群を通じて最も発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った TEAE は深部静脈血栓症であり、リバーロキサバン 5、7.5、10mg 群及びエノキサパリン群でそれぞれ 1 例、1 例、2 例及び 1 例に認められた。その他の治験薬の投与中止に至った TEAE は結膜出血、大腸出血、悪心、嘔吐、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、術後貧血、切開部位出血、処置後出血、処置後腫脹、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、肝機能検査異常、赤血球数減少、肺塞栓症、斑状出血及び皮下出血であり、いずれも全体で 2 例以下に認められた事象であった。

2.7.6.7

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 27 of 33

表 2.7.6.7-17 治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC Preferred Term (MedDRA Ver.14.0)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban 5 mg od po (N=73)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=75)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=76)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=74)
Any SOC		**3 (4.1)**	**7 (9.3)**	**4 (5.3)**	**3 (4.1)**
Eye disorders	**眼障害**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.4)**
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	0	0	1 (1.4)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**0**	**2 (2.7)**	**0**	**0**
Large intestinal haemorrhage	大腸出血	0	1 (1.3)	0	0
Nausea	悪心	0	1 (1.3)	0	0
Vomiting	嘔吐	0	1 (1.3)	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**0**	**1 (1.3)**	**0**	**0**
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (1.3)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**2 (2.7)**	**2 (2.7)**	**1 (1.3)**	**0**
Anaemia postoperative	術後貧血	1 (1.4)	1 (1.3)	0	0
Incision site haemorrhage	切開部位出血	1 (1.4)	0	0	0
Post procedural haemorrhage	処置後出血	0	1 (1.3)	0	0
Post procedural swelling	処置後腫脹	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
Investigations	**臨床検査**	**0**	**1 (1.3)**	**0**	**1 (1.4)**
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少	0	1 (1.3)	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	1 (1.3)	0	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	0	1 (1.4)
Red blood cell count decreased	赤血球数減少	0	1 (1.3)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**0**	**2 (2.7)**	**0**	**0**
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	2 (2.7)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**0**	**1 (1.3)**	**2 (2.6)**	**0**
Ecchymosis	斑状出血	0	1 (1.3)	0	0
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	0	2 (2.6)	0

2.7.6.7

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 28 of 33

Primary SOC Preferred Term (MedDRA Ver.14.0)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban 5 mg od po (N=73)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=75)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=76)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=74)
Vascular disorders	**血管障害**	**1 (1.4)**	**1 (1.3)**	**2 (2.6)**	**1 (1.4)**
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (2.6)	1 (1.4)

The number in parentheses shows the percentage of subjects.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, SOC = System organ class, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
Source: A57174/Table 14.3.1/33

2.7.6.7.2.4.6.2 特に注目すべき有害事象

2.7.6.7.2.4.6.2.1 治験薬投与下で発現した出血事象

治験薬投与下で発現した出血事象を表 2.7.6.7-18 に示す。

いずれの投与群においても、「重大な出血事象」は認められなかった。

「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合は、リバーロキサバン 5、7.5、10mg 群及びエノキサパリン群でそれぞれ 4.1%（3/73 例）、14.7%（11/75 例）、10.5%（8/76 例）及び 4.1%（3/74 例）であり、すべての出血事象はそれぞれ 17.8%（13/73 例）、24.0%（18/75 例）、17.1%（13/76 例）及び 14.9%（11/74 例）であった。

リバーロキサバンの投与量とすべての出血事象の発現割合との関係をロジスティック回帰分析により検討した結果、用量反応性は示唆されなかった（p＝0.903）（A57174/Figure 14.3.1/50、Table 14.3.1/46）。

表 2.7.6.7-18 治験薬投与下で発現した出血事象の発現例数及び発現割合（SAF）

Endpoint Components	Rivaroxaban 5 mg od po (N=73)	Rivaroxaban 7.5 mg od po (N=75)	Rivaroxaban 10 mg od po (N=76)	Enoxaparin 20 mg bid sc (N=74)
Major bleeding	0	0	0	0
Non-major clinically relevant bleeding	3 (4.1)	11 (14.7)	8 (10.5)	3 (4.1)
Excessive wound hematoma	2 (2.7)	2 (2.7)	1 (1.3)	0
Macroscopic hematuria either spontaneous or lasting more than 24hours, if associated with an intervention	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
Nose bleeding > 5 minutes	0	1 (1.3)	0	0
Rectal bleeding	0	1 (1.3)	0	0
Unexpected hematoma > 25 cm^2	3 (4.1)	9 (12.0)	7 (9.2)	3 (4.1)
Other non-major bleeding	10 (13.7)	7 (9.3)	7 (9.2)	8 (10.8)
Any bleeding	13 (17.8)	18 (24.0)	13 (17.1)	11 (14.9)

The number in parentheses shows the percentage of subjects.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route
Source: A57174/Table 14.3.1/40

治験薬投与下で発現したすべての出血事象の発現割合のリバーロキサバン群とエノキサパリン群との差（リバーロキサバン群－エノキサパリン群）の点推定値及び両側 95%CI を表 2.7.6.7-19 に示す。

治験薬投与下で発現したすべての出血事象の発現割合のリバーロキサバン群とエノキサパリン群との差の点推定値（両側 95%CI）は、リバーロキサバン 5、7.5 及び 10mg 群でそれぞれ 2.94%（－9.00%～14.89%）、9.14%（－3.48%～21.75%）及び 2.24%（－9.48%～13.96%）であり、3 用量群の合計では 4.78%（－4.85%～14.41%）であった。

表 2.7.6.7-19 治験薬投与下で発現したすべての出血事象の発現割合のリバーロキサバン群とエノキサパリン群の差（リバーロキサバン群－エノキサパリン群）の点推定値及び両側 95%CI（SAF）

Treatment group	Number of subjects		Incidence rate		Difference from Enoxaparin	
	Total	Event	Point estimate (%)	95% CI	Point estimate (%)	95% CI
Rivaroxaban 5 mg od po	73	13	17.8	[9.8, 28.5]	2.94	[-9.00, 14.89]
Rivaroxaban 7.5 mg od po	75	18	24.0	[14.9, 35.3]	9.14	[-3.48, 21.75]
Rivaroxaban 10 mg od po	76	13	17.1	[9.4, 27.5]	2.24	[-9.48, 13.96]
Rivaroxaban pooled	224	44	19.6	[14.7, 25.5]	4.78	[-4.85, 14.41]
Enoxaparin 20 mg bid sc	74	11	14.9	[7.7, 25.0]		

Confidence intervals for proportions were calculated using exact methods. Confidence intervals for differences were calculated using asymptotic methods.
Statistically significant results were interpreted in consideration of false positives due to multiple testing.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, CI = confidence interval
Source: A57174/Table 14.3.1/62

治験薬投与下で発現した「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合のリバーロキサバン群とエノキサパリン群との差（リバーロキサバン群－エノキサパリン群）の点推定値及び両側 95%CI を表 2.7.6.7-20 に示す。

治験薬投与下で発現した「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合のリバーロキサバン群とエノキサパリン群との差の点推定値（両側 95%CI）は、リバーロキサバン 5､7.5､10mg 群でそれぞれ 0.06%（－6.34%～6.45%）、10.61%（1.43%～19.79%）及び 6.47%（－1.76%～14.71%）であり、3 用量群の合計では 5.77%（－0.18%～11.72%）であった。

表 2.7.6.7-20 治験薬投与下で発現した「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合のリバーロキサバン群とエノキサパリン群との差（リバーロキサバン群－エノキサパリン群）の点推定値及び両側 95%CI（SAF）

Treatment group	Number of subjects		Incidence rate		Difference from Enoxaparin	
	Total	Event	Point estimate (%)	95% CI	Point estimate (%)	95% CI
Rivaroxaban 5 mg od po	73	3	4.1	[0.9, 11.5]	0.06	[-6.34, 6.45]
Rivaroxaban 7.5 mg od po	75	11	14.7	[7.6, 24.7]	10.61	[1.43, 19.79]
Rivaroxaban 10 mg od po	76	8	10.5	[4.7, 19.7]	6.47	[-1.76, 14.71]
Rivaroxaban pooled	224	22	9.8	[6.3, 14.5]	5.77	[-0.18, 11.72]
Enoxaparin 20 mg bid sc	74	3	4.1	[0.8, 11.4]		

Confidence intervals for proportions were calculated using exact methods. Confidence intervals for differences were calculated using asymptotic methods.
Statistically significant results were interpreted in consideration of false positives due to multiple testing.
od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, CI = confidence interval
Source: A57174/Table 14.3.1/65

手術部位において治験薬投与下で発現した出血事象のうち、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の大部分は、手術部位における「25cm^2 超の予期されない血腫」であった（A57174/Table 14.3.1/69）。

治験薬投与下で発現した出血事象の発現割合を出血部位別（手術部位/手術部位以外）に集計した場合、手術部位での発現割合はリバーロキサバン 5、7.5、10mg 群及びエノキサパリン群でそれぞれ 11.0%（8/73 例）、13.3%（10/75 例）、9.2%（7/76 例）及び 6.8%（5/74 例）であり、エノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群で高かった（A57174/Table 14.3.1/69）。手術部位以外での発現割合はそれぞれ 8.2%（6/73 例）、12.0%（9/75 例）、10.5%（8/76 例）及び 10.8%（8/74 例）であった（A57174/Table 14.3.1/74）。

試験期間中に輸血を行った被験者の割合は、リバーロキサバン 5、7.5、10mg 群及びエノキサパリン群でそれぞれ 49.3%（36/73 例）、46.7%（35/75 例）、47.4%（36/76 例）及び 54.1%（40/74 例）であった（A57174/Table 14.3.5/6）。

2.7.6.7.2.4.6.2.2 肝事象評価委員会判定による肝障害に関連する有害事象

肝事象評価委員会により肝障害に関連すると判定された有害事象はなかった（A57174/Section 10.4.3.4.2）。

2.7.6.7.2.4.7 臨床検査

PT を除き、すべての臨床検査値は治験実施医療機関で測定した。臨床検査値のベースライン値は第 0 日の値を用いた。

血液学的検査では好酸球の異常高値がリバーロキサバン群で 15.5%～19.4%及びエノキサパリン群で 6.9%の被験者に認められた（A57174/Table 14.3.5/16）。血液生化学検査では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、ALT、γ－グルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）及びリパーゼの異常高値が認められ、AST はリバーロキサバン群で 11.4%～19.1%及びエノキサパリン群で 52.8%、ALT はリバーロキサバン群で 13.9%～20.6%及びエノキサパリン群で 45.7%、GGT はリバーロキサバン群で 13.6%～20.3%及びエノキサパリン群で 36.9%、リパーゼはリバーロキサバン群で 6.9%～12.1%及びエノキサパリン群で 3.1%の被験者に認められた（A57174/Table 14.3.5/16）。また、クレアチニン、尿素窒素（BUN）及びアミラーゼの異常低値が認められ、クレアチニンはリバーロキサバン群で 8.2%～9.9%及びエノキサパリン群で 15.1%、BUN はリバーロキサバン群で 1.4%～6.8%及びエノキサパリン群で 10.8%、アミラーゼはリバーロキサバン群で 11.3%～15.5%及びエノキサパリン群で 23.5%の被験者に認められた（A57174/Table 14.3.5/17）。

治験実施計画書で事前に定めた臨床検査値の異常が治験薬投与下で認められた被験者の割合を表 2.7.6.7-21 に示す。

ALT が基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超となった被験者はいなかった。ALT が基準値上限の 3 倍超となった被験者の割合はリバーロキサバン群で 0～1.3%及びエノキサパリン群で 10.8%であり、リバーロキサバン群と比較してエノキサパリン群で高かった。AST が基準値上限の 3 倍超となった被験者の割合は各投与群で 0～2.7%であり、投与群間で差は認められなかった。総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超となった被験者の割合は各投与群で 6.6%～8.2%、2 倍超は 0%～4.1%であった。リパーゼが基準値上限の 3 倍超となった被験者はいなかった。血小板数が 10^{11}/L 未満又はベースライン（第 0 日）値の 2 分の 1 未満となった被験者の割合はリバーロキサバン群で 1.4%～3.9%であり、エノキサパリン群ではいなかった。

表 2.7.6.7-21 治験実施計画書で事前に定めた臨床検査値異常が治験薬投与下で認められた被験者の割合（SAF）

Lab variable	Rivaroxaban 5 mg od, po (N=73)	Rivaroxaban 7.5 mg od, po (N=75)	Rivaroxaban 10 mg od, po (N=76)	Enoxaparin 20 mg bid, sc (N=74)
ALT > 3 X ULN, T-Bil > 2 X ULN	0 / 73 (0.0)	0 / 75 (0.0)	0 / 76 (0.0)	0 / 74 (0.0)
ALT > 3 X ULN, T-Bil > 2 x ULN, and ratio of total to direct bilirubin ≥ 50%	0 / 73 (0.0)	0 / 75 (0.0)	0 / 76 (0.0)	0 / 73 (0.0)
AST > 3 X ULN, T-Bil > 2 X ULN	0 / 73 (0.0)	0 / 75 (0.0)	0 / 76 (0.0)	0 / 74 (0.0)
AST > 3 X ULN, T-Bil > 2 X ULN, and ratio of total to direct bilirubin ≥ 50%	0 / 73 (0.0)	0 / 75 (0.0)	0 / 76 (0.0)	0 / 73 (0.0)
ALT				
> 3 X ULN	0 / 73 (0.0)	1 / 75 (1.3)	0 / 76 (0.0)	8 / 74 (10.8)
> 5 X ULN	0 / 73 (0.0)	0 / 75 (0.0)	0 / 76 (0.0)	0 / 74 (0.0)
AST				
> 3 X ULN	1 / 72 (1.4)	2 / 75 (2.7)	0 / 76 (0.0)	2 / 74 (2.7)
> 5 X ULN	0 / 73 (0.0)	0 / 75 (0.0)	0 / 76 (0.0)	0 / 74 (0.0)
Bilirubin, total				
> 1.5 X ULN	6 / 73 (8.2)	6 / 75 (8.0)	5 / 76 (6.6)	6 / 73 (8.2)
> 2 X ULN	3 / 73 (4.1)	1 / 75 (1.3)	1 / 76 (1.3)	0 / 74 (0.0)
> 3 X ULN	0 / 73 (0.0)	0 / 75 (0.0)	0 / 76 (0.0)	0 / 74 (0.0)
Lipase				
> 3 X ULN	0 / 73 (0.0)	0 / 75 (0.0)	0 / 76 (0.0)	0 / 72 (0.0)
Platelets				
Thrombocytopenia (< 10^{11} /L or < baseline/2)	1 / 72 (1.4)	1 / 73 (1.4)	3 / 76 (3.9)	0 / 74 (0.0)
< 8 X 10^{10}/L	0 / 73 (0.0)	0 / 74 (0.0)	0 / 76 (0.0)	0 / 74 (0.0)

The number in parentheses shows the percentage of subjects.
ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; ULN = upper limit of normal; od = once daily, po = per os (oral route), bid = bis in die (twice daily), sc = subcutaneous route, T-Bil = total bilirubin
Source: A57174/Table 14.3.5/22

2.7.6.7.2.4.8 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

第 7 日におけるベースライン（第 1 日）からの変化量の平均値は、拡張期血圧はリバーロキサバン群で－0.99～2.10mmHg 及びエノキサパリン群で 0.28mmHg、収縮期血圧は－2.23～－1.44mmHg 及び 0.67mmHg、脈拍数は－2.36～0.81 回/分及び－0.39 回/分であった（A57174/Table 14.3.5/36）。

2.7.6.7.3 結論

有効性の評価では、リバーロキサバン 5～10mg で用量反応性は示唆されなかった。リバーロキサバンの各投与群及びエノキサパリン群の間での有効性評価項目の発現割合に大きな差は認められなかった。これらの結果より、リバーロキサバン 5～10mg の 1 日 1 回投与は、国内で VTE の発症抑制に対して承認されているエノキサパリン 20mg の 1 日 2 回投与と同程度の有効性を示すと考えられた。エノキサパリン 20mg の 1 日 2 回投与での待機的 TKR 施行患者における VTE の発現割合は、添付文書では 13.9%、Fuji T らの報告[1)] では 29.8%とされており、本試験でのリバーロキサバン群での VTE の発現割合は、この範囲内であった。したがって、リバーロキサバン 5～10mg の 1 日 1 回投与は、本試験の対象とした待機的 TKR 施行患者での VTE の発現抑制に十分な効果が期待できるものと考えられた。有効性主要評価項目である複合エンドポイントでみられた主な事象は遠位 DVT であり、「重大な VTE」はリバーロキサバン 5、7.5、10mg 群の各 1 例に認められた。リバーロキサバン群での有効性副次評価項目の発現割合は、「重大な VTE」を含め、低かった。以上の結果より、リバーロキサバン 5～10mg の 1 日 1 回投与は待機的 TKR 施行患者の VTE の発症抑制に有効であると考えられた。

安全性の評価では、安全性主要評価項目である「重大な出血事象」は、リバーロキサバン群及びエノキサパリン群のいずれにおいても認められなかった。「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」及びすべての出血事象の発現割合は、リバーロキサバン 5、10mg 群及びエノキサパリン群と比較してリバーロキサバン 7.5mg 群で高かったが、リバーロキサバン 5 及び 10mg 群はエノキサパリン群と同程度であった。「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の大部分は、手術部位における「25cm^2 超の予期されない血腫」又は手術部位における「過剰な創部血腫」であった。

全体的に、安全性のプロファイルはリバーロキサバン群とエノキサパリン群で類似していた。いずれの投与群でも死亡及び重篤な TEAE が認められた被験者はいなかった。

このように、リバーロキサバン 5～10mg の 1 日 1 回投与及びエノキサパリン 20mg の 1 日 2 回投与は、待機的 TKR 施行患者の VTE の発症抑制において受け入れ可能な安全性プロファイルを示すと考えられた。臨床検査値の評価でも、異常値の発現割合にリバーロキサバン群とエノキサパリン群で大きな差はなく、肝機能検査の結果も同様であった。

有効性主要評価項目の発現割合とリバーロキサバンの投与量（5～10mg）間に用量反応性は示唆されなかった（p＝0.691、ロジスティック回帰分析）。この結果は、国外第Ⅱ相試験〔ODIXa-KNEE（試験 10945）〕の結果と一致した。リバーロキサバン 10mg の 1 日 1 回投与とエノキサパリン 40mg の 1 日 1 回投与又は 30mg の 1 日 2 回投与を比較した国外第Ⅲ相試験〔RECORD3（試験 11356）及び RECORD4（試験 11355）〕の結果では、有効性主要評価項目の発現割合はエノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群で低かった。このように、有効性評価におけるリバーロキサバンとエノキサパリンの関係は、本試験の結果と国外第Ⅲ相試験で異なっていたが、本試験での VTE の発現割合における CI は大きく、リバーロキサバンの有効性が日本人と国外試験の集団とで異なると結論すべきではない。安全性評価では、リバーロキサバン群とエノキサパリン群で有害事象の発現割合は同程度であり、「重大な出血」の発現割合はリバーロキサバン群及びエノキサパリン群共に低く、「重大ではない出血事象」の発現割合は、エノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群で高かった点で、本試験と国外第Ⅲ相試験で同様の傾向を示した。

参考文献一覧

1) Fuji T et al., J Orthop Sci 2008:13:442-451