

サノフィ・アベンティス株式会社

プラビックス錠

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

Total number of pages: 2

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

該当資料なし。

本申請に添付した末梢動脈疾患患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）で使用したクロピドグレルは、すべて市販製剤の「プラビックス®錠 75 mg」と同じ製剤である。また、本申請の効能・効果に関わる用法・用量は、既承認の効能・効果の用法・用量の範囲内であり、製剤の変更あるいは追加も行わないことから、新たな試験は実施していない。

サノフィ・アベンティス株式会社

プラビックス錠

2.7.2 臨床薬理試験

Total number of pages: 31

目 次

2.7.2 臨床薬理試験.....	1
目 次.....	2
表 目 次.....	4
図 目 次.....	5
略号と用語の定義.....	6
1 背景及び概観.....	7
2 個々の試験結果の要約.....	10
2.1 日本人脳血栓症患者における前期第Ⅱ相試験 (DV7314-02)	10
2.2 日本人慢性動脈閉塞症で血行再建術後の患者における前期第Ⅱ相試験 (DV7314-04)	11
2.3 日本人虚血性脳血管障害患者における後期第Ⅱ相試験 (DV7314-06)	12
2.4 日本人心臓血管外科 (受診) 患者における第Ⅱ相試験 (DV7314-12)	13
2.5 日本人脳梗塞症患者における第Ⅲ相試験 (DV7314-24)	14
2.6 外国人動脈硬化性疾患患者における第Ⅱ相試験 (P1404)	15
3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	16
3.1 日本人アテローム血栓症患者における血小板凝集抑制作用.....	17
3.1.1 日本人虚血性脳血管障害患者 (DV7314-02、DV7314-06、DV7314-24)	18
3.1.1.1 日本人脳血栓症患者 (DV7314-02)	18
3.1.1.2 日本人虚血性脳血管障害患者 (DV7314-06)	20
3.1.1.3 日本人脳梗塞症患者 (DV7314-24)	22
3.1.2 日本人心臓血管外科受診患者 (DV7314-12)	24

2.7.2 臨床薬理試験
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

3.1.3	日本人慢性動脈閉塞症で血行再建術後の患者 (DV7314-04)	27
3.2	日本人と外国人患者の血小板凝集抑制作用	29
3.2.1	外国人動脈硬化性疾患患者における血小板凝集抑制作用 (P1404)	29
4	特別な試験.....	31

表 目 次

表 1 - 臨床薬理試験一覧	8
表 2 - 脳血栓症患者における臨床薬力学的検討 (DV7314-02)	10
表 3 - 慢性動脈閉塞症患者における臨床薬力学的検討 (DV7314-04)	11
表 4 - 虚血性脳血管障害患者における臨床薬力学的検討 (DV7314-06)	12
表 5 - 心臓血管外科 (受診) 患者における臨床薬力学的検討 (DV7314-12)	13
表 6 - 脳梗塞症患者における臨床薬力学的検討 (DV7314-24)	14
表 7 - 動脈硬化性疾患患者における臨床薬力学的検討 (P1404、海外試験)	15
表 8 - 日本人アテローム血栓症患者におけるクロピドグレル 75 mg/日を反復投与したときの ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%)	17
表 9 - 脳血栓症患者にクロピドグレルを用量漸増的に反復投与したときの ADP 5 μ M 惹起最大血小板凝集能 (%)	18
表 10 - 脳血栓症患者にクロピドグレルを用量漸増的に反復投与したときの ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%)	18
表 11 - 脳血栓症患者にクロピドグレルを反復投与したときの ADP 5 μ M 惹起血小板凝集における血小板凝集抑制効果判定	19
表 12 - 虚血性脳血管障害患者にクロピドグレルを反復投与したときの ADP 5 μ M 惹起最大血小板凝集能 (%)	20
表 13 - 虚血性脳血管障害患者にクロピドグレルを反復投与したときの ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%)	21
表 14 - 脳梗塞症患者にクロピドグレル及びチクロピジン反復投与したときの ADP 5 μ M 惹起最大血小板凝集能 (%) 及び血小板凝集抑制率 (%)	23
表 15 - 心臓血管外科 (受診) 患者にクロピドグレルを反復投与したときの ADP 5 μ M 惹起最大血小板凝集能 (%)	25
表 16 - 心臓血管外科 (受診) 患者にクロピドグレルを反復投与したときの ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%)	26

表 17 - 慢性動脈閉塞症で血行再建術後の患者にクロピドグレルを反復投与したときの ADP 5 μ M 惹起最大血小板凝集能 (%) 28

表 18 - 慢性動脈閉塞症で血行再建術後の患者にクロピドグレルを反復投与したときの ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%) 28

表 19 - 外国人動脈硬化性疾患患者を対象とした試験での各 Visit における患者数 29

表 20 - 外国人動脈硬化性疾患患者にクロピドグレルまたはチクロピジン反復投与したときの ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%) 30

図 目 次

図 1 - 脳血栓症患者にクロピドグレルを用量漸増的に反復投与したときの ADP 惹起血小板凝集抑制率 .. 19

図 2 - 虚血性脳血管障害患者にクロピドグレルを反復投与したときの ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%) 21

図 3 - 脳梗塞症患者にクロピドグレル及びチクロピジンを反復投与したときの ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%) 22

図 4 - 心臓血管外科（受診）患者にクロピドグレルを反復投与したときの ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%) 24

略号と用語の定義

ADP: Adenosine 5'-diphosphate (アデノシン 5' ニリン酸)

1 背景及び概観

クロピドグレル硫酸塩（以下、「クロピドグレル」という）は、チエノピリジン骨格を有する抗血小板薬である。海外では、「脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患」及び「急性冠症候群」の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制等を効能・効果として、欧米主要国を含む 120 以上の国と地域で承認されている。国内では、2006 年 1 月に「虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制」を効能・効果として製造販売承認を取得し、2007 年 10 月に「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）」、2011 年 12 月に「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される安定狭心症、陳旧性心筋梗塞」、2012 年 8 月に「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される ST 上昇心筋梗塞」を追加の効能適応として一部変更承認を取得しているが、末梢動脈疾患に対する適応を有していない。今回の一部変更承認申請は、既承認効能・効果に新たに「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」を追加することを目的としたものである。

末梢動脈疾患患者に対するクロピドグレルの臨床薬理的考察は、既承認時資料 CTD に記載されている臨床薬理試験結果を用いて説明可能と考えているため、今回新たな臨床薬理試験は実施していない。そこで、本章では、既承認適応の取得時に用法・用量の設定根拠に用いた臨床薬理試験の一部である 6 試験（DV7314-02、DV7314-04、DV7314-06、DV7314-12、DV7314-24、P1404）の結果を記載し、クロピドグレルの臨床薬理的考察を行う。臨床薬理試験一覧を表 1 に示す。

なお、海外では、末梢動脈疾患患者を含むアテローム血栓症（脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患）患者を対象に大規模臨床試験 CAPRIE を実施し、アスピリン 325 mg/日を対照にクロピドグレルの血管性イベントの発現抑制に対する有効性を比較検討した。CAPRIE 試験のクロピドグレルの用法・用量は、アテローム血栓症患者を対象とした臨床薬理試験（P1404）においてチクロピジンの臨床用量（1 回 250 mg 1 日 2 回、海外用量）と同程度の血小板凝集能抑制率と出血時間を示した 75 mg/日が選択された。その結果、本剤 75 mg/日の有効性が示され、現在では各国でアテローム血栓症の種類を問わず 75 mg/日が承認されて臨床使用されている。

2.7.2 臨床薬理試験
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 1 - 臨床薬理試験一覧

試験の種類	治験実施計画書の 識別コード 添付資料番号 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬/対照薬: 剤型、投与量、投与方法、投与経路	被験者数 -合計 <i>a/b</i> -投与群 <i>b</i>	健康被験者又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 実施時期
用量探索試験 薬力学試験	DV7314-02 5.3.4.2-1 (参考) 20 施設 (日本)	脳血栓症患者を対象に、クロピドグレルの有効性及び安全性を検討するとともに用量幅を推定する 非盲検、単群 (用量漸増法)	クロピドグレル (10、25 mg 錠): 1 日 1 回経口 (開始用量を 10 mg/ 日とし、2 週毎に 25、50、75 mg/ 日に漸増する)	-46/44 -10 mg 群:40 / 25 mg 群:39 / 50 mg 群:38 / 75 mg 群:34	脳血栓症	8 週	完了 完全な報告書 19■■■■ ~ 19■■■■
用量探索試験 薬力学試験	DV7314-04 5.3.4.2-2 (参考) 16 施設 (日本)	下肢血行再建術後の慢性動脈閉塞症患者を対象に、クロピドグレルの有効性及び安全性を予備的に検討するとともに臨床用量を推定する。 非盲検、並行群間比較	クロピドグレル (10、25 mg 錠): 10、50 又は 75 mg 1 日 1 回経口	-48/48 -10 mg 群:11 / 50 mg 群:19 / 75 mg 群:18	血行再建術後の 慢性動脈閉塞症	12 週	完了 完全な報告書 19■■■■ ~ 19■■■■
用量設定試験 薬力学試験	DV7314-06 5.3.4.2-3 (参考) 94 施設 (日本)	虚血性脳血管障害患者を対象に、クロピドグレルの至適用量を設定する。 二重盲検、並行群間比較	クロピドグレル (25、50 mg 錠): 25、50 又は 75 mg 1 日 1 回経口	-385/381 -25 mg 群:129 / 50 mg 群:121 / 75 mg 群:131	虚血性脳血管障 害 (TIA 及び脳梗 塞症)	24-48 週	完了 完全な報告書 19■■■■ ~ 19■■■■
薬力学試験	DV7314-12 5.3.4.2-4 (参考) 1 施設 (日本)	心臓血管外科 (受診) 患者を対象に、クロピドグレルの至適用量と安全性を検討する。 単盲検、並行群間比較	クロピドグレル (10、25 mg 錠): 10、25、50 又は 75 mg 1 日 1 回 経口	-80/77 -10 mg 群:19 / 25 mg 群:19 / 50 mg 群:19 / 75 mg 群:20	心臓血管外科 (受 診)	4 週	完了 完全な報告書 19■■■■ ~ 19■■■■
薬力学試験	DV7314-24 5.3.4.2-5 (参考) 17 施設 (日本)	脳梗塞症患者を対象に、クロピドグレルの血小板凝集抑制作用に対する用量反応性を検証するとともに臨床推奨用量を推定する。 二重盲検、並行群間比較	クロピドグレル (10、37.5、75 mg 錠): 10、37.5 又は 75mg 1 日 1 回 経口 チクロピジン (100 mg 錠): 200 mg 1 日 1 回経口	-125/124 -10 mg 群:31 / 37.5 mg 群:32 / 75 mg 群:32 / チクロ ピジン群:29	脳梗塞症 (心原性 脳塞栓症を除く)	14 日	完了 完全な報告書 20■■■■ ~ 20■■■■

2.7.2 臨床薬理試験
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 1 - 臨床薬理試験一覧 (続き)

試験の種類	治験実施計画書の 識別コード 添付資料番号 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬/対照薬: 剤型、投与量、投与方法、投与経路	被験者数 -合計 <i>a/b</i> -投与群 <i>b</i>	健康被験者又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 実施時期
薬力学試験	P1404 5.3.4.2-6 (参考) 26 施設 (ベルギー、 フランス、スイス)	動脈硬化性疾患を対象に、 ADP 5 µM 惹起による血小板 凝集抑制率が 50% (±5%) と なるクロピドグレルの投与量 を探索する。 非盲検、並行群間比較	クロピドグレル (10、25、50 mg 錠): 10、25、50、75 又は 100 mg 1 日 1 回経口 プラセボ (プラセボ錠): 1 日 1 回 経口 チクロピジン (250 mg 錠): 1 回 250 mg、1 日 2 回経口	-150/150 - 10 mg 群:21 / 25 mg 群:21 / 50 mg 群:31 / 75 mg 群:21 / 100 mg 群:11 / プラセボ 群:23 / チクロピジン群:22	抗血小板療法を 必要とし血栓症 リスクを有する動 脈硬化性疾患	27 日	完了 完全な報告書 19■■■ ~ 19■■■

a 総症例

b 投与 (DV7314-02、DV7314-12 : GCP 違反例を除く。DV7314-06 : 開鍵後に治験薬の投与が判明した 1 例を除く。)

TIA : 一過性脳虚血発作

2 個々の試験結果の要約

2.1 日本人脳血栓症患者における前期第Ⅱ相試験 (DV7314-02)

表 2 - 脳血栓症患者における臨床薬力学的検討 (DV7314-02)

試験番号	DV7314-02 (添付資料 5.3.4.2-1)			
目的	脳血栓症患者を対象に、瀬踏み的にクロピドグレルの有効性及び安全性を検討するとともに用量幅を推定する。			
試験デザイン	非盲検、用量漸増法			
対象	発症から 1 ヶ月以上経過した脳血栓症患者。			
投与量	クロピドグレル 1 日 1 回 10 mg から開始し、原則として 2 週間ごとの所定の検査を行った後、用量を順次漸増。75 mg を 2 週間投与して試験終了。 (10 mg→25 mg→50 mg→75 mg)			
結果 - ADP 5 μM 惹起血小板凝集抑制率 (%) -				
	10 mg	25 mg	50 mg	75 mg
評価例数	26	25	25	23
平均値	13.0	22.8	30.2	34.1
標準誤差	4.4	4.2	4.2	6.0
ADP 5 μ M 惹起による最大血小板凝集能はすべての用量で投与前に比べて有意に抑制されていた。血小板凝集抑制率は用量の増加に伴って高くなった。				

2.2 日本人慢性動脈閉塞症で血行再建術後の患者における前期第Ⅱ相試験 (DV7314-04)

表 3 - 慢性動脈閉塞症患者における臨床薬力学的検討 (DV7314-04)

試験番号	DV7314-04 (添付資料 5.3.4.2-2)				
目的	慢性動脈閉塞症患者で血行再建術後の患者を対象に、抗血小板療法におけるクロピドグレルの臨床的有効性と安全性を予備的に検討するとともに、クロピドグレルの臨床用量を推定する。				
試験デザイン	非盲検、3用量比較試験				
対象	慢性動脈閉塞症で下肢の大腿から末梢にかけて血行再建術を施行した患者。				
投与量	クロピドグレル 1回 10 mg、50 mg 及び 75 mg、1日 1回 12週間投与。				
結果 -ADP 5 µM 惹起血小板凝集抑制率 (%) -					
時期	10 mg/日	50 mg/日	75 mg/日	検定	
投与 4 週間後	評価症例数	4	10	6	
	平均値	20.13	29.92	34.42	p=0.5207 a
	標準偏差	21.24	20.91	13.78	p=0.4531 b
投与 12 週間後	評価症例数	4	7	6	
	平均値	21.55	45.19	49.82	p=0.2120 a
	標準偏差	29.05	22.27	24.35	p=0.1889 b
a : 一元配置分散分析、b : Kruskal-Wallis 検定					
5 µM ADP による最大血小板凝集能は、10mg/日では投与開始前と比べ投与後有意な低下は認められなかったが、50mg/日、75mg/日ではともに 4 週後から有意な低下が認められた。血小板凝集抑制率については 4 週後、12 週後いずれも用量間に有意な差は認められなかったが、10mg/日に比べ、50mg/日および 75mg/日で高値であった。					

2.3 日本人虚血性脳血管障害患者における後期第Ⅱ相試験 (DV7314-06)

表 4 -虚血性脳血管障害患者における臨床薬力学的検討 (DV7314-06)

試験番号	DV7314-06 (添付資料 5.3.4.2-3)
目的	虚血性脳血管障害患者 (一過性脳虚血発作及び脳梗塞症) を対象に、クロピドグレルの有効性及び安全性を指標として至適用量の設定を行う。
試験デザイン	二重盲検比較試験
対象	治験開始前 12 週間に一過性脳虚血発作及び脳梗塞症 (心原性梗塞症を除く) の虚血性脳血管障害の発症が認められた患者
投与量	クロピドグレル 1 回 25 mg、50 mg 及び 75 mg、1 日 1 回 24 週間以上 48 週まで投与 (24 週終了後、有効性・安全性の判定を行い、少なくとも安全性が確認された場合には 48 週まで継続投与)。

結果 -ADP 5 μM 惹起血小板凝集抑制率 (%) -

時期		25 mg/日	50 mg//日	75 mg/日
投与 4 週後	評価症例数	48	53	57
	平均値	10.6	17.2	29.0
	標準偏差	64.7	40.0	26.7
投与 24 週後	評価症例数	49	51	56
	平均値	10.2	23.1	29.4
	標準偏差	70.5	34.0	33.8
投与 48 週後	評価症例数	38	38	39
	平均値	12.7	25.0	27.5
	標準偏差	77.5	51.8	54.6
平均 (投与 4~48 週後)	評価症例数	57	59	69
	平均値	10.9	20.9	28.1
	標準偏差	62.8	33.4	33.8

ADP 5 μM 惹起による各時期の血小板凝集抑制率を平均すると、25 mg/日と 50 mg/日には差がなかったが、25 mg/日より 75 mg/日が有意に高かった (p=0.030、Dunnet 検定)。

2.4 日本人心臓血管外科（受診）患者における第Ⅱ相試験（DV7314-12）

表 5 - 心臓血管外科（受診）患者における臨床薬力学的検討（DV7314-12）

試験番号	DV7314-12（添付資料 5.3.4.2-4）					
目的	心臓血管外科患者におけるクロピドグレルの抗血小板療法における至適用量を各用量における血小板凝集抑制作用と安全性から検討する。					
試験デザイン	4 用量、無作為化割付け					
対象	心臓血管外科患者（年齢 80 歳以下）					
投与量	クロピドグレル 1 回 10 mg、25 mg、50 mg 及び 75 mg、1 日 1 回 4 週間投与。					
結果 - ADP 5 μM 惹起血小板凝集抑制率（%）						
時期		10 mg/日	25 mg/日	50 mg/日	75 mg/日	検定
投与 2 週間後	評価被験者数	14	11	16	16	
	平均値	12.00	12.20	34.12	40.35	p=0.007 a
	標準偏差	30.81	28.20	21.66	24.47	p=0.001 b
	検定	-	p=1.000 c	p=0.064 c	p=0.013 c	
投与 4 週間後	評価被験者数	14	12	16	16	
	平均値	22.76	16.37	37.06	29.20	p=0.247 a
	標準偏差	31.63	24.44	19.57	33.19	p=0.162 b
	検定	-	p=0.887 c	p=0.365 c	p=0.861 c	

a ; 一元配置分散分析、b ; Jonckheere 検定、c ; 10 mg/日投与群を対照とした Dunnett の多重比較検定

ADP 5 μM 惹起による血小板凝集抑制率でみた抑制作用は、投与 2 週間後には用量依存的であった（p=0.001、Jonckheere 検定）。投与 4 週間後では用量反応性は認められなかった。

2.5 日本人脳梗塞症患者における第Ⅲ相試験 (DV7314-24)

表 6 -脳梗塞症患者における臨床薬力学的検討 (DV7314-24)

試験番号	DV7314-24 (添付資料 5.3.4.2-5)
目的	血小板凝集測定の精度管理下で、脳梗塞症におけるクロピドグレルの ADP 誘導血小板凝集抑制効果の用量反応性を検証する。また、対照薬としたチクロピジン 200 mg/日による血小板凝集抑制作用を参考に脳梗塞症におけるクロピドグレルの臨床推奨用量の推定を行う。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、4 群比較 (ダブルダミー)
対象	急性期の治療から離脱し、症状が安定している脳梗塞症患者 (過去の頭部画像診断において脳梗塞症であることが確認されている者で、心原性脳梗塞症は除く。)
投与量	クロピドグレル群 : 1 回 10 mg、37.5 mg 及び 75 mg、1 日 1 回 14 日間投与 チクロピジン群 : 1 回 200 mg、1 日 1 回 14 日間投与

結果 - ADP 5 µM 惹起血小板凝集抑制率 (%)

		クロピドグレル ^a			チクロピジン
		10 mg/日	37.5 mg/日	75 mg/日	200 mg/日
投与前に対する 抑制率 (%)	評価症例数	29	28	28	29
	平均値	14.0	26.6	39.8	34.9
	標準偏差	21.9	19.7	20.9	18.2
	平均値の差と 95% CI ^b	-20.9 [-31.4, -10.3]	-8.3 [-18.9, 2.4]	4.9 [-5.7, 15.6]	-

a : クロピドグレル投与群における回帰分析による抑制率の群間比較 p<0.001、b : 抑制率の平均に関する各クロピドグレル群とチクロピジン群の差

ADP 5 µM 惹起による血小板凝集抑制率は、クロピドグレル 3 投与量群において用量の増加と共に有意に増加した (回帰分析 : P<0.001)。また、チクロピジン群の血小板凝集能抑制率と最も近い点推定値であったのは、クロピドグレル 75 mg/日であった。

2.6 外国人動脈硬化性疾患患者における第Ⅱ相試験 (P1404)

表 7 -動脈硬化性疾患患者における臨床薬力学的検討 (P1404、海外試験)

試験番号	P1404 (添付資料 5.3.4.2-6)
目的	動脈硬化性疾患患者を対象に、ADP 5 μM 惹起による血小板凝集抑制率がプラセボと比較して 50% (±5%) となるクロピドグレルの投与量を探索する。なお、チクロピジン 500 mg/日を陽性対照群とする。また、クロピドグレルを 27 日間反復投与したときの忍容性を検討する。
試験デザイン	無作為化、7 群並行群間比較試験
対象	血栓症リスクを有し抗血小板療法を必要とするアテローム性動脈硬化性疾患患者で、年齢が 40~70 歳の入院していない男女の外来患者 (女性は閉経後)。
投与量	クロピドグレル群 : 1 回 10 mg、25 mg、50 mg、75 mg 及び 100 mg、1 日 1 回 4 週間投与 チクロピジン群 : 1 回 250 mg、1 日 2 回 4 週間投与 プラセボ群 : 1 日 1 回 4 週間投与

結果 -ADP 5 μM 惹起血小板凝集抑制率 (%)

	用量 (mg/日)	7 日目 ^a	28 日目 ^b
プラセボ	0	-9.15 ± 6.37	-0.50 ± 6.06
クロピドグレル	10	11.50 ± 6.12 ^S	14.25 ± 6.59 ^{NS}
	25	29.18 ± 4.47 ^S	28.92 ± 6.84 ^S
	50	28.69 ± 5.62 ^S	29.35 ± 6.20 ^S
	75	41.60 ± 5.11 ^S	39.21 ± 6.24 ^S
	100	44.04 ± 10.84 ^S	37.08 ± 7.95 ^S
チクロピジン	250 bid (500)	41.90 ± 6.31 ^S	46.36 ± 6.35 ^S

平均値±標準誤差、a ; 7 日目 : [(7 日目-0 日目)/0 日目] × 100、b ; 28 日目 : [(28 日目-0 日目)/0 日目] × 100
bid ; 1 日 2 回投与

Duncan の多重比較検定 ; プラセボとの比較において S : 有意差あり、NS : 有意差なし (p > 0.1)

投与 7 日目におけるクロピドグレル 10~100 mg 投与群及びチクロピジン投与群における ADP 5 μM 惹起による血小板凝集に対する抑制作用は、プラセボ投与群に比べ有意な差を認めた。投与 28 日目のクロピドグレル 10 mg/日投与群ではプラセボ投与群と有意な差が認められなかったが、その他のクロピドグレル 投与群 (25、50、75 及び 100 mg/日) 及びチクロピジン投与群ではプラセボ投与群に比べ血小板凝集に対する有意な抑制作用が認められた。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

日本人の虚血性脳血管障害患者、心臓血管外科受診患者（閉塞性動脈硬化症患者を含む）及び慢性動脈閉塞症で血行再建術後の患者において本剤の血小板凝集抑制作用を検討した。また、日本人と外国人のアテローム血栓症患者を対象とした血小板凝集抑制率を比較検討した。その結果以下の点が明らかとなった。

- 日本人の虚血性脳血管障害患者、心臓血管外科受診患者（閉塞性動脈硬化症患者を含む）及び慢性動脈閉塞症で血行再建術後の患者における血小板凝集抑制作用に違いはなく、クロピドグレル75 mg/日を投与したときの血小板凝集抑制率は疾患の違いにかかわらずほぼ同程度であった。
- 日本人虚血性脳血管障害患者における血小板凝集抑制作用に用量反応性が認められた。
- 日本人脳梗塞症患者において、クロピドグレル75 mg/日がチクロピジン200 mg/日に最も近い血小板凝集抑制作用を示すことが確認された。
- 日本人と外国人のアテローム血栓症患者にクロピドグレル75 mg/日を投与したときの血小板凝集抑制率はほぼ同程度であった。

以上を踏まえて、末梢動脈疾患患者に対する用法・用量として、海外でアテローム血栓症の種類を問わず承認され用いられている用量であり、本邦で虚血性脳血管障害における承認用量である75 mg/日が適切であると考えた。

以下にその詳細を示す。

3.1 日本人アテローム血栓症患者における血小板凝集抑制作用

アテローム血栓症（虚血性脳血管障害、冠動脈疾患、末梢動脈疾患）患者に対するクロピドグレルの抗血小板作用を評価するために、虚血性脳血管障害患者〔脳血栓症患者（DV7314-02）、虚血性脳血管障害患者（DV7314-06）、脳梗塞症患者（DV7314-24）〕、心臓血管外科受診患者（DV7314-12）、及び慢性動脈閉塞症で血行再建術後の患者（DV7314-04）を対象にクロピドグレルを反復経口投与したときの血小板凝集抑制作用を検討した。その結果、それぞれの疾患患者にクロピドグレル1日1回75 mgを反復経口投与したときのADP 5 μM惹起による血小板凝集抑制作用に大きな違いはなく、血小板凝集抑制率は約30～40%でほぼ同程度であった（表8）。

表8 - 日本人アテローム血栓症患者におけるクロピドグレル75 mg/日を反復投与したときのADP 5 μM惹起血小板凝集抑制率（%）

項目	DV7314-02	DV7314-04	DV7314-06	DV7314-12	DV7314-24
デザイン	非盲検、用量漸増法	非盲検	無作為化多施設二重盲検比較試験	無作為化非盲検試験	無作為化多施設二重盲検4群比較試験
対象疾患	脳血栓症患者	慢性動脈閉塞症患者	虚血性脳血管障害患者	心臓血管外科（受診）患者（閉塞性動脈硬化症患者を含む）	脳梗塞症患者
用法・用量	次の用量を漸増法にて1日1回経口投与 CLOP : 10 → 25 → 50 → 75 mg	CLOP : 10、50、75 mg 1日1回経口投与	CLOP : 25、50、75 mg 1日1回経口投与	CLOP : 10、25、50、75 mg 1日1回経口投与	CLOP : 10、37.5、75 mg 1日1回経口投与 TIC : 200 mg 1日1回経口投与
投与期間	8週間 (2週間/用量)	12週間	24週以上48週まで	4週間	14日間
クロピドグレル75 mg/日を反復投与したときのADP 5 μM惹起血小板凝集抑制率（%）					
評価症例数	23	6	39	16	28
平均±SD	34.1 ± 6.0 *	49.82 ± 24.35	27.5 ± 54.6	29.20 ± 33.19	39.8 ± 20.9

CLOP : クロピドグレル、TIC : チクロピジン

* : 平均±SE

各試験結果を以下に示す。

3.1.1 日本人虚血性脳血管障害患者 (DV7314-02、DV7314-06、DV7314-24)

3.1.1.1 日本人脳血栓症患者 (DV7314-02)

(添付資料 5.3.4.2-1)

発症から1カ月を経過した脳血栓症患者を対象に、1日1回クロピドグレルを反復経口投与した。クロピドグレルの用量は1回10mgから開始し、原則として2週間ごとに所定の検査（有害事象の確認、血圧・脈拍測定、臨床検査、血小板凝集能検査）を行った後、1回25mg → 50mg → 75mgに順次漸増した。1回75mgを2週間投与した後、試験終了とした。

ADP 2 μM、5 μM 及び 10 μM 惹起による血小板凝集抑制率を図1に、ADP 5 μM 惹起による最大血小板凝集能を表9に、血小板凝集抑制率を表10に示す。ADP 5 μM 惹起による最大血小板凝集能は、クロピドグレルの全用量で、試験前に比べて有意に抑制されていた。また、血小板凝集抑制率は、用量相関的に抑制率が高くなった。

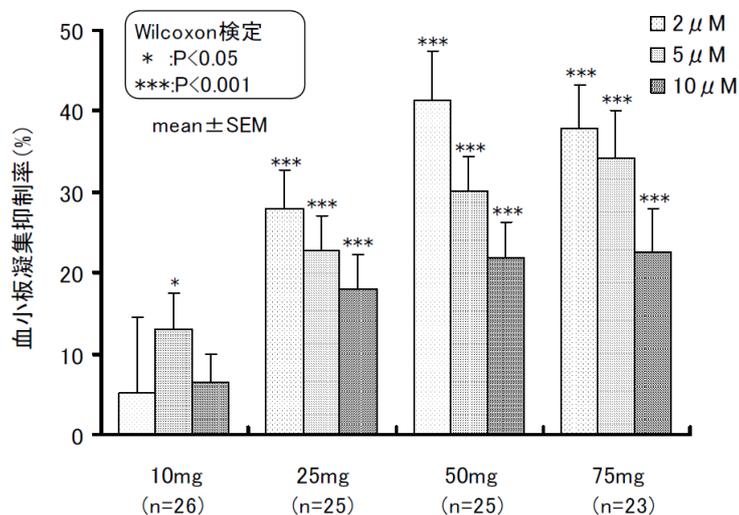
表9 - 脳血栓症患者にクロピドグレルを用量漸増的に反復投与したときの
ADP 5 μM 惹起最大血小板凝集能 (%)

	投与前	10 mg	25 mg	50 mg	75 mg
評価例数	29	27	29	27	23
平均値	78.6	67.7	60.0	52.5	50.9
標準誤差	2.6	4.1	3.7	3.7	5.1
最小値	52.5	31.0	23.0	20.7	4.0
最大値	100.0	100.0	106.0	100.0	100.0
t-検定	-	0.01091	0.00007	<0.00001	0.00003
Wilcoxon 検定	-	0.01823	<0.00001	<0.00001	0.00001

表10 - 脳血栓症患者にクロピドグレルを用量漸増的に反復投与したときの
ADP 5 μM 惹起血小板凝集抑制率 (%)

	10 mg	25 mg	50 mg	75 mg
評価例数	26	25	25	23
平均値	13.0	22.8	30.2	34.1
標準誤差	4.4	4.2	4.2	6.0
最小値	-20.0	-13.3	-9.9	-22.0
最大値	64.0	71.0	79.3	94.7
t-検定	0.00679	0.00001	<0.00001	0.00001
Wilcoxon 検定	0.01215	<0.00001	<0.00001	<0.00001

図 1 - 脳血栓症患者にクロピドグレルを用量漸増的に反復投与したときの ADP 惹起血小板凝集抑制率



また、ADP 5 μM 惹起による血小板凝集抑制作用を最大凝集率の変化に基づき以下の 4 段階で判断した結果を表 11 に示す。

- 著明抑制：50%以上の抑制
- 抑制：50%未満、25%以上の抑制
- 不変：25%未満の抑制または 25%未満の亢進
- 亢進：25%以上の亢進

著明抑制及び抑制を合わせた血小板凝集抑制効果を示した患者数は用量依存的に増え、血小板凝集抑制作用は投与量依存的に増強していると考えられた。

表 11 -脳血栓症患者にクロピドグレルを反復投与したときの ADP 5 μM 惹起血小板凝集における血小板凝集抑制効果判定

用量	著明抑制	抑制	不変	亢進	合計
10 mg 終了時	2 (7.7)	6 (23.1)	18 (69.2)	0	26
25 mg 終了時	3 (12.0)	6 (24.0)	16 (64.0)	0	25
50 mg 終了時	5 (20.0)	8 (32.0)	12 (48.0)	0	25
75 mg 終了時	6 (26.1)	10 (43.5)	7 (30.4)	0	23
最終判定	8 (27.6)	11 (37.9)	10 (34.5)	0	29

3.1.1.2 日本人虚血性脳血管障害患者 (DV7314-06)

(添付資料 5.3.4.2-3)

虚血性脳血管障害(脳梗塞症及び一過性脳虚血発作)を発症してから12週間以内の患者を対象に、多施設共同二重盲検比較試験を実施した。クロピドグレル 25 mg、50 mg 又は 75 mg を1日1回24週間以上48週間まで反復経口投与した。

ADP 5 μ M 惹起による最大血小板凝集能を表12に、血小板凝集抑制率を表13及び図2に示す。

ADP 5 μ M 惹起による血小板凝集能は、各群とも有意に抑制され、各時期の血小板凝集抑制率を平均して比較すると、25 mg/日と75 mg/日との間に有意な差が認められた (p=0.030、Dunnett 検定)。

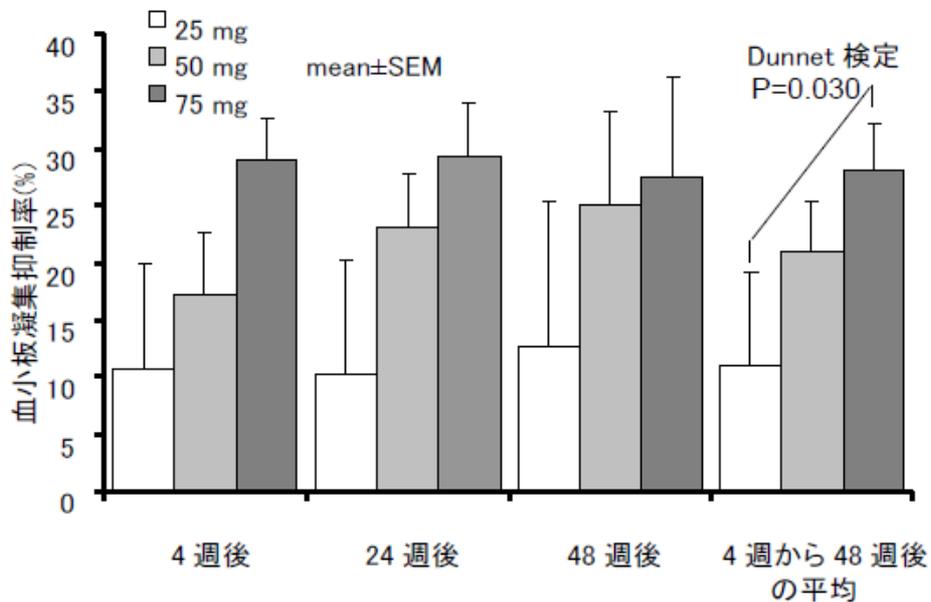
表 12 -虚血性脳血管障害患者にクロピドグレルを反復投与したときの
ADP 5 μ M 惹起最大血小板凝集能 (%)

時期		25 mg/日	50 mg/日	75 mg/日
投与前	評価症例数	57	59	69
	平均値	68.5	64.2	62.4
	標準偏差	18.6	17.9	17.7
投与4週後	評価症例数	48	53	57
	平均値	55.1	48.9	43.1
	標準偏差	20.4	19.5	15.6
投与24週後	評価症例数	49	51	56
	平均値	55.6	46.9	41.1
	標準偏差	20.7	18.9	16.4
投与48週後	評価症例数	38	38	39
	平均値	53.8	38.6	41.1
	標準偏差	21.0	18.0	16.0
平均 (投与4~48週後)	評価症例数	57	59	69
	平均値	54.8	47.6	41.6
	標準偏差	18.6	16.7	14.4

表 13 - 虚血性脳血管障害患者にクロピドグレルを反復投与したときの
ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%)

時期		25 mg 群	50 mg 群	75 mg 群
投与 4 週後	評価症例数	48	53	57
	平均値	10.6	17.2	29.0
	標準偏差	64.7	40.0	26.7
投与 24 週後	評価症例数	49	51	56
	平均値	10.2	23.1	29.4
	標準偏差	70.5	34.0	33.8
投与 48 週後	評価症例数	38	38	39
	平均値	12.7	25.0	27.5
	標準偏差	77.5	51.8	54.6
平均 (投与 4~48 週後)	評価症例数	57	59	69
	平均値	10.9	20.9	28.1
	標準偏差	62.8	33.4	33.8

図 2 - 虚血性脳血管障害患者にクロピドグレルを反復投与したときの
ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%)



3.1.1.3 日本人脳梗塞症患者 (DV7314-24)

(添付資料 5.3.4.2-5)

クロピドグレルの薬力学/薬理学的作用を評価するために、脳梗塞症患者を対象にクロピドグレルを反復経口投与した時の血小板凝集能を測定し、血小板凝集抑制作用の用量反応性を検討した。

過去の頭部画像診断において脳梗塞症であることが確認されている脳梗塞症患者にクロピドグレル 1回 10 mg、37.5 mg 及び 75 mg を 1日 1回 14日間反復経口投与したときの ADP 5 μ M 惹起による血小板凝集抑制作用の用量反応性を検討した。また、対照薬としてチクロピジン 1回 200 mg、1日 1回 14日間反復経口投与したときの血小板凝集抑制作用を検討した。

ADP 5 μ M 惹起による最大血小板凝集能 (%) 及び血小板凝集抑制率を表 14 及び図 3 に示す。

ADP 5 μ M 惹起による血小板凝集抑制率は、10 mg 群 14.0%、37.5 mg 群 26.6%、75 mg 群 39.8% 及びチクロピジン群 34.9% であり、クロピドグレルの 3 投与量群 (10 mg から 75 mg の用量範囲) において有意な用量反応性を認めた ($P < 0.001$ 、回帰分析) (図 3)。また、各クロピドグレル群とチクロピジン群の血小板凝集抑制率の平均値の差 (95%信頼区間) は、10 mg 群 -20.9% (-31.4%, -10.3%)、37.5 mg 群 -8.3% (-18.9%, 2.4%)、75 mg 群 4.9% (-5.7%, 15.6%) であり、クロピドグレル 75 mg はチクロピジン 200 mg と最も近い点推定値を得た (表 14)。

図 3 - 脳梗塞症患者にクロピドグレル及びチクロピジンを反復投与したときの
ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%)

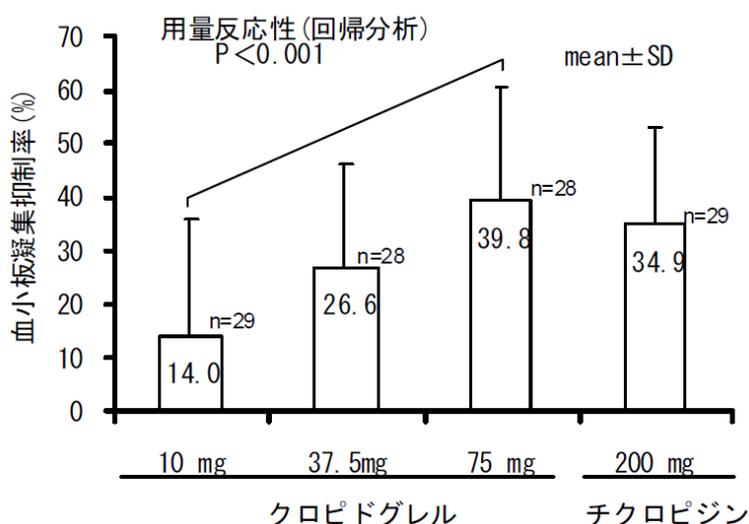


表 14 -脳梗塞症患者にクロピドグレル及びチクロピジンを反復投与したときの
ADP 5 μ M 惹起最大血小板凝集能 (%) 及び血小板凝集抑制率 (%)

時期		クロピドグレル ^a			チクロピジン
		10 mg	37.5 mg	75 mg	200 mg
最大血小板凝集能 (%)					
投与開始前	評価症例数	29	28	28	29
	平均値	72.8	76.0	76.4	74.6
	標準偏差	9.8	9.5	8.2	11.8
	中央値	70.0	77.0	77.5	74.0
	最小値	54.5	59.5	59.0	53.0
	最大値	89.5	92.5	93.0	93.0
投与 14 日後	評価症例数	29	28	28	29
	平均値	62.8	55.7	45.6	48.1
	標準偏差	18.0	16.1	15.6	14.1
	中央値	65.0	56.5	46.0	45.0
	最小値	33.0	30.0	17.0	27.5
	最大値	89.0	87.0	76.0	82.5
投与前に対する 血小板凝集 抑制率 (%)	評価症例数	29	28	28	29
	平均値	14.0	26.6	39.8	34.9
	標準偏差	21.9	19.7	20.9	18.2
	中央値	17.4	24.8	41.9	38.7
	最小値	-29.2	-7.4	-8.5	-8.7
	最大値	50.7	55.0	77.2	65.3
	平均値の差と	-20.9	-8.3	4.9	-
	95% CI ^b	[-31.4, -10.3]	[-18.9, 2.4]	[-5.7, 15.6]	

a : クロピドグレル投与群における回帰分析による抑制率の群間比較 p<0.001、

b : 抑制率の平均に関する各クロピドグレル群とチクロピジン群の差

3.1.2 日本人心臓血管外科受診患者 (DV7314-12)

(添付資料 5.3.4.2-4)

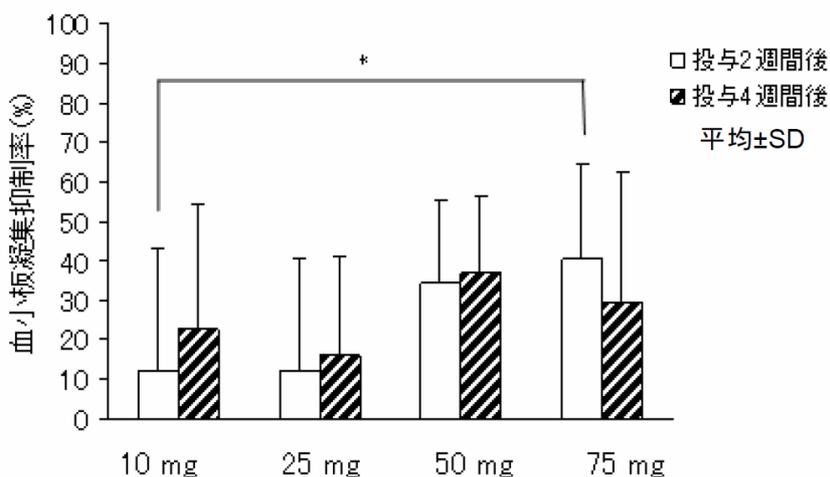
心臓血管外科を受診した患者を対象に、クロピドグレル 1 回 10 mg、25 mg、50 mg 及び 75 mg を 1 日 1 回 4 週間反復投与し、ADP (2 μ M、5 μ M 及び 10 μ M) 惹起による血小板凝集能を投与開始前、投与開始 2 及び 4 週間後に測定した。

対象とした心臓血管外科を受診した患者 77 例 (安全性解析対象例) の主な内訳は、心筋梗塞後狭心症 (25 例)、狭心症 (21 例) 及び閉塞性動脈硬化症 (12 例) であり、外科手術の内容では、冠動脈バイパス術 (44 例) 及び末梢動脈血行再建術 (13 例) であった。

ADP 5 μ M 惹起による最大血小板凝集能を表 15、血小板凝集抑制率を表 16 及び図 4 に示す。

75 mg/日投与群の投与 2 及び 4 週間後における ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (平均値) は、それぞれ 40.35% および 29.20% であった (10 mg/日投与群: 12.00% および 22.76%、25 mg/日投与群: 12.20% および 16.37%、50 mg/日投与群: 34.12% および 37.06%)。投与 2 週間後では用量依存的な血小板凝集抑制作用が認められ (Jonckheere 検定、 $p=0.001$)、75 mg/日投与群における血小板凝集抑制作用は、10 mg/日投与群に比べ有意に抑制された (Dunnett 検定、 $p=0.013$)。なお、投与 4 週間後では、用量依存的な抑制作用は認められず、用量間の対比較でも有意な差は認められなかった。

図 4 - 心臓血管外科 (受診) 患者にクロピドグレルを反復投与したときの
ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%)



10 mg群との対比較 (Dunnett検定) : * ; $p < 0.05$ 、用量反応性 (Jonckheere検定) : 2週間後において有意差あり

表 15 -心臓血管外科（受診）患者にクロピドグレルを反復投与したときの
ADP 5 μM 惹起最大血小板凝集能（%）

時期		10 mg/日	25 mg/日	50 mg/日	75 mg/日	検定
投与前	評価被験者数	15	13	18	18	
	平均値	63.8	60.6	63.1	57.7	p=0.644 ^a
	標準偏差	15.6	15.8	15.3	14.0	p=0.310 ^b
	中央値	66	64	65.5	61	
	最小値	31	37	36	31	
	最大値	82	91	85	77	
	検定	-	p=0.899 ^c	p=0.998 ^c	p=0.522 ^c	
投与 2 週後	評価被験者数	14	11	16	16	
	平均値	54.1	53.3	42.0	35.1	p=0.013 ^a
	標準偏差	17.9	19.9	18.5	14.4	p=0.002 ^b
	中央値	55.5	46	38	34	
	最小値	22	20	13	7	
	最大値	81	81	68	63	
	検定	-	p=0.999 ^c	p=0.160 ^c	p=0.013 ^c	
投与 4 週後	評価被験者数	14	12	16	16	
	平均値	48.9	50.9	39.6	41.7	p=0.289 ^a
	標準偏差	19.1	19.2	17.2	17.7	p=0.105 ^b
	中央値	54	54	36	37	
	最小値	6	13	13	3	
	最大値	71	73	71	71	
	検定	-	p=0.985 ^c	p=0.365 ^c	p=0.566 ^c	

a ; 一元配置分散分析、b ; Jonckheere 検定、c ; 10 mg/日投与群を対照とした Dunnett の多重比較検定

表 16 - 心臓血管外科（受診）患者にクロピドグレルを反復投与したときの
ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率（%）

時期		10 mg/日	25 mg/日	50 mg/日	75 mg/日	検定
投与 2 週後	評価被験者数	14	11	16	16	
	平均値	12.00	12.20	34.12	40.35	p=0.007 ^a
	標準偏差	30.81	28.20	21.66	24.47	p=0.001 ^b
	中央値	10.55	12.0	33.4	45.95	
	最小値	-38.5	-37.3	-3.7	-1.6	
	最大値	71.4	64.9	65.7	77.4	
	検定	-	p=1.000 ^c	p=0.064 ^c	p=0.013 ^c	
投与 4 週後	評価被験者数	14	12	16	16	
	平均値	22.76	16.37	37.06	29.20	p=0.247 ^a
	標準偏差	31.63	24.44	19.57	33.19	p=0.162 ^b
	中央値	26.65	16.5	29.5	33.5	
	最小値	-22.4	-29.4	3.0	-30.4	
	最大値	92.2	64.9	70.5	90.6	
	検定	-	p=0.887 ^c	p=0.365 ^c	p=0.861 ^c	

a ; 一元配置分散分析、b ; Jonckheere 検定、c ; 10 mg/日投与群を対照とした Dunnett の多重比較検定

3.1.3 日本人慢性動脈閉塞症で血行再建術後の患者 (DV7314-04)

(添付資料 5.3.4.2-2)

慢性動脈閉塞症で下肢の大腿から末梢にかけて血行再建術（バイパス術）を施行した患者を対象に、クロピドグレル 3 用量（25 mg、50 mg 及び 75 mg/日）の多施設共同非盲検比較試験を実施した。いずれかの用量のクロピドグレルを 1 日 1 回 12 週間投与した。

患者の内訳は、診断名では 10 mg/日群のバージャー病 1 例以外は全て閉塞性動脈硬化症であった。閉塞動脈は各群とも浅大腿動脈が 4 分の 3 程度を占め、術前の虚血症状については間歇性跛行が各群最も多く、再建肢が 2 肢の 4 症例は全て間歇性跛行であった。合併症はほとんどの症例に認められ、高血圧、糖尿病の合併が多かった。再建様式では 50 mg/日群の 1 例を除き自家静脈又は人工血管であり、50 mg/日群で自家静脈が多い反面、10 mg/日群、75 mg/日群では人工血管が多かった。

血小板凝集能評価対象例数は、投与 4 週後で 20 例（10 mg/日 4 例、50 mg/日 10 例、75 mg/日 6 例）、投与 12 週後で 17 例（10 mg/日 4 例、50 mg/日 7 例、75 mg/日 6 例）であった。

ADP 5 μ M 惹起による最大血小板凝集能は、投与前と比べ 10 mg/日では投与後に有意な低下は認められなかったが、50 mg/日及び 75 mg/日では 4 週後から有意な低下が認められた。しかし、用量間比較では投与 4 週後及び 12 週後で有意な差は認められなかった（表 17）。

ADP 5 μ M 惹起による血小板凝集抑制率は、10 mg/日群に比べ 50 mg/日及び 75 mg/日群で高値であったが、用量間比較では有意な差は認められなかった（表 18）。

表 17 - 慢性動脈閉塞症で血行再建術後の患者にクロピドグレルを反復投与したときの
ADP 5 μM 惹起最大血小板凝集能 (%)

時期		10 mg/日	50 mg/日	75 mg/日	検定
術前	評価症例数	4	10	6	
	平均値	70.90	67.25	66.97	p=0.9135 ^a
	標準偏差	22.90	13.88	13.74	p=0.6959 ^b
	中央値	79.30	65.00	70.00	
	最大値	87.0	86.0	87.0	
	最小値	38.0	40.0	48.8	
投与 4 週後	評価症例数	4	10	6	
	平均値	55.20	48.15	44.08	p=0.6623 ^a
	標準偏差	20.96	20.23	14.02	p=0.6364 ^b
	中央値	53.00	42.00	40.75	
	最大値	78.0	83.0	65.0	
	最小値	36.8	20.0	28.0	
	検定	p=0.1322 ^c	p=0.0022 ^c	p=0.0021 ^c	
投与 12 週後	評価症例数	4	7	6	
	平均値	54.28	37.86	32.38	p=0.2575 ^a
	標準偏差	26.66	20.99	12.72	p=0.2512 ^b
	中央値	47.25	37.00	29.00	
	最大値	91.0	72.0	49.0	
	最小値	31.6	13.0	18.5	
	検定	p=0.2291 ^c	p=0.0018 ^c	p=0.0044 ^c	

a : 一元配置分散分析、b : Kruskal-Wallis 検定、c : 投与前を対照とした対応のある t 検定

表 18 - 慢性動脈閉塞症で血行再建術後の患者にクロピドグレルを反復投与したときの
ADP 5 μM 惹起血小板凝集抑制率 (%)

時期		10 mg/日	50 mg/日	75 mg/日	検定
投与 4 週後	評価症例数	4	10	6	
	平均値	20.13	29.92	34.42	p=0.5207 ^a
	標準偏差	21.24	20.91	13.78	p=0.4531 ^b
	中央値	15.60	33.65	31.20	
	最大値	49.3	56.1	52.8	
	最小値	0.0	-6.4	20.0	
投与 12 週後	評価症例数	4	7	6	
	平均値	21.55	45.19	49.82	p=0.2120 ^a
	標準偏差	29.05	22.27	24.35	p=0.1889 ^b
	中央値	17.15	42.20	58.20	
	最大値	56.5	78.1	73.6	
	最小値	-4.6	16.3	4.1	

a : 一元配置分散分析、b : Kruskal-Wallis 検定

3.2 日本人と外国人患者の血小板凝集抑制作用

日本人と外国人のアテローム血栓症患者を対象とした血小板凝集抑制率を比較検討した。日本人のアテローム血栓症の各種患者にクロピドグレル 1 日 1 回 75 mg を 14 日間から 48 週間反復経口投与したとき、ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率は約 30~40%であった。一方、外国人動脈硬化性疾患患者にクロピドグレル 75 mg を反復投与したとき、ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率は投与後 7 日及び 28 日で約 40%であり、日本人のアテローム血栓症患者の血小板凝集抑制率とほぼ同程度であった。

以下に、外国人動脈硬化性疾患患者を対象とした試験の結果を示す。

3.2.1 外国人動脈硬化性疾患患者における血小板凝集抑制作用 (P1404)

(添付資料 5.3.4.2-6)

抗血小板療法を必要とし血栓症リスクを有するアテローム性動脈硬化性疾患患者で、年齢が 40~70 歳の男女の外来患者を対象に、クロピドグレル 1 回 10 mg、25 mg、50 mg、75 mg、100 mg またはプラセボを 1 日 1 回、もしくはチクロピジン 1 回 250 mg を 1 日 2 回 (500 mg/日) を 27 日間反復投与したときの、ADP 5 μ M 惹起による最大血小板凝集能及び血小板凝集抑制率を投与 0 日目 (投与前)、投与 7 日目及び 28 日目に測定した。

各 Visit における投与群ごとの患者数を表 19 に、投与 0 日目 (投与前) からの投与 7 日目及び 28 日目の ADP 5 μ M 惹起による血小板凝集抑制率を表 20 に示す。

表 19 - 外国人動脈硬化性疾患患者を対象とした試験での各 Visit における患者数

	クロピドグレル					チクロピジン 500 mg/ 日	プラセボ	合計
	10 mg/日	25 mg/日	50 mg/日	75 mg/日	100 mg/ 日			
Day 0	21	21	31 ¹⁾	21	11	22	23	150
Day 7	20	21	30 ¹⁾	21	11	22	20	145
Day 28	20	19	24	19	17 ²⁾	20	20	139

1) 投与ミスのあった 7 名を含む (100 mg/日群に割り付けられたが治験薬に同封されている添付文書が 50 mg/日群用になっていたため 50 mg/日を服用)

2) 投与ミスのあった 7 名のうち、Day 7 から 100 mg/日に投与量を変更した 6 名を含む

投与 7 日目におけるクロピドグレル 10~100 mg 投与群及びチクロピジン投与群の血小板凝集抑制作用は、プラセボ投与群に比べ有意に増加していた。投与 28 日目のクロピドグレル 10 mg 投与群ではプラセボ投与群と有意な差が認められなかったが、その他のクロピドグレル 投与群 (25、50、75

2.7.2 臨床薬理試験
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

及び 100 mg/日) 及びチクロピジン投与群ではプラセボ投与群に比べ血小板凝集に対する有意な抑制作用が認められた。

表 20 - 外国人動脈硬化性疾患患者にクロピドグレルまたはチクロピジンを反復投与したときの
ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%)

	用量 (mg/日)	7 日目 ^a	28 日目 ^b
プラセボ	0	- 9.15 \pm 6.37	- 0.50 \pm 6.06
クロピドグレル	10	11.50 \pm 6.12 ^S	14.25 \pm 6.59 ^{NS}
	25	29.18 \pm 4.47 ^S	28.92 \pm 6.84 ^S
	50	28.69 \pm 5.62 ^S	29.35 \pm 6.20 ^S
	75	41.60 \pm 5.11 ^S	39.21 \pm 6.24 ^S
	100	44.04 \pm 10.84 ^S	37.08 \pm 7.95 ^S
チクロピジン	250 bid (500)	41.90 \pm 6.31 ^S	46.36 \pm 6.35 ^S

平均値 \pm 標準誤差、a ; 7 日目 : [(7 日目-0 日目)/0 日目] \times 100、b ; 28 日目 : [(28 日目-0 日目)/0 日目] \times 100
bid ; 1 日 2 回投与

Duncan の多重比較検定 ; プラセボとの比較において S : 有意差あり、NS : 有意差なし (p > 0.1)

4 特別な試験

該当試験なし。

サノフィ・アベンティス株式会社

プラビックス錠

2.7.3 臨床的有効性

Total number of pages: 150

目 次

2.7.3 臨床的有効性.....	1
目 次.....	2
表 目 次.....	5
図 目 次.....	10
略号と用語の定義.....	11
1 背景及び概観.....	12
1.1 緒言.....	12
1.2 規制当局との対面助言等の経緯.....	13
1.3 試験の方法.....	14
1.3.1 試験の目的.....	14
1.3.2 試験のデザイン.....	15
1.3.2.1 選択基準・除外基準.....	17
1.3.2.2 対照薬.....	18
1.3.2.3 用法・用量.....	19
1.3.2.4 投与期間.....	19
1.3.2.5 併用薬.....	19
1.3.3 有効性評価及びパラメータ.....	20
1.3.3.1 評価期間並びに有効性評価項目の定義.....	20
1.3.3.2 被験者数の考察.....	24
1.3.4 データ解析の考察.....	25
1.3.4.1 解析対象集団.....	25
1.3.4.2 解析手法.....	26

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

2	個々の試験結果の要約.....	32
2.1	末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）.....	32
2.2	アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験（CAPRIE）.....	33
2.3	脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）.....	33
3	全試験を通しての結果の比較と解析.....	35
3.1	試験対象集団.....	35
3.1.1	患者の内訳.....	35
3.1.2	試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....	43
3.1.2.1	人口統計学.....	43
3.1.2.2	疾患の特性.....	46
3.1.2.3	既往歴・合併症.....	50
3.1.2.4	前治療及び併用薬.....	52
3.1.2.5	曝露状況.....	55
3.1.2.6	試験間における試験対象集団の基準値特性の比較.....	56
3.2	全有効性試験の結果の比較検討.....	58
3.2.1	有効性評価項目.....	58
3.2.1.1	末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）.....	58
3.2.1.2	アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験（CAPRIE）.....	72
3.2.1.3	脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）.....	76
3.2.2	有効性に関する考察.....	79
3.3	部分集団における結果の比較.....	80
3.3.1	人口統計学的及び基準値特性.....	80
3.3.2	前治療薬及び併用薬／併用療法.....	82
4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....	83
5	効果の持続、耐薬性.....	85
	参考文献.....	86

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

6 付録..... 88

目 次

表 1 - 申請適応症に関連した臨床試験の一覧.....	13
表 2 - 試験デザイン.....	16
表 3 - 末梢動脈疾患に関する選択基準－SFY10810 及び CAPRIE	18
表 4 - 評価期間及び有効性評価項目の定義	21
表 5 - 申請適応症に関連した臨床試験での目標被験者数.....	24
表 6 - 有効性に関する解析対象集団の定義	25
表 7 - 本申請適応症に関連した臨床試験における有効性評価対象例数.....	35
表 8 - 本申請適応症に関連した臨床試験における患者の内訳	36
表 9 - 人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性－All randomized population、SFY10810	44
表 10 - 末梢動脈疾患の原疾患及び適格性の内訳－All randomized population、SFY10810.....	47
表 11 - 末梢動脈疾患の症状の内訳－All randomized population、SFY10810.....	48
表 12 - 下肢に対する血管介入術の既往－All randomized population、SFY10810	48
表 13 - ベースライン時の ABI－All randomized population、SFY10810	49
表 14 - 適格性の内訳－All randomized population、CAPRIE (PAD 集団)	49
表 15 - 主な既往歴・合併症－All randomized population、SFY10810	51
表 16 - 抗血小板薬の前治療－All randomized population、SFY10810	52
表 17 - 治験開始時の併用薬－All randomized population、SFY10810	54
表 18 - ランダム化時の他の抗血小板薬－All randomized population、SFY10810	55
表 19 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の分類別発現状況（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810	58
表 20 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の解析結果（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810	59
表 21 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の分類別発現状況（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810	61

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 22 - 初発の全ての虚血性イベントの分類別発現状況（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810	65
表 23 - 初発の全ての虚血性イベントの解析結果（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810	66
表 24 - 初発の下肢の虚血性イベントの分類別発現状況（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810	68
表 25 - 初発の下肢の虚血性イベントの解析結果（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810	69
表 26 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の分類別発現状況（全期間：最大 3 年間）－All randomized population、CAPRIE（PAD 集団）	72
表 27 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の解析結果（全期間：最大 3 年間）－All randomized population、CAPRIE（PAD 集団）	73
表 28 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の分類別発現状況（1 年時点）－All randomized population、CAPRIE（PAD 集団）	75
表 29 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の分類別発現状況－FAS、DV7314-23	77
表 30 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の解析結果－FAS、DV7314-23	77
表 31 - 他のアテローム血栓症の既往・合併別での初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の発現割合及びハザード比（全期間：最大 3 年間）－All randomized population、CAPRIE（PAD 集団）	82
表 32 - 申請適応症に関連した臨床試験で規定した選択基準及び除外基準	89
表 33 - 有効性評価指標（血管性イベント）の定義	94
表 34 - 患者の内訳－SFY10810.....	98
表 35 - 患者の内訳－CAPRIE（PAD 集団）	98
表 36 - 患者の内訳－DV7314-23	99
表 37 - 治験薬投与中止の累積発現率－All randomized population、SFY10810.....	99
表 38 - 治験薬投与中止の累積発現率－All randomized population、CAPRIE（PAD 集団）	101
表 39 - 治験薬投与中止の累積発現率－安全性解析対象集団、DV7314-23.....	102

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 40 - 人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性—All randomized population、CAPRIE (PAD 集団)	103
表 41 - 人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性—FAS、DV7314-23.....	105
表 42 - 現在の間歇性跛行を有する患者のベースライン時のABI—All randomized population、CAPRIE (PAD 集団)	106
表 43 - ベースライン時の疾患の特性—FAS、DV7314-23.....	107
表 44 - 最終の脳梗塞以前に発現した脳血管障害の既往歴—FAS、DV7314-23.....	107
表 45 - 主な既往歴・合併症及び手術歴—All randomized population、CAPRIE (PAD 集団)	108
表 46 - アテローム血栓症の既往—All randomized population、CAPRIE (PAD 集団)	108
表 47 - 既往歴—FAS、DV7314-23.....	109
表 48 - 合併症—FAS、DV7314-23.....	109
表 49 - 抗血小板薬の前治療—All randomized population、CAPRIE (PAD 集団)	110
表 50 - 抗血小板薬の前治療—FAS、DV7314-23	110
表 51 - 治験開始時の併用薬—All randomized population、CAPRIE (PAD 集団)	111
表 52 - 治験開始時の併用薬—FAS、DV7314-23	112
表 53 - 治験薬の曝露状況 (第 1 期 : 12 週間) —All treated population、SFY10810.....	113
表 54 - 治験薬の曝露状況 (全期間 : 52 週間) —All treated population、SFY10810.....	114
表 55 - 治験薬の曝露状況—Randomized and treated population、CAPRIE (PAD 集団)	115
表 56 - 治験薬の曝露状況—安全性解析対象集団、DV7314-23	116
表 57 - 末梢動脈疾患の特性—SFY10810 及び CAPRIE (PAD 集団)	117
表 58 - 人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性—3 試験 (SFY10810、DV7314-23、CAPRIE [PAD 集団])	118
表 59 - アテローム血栓症の既往・合併及び主な既往歴・合併症—3 試験 (SFY10810、DV7314-23、CAPRIE [PAD 集団])	120
表 60 - 治験開始時の併用薬—3 試験 (SFY10810、DV7314-23、CAPRIE [PAD 集団])	121
表 61 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の分類別発現状況 (第 1 期 : 12 週間) —All randomized population、SFY10810	122

2.7.3 臨床的有効性

SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 62 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の解析結果（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810.....	122
表 63 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／全ての入院」の分類別発現状況（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810	123
表 64 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／全ての入院」の解析結果（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810	124
表 65 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の解析結果（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810	124
表 66 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の分類別発現状況（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810	126
表 67 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の解析結果（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810	127
表 68 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／全ての入院」の分類別発現状況（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810	129
表 69 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／全ての入院」の解析結果（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810	130
表 70 - 初発の全ての虚血性イベントの分類別発現状況（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810	132
表 71 - 初発の全ての虚血性イベントの解析結果（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810	133
表 72 - 初発の下肢の虚血性イベントの分類別発現状況（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810	135
表 73 - 初発の下肢の虚血性イベントの解析結果（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810	136
表 74 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の分類別発現状況（全期間：最大 3 年間）－All randomized population、CAPRIE（PAD 集団）	138
表 75 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の解析結果（1 年時点まで）－All randomized population、CAPRIE（PAD 集団）	139
表 76 - ABI の記述統計量（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810.....	141

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 77 - サブグループごとの初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の発現割合及びハザード比（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810 144

表 78 - 他のアテローム血栓症の既往・合併別での初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の発現割合及びハザード比（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810..... 147

表 79 - サブグループごとの初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の発現割合（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810..... 147

表 80 - 他のアテローム血栓症の既往・合併別での初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の発現割合（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810 150

目 次

図 1 - 患者の内訳—SFY10810.....	37
図 2 - 治験薬投与中止の Kaplan-Meier 累積発現率曲線—All randomized population、SFY10810	39
図 3 - 患者の内訳—CAPRIE	40
図 4 - 治験薬投与中止の Kaplan-Meier 累積発現率曲線—All randomized population、CAPRIE (PAD 集団)	41
図 5 - 患者の内訳—DV7314-23	42
図 6 - 治験薬投与中止の Kaplan-Meier 累積発現率曲線—安全性解析対象集団、DV7314-23	43
図 7 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の Kaplan-Meier 累積発現率曲線（全期間：52 週間）—All randomized population、SFY10810	62
図 8 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の Kaplan-Meier 累積発現率曲線（全 期間：52 週間）—All randomized population、SFY10810	63
図 9 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／全ての入院」の Kaplan-Meier 累積 発現率曲線（全期間：52 週間）—All randomized population、SFY10810	64
図 10 - 初発の全ての虚血性イベントの Kaplan-Meier 累積発現率曲線（全期間：52 週間）—All randomized population、SFY10810.....	67
図 11 - 初発の下肢の虚血性イベントの Kaplan-Meier 累積発現率曲線（全期間：52 週間）—All randomized population、SFY10810.....	70
図 12 - ABI の経時的推移（全期間：52 週間）—All randomized population、SFY10810.....	71
図 13 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の Kaplan-Meier 累積発現率曲線（全 期間：最大 3 年間）—All randomized population、CAPRIE (PAD 集団)	74
図 14 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の Kaplan-Meier 累積発現率曲線（1 年時点）—All randomized population、CAPRIE (PAD 集団)	76
図 15 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の Kaplan-Meier 累積発現率曲線— FAS、DV7314-23	78

略号と用語の定義

ABI:	ankle brachial index (足関節・上腕血圧比)
ASO:	arteriosclerosis obliterans (閉塞性動脈硬化症)
BMI:	body mass index (ボディマス指数)
CAPRIE:	Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events
CI:	confidence interval (信頼区間)
FAS:	full analysis set (最大の解析集団)
ICD:	ischemic cerebrovascular disease (虚血性脳血管障害)
ITT:	intent-to-treat
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI:	myocardial infarction (心筋梗塞)
PAD:	peripheral arterial disease (末梢動脈疾患)
PCI:	percutaneous coronary intervention (経皮的冠動脈形成術)
REACH Registry:	REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry
SMQ:	Standardised MedDRA Queries (MedDRA 標準検索式)
TAO:	thromboangiitis obliterans (閉塞性血栓性血管炎)

1 背景及び概観

1.1 緒言

クロピドグレル硫酸塩（以下、「クロピドグレル」という）は、チエノピリジン骨格を有する抗血小板薬である。海外では、1997年11月以降「脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患」及び「急性冠症候群」の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制等を効能・効果として、欧米主要国を含む120以上の国と地域で承認されている。

国内では、2006年1月に「虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制」を効能・効果として製造販売承認を取得し、2007年10月に「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞）」、2011年12月に「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される安定狭心症、陳旧性心筋梗塞」、2012年8月に「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用されるST上昇心筋梗塞」を追加の適応として一部変更承認を取得しているが、末梢動脈疾患に対する適応を有していない。本申請は、末梢動脈疾患に対する効能追加を目的としたものである。

本申請適応症に対する有効性評価では、末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）の1試験を評価資料とし、アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験（CAPRIE）及び脳梗塞症（心原性脳塞栓症を除く）患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）の計2試験を参考資料とした（表1）。CAPRIE試験については、対象疾患であるアテローム血栓症（脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患）のうち、末梢動脈疾患患者集団の有効性成績を参考として用いた。

表 1 - 申請適応症に関連した臨床試験の一覧

	SFY10810 試験 (評価：国内)	CAPRIE 試験 (参考 ^a ：海外)	DV7314-23 試験 (参考：国内)
対象疾患	末梢動脈疾患	アテローム血栓症 (脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患)	脳梗塞症 (心原性脳塞栓症を除く)
試験の種類	第 1 期：検証的試験 (安全性における優越性) 第 2 期：長期投与試験	検証的試験 (有効性における優越性)	検証的試験 (安全性における優越性及び有効性における非劣性)
対照の種類	チクロピジン	アスピリン	チクロピジン
実施期間	2009 年 2 月～2011 年 5 月	1992 年 3 月～1996 年 2 月	2001 年 9 月～2003 年 11 月
試験の進行状況	完了	完了	完了
報告書の種類	完全な報告書	完全な報告書	完全な報告書
添付資料番号	5.3.5.1-1	5.3.5.1-3	5.3.5.1-2

a 本申請適応症に対する有効性評価では、CAPRIE 試験の対象疾患であるアテローム血栓症（脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患）のうち、末梢動脈疾患患者集団の有効性成績を参考として用いた。

1.2 規制当局との対面助言等の経緯

██████████、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という）との対面助言を 20██ 年 █ 月 █ 日に実施し、██████████ について相談した。██████████ に対する機構の主な助言は Module 2.5 に示した ([Module 2.5.1.4])。██████████ に対する機構の主な助言は、以下のとおりである。SFY10810 試験は、機構の助言を踏まえて策定した試験デザインで実施した。

- ██████████ について

- ██████████、██████████、██████████、██████████、██████████。██████████、██████████ と考える。
- ██████████、██████████、██████████、██████████。

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

- [REDACTED]、 [REDACTED]
[REDACTED]、 [REDACTED]
[REDACTED]。
- [REDACTED]について
 - [REDACTED]、 [REDACTED]、 [REDACTED]、 [REDACTED]
[REDACTED]と考
える。
 - [REDACTED]、 [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]、 [REDACTED]
[REDACTED]と考える。
- [REDACTED]について
 - [REDACTED]については、 [REDACTED]、 [REDACTED]
[REDACTED]、 [REDACTED]
[REDACTED]、 [REDACTED]
[REDACTED]、 [REDACTED]。

1.3 試験の方法

1.3.1 試験の目的

評価資料とした国内試験（SFY10810）並びに参考資料とした海外試験（CAPRIE）及び国内試験（DV7314-23）の目的は、以下のとおりである。

- SFY10810 試験
 - 末梢動脈疾患患者を対象に、クロピドグレル（75 mg 1 日 1 回）を 12 週間投与したときの安全性イベント発現リスクがチクロピジン（200 mg 1 日 1 回）に比べて有意に低いこと（安全性における優越性）を検証することを主要目的とした。
 - 有効性評価は副次目的とし、クロピドグレルを 12 週間投与したときの血管性イベントの発現リスクをチクロピジンと比較検討した。また、クロピドグレルを 52 週間投与したときの血管性イベントを検討した。

2.7.3 臨床的有効性 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

- CAPRIE 試験
 - 最近発症した脳梗塞、最近発症した心筋梗塞、症候性末梢動脈疾患患者を対象に、「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の複合エンドポイントの発現抑制を指標として、クロピドグレル（75 mg 1 日 1 回）とアスピリン（325 mg 1 日 1 回）の相対的有効性を評価することを主要目的とした。
 - 本申請では、CAPRIE 試験の対象疾患であるアテローム血栓症（脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患）のうち、末梢動脈疾患患者集団の有効性成績を参考として用いた。
- DV7314-23 試験
 - 脳梗塞症（心原性脳塞栓症を除く）患者を対象に、クロピドグレル（75 mg 1 日 1 回）のチクロピジン（200 mg 1 日 1 回）に対する安全性における優越性及び有効性における非劣性をともに検証することを主要目的とした。
 - 有効性における非劣性の検証は、DV7314-23 試験と DV7314-16 試験（初回申請時 [虚血性脳血管障害] 既提出資料 5.3.5.1-1) との併合解析で実施されたが、初回申請時には規制当局との協議の結果を踏まえ DV7314-23 試験単独での有効性成績が用いられた。したがって、本申請では DV7314-23 試験単独での有効性成績を参考として用いた。

1.3.2 試験のデザイン

各試験における試験デザインを表 2 に示す。

表 2 - 試験デザイン

	SFY10810 試験 (評価：国内)	CAPRIE 試験 (参考 ^a ：海外)	DV7314-23 試験 (参考：国内)
対象疾患	末梢動脈疾患	アテローム血栓症 (脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患)	脳梗塞症 (心原性脳塞栓症を除く)
目標被験者数	約 400 例 (各群約 200 例)	約 15000 例 (各群約 7500 例) (変更時：約 19000 例)	1000 例 (各群 500 例) (変更時：1200 例)
試験デザイン	第 1 期 (12 週間) : ランダム化、二重盲検、並行群 間比較 第 2 期 (40 週間) : オープン	ランダム化、三重盲検、並行群 間比較	ランダム化、二重盲検、並行群 間比較
被験薬 (用法・用量)	クロピドグレル (75 mg 1 日 1 回、食後経口投 与)	クロピドグレル (75 mg 1 日 1 回、食後経口投 与)	クロピドグレル (75 mg 1 日 1 回、食後経口投 与)
対照薬 (用法・用量)	チクロピジン (200 mg 1 日 1 回、食後経口 投与)	アスピリン (325 mg 1 日 1 回、食後経口 投与)	チクロピジン (200 mg 1 日 1 回、食後経口 投与)
投与期間	52 週間 第 1 期：12 週間の二重盲検投 与 第 2 期：クロピドグレルの 40 週間オープン投与	最大 3 年、最小 1 年	52 週間

a 本申請適応症に対する有効性評価では、CAPRIE 試験の対象疾患であるアテローム血栓症（脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患）のうち、末梢動脈疾患患者集団の有効性成績を参考として用いた。

SFY10810 試験は、日本人末梢動脈疾患患者を対象に、クロピドグレルを 12 週間投与したときの安全性及び有効性をチクロピジンと比較評価する二重盲検試験（第 1 期）、及び第 1 期に引き続きクロピドグレルをオープンラベルで 40 週間投与するオープン投与試験（第 2 期）で構成する計 52 週間の試験である。患者は「その他の抗血小板薬の併用の有無」、「心筋梗塞あるいは虚血性脳血管障害の既往又は合併の有無」、「糖尿病の合併の有無」により層別し、クロピドグレル群及びチクロピジン群に 1:1 の比でランダムに割り当てた。目標被験者数は約 400 例（各群約 200 例）とした。

CAPRIE 試験は、最近（ランダム化前 1 週間以上 6 ヶ月以内に）発症した脳梗塞、最近（ランダム化前 35 日以内に）発症した心筋梗塞、又は症候性末梢動脈疾患と確定診断された患者を対象に、クロピドグレルを最大 3 年間、最小 1 年間投与したときの有効性及び安全性をアスピリンと比較するランダム化三重盲検並行群間比較試験である。患者は対象疾患（脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患）により層別され、クロピドグレル群及びアスピリン群に 1:1 の比でランダムに割り当てられた。目標被験

2.7.3 臨床的有効性 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

者数は各対象疾患につき少なくとも 5000 例、合計約 15000 例（各群約 7500 例）で計画された（変更後目標被験者数：約 19000 例）。

DV7314-23 試験は、最終の発症から 8 日以上脳梗塞症（心原性脳塞栓症を除く）患者を対象に、クロピドグレルを 52 週間投与したときの安全性及び有効性をチクロピジンと比較するランダム化二重盲検並行群間比較試験である。患者はクロピドグレル群及びチクロピジン群に 1:1 の比でランダムに割り当てられた。目標被験者数は 1000 例（各群 500 例）で計画された（変更後目標被験者数：1200 例）。

1.3.2.1 選択基準・除外基準

各試験における選択基準及び除外基準を表 32 に示す。

SFY10810 試験は、「現在、足関節・上腕血圧比（ABI）が 0.9 未満の間歇性跛行」又は「下肢に対する血管介入術（血管形成術、アテローム切除術、バイパス術、切断を含むその他血管介入術）の経験を伴う間歇性跛行の既往」に合致する立証された症候性末梢動脈疾患患者を対象とした。また、末梢動脈疾患は主に高齢者における疾患であることから、被験者の年齢上限の規定を設けなかった。なお、「急性のアテローム血栓症（脳梗塞、急性心筋梗塞等の急性の虚血性疾患の発現及び間歇性跛行の急性増悪）がランダム化前 30 日以内に認められた患者」及び「侵襲的治療（すべての介入術及び手術）をランダム化前 30 日以内に受けた患者又はランダム化後に 12 週間以内に予定されている患者」は、治験薬の有効性及び安全性評価に影響を及ぼす可能性があるため、SFY10810 試験の対象から除外した。

SFY10810 試験及び CAPRIE 試験の末梢動脈疾患に関する選択基準は、表 3 に示すとおり、両試験ともにほぼ同様の基準である。

表 3 - 末梢動脈疾患に関する選択基準—SFY10810 及び CAPRIE

	SFY10810 試験 (評価：国内)	CAPRIE 試験 (参考：海外)
選択基準	<p>以下の 2 つの基準のいずれか一方又は両方に合致する立証された症候性末梢動脈疾患患者</p> <ul style="list-style-type: none"> 現在、足関節・上腕血圧比 (ABI) が 0.9 未満の間歇性跛行 下肢に対する血管介入術 (血管形成術、アテローム切除術、バイパス術、切断を含むその他血管介入術) の経験を伴う間歇性跛行の既往 	<p>以下の 2 つの基準のいずれかに合致する末梢動脈疾患患者</p> <ul style="list-style-type: none"> 現在、いずれかの下肢で足関節・上腕血圧比 (ABI) が 0.85 以下 (異なる日に 2 回、安静時測定) のアテローム性動脈硬化に起因すると考えられる間歇性跛行 (WHO 基準：歩行時に下肢痛が発生し、立ち止まると 10 分以内に消失する等) アテローム性動脈硬化症による下肢に対する血管介入術 (片方又は両方の下肢の切断、再建術又は血管形成術) の経験を伴う間歇性跛行 (WHO 基準) の既往 (ただし、血管介入術に続発する持続性合併症がないもの)

1.3.2.2 対照薬

SFY10810 試験では、国内のガイドラインで末梢動脈疾患患者の血管性イベント発生リスクの低減に推奨されているチクロピジンを選択した。国内の「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」(1)では、国内でのエビデンスはないものの、慢性末梢動脈疾患患者に対してアスピリンが推奨されており、アスピリン投与禁忌例にはチクロピジンが推奨されている。チクロピジンは、海外の複数の試験で末梢動脈疾患患者における血管性イベントの抑制効果が示されている薬剤であるが(2)(3)、血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、重篤な肝機能障害などの副作用が認められ、海外諸国ではほとんど用いられていない。一方、国内では 1999 年及び 2002 年の緊急安全性情報を受けて使用量は減少しつつあるものの、末梢動脈疾患に適応を有する唯一のチエノピリジン系抗血小板薬として使用されている。また、疾患は異なるものの末梢動脈疾患と同じ慢性のアテローム血栓症である脳梗塞症患者を対象とした DV7314-23 試験で、クロピドグレルの血管性イベント抑制効果はチクロピジンと同程度であることが示されており、日本人末梢動脈疾患患者に対してもクロピドグレルはチクロピジンと同程度の血管性イベント抑制効果を期待できると考えられた。以上のことから、SFY10810 試験の対照薬としては、国内での標準療法の一つであるチクロピジンを選択した。なお、本邦においてクロピドグレルは、チクロピジンに安全性上の問題があることを踏まえ、チクロピジンと比べ優れた安全性かつ同程度の有効性を有し、チクロピジンに代わる薬剤として虚血性脳血管障害や虚血性心疾患に対して開発されてきた経緯がある。

1.3.2.3 用法・用量

SFY10810 試験のクロピドグレルの用法・用量は、75 mg 1 日 1 回に設定した。CAPRIE 試験ではアテローム血栓症（脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患）患者における血管性イベントの発現抑制に対するクロピドグレル 75 mg/日の有用性が示され、各国で 75 mg/日がアテローム血栓症の種類を問わず承認されて用いられている。SFY10810 試験の開始に先立ち、血小板凝集抑制作用を検討した国内及び海外臨床試験の成績を基に日本人末梢動脈疾患患者に対するクロピドグレルの至適用量を検討した結果、日本人脳梗塞症患者におけるクロピドグレルの血小板凝集抑制率は 10 mg/日から 75 mg/日の範囲内で用量依存的に上昇し、クロピドグレル 75 mg/日とチクロピジン 200 mg/日が最も近似していた。また、日本人アテローム血栓症患者におけるクロピドグレルの血小板凝集抑制率は、虚血性脳血管障害患者、心臓血管外科受診患者（閉塞性動脈硬化症患者を含む）及び慢性動脈閉塞症で血行再建術後の患者の間でほぼ同程度であり、欧米人のアテローム血栓症患者と差異はみられなかった。末梢動脈疾患と同じ慢性のアテローム血栓症である虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）に対するクロピドグレルの通常用量が 75 mg/日であることも踏まえ、SFY10810 試験でのクロピドグレルの用法・用量は 75 mg 1 日 1 回に設定した。対照薬として用いたチクロピジンの用量は実臨床で多く用いられている 200 mg/日を選択し(4)、その用法・用量は 200 mg 1 日 1 回に設定した。

1.3.2.4 投与期間

SFY10810 試験の二重盲検試験（第 1 期）の投与期間は、12 週間に設定した。脳梗塞症患者を対象とした DV7314-23 試験では、主要評価項目として設定した安全性イベントについてのクロピドグレル群とチクロピジン群の累積発現率の差は 4 週目から認められ、8～12 週目で最大となり、その後 52 週目まで維持されていた。DV7314-23 試験の結果から、末梢動脈疾患患者でのクロピドグレルの安全性プロファイルをチクロピジンと比較検討するためには約 3 ヶ月投与が最適であると考えられたことから、第 1 期の二重盲検試験での投与期間は 12 週間に設定した。また、末梢動脈疾患患者の管理に関する国際的なガイドラインである Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC) II では、症候性末梢動脈疾患患者に対して心血管合併症発生率及び死亡率のリスクを減少させるために抗血小板薬の長期間処方推奨している(5)。実臨床でのクロピドグレルの長期投与が推測されることから、第 1 期の二重盲検試験に引き続きクロピドグレルをオープンラベルで 40 週間投与するオープン投与試験（第 2 期）を設定し、クロピドグレルを計 52 週間投与したときの長期安全性及び長期有効性を検討することとした。

1.3.2.5 併用薬

SFY10810 試験では、以下に示した治験薬と同様の血管性イベントの抑制が期待される又は同様の作用機序により抗血小板凝集抑制作用を発揮する抗血小板薬は、治験薬投与の中断時を除き、治験薬投与期間中の併用を禁止とした。併用禁止薬として規定していないその他の抗血小板薬は、被験者の

2.7.3 臨床的有効性 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

症状を改善することを目的として併用することは可能とし、併用する場合には原則として12週目の来院日までその用法・用量を変更しないこととした。なお、酸性非ステロイド系抗炎症薬（頓用、並びに貼付、塗布及び点眼剤を除く）、抗凝固薬、血栓溶解薬などについても、治験薬投与の中断時を除き、治験薬投与期間中の併用を禁止とした。

- 治験薬と同様の血管性イベントの抑制が期待される抗血小板薬：
 - 治験薬以外のクロピドグレル製剤及びチクロピジン製剤、アスピリン製剤
- 治験薬と同様の作用機序により抗血小板凝集抑制作用を発揮する抗血小板薬：
 - ベラプロストナトリウム、リマプロストアルファデクス、アルプロスタジル、アルプロスタジルアルファデクス

CAPRIE 試験及び DV7314-23 試験では、治験薬投与期間中の抗血小板薬の併用を禁止とした。

1.3.3 有効性評価及びパラメータ

1.3.3.1 評価期間並びに有効性評価項目の定義

1.3.3.1.1 主要な有効性評価

末梢動脈疾患に対する効能追加を目的としたクロピドグレルの有効性評価では、血管性イベントの発現を有効性の評価指標とした。各試験における評価期間及び有効性評価項目の定義を表 4 に、各試験で規定した有効性評価指標（血管性イベント）の定義を表 33 に示す。

表 4 - 評価期間及び有効性評価項目の定義

	SFY10810 試験 (評価：国内)	CAPRIE 試験 (参考 ^a ：海外)	DV7314-23 試験 (参考：国内)
評価期間	第 1 期：12 週間 長期：第 1 期（12 週間）及び 第 2 期（40 週間）の計 52 週間	最大 3 年間	52 週間
有効性評価指標 (血管性イベント)	評価指標 <ul style="list-style-type: none"> 脳梗塞 (非致死性又は致死性) 心筋梗塞 (非致死性又は致死性) その他の心血管死 虚血性イベントによる入院 (疾患・症状の悪化を伴わないものを除く) 全ての入院 (疾患・症状の悪化を伴わないものを除く) 	主要評価指標 <ul style="list-style-type: none"> 脳梗塞 (非致死性又は致死性) 心筋梗塞 (非致死性又は致死性) その他の心血管死 	主要評価指標 <ul style="list-style-type: none"> 脳梗塞 (非致死性又は致死性) 心筋梗塞 (非致死性又は致死性) その他の心血管死
有効性評価項目	評価項目 <ul style="list-style-type: none"> 「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の複合エンドポイント 「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の複合エンドポイント 「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／全ての入院」の複合エンドポイント 	主要評価項目 <ul style="list-style-type: none"> 「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の複合エンドポイント 	主要評価項目 <ul style="list-style-type: none"> 「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の複合エンドポイント

a 本申請適応症に対する有効性評価では、CAPRIE 試験の対象疾患であるアテローム血栓症（脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患）のうち、末梢動脈疾患患者集団の有効性成績を参考とした。

SFY10810 試験では、CAPRIE 試験で有効性の主要評価指標として採用されている「脳梗塞（非致死性又は致死性）」、「心筋梗塞（非致死性又は致死性）」及び「その他の心血管死」に加え、「虚血性イベントによる入院（疾患・症状の悪化を伴わないものを除く）」及び「全ての入院（疾患・症状の悪化を伴わないものを除く）」を有効性評価指標とした。入院については、疾患・症状の悪化を伴わない入院及び治験参加時に予定された 12 週時以降に実施される血行再建術のための入院を除く 1 泊以上の入院を「全ての入院」と定義し、そのうち治験実施計画書で規定した虚血性イベントに合致する原因による入院を「虚血性イベントによる入院」と定義した。なお、脳梗塞又は心筋梗塞に起因する入院は「全ての入院」及び「虚血性イベントによる入院」に含めなかった。

2.7.3 臨床的有効性 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

有効性の評価期間は52週間とし、治験薬の投与中止に関わらず、ランダム化から52週時まで観察を継続した。SFY10810試験では安全性イベント（安全性の評価指標）及び血管性イベント（有効性の評価指標）について施設間の判定相違を極小化するため、治験の実施から独立した第三者の専門家からなるイベント判定委員会を設置した。本委員会は症例報告書及びその他の関連する情報に基づき安全性イベント及び血管性イベントと疑われる事象を盲検下で判定し、判定結果が治験責任医師又は治験分担医師の評価と異なる場合には治験責任医師又は治験分担医師に再評価を要請することとした。解析には治験責任医師又は治験分担医師が最終的に判定した結果を採用した。

有効性評価項目は「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」、「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」及び「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／全ての入院」の3つの複合エンドポイントとした。「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の複合エンドポイントはCAPRIE試験及びDV7314-23試験の有効性の主要評価項目と同様の内容で設定した。SFY10810試験では「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の複合エンドポイントのイベント発現数が少ないことが想定されたため、「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」にREACH Registry（アテローム血栓症患者及び複数のリスク因子を有する患者を対象とした国際前向き観察研究）⁽⁶⁾で主要心血管性イベントの評価指標として採用されている「虚血性イベントによる入院」を加えた複合エンドポイントを有効性評価項目に設定した。さらに、「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」に「全ての入院」を加えた複合エンドポイントについても検討した。

CAPRIE試験では、有効性の評価期間を最大3年間とし、治験薬の投与中止に関わらず、ランダム化から最終観察日（最大3年間又は試験全体の完了のうちいずれか早期の時点）まで観察を継続した。主要評価指標は「脳梗塞（非致死性又は致死性）」、「心筋梗塞（非致死性又は致死性）」及び「その他の心血管死」とし、「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の複合エンドポイントを主要評価項目とした。なお、血管性イベントはCentral Validation Committeeで最終的に判定された。

DV7314-23試験では、有効性の評価期間を52週間とした。主要評価指標は「脳梗塞（非致死性又は致死性）」、「心筋梗塞（非致死性又は致死性）」及び「その他の心血管死」とし、「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の複合エンドポイントを主要評価項目とした。

1.3.3.1.2 その他の有効性評価（追加解析）

SFY10810試験では、開鍵後に以下の項目について追加解析を実施した。

- 全ての虚血性イベント

SFY10810試験では、有効性の評価項目として設定した「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」及び「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の複合エンドポイントの

2.7.3 臨床的有効性 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

イベント発現数が少なかったことから、入院の有無を問わない全ての虚血性イベントの発現を指標として、クロピドグレルの血管性イベントのリスク低減効果をさらに検討した。

「全ての虚血性イベント」は、全期間（52週間）に発現した有害事象のうち、以下のいずれかに合致する事象を対象とした。

- MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries [SMQ]）で「虚血性脳血管障害（20000063）」、「虚血性心疾患（20000043）のうち Scope が狭域」又は「動脈の閉塞および血栓（20000082）」に該当する事象
 - プライマリー器官別大分類（System Organ Class [SOC]）にリンクする高位グループ用語（High Level Group Term [HLGT]）が「Arteriosclerosis, stenosis, vascular insufficiency and necrosis（動脈硬化、狭窄、血流障害および壊死）」に該当する事象
 - 後述の「下肢の虚血性イベント」に該当する事象
- 下肢の虚血性イベント、ABI

末梢動脈疾患に対する抗血小板薬の薬物療法では、血管性イベントの抑制とともに、末梢動脈疾患の虚血性症状の改善も主な目的の一つとして挙げられており(7)、SFY10810 試験で対照薬としたチクロピジンはこの末梢動脈疾患の虚血性症状の改善に当たる「慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感などの阻血性諸症状の改善」の効能・効果を有している。国内の開発ではチクロピジンの代替薬としてクロピドグレルを位置付けている観点から、チクロピジンの効能・効果に該当する有効性の指標についても検討することは重要であると考えた。しかしながら、SFY10810 試験では「慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感などの阻血性諸症状」を観察項目に設定していないことから、それらの症状の改善の代わりに、慢性動脈閉塞症に伴う下肢の虚血性症状とその原因となる事象が新たに発現又は悪化した場合のイベント（下肢の虚血性イベント）並びに ABI の変動を評価指標として、末梢動脈疾患に伴う虚血性症状の発現（悪化）抑制効果について検討した。

「下肢の虚血性イベント」は、全期間（52週間）に発現した有害事象のうち、以下のいずれかに合致する事象を対象とした。

- プライマリーSOCにリンクする高位語(High Level Term [HLT])が「Peripheral vasoconstriction, necrosis and vascular insufficiency（末梢血管収縮、壊死および血行不全）」に該当するものうち下肢に関する事象
- プライマリーSOCにリンクする HLT が「Peripheral embolism and thrombosis（末梢血管塞栓症および血栓症）」に該当するものうち動脈に関する事象
- 基本語（Preferred Term [PT]）で下肢の虚血を示す検査の悪化を示す事象

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

- 「虚血性イベントによる入院」に該当するもののうち下肢に関する事象
- 「末梢動脈疾患に伴う虚血性症状（下肢の潰瘍、疼痛、冷感）」に関する事象

その結果、以下の 8 事象（PT）が「下肢の虚血性イベント」として抽出された。

- Arteriosclerosis obliterans（閉塞性動脈硬化症）、Femoral arterial stenosis（大腿動脈狭窄）、Femoral artery occlusion（大腿動脈閉塞）、Iliac artery stenosis（腸骨動脈狭窄）、Intermittent claudication（間欠性跛行）、Ankle brachial index decreased（足関節／上腕血圧指数減少）、Vascular graft occlusion（移植血管閉塞）、Blue toe syndrome（青趾症候群）

なお、「末梢動脈疾患に伴う虚血性症状（下肢の潰瘍、疼痛、冷感）」に関する事象の候補として、pain in extremity（四肢痛）、skin ulcer（皮膚潰瘍）、skin erosion（皮膚びらん）があったが、これらに該当する症状はその症状の経過や発症部位からいずれも下肢の虚血性症状ではないと判断したため、上記には含まれていない。

ABI は、治験実施計画書で安全性評価のために測定された値を用いた。ABI のベースライン（ランダム化時）からの変化量について、経時的推移を検討した。

1.3.3.2 被験者数の考察

各試験における目標被験者数を表 5 に示す。

表 5 - 申請適応症に関連した臨床試験での目標被験者数

	SFY10810 試験 (評価：国内)	CAPRIE 試験 (参考 ^a ：海外)	DV7314-23 試験 (参考：国内)
対象疾患	末梢動脈疾患	アテローム血栓症 (脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患)	脳梗塞症 (心原性脳塞栓症を除く)
被験者数	約 400 例 (各群約 200 例)	約 15000 例 (各群約 7500 例) (変更時：約 19000 例)	1000 例 (各群 500 例) (変更時：1200 例)

a 本申請適応症に対する有効性評価では、CAPRIE 試験の対象疾患であるアテローム血栓症（脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患）のうち、末梢動脈疾患患者集団の有効性成績を参考とした。

SFY10810 試験では、主要目的であるクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を 12 週間投与したときのチクロピジン 200 mg 1 日 1 回に対する安全性における優越性を検証するために必要な被験者数として設定した。したがって、チクロピジンと比較したクロピドグレルの有効性を検証するために必要な被験者数として設定していない。SFY10810 試験での被験者数の設定根拠は以下のとおりである。SFY10810 試験での被験者数は、脳梗塞症患者を対象とした DV7314-23 試験の主要評価項目である安全性イベントの結果に基づき算出した。12 週時の安全性イベントの発現率をクロピドグレル群で 3.1%、チクロ

2.7.3 臨床的有効性 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

ピジン群で 12.3%と仮定し、Log-rank 検定により両側 5%の有意水準で比較を行う場合、検出力 90%を確保できる被験者数は 1 群あたり 182 例となる。脱落を考慮して、被験者数は 1 群あたり約 200 例（合計約 400 例）に設定した。

CAPRIE 試験では、主要有効性評価変数での相対リスク減少率を 11.6%と仮定し、両側 5%の有意水準で比較を行う場合の検出力 90%を確保できる被験者数として、1 群あたり約 7500 例（合計約 15000 例、各対象疾患につき少なくとも 5000 例）に設定していた。その後、各対象疾患の組み入れ率、最終的に得られる曝露期間及び全イベント発生率を考慮して、被験者数は約 19000 例（各対象疾患につき約 6500 例）に変更された。

DV7314-23 試験では、主要目的であるクロピドグレルのチクロピジンに対する安全性における優越性及びチクロピジンに対する有効性における非劣性(DV7314-16 試験と DV7314-23 試験との併合解析)をとともに検証するために必要な被験者数として 1 群あたり 500 例（合計 1000 例）に設定していた（安全性における優越性の検出力 86%、有効性における非劣性の検出力ほぼ 80%以上、安全性及び有効性をともに検証する際の検出力 68%）。DV7314-23 試験では想定を上回る中止・脱落がみられたため、1000 例の登録完了時点での平均投与日数が想定していたものより低くなった。その結果、有効性の主要評価項目として規定した血管性イベントの発現件数の低下に伴う有効性評価における統計学的検出力の低下が懸念されたため、被験者数は 1200 例に変更された。

1.3.4 データ解析の考察

1.3.4.1 解析対象集団

各試験における有効性に関する解析対象集団の定義を表 6 に示す。

表 6 - 有効性に関する解析対象集団の定義

	SFY10810 試験 (評価：国内)	CAPRIE 試験 (参考 ^a ：海外)	DV7314-23 試験 (参考：国内)
解析対象集団	All randomized population : 治験薬の服薬の有無にかかわらず、ランダム化された全ての患者の集団	All randomized population : 治験薬の服薬の有無にかかわらず、ランダム化された全ての患者の集団	最大の解析集団 (FAS) : 治験に登録された患者のうち、GCP・薬事法違反、対象外疾患 (脳梗塞症以外の疾患)、未服薬、登録後観察不能、及び初回処方後観察不能を除く患者の集団

a 本申請適応症に対する有効性評価では、CAPRIE 試験の対象疾患であるアテローム血栓症 (脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患) のうち、末梢動脈疾患患者集団の有効性成績を参考とした。

2.7.3 臨床的有効性 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

SFY10810 試験及び CAPRIE 試験では、治験薬の服薬の有無にかかわらず、ランダム化された全ての患者の集団 (all randomized population) を有効性の解析対象とした。DV7314-23 試験では、最大の解析集団 (full analysis set [FAS]) を有効性の解析対象とした。

1.3.4.2 解析手法

主要な有効性評価項目 (血管性イベント) の解析

SFY10810 試験では、12 週目までの期間内におけるランダム化から最初の血管性イベント発現までの時間 (経過日数) を主要有効性評価変数とした。第 1 期 (12 週間) の解析対象期間中に血管性イベントが観察されなかった患者は、第 1 期の最終観察日又は 92 日目のうちいずれか早期の日で右側打ち切りとした。また、長期有効性評価のため、52 週目までの期間における最初の血管性イベント発現までの時間 (経過日数) を解析した。52 週目までの解析対象期間中に血管性イベントが観察されなかった患者は、最終観察日又は 372 日目までのうちいずれか早期の日で右側打ち切りとした。

第 1 期 (12 週間) の有効性解析では、all randomized population を解析対象として、12 週目までの期間内におけるランダム化から最初の血管性イベントの発現までの時間について、層別割り付け因子 (その他の抗血小板薬の併用の有無、心筋梗塞あるいは虚血性脳血管障害の既往又は合併の有無、糖尿病の合併の有無) を用いた層別 Log-rank 検定により有意水準両側 5% でクロピドグレル群とチクロピジン群を比較した。また、累積発現率及びその 95% 信頼区間 (以下、95%CI) を Kaplan-Meier 法及び Greenwood の式により推定し、ハザード比及びその 95%CI を投与群及び層別割り付け因子を因子とした Cox モデルにより推定した。

全期間 (52 週間) の有効性解析では、all randomized population を解析対象として、投与群ごとに 52 週目までの累積発現率及びその 95%CI を Kaplan-Meier 法及び Greenwood の式により推定した。

CAPRIE 試験では、ランダム化から最初の血管性イベント発現までの時間 (経過日数) を主要有効性評価変数とした。主解析は intent-to-treat (ITT) 解析とした。ITT 解析には、患者の治験実施計画書遵守状況あるいは実際に投与された治験薬に関わらず、all randomized population を解析対象として、割り当てられた投与群を基に得られたデータ及び全ての有効性データを用いた。有効性データには治験薬の投与を中止した後に生じた有効性イベントも含め、全追跡期間中のあらゆる時点で生じたイベントを算出した。追跡不能となった患者のデータは最終連絡の時点で打ち切りとした。クロピドグレルとアスピリンの相対的有効性は、対象疾患 (脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患) を層別因子として、両側 Mantel-Haenszel (層別 Log-rank) 検定を用いて両群の生存時間曲線を比較することにより評価した。クロピドグレル群のアスピリン群に対する相対リスク減少率及びその 95%CI は Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。対象疾患 (脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患) 別の部分集団解析は、主解

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

析と同様の解析方法で実施した。なお、本申請では末梢動脈疾患患者集団の解析結果を全期間（最大3年間）及びランダム化後1年間で提示した。

DV7314-23 試験では、投与開始から最初の血管性イベント発現までの時間（経過日数）を主要有効性評価変数とした。最大の解析集団（FAS）を解析対象として、クロピドグレル群のチクロピジン群に対するハザード比及びその95%CIを推定し、Log-rank検定を用いて両群を比較した。血管性イベントの累積発現率及びその95%CIはKaplan-Meier法及びGreenwoodの式により推定した。

その他の有効性評価項目（全ての虚血性イベント、下肢の虚血性イベント、ABI）の解析

SFY10810 試験での全ての虚血性イベント及び下肢の虚血性イベントの解析は、主要な有効性評価項目（血管性イベント）と同様の解析方法で実施した。ABIの解析は、all randomized populationを解析対象として、第1期（12週間）及び全期間（52週間）の各時点での実測値及びベースラインからの変化量を投与群ごとに要約した。

人口統計学的及び基準値特性

SFY10810 試験及びCAPRIE試験の末梢動脈疾患患者集団では、以下の人口統計学的特性及び患者特性並びに疾患の特性について、投与群ごとに要約した。

	SFY10810 試験 (評価：国内)	CAPRIE 試験 (参考：海外)
人口統計学特性及び患者特性	年齢、性別、体重、ボディマス指数（BMI）、人種、喫煙状況	年齢、性別、体重、ボディマス指数（BMI）、人種、喫煙状況、飲酒状況
原疾患（末梢動脈疾患）の詳細	Arteriosclerosis obliterans（閉塞性動脈硬化症）、Thromboangiitis obliterans（閉塞性血栓性血管炎）	-
適格性	Current intermittent claudication with Ankle Brachial Index (ABI) < 0.9（現在、ABIが0.9未満の间歇性跛行）、A history of intermittent claudication together with previous related intervention in a leg（下肢に対する血管介入術の経験を伴う间歇性跛行の既往）	Arterial intervention（血管介入術）、Current claudication（現在の间歇性跛行）
末梢動脈疾患の症状	Intermittent claudication（间歇性跛行）、Peripheral coldness（末梢冷感）、Numbness（しびれ感）、Leg pain (at rest)（安静時疼痛）、Skin ulcer（皮膚潰瘍）、Skin necrosis（皮膚壊死）	-

SFY10810 試験 (評価：国内)		CAPRIE 試験 (参考：海外)
下肢に対する血管介入術の既往	Peripheral artery angioplasty (末梢動脈形成術)、Atherectomy (アテローム切除術)、Bypass graft (バイパス術)、Amputation (切断)	-
ベースライン時のABI	0.5未満/0.5以上 0.9未満/0.9以上	0.5未満/0.5以上 0.9未満/0.9以上 (現在の間歇性跛行を有する患者のみ)

DV7314-23 試験の脳梗塞症患者集団では、以下の人口統計学特性及び患者特性並びに疾患の特性について、投与群ごとに要約した。

- 人口統計学的特性及び患者特性：年齢、性別、体重、BMI、喫煙状況
- 疾患の特性：最終の脳梗塞症発症からの期間、最終の脳梗塞症の病型、最終の脳梗塞以前に発現した脳血管障害の既往歴

既往歴・合併症

SFY10810 試験及び CAPRIE 試験の末梢動脈疾患患者集団では、以下の既往歴・合併症について、投与群ごとに要約した。

SFY10810 試験 (評価：国内)		CAPRIE 試験 (参考：海外)
主な疾患	Myocardial infarction (心筋梗塞)、Cerebral infarction (脳梗塞)、Transient ischemic attacks (一過性脳虚血発作)、Angina pectoris (狭心症)、Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)、Diabetes mellitus (糖尿病)、Hypertension (高血圧)、Hyperlipidemia (高脂血症)、Hepatic function disorder (肝疾患)、Renal function disorder (腎疾患)、Atrial fibrillation (心房細動)、Diabetic nephropathy (糖尿病性腎症)、Asymptomatic carotid stenosis (≥70%) (無症候性頸動脈狭窄)	Atrial fibrillation (心房細動)、Congestive heart failure (うっ血性心不全)、Cardiomegaly (心拡大)、Cardiac surgery (心臓手術)、Cardiac valve disease (心臓弁膜疾患)、Diabetes mellitus (糖尿病)、Hypercholesterolemia (高コレステロール血症)、Hypertension (高血圧)、Other cardiac arrhythmia (他の不整脈)、Stable angina (安定狭心症)、Unstable angina (不安定狭心症)
アテローム血栓症の既往	-	Amaurosis fugax (一過性黒内障)、Transient ischemic attacks (一過性脳虚血発作)、Reversible ischemic neurologic deficit (回復性虚血性神経脱落症候)、Previous IS (脳梗塞の既往)、Previous MI (心筋梗塞の既往)

DV7314-23 試験の脳梗塞症患者集団では、以下の既往歴及び合併症について、投与群ごとに要約した。

2.7.3 臨床的有効性

SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

- 既往歴：狭心症、うっ血性心不全、慢性動脈閉塞症、消化性潰瘍、心筋梗塞症、その他
- 合併症：重篤でない狭心症、重篤でないうっ血性心不全、慢性動脈閉塞症、コントロール可能な高血圧症、糖尿病、高脂血症、肥満、不眠、便秘、その他

前治療及び併用薬／併用療法

各試験（SFY10810、CAPRIE、DV7314-23）では、以下の抗血小板薬の前治療について、投与群ごとに要約した。

- Alprostadil、Aspirin、Beraprost、Cilostazol、Clopidogrel、Dilazep、Dipyridamole、Dipyridamole+aspirin、Eicosapentaenoic acid、Limaprost、Ozagrel、Sarpogrelate、Ticlopidine、Trapidil、Other

各試験（SFY10810、CAPRIE、DV7314-23）では、以下の治験開始時の併用薬について、投与群ごとに要約した。

- ACE inhibitors、Angiotensin II receptor antagonists、Antidiabetic therapy、Antiepileptic therapy、Antiinflammatory products、Antithrombotic drugs（Anticoagulant、Antiplatelet）、Beta blocking agents、Calcium antagonists、Cholesterol reducers（HMG CoA reductase inhibitors、Other）、Coronary vasodilators、Digitalis glycosides、Diuretics、Hormone therapy（Estrogen、Other）、Peripheral vasodilators

また、SFY10810 試験では、以下のランダム化時の他の抗血小板薬（併用禁止薬として規定していない抗血小板薬）について、投与群ごとに要約した。

- Cilostazol、Dilazep、Dipyridamole、Eicosapentaenoic acid、Sarpogrelate

曝露状況

SFY10810 試験では、ランダム化され一度でも治験薬を服薬した患者の集団（all treated population）について、第1期（12週間）及び全期間（52週間）で投与群ごとに要約した。

CAPRIE 試験では、ランダム化され一度でも治験薬を服薬した患者の集団（randomized and treated population）について、投与群ごとに要約した。

DV7314-23 試験では、安全性解析対象集団について、投与群ごとに要約した。

（安全性解析対象集団：治験に組み入れられた患者のうち、GCP 逸脱、及び未服薬を除く患者の集団）

試験間における試験対象集団の基準値特性の比較

SFY10810 試験と CAPRIE 試験間及び SFY10810 試験と DV7314-23 試験間における試験対象集団の基準値特性の比較では、末梢動脈疾患の特性、人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性、主な既往歴・合併症及びアテローム血栓症（末梢動脈疾患 [PAD]、虚血性脳血管障害 [ICD：脳梗塞、一過性脳虚血発作]、心筋梗塞 [MI]）の既往・合併、治験開始時の併用薬について、以下の分類で試験ごとに要約した。

末梢動脈疾患の特性：

- 各試験（SFY10810 試験、CAPRIE 試験）
 - Current intermittent claudication（現在の間歇性跛行）、Any previous intervention in a leg（下肢の血管介入術の既往）

人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性：

- 各試験（SFY10810 試験、CAPRIE 試験、DV7314-23 試験）
 - 年齢、性別、体重、BMI

主な既往歴・合併症：

- 各試験（SFY10810 試験、CAPRIE 試験、DV7314-23 試験）
 - Peripheral arterial disease（末梢動脈疾患）、Cerebral infarction（脳梗塞）、Transient ischemic attacks（一過性脳虚血発作：一過性黒内障、回復性虚血性神経脱落症候を含む）、Myocardial infarction（心筋梗塞）、Angina pectoris（狭心症）、Cardiac failure congestive（うっ血性心不全）、Hypertension（高血圧）、Dyslipidemia（脂質異常症）、Diabetes mellitus（糖尿病）、Atrial fibrillation（心房細動）

アテローム血栓症の既往・合併：

- 末梢動脈疾患患者集団（SFY10810 試験及び CAPRIE 試験）
 - PAD only（他のアテローム血栓症の既往・合併なし）／PAD and (ICD and/or MI)（虚血性脳血管障害又は心筋梗塞の既往・合併あり）／PAD and MI without ICD（心筋梗塞の既往・合併のみあり）／PAD and ICD without MI（虚血性脳血管障害の既往・合併のみあり）／PAD and ICD and MI（虚血性脳血管障害と心筋梗塞の両方の既往・合併あり）

2.7.3 臨床的有効性

SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

- 脳梗塞症患者集団 (DV7314-23 試験)
 - ICD only (他のアテローム血栓症の既往・合併なし) / ICD and (PAD and/or MI) (末梢動脈疾患又は心筋梗塞の既往・合併あり) / PAD and ICD without MI (末梢動脈疾患の既往・合併のみあり) / ICD and MI without PAD (心筋梗塞の既往・合併のみあり) / PAD and ICD and MI (末梢動脈疾患と心筋梗塞の両方の既往・合併あり)

治験開始時の併用薬：

- 各試験 (SFY10810 試験、CAPRIE 試験、DV7314-23 試験)
 - 試験ごとの集計項目と同様

2 個々の試験結果の要約

2.1 末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (SFY10810)

SFY10810 試験は、末梢動脈疾患患者を対象に、クロピドグレル (75 mg 1 日 1 回) を 12 週間投与したときの安全性イベント発現リスクがチクロピジン (200 mg 1 日 1 回) に比べて有意に低いこと (安全性における優越性) を検証することを主要目的としたランダム化二重盲検並行群間比較試験 (第 1 期) である。有効性は副次目的として、12 週間投与したときの血管性イベント発現リスクをチクロピジンと比較検討した。また、本試験では第 1 期 (12 週間) に引き続きクロピドグレルをオープンラベルで 40 週間投与するオープン投与試験 (第 2 期) を設定し、クロピドグレルを第 1 期及び第 2 期の合計 52 週間投与したときの長期安全性及び長期有効性を検討した。患者は「その他の抗血小板薬の併用の有無」、「心筋梗塞あるいは虚血性脳血管障害の既往又は合併の有無」、「糖尿病の合併の有無」により層別し、クロピドグレル群又はチクロピジン群にランダムに割り当てた。

総症例 (ランダム化) は 431 例 (クロピドグレル群 215 例、チクロピジン群 216 例) であり、ランダム化された全ての患者を主な安全性及び有効性の解析対象とした。第 1 期 (12 週間) において、主要評価項目として設定した初発の安全性イベント (「重大な出血/血液障害/肝機能障害/その他の重篤な副作用」の複合エンドポイント) の累積発現率はクロピドグレル群で有意に低く、クロピドグレルのチクロピジンに対する安全性における優越性が検証された (層別 Log-rank 検定: $p < 0.0001$ 、調整ハザード比: 0.161 [95%CI: 0.062 to 0.416])。出血性有害事象及び重篤な有害事象については、いずれの累積発現率の推移にも両群間で統計学的有意差は認められなかった。クロピドグレルを 52 週間投与したときの長期安全性 (出血性有害事象、重篤な有害事象、安全性イベント、有害事象、副作用) に関して、新たな所見は認められなかった。

有効性については、有効性評価項目として設定した初発の血管性イベント「脳梗塞/心筋梗塞/その他の心血管死」及び「脳梗塞/心筋梗塞/その他の心血管死/虚血性イベントによる入院」、並びに追加解析項目である初発の全ての虚血性イベントの累積発現率はいずれもクロピドグレル群とチクロピジン群で同程度であった。また、クロピドグレルを 52 週間投与したときの初発の血管性イベント「脳梗塞/心筋梗塞/その他の心血管死」の累積発現率は 0.5% (95%CI: 0.0 to 1.4%) と低率で維持されており、初発の血管性イベント「脳梗塞/心筋梗塞/その他の心血管死/虚血性イベントによる入院」の累積発現率の推移も 52 週間の投与期間を通してほぼ一定していたことから、クロピドグレルは末梢動脈疾患患者に対して血管性イベントのリスク低減効果を期待できると考えられた。また、血管性イベントの累積発現率の推移にチクロピジンからクロピドグレルへの薬剤切り替えの影響は認められなかった。

2.2 アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験 (CAPRIE)

CAPRIE 試験は、最近発症した脳梗塞、最近発症した心筋梗塞、症候性末梢動脈疾患患者を対象に、「脳梗塞/心筋梗塞/その他の心血管死」の複合エンドポイントの発現抑制を指標として、クロピドグレル (75 mg 1 日 1 回) とアスピリン (325 mg 1 日 1 回) の相対的有効性を評価することを主要目的としたランダム化三重盲検並行群間比較試験である。患者は対象疾患 (脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患) により層別され、クロピドグレル群又はアスピリン群にランダムに割り当てられた。治験薬投与期間は最大 3 年、最小 1 年とした。

総症例 (ランダム化) は 19185 例 (クロピドグレル群 9599 例、アスピリン群 9586 例) であり、対象疾患別の内訳は、脳梗塞 6431 例、心筋梗塞 6302 例、末梢動脈疾患 6452 例であった。平均試験期間は 1.91 年であった。ITT 解析における主要評価項目として設定した初発の血管性イベント (「脳梗塞/心筋梗塞/その他の心血管死」の複合エンドポイント) の年間累積発現率はクロピドグレル群で 5.33%、アスピリン群で 5.83% であり、クロピドグレル群のアスピリン群に対する相対リスク減少率は 8.7% (95%CI : 0.2 to 16.4%、 $p=0.045$) であった。対象疾患別の部分集団解析の結果では、末梢動脈疾患患者集団におけるクロピドグレル群のアスピリン群に対する相対リスク減少率は 23.7% (95%CI : 8.9 to 36.2%、 $p=0.003$) であった。

2.3 脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (DV7314-23)

DV7314-23 試験は、脳梗塞症患者 (心原性脳塞栓症を除く) を対象に、クロピドグレル (75 mg 1 日 1 回) のチクロピジン (200 mg 1 日 1 回) に対する安全性における優越性及び有効性における非劣性 (DV7314-23 試験と DV7314-16 試験との併合解析) をともに検証することを主要目的としたランダム化二重盲検並行群間比較試験である。患者はクロピドグレル群又はチクロピジン群にランダムに割り当てられた。治験薬投与期間は 52 週間とした。

総症例 1172 例 (クロピドグレル群 584 例、チクロピジン群 588 例) のうち、未服薬例 17 例を除いた 1155 例を安全性解析対象、さらに選択基準違反 3 例及び未登録 1 例を除いた 1151 例を安全性及び有効性の主要評価項目の解析対象 (FAS) とした。安全性の主要評価項目として設定した安全性イベントの発現割合はクロピドグレル群で 7.0% (40/573 例)、チクロピジン群で 15.1% (87/578 例) とクロピドグレル群で有意に低く ($p<0.001$: χ^2 検定)、クロピドグレルのチクロピジンに対する安全性における優越性が検証された。52 週時点の初発の安全性イベントの累積発現率は、クロピドグレル群 7.9%、チクロピジン群 17.6% であり、クロピドグレル群で有意に低かった (Log-rank 検定: $p<0.0001$ 、ハザード比: 0.401 [95%CI : 0.276 to 0.583])。

有効性の主要評価項目として設定した初発の血管性イベント「脳梗塞/心筋梗塞/その他の心血管死」はクロピドグレル群で 17/573 例、チクロピジン群で 15/578 例に認められ、血管性イベントの内訳

2.7.3 臨床的有効性 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

は両群ともにいずれも脳梗塞であった。DV7314-23 試験と DV7314-16 試験との併合解析による有効性の主要評価項目の累積発現率に関する併合ハザード比は 0.921 (95%CI : 0.520 to 1.632) と推定され、併合ハザード比の 95%CI の上限は事前に設定した非劣性限界 (併合ハザード比の 95%CI 上限 2) を下回り、クロピドグレルのチクロピジンに対する有効性における非劣性が検証された。DV7314-23 試験単独での有効性の主要評価項目の累積発現率はクロピドグレル群で 3.6% (95%CI : 1.9 to 5.2%)、チクロピジン群で 3.4% (95%CI : 1.7 to 5.1%)、クロピドグレル群のチクロピジン群に対するハザード比は 0.977 (95%CI : 0.488 to 1.957) と推定された。なお、ハザード比の 95%CI 上限 2 以下を非劣性限界として検討した結果、DV7314-23 試験単独の成績からも有効性における非劣性が検証されたと考えられた。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 患者の内訳

各試験の有効性評価対象例数を表 7 に示す。末梢動脈疾患の有効性評価対象例数は、評価資料とした SFY10810 試験で 431 例、参考資料とした CAPRIE 試験で 6452 例であった。参考資料とした DV7314-23 試験（脳梗塞症）の有効性評価対象例数は、1151 例であった。

表 7 - 本申請適応症に関連した臨床試験における有効性評価対象例数

	SFY10810 試験 (評価：国内)		CAPRIE 試験 (参考：海外)		DV7314-23 試験 (参考：国内)	
対象疾患	末梢動脈疾患		末梢動脈疾患 (部分集団)		脳梗塞症 (心原性脳塞栓症を除く)	
総症例	431		6452		1172*	
有効性評価対象例	431		6452		1151	
投与群	CLOP (CLOP-CLOP)	TIC (TIC-CLOP)	CLOP	ASA	CLOP	TIC
有効性評価対象例	215	216	3223	3229	573	578
有効性評価除外例	0	0	0	0	11	10

CLOP: クロピドグレル, TIC: チクロピジン, ASA: アスピリン

有効性評価対象例: SFY10810, all randomized population; CAPRIE, all randomized population; DV7314-23, FAS

*DV7314-23 試験: 未登録で治験薬（クロピドグレル）を投与された 1 例を含む。

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

各試験の患者の内訳を表 8 に示す。

表 8 - 本申請適応症に関連した臨床試験における患者の内訳

	SFY10810 試験 (評価：国内)		CAPRIE 試験 (参考：海外)		DV7314-23 試験 (参考：国内)	
	末梢動脈疾患		末梢動脈疾患 (部分集団)		脳梗塞症 (心原性脳塞栓症を除く)	
対象疾患	末梢動脈疾患		末梢動脈疾患 (部分集団)		脳梗塞症 (心原性脳塞栓症を除く)	
総症例	431		6452		1172*	
投与群	CLOP (CLOP-CLOP)	TIC (TIC-CLOP)	CLOP	ASA	CLOP	TIC
ランダム化	215	216	3223	3229	584*	588
未投与	0	0	5	8	9	8
投与	215	216	3218	3221	575	580
投与中止						
全期間	50 (23.3%)	77 (35.6%)	772 (24.0%)	819 (25.4%)	156 (26.7%)	233 (39.6%)
第 1 期(12 週間)	11 (5.1%)	40 (18.5%)				
第 2 期(40 週間)	39 (18.1%)	37 (17.1%)				

CLOP: クロピドグレル, TIC: チクロピジン, ASA: アスピリン

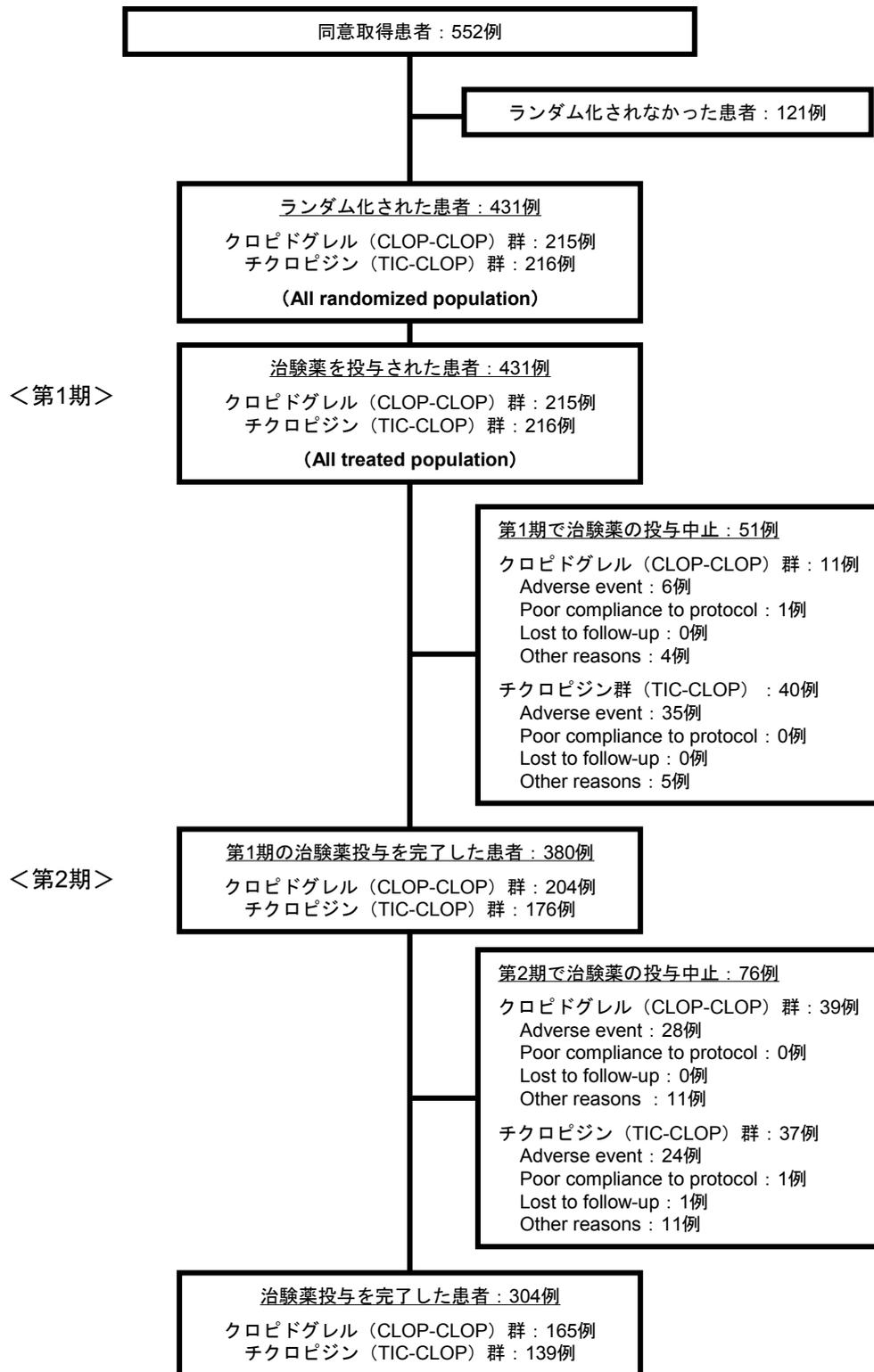
全期間: SFY10810, 52 週間; CAPRIE, 最大 3 年間; DV7314-23, 52 週間

*DV7314-23 試験: 未登録で治験薬 (クロピドグレル) を投与された 1 例を含む。

末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (SFY10810) :

SFY10810 試験の患者の内訳を図 1 及び表 34 に示す。431 例 (クロピドレル [CLOP-CLOP] 群 215 例、チクロピジン [TIC-CLOP] 群 216 例) がランダム化され、全ての患者に治験薬が投与された。ランダム化された全ての患者を有効性解析対象 (all randomized population) とした。

図 1 - 患者の内訳—SFY10810



2.7.3 臨床的有効性

SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

治験薬の投与を中止した患者数は、第1期（12週間の二重盲検投与）及び第2期（クロピドグレルの40週間オープン投与）を併せた全期間（52週間）を通して、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群で50/215例（23.3%）、チクロピジン（TIC-CLOP）群で77/216例（35.6%）であった。

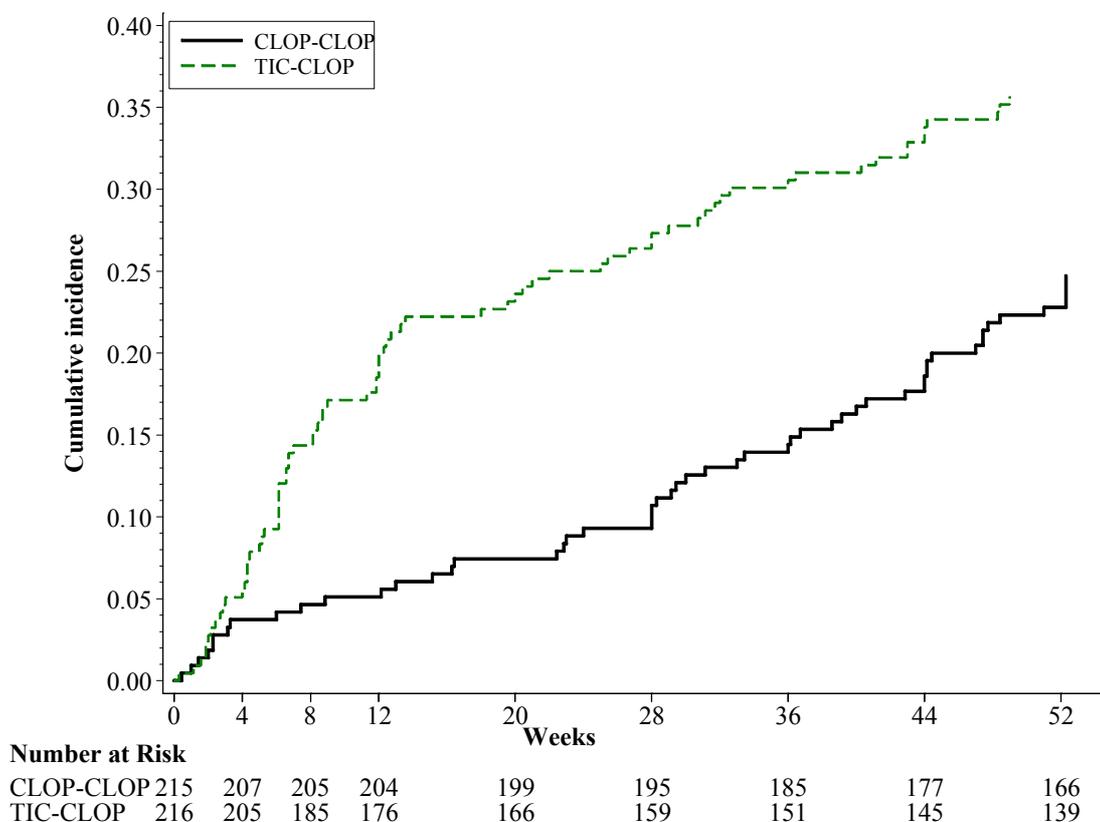
第1期に治験薬の投与を中止した患者数は、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群11例（5.1%）、チクロピジン（TIC-CLOP）群40例（18.5%）であり、チクロピジン（TIC-CLOP）群に多く認められた。投与中止の主な理由は、両群ともに有害事象の発現であった（クロピドグレル [CLOP-CLOP] 群6例、チクロピジン [TIC-CLOP] 群35例）。

第2期に治験薬の投与を中止した患者数は、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群39例（18.1%）、チクロピジン（TIC-CLOP）群37例（17.1%）であった。第2期での投与中止の主な理由は、両群ともに有害事象の発現であった（クロピドグレル [CLOP-CLOP] 群28例、チクロピジン [TIC-CLOP] 群24例）。

治験薬投与中止の累積発現率を表 37に、Kaplan-Meier 累積発現率曲線を図 2に示す。

12週時点での治験薬投与中止の累積発現率は、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群5.1%（95%CI：2.2 to 8.1%）、チクロピジン（TIC-CLOP）群19.9%（95%CI：14.6 to 25.2%）であり、チクロピジン（TIC-CLOP）群で高かった。12週以降の推移に両群間で大きな違いは認められなかった。52週時点での治験薬投与中止の累積発現率は、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群22.8%（95%CI：17.2 to 28.4%）、チクロピジン（TIC-CLOP）群35.6%（95%CI：29.3 to 42.0%）であった。

図 2 - 治験薬投与中止の Kaplan-Meier 累積発現率曲線—All randomized population、SFY10810



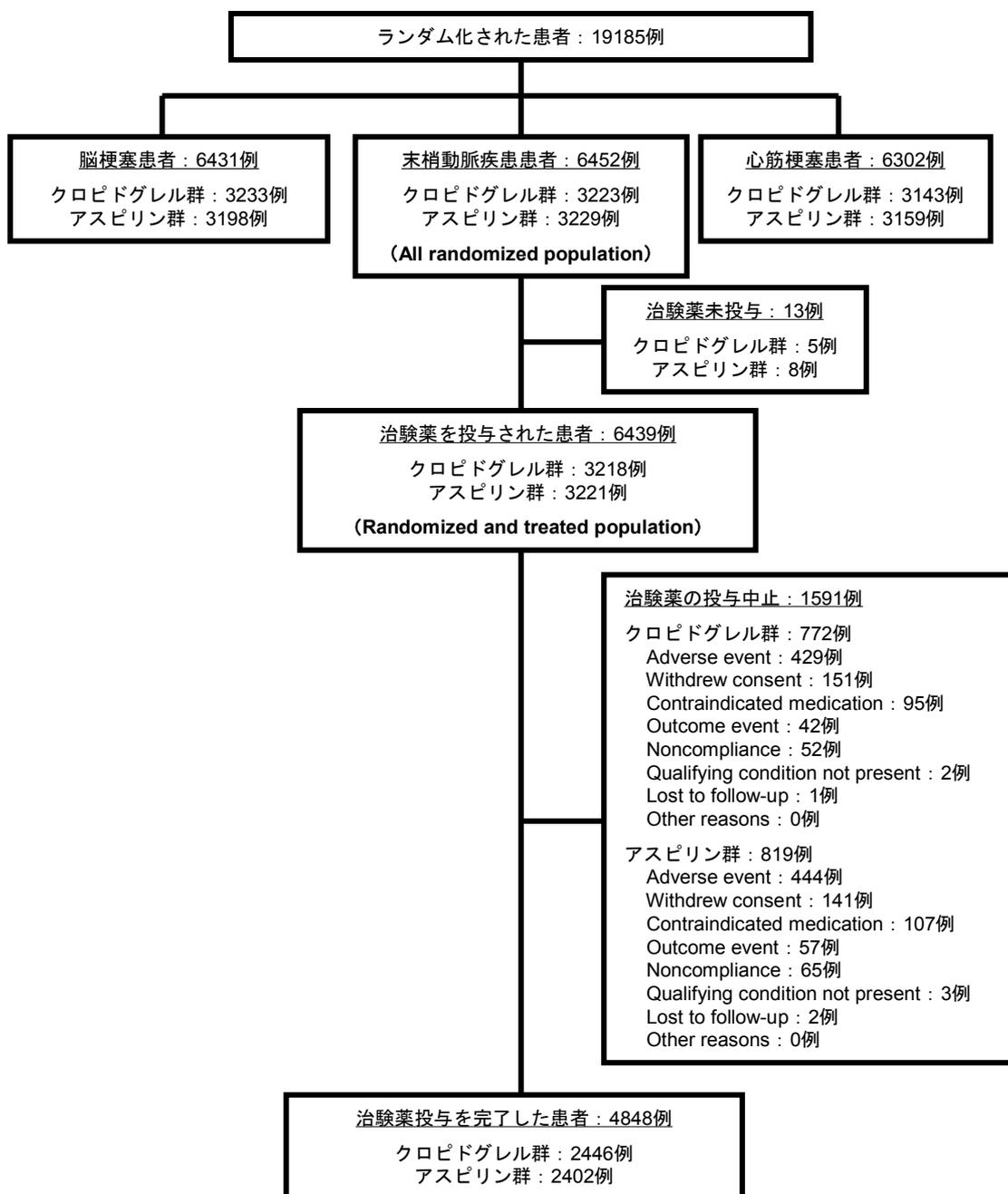
PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/dis_g_km_discon_r_g_i.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/dis_g_km_discon_r_g_i.rtf (08JUN2011 - 15:28)
 SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Figure 22)

アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験 (CAPRIE) :

CAPRIE 試験の末梢動脈疾患患者集団における患者の内訳を図 3 及び表 35 に示す。

末梢動脈疾患患者集団では、6452 例 (クロピドグレル群 3223 例、アスピリン群 3229 例) がランダム化され、そのうち 13 例 (クロピドグレル群 5 例、アスピリン群 8 例) は治験薬を投与されなかった。ランダム化された全ての患者を有効性解析対象 (all randomized population) とした。治験薬の投与を中止した患者数は、クロピドグレル群 772/3223 例 (24.0%)、アスピリン群 819/3229 例 (25.4%) であった。投与中止の主な理由は、両群ともに有害事象の発現であった (クロピドグレル群 429 例、アスピリン群 444 例)。

図 3 - 患者の内訳 - CAPRIE



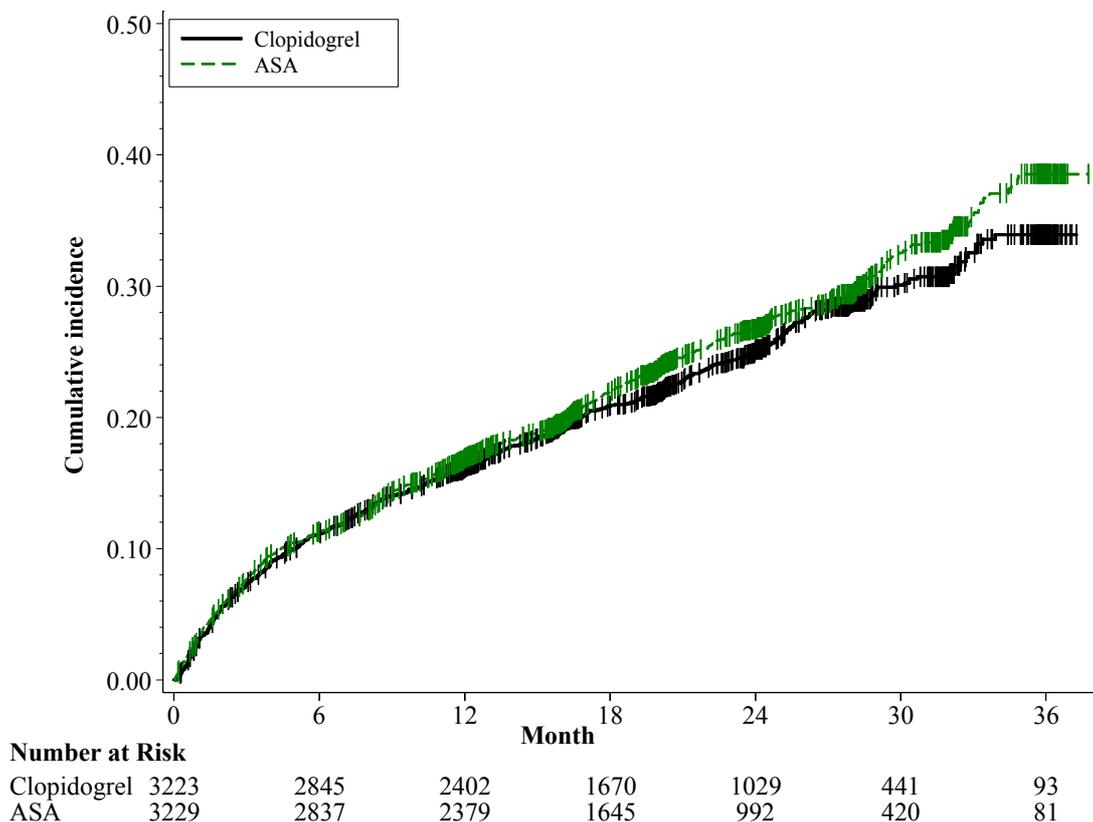
治験薬投与中止の累積発現率を表 38に、Kaplan-Meier 累積発現率曲線を図 4に示す。

1年時点での治験薬投与中止の累積発現率は、クロピドグレル群 16.1% (95%CI : 14.8 to 17.4%)、アスピリン群 16.9% (95%CI : 15.6 to 18.2%)、3年時点ではクロピドグレル群 33.9% (95%CI : 31.1 to

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

36.7%)、アスピリン群 38.5% (95%CI : 35.2 to 41.8%) であった。3年時点でも治験薬投与中止の累積発現率に両群間で大きな違いは認められなかった。

図 4 - 治験薬投与中止の Kaplan-Meier 累積発現率曲線 - All randomized population、CAPRIE (PAD 集団)



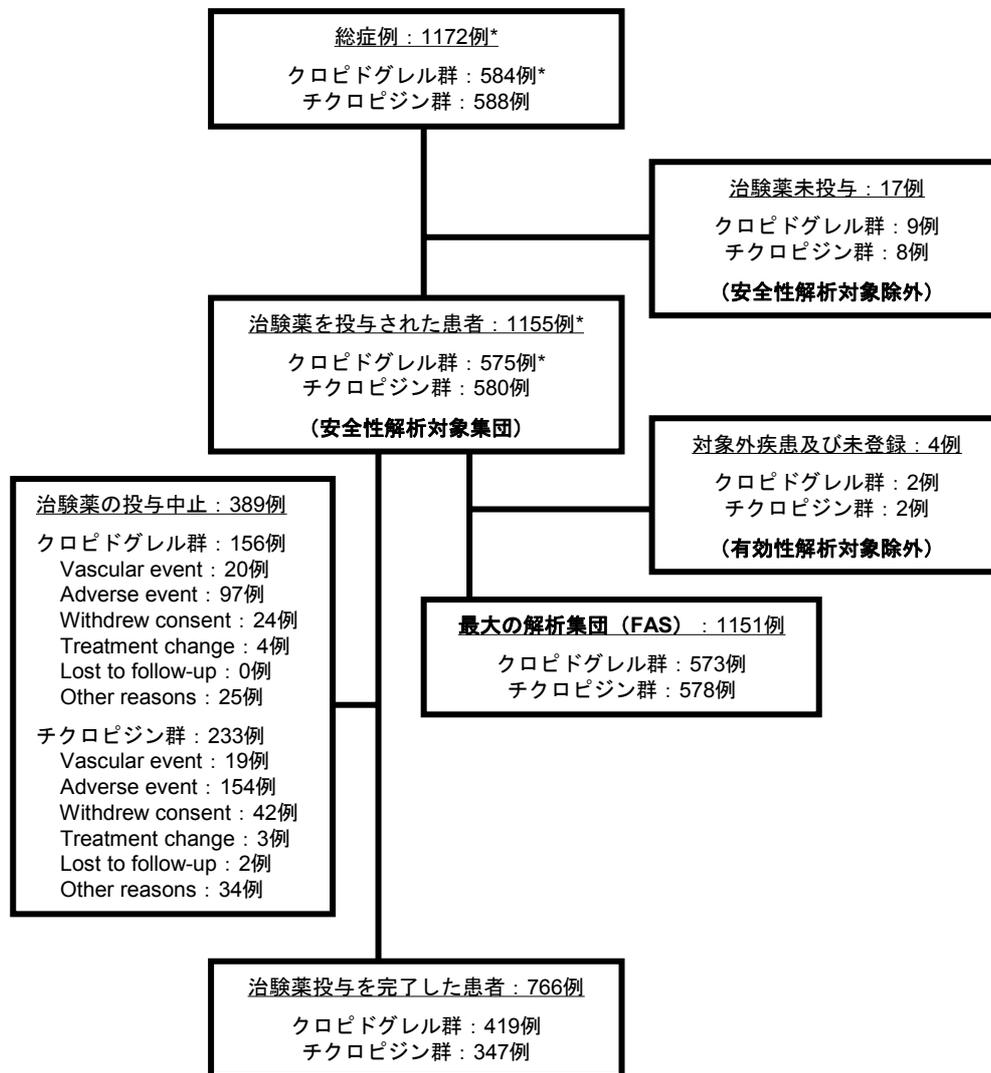
PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_dis_discon_km_s_g.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_dis_discon_km_s_g_i.rtf (29JUL2011 - 17:09)

脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (DV7314-23) :

DV7314-23 試験の患者の内訳を図 5 及び表 36 に示す。

総症例 1172 例 (クロピドグレル群 584 例、チクロピジン群 588 例) のうち、未服薬例 17 例を除いた 1155 例 (クロピドグレル群 575 例、チクロピジン群 580 例) を安全性解析対象、さらに選択基準違反 3 例及び未登録 1 例の合計 4 例を除いた 1151 例 (クロピドグレル群 573 例、チクロピジン群 578 例) を安全性及び有効性の主要評価項目の解析対象 (FAS) とした。

図 5 - 患者の内訳 - DV7314-23



*未登録で治験薬を投与された1例を含む。

治験薬の投与を中止した患者数は、クロピドグレル群 156/584 例 (26.7%)、チクロピジン群 233/588 例 (39.6%) であり、チクロピジン群に多く認められた。投与中止の主な理由は両群ともに有害事象の発現であった (クロピドグレル群 97 例、チクロピジン群 154 例)。

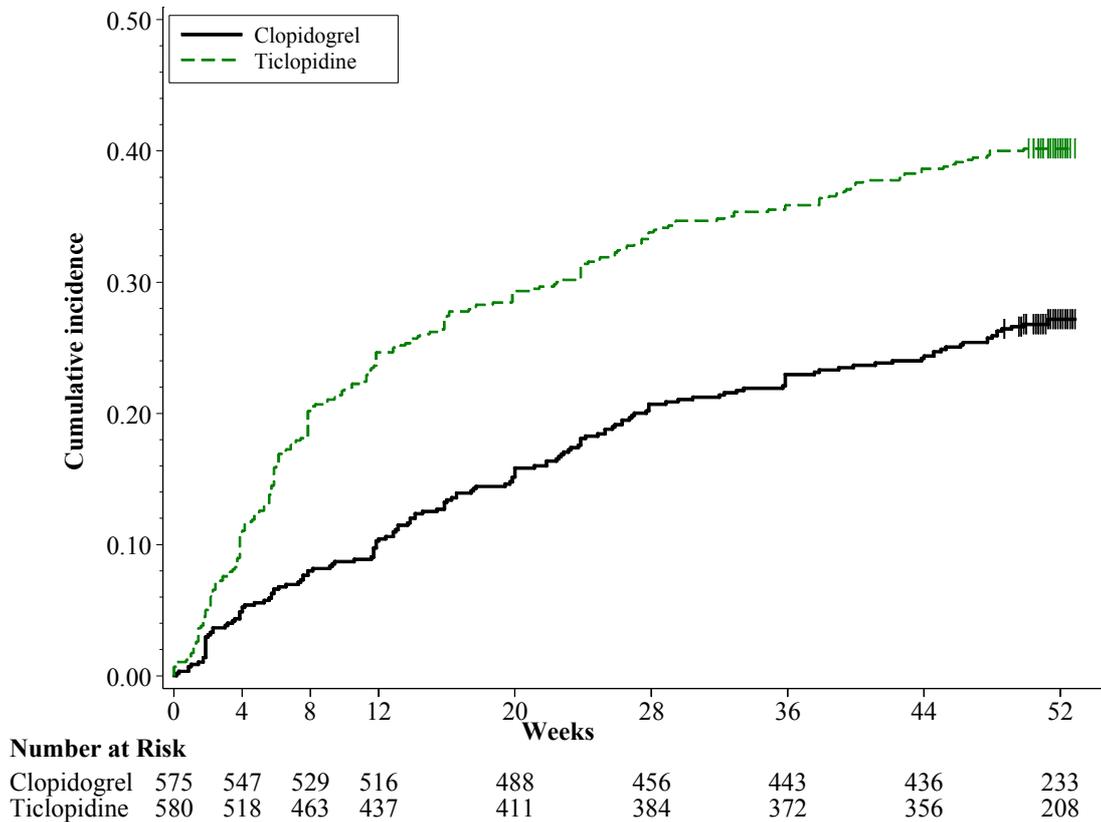
安全性解析対象集団における治験薬投与中止の累積発現率を表 39 に、Kaplan-Meier 累積発現率曲線を図 6 に示す。

12 週時点での治験薬投与中止の累積発現率は、クロピドグレル群 10.4% (95%CI : 7.9 to 12.9%)、チクロピジン群 24.7% (95%CI : 21.1 to 28.2%) と、12 週時点までの治験薬投与中止がチクロピジン

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

群に多く認められた。52週時点での治験薬投与中止の累積発現率は、クロピドグレル群 27.2% (95%CI: 23.5 to 30.8%)、チクロピジン群 40.2% (95%CI: 36.2 to 44.2%) であった。

図 6 - 治験薬投与中止の Kaplan-Meier 累積発現率曲線 - 安全性解析対象集団、DV7314-23



PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_dis_discon_km_s_g.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_dis_discon_km_s_g_i.rtf (29JUL2011 - 16:49)

3.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

3.1.2.1 人口統計学

末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (SFY10810) :

SFY10810 試験の all randomized population における人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性を表 9 に示す。試験対象集団の平均年齢 (最小-最大) は 70.6 歳 (36-87 歳)、男性比率は 88.4% であった。年齢層別では試験対象集団の約 1/3 が 75 歳以上の後期高齢者であった。この結果は、文献報

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

告(8)(9)における日本人末梢動脈疾患患者集団の平均年齢（約 72 歳）及び男性比率（約 84%）と近似していた。人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性に両群間で大きな違いは認められなかった。

表 9 - 人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性－All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	All (N=431)
Age (years)			
Number	215	216	431
Mean (SD)	71.1 (7.9)	70.2 (8.7)	70.6 (8.3)
Median	72.0	71.0	71.0
Min : Max	48 : 87	36 : 87	36 : 87
Age category (years) [n (%)]			
Number	215	216	431
<65	47 (21.9%)	45 (20.8%)	92 (21.3%)
[65-75[89 (41.4%)	102 (47.2%)	191 (44.3%)
≥75	79 (36.7%)	69 (31.9%)	148 (34.3%)
Sex [n (%)]			
Number	215	216	431
Male	189 (87.9%)	192 (88.9%)	381 (88.4%)
Female	26 (12.1%)	24 (11.1%)	50 (11.6%)
Weight (kg)			
Number	215	216	431
Mean (SD)	60.46 (9.31)	59.53 (9.54)	59.99 (9.43)
Median	60.00	59.75	60.00
Min : Max	34.9 : 94.0	34.3 : 84.0	34.3 : 94.0
Weight category (kg) [n (%)]			
Number	215	216	431
<50	29 (13.5%)	35 (16.2%)	64 (14.8%)
[50-70[156 (72.6%)	152 (70.4%)	308 (71.5%)
≥70	30 (14.0%)	29 (13.4%)	59 (13.7%)
BMI (kg/m²)			
Number	215	216	431
Mean (SD)	23.06 (3.04)	22.73 (3.02)	22.89 (3.03)
Median	23.03	22.83	22.96
Min : Max	15.6 : 36.3	15.7 : 29.4	15.6 : 36.3

2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	All (N=431)
BMI category (kg/m²) [n (%)]			
Number	215	216	431
<25	167 (77.7%)	170 (78.7%)	337 (78.2%)
[25-30[45 (20.9%)	46 (21.3%)	91 (21.1%)
≥30	3 (1.4%)	0	3 (0.7%)
Race [n (%)]			
Number	215	216	431
Caucasian/White	0	0	0
Black	0	0	0
Asian/Oriental	215 (100%)	216 (100%)	431 (100%)
Other	0	0	0
Tobacco use [n (%)]			
Number	215	216	431
Never	22 (10.2%)	29 (13.4%)	51 (11.8%)
Current	57 (26.5%)	51 (23.6%)	108 (25.1%)
Former	136 (63.3%)	136 (63.0%)	272 (63.1%)

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/dem_std_demo_r_t.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/dem_std_demo_r_t_i.rtf (22JUN2011 - 15:51)
 SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 8)

アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験 (CAPRIE) :

CAPRIE 試験の all randomized population における末梢動脈疾患患者集団の平均年齢 (最小-最大) は 64.3 歳 (27-93 歳)、男性比率は 72.4%であった (表 40)。人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性に両群間で大きな違いは認められなかった。

脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (DV7314-23) :

DV7314-23 試験の最大の解析集団 (FAS) における脳梗塞症患者集団の平均年齢 (最小-最大) は 64.5 歳 (25-80 歳)、男性比率は 73.0%であった (表 41)。人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性に両群間で大きな違いは認められなかった。

3.1.2.2 疾患の特性

末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (SFY10810) :

SFY10810 試験の all randomized population における末梢動脈疾患の原疾患及び適格性の内訳を表 10 に示す。原疾患の内訳は、arteriosclerosis obliterans (閉塞性動脈硬化症) のみに該当する患者が 98.4% (424/431 例)、thromboangiitis obliterans (閉塞性血栓血管炎) のみに該当する患者が 1.2% (5 例)、閉塞性動脈硬化症と閉塞性血栓血管炎の両方に該当する患者が 0.2% (1 例) であった。適格性の内訳は、「下肢に対する血管介入術の経験を伴う間歇性跛行の既往」の基準のみに合致する患者が 52.7% (227/431 例)、「現在、ABI が 0.9 未満の間歇性跛行」の基準のみに合致する患者が 31.6% (136 例)、両方の基準に合致する患者が 15.5% (67 例) であった。原疾患及び適格性の各頻度分布に両群間で大きな違いはなかった。なお、チクロピジン (TIC-CLOP) 群で原疾患及び適格性が Other (その他) に該当する 1 例は、末梢動脈瘤の患者であった。

表 10 - 末梢動脈疾患の原疾患及び適格性の内訳—All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	All (N=431)
Primary disease			
Number	215	216	431
Arteriosclerosis obliterans	213 (99.1%)	211 (97.7%)	424 (98.4%)
Thromboangiitis obliterans	2 (0.9%)	3 (1.4%)	5 (1.2%)
Arteriosclerosis obliterans and thromboangiitis obliterans	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
Other	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
Eligibility			
Number	215	216	431
Current intermittent claudication with Ankle Brachial Index (ABI) < 0.9	70 (32.6%)	66 (30.6%)	136 (31.6%)
A history of intermittent claudication together with previous related intervention in a leg	117 (54.4%)	110 (50.9%)	227 (52.7%)
Both	28 (13.0%)	39 (18.1%)	67 (15.5%)
Other	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/dem_t_primary_disease_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_t_primary_disease_r_t_i.rtf (08JUN2011 - 9:57)
SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 9)

末梢動脈疾患の症状の内訳を表 11 に示す。ランダム化時に intermittent claudication (間歇性跛行) がある患者は 51.5% (222/431 例)、間歇性跛行の既往がある患者は 48.5% (209/431 例) であった。また、ランダム化時に間歇性跛行以外の末梢動脈疾患に関連する症状がある患者は 35.0% (151/431 例) であった。症状の内訳は、peripheral coldness (末梢冷感) 22.3%、numbness (しびれ感) 21.8%、Leg pain (at rest) (安静時疼痛) 3.5%、Skin ulcer (皮膚潰瘍) 0.9% であった。Skin necrosis (皮膚壊死) はなかった。間歇性跛行及び間歇性跛行以外の末梢動脈疾患に関連する症状の各頻度分布に両群間で大きな違いは認められなかった。

表 11 - 末梢動脈疾患の症状の内訳—All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	All (N=431)
Intermittent claudication	215	216	431
Past intermittent claudication	109 (50.7%)	100 (46.3%)	209 (48.5%)
Current intermittent claudication	106 (49.3%)	116 (53.7%)	222 (51.5%)
Other current symptoms ^a	75 (34.9%)	76 (35.2%)	151 (35.0%)
Peripheral coldness	47 (21.9%)	49 (22.7%)	96 (22.3%)
Numbness	45 (20.9%)	49 (22.7%)	94 (21.8%)
Leg pain (at rest)	5 (2.3%)	10 (4.6%)	15 (3.5%)
Skin ulcer	2 (0.9%)	2 (0.9%)	4 (0.9%)
Skin necrosis	0	0	0

^a A patient can be counted in several symptoms.

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/dem_t_pad_symptom_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_t_pad_symptom_r_t.i.rtf (08JUN2011 - 15:30)
SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 10)

下肢に対する血管介入術の既往がある患者は、試験対象集団の 66.6% (287/431 例) であった。血管介入術の内訳は表 12 のとおりであり、peripheral artery angioplasty (末梢動脈形成術) 44.8%、bypass graft (バイパス術) 31.1%、amputation (切断) 1.4%、atherectomy (アテローム切除術) 0.7% であった。下肢に対する血管介入術の既往がある患者の頻度及びその分類別の頻度分布に両群間で大きな違いは認められなかった。

表 12 - 下肢に対する血管介入術の既往—All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	All (N=431)
Any previous intervention in a leg	142 (66.0%)	145 (67.1%)	287 (66.6%)
Peripheral artery angioplasty	98 (45.6%)	95 (44.0%)	193 (44.8%)
Atherectomy	1 (0.5%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)
Bypass graft	63 (29.3%)	71 (32.9%)	134 (31.1%)
Amputation	2 (0.9%)	4 (1.9%)	6 (1.4%)

Note: A patient can be counted in several interventions.

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/dem_t_leg_intervention_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_t_leg_intervention_r_t.i.rtf (08JUN2011 - 15:31)
SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 11)

2.7.3 臨床的有効性

SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

試験対象集団のベースライン時の ABI の平均値（標準偏差）は、0.802（0.210）であった。ABI のカテゴリー（0.5 未満／0.5 以上 0.9 未満／0.9 以上）別の頻度分布は表 13 のとおりであり、試験対象集団の約 2/3 が ABI 0.9 未満の患者であった。ベースライン時の ABI 及びそのカテゴリー別の頻度分布に両群間で大きな違いは認められなかった。

表 13 - ベースライン時の ABI—All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	All (N=431)
ABI			
Number	215	216	431
Mean (SD)	0.790 (0.215)	0.814 (0.205)	0.802 (0.210)
Median	0.800	0.840	0.810
Min : Max	0.00 : 1.21	0.29 : 1.24	0.00 : 1.24
ABI category [n (%)]			
Number	215	216	431
<0.5	18 (8.4%)	15 (6.9%)	33 (7.7%)
[0.5-0.9[121 (56.3%)	118 (54.6%)	239 (55.5%)
≥0.9	76 (35.3%)	83 (38.4%)	159 (36.9%)

Note: Worse (lower) value of both legs at baseline is used

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/dem_t_baseline_abi_r_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/dem_t_baseline_abi_r_t.i.rtf (08JUN2011 - 15:31)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 12)

アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験（CAPRIE）：

CAPRIE 試験の all randomized population における末梢動脈疾患患者集団の適格性の内訳を表 14 に示す。適格性の頻度分布に両群間で大きな違いはなかった。

表 14 - 適格性の内訳—All randomized population、CAPRIE（PAD 集団）

	Clopidogrel (N=3223)	ASA (N=3229)	All (N=6452)
Basis of eligibility, N (%)			
Arterial intervention	1998 (62.0%)	2078 (64.4%)	4076 (63.2%)
Current claudication	1223 (37.9%)	1150 (35.6%)	2373 (36.8%)
Missing	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_dem_basis_eligibility_r_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_dem_basis_eligibility_r_t.i.rtf (29JUL2011 - 16:58)

2.7.3 臨床的有効性 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

CAPRIE 試験では、末梢動脈疾患患者集団のうち現在の間歇性跛行を有する患者のみを対象にベースライン時の ABI を測定した。現在の間歇性跛行を有する患者におけるベースライン時の ABI の平均値（標準偏差）は、0.566（0.155）であった（表 42）。ベースライン時の ABI 及びそのカテゴリー別の頻度分布に両群間で大きな違いは認められなかった。

脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）：

DV7314-23 試験の最大の解析集団（FAS）におけるベースライン時の疾患の特性を表 43 に、最終の脳梗塞以前に発現した脳血管障害の既往歴を表 44 に示す。最終の脳梗塞発症からの期間、最終の脳梗塞症の病型、及び脳血管障害の既往歴の背景因子に両群間に不均衡は認められなかった。

3.1.2.3 既往歴・合併症

末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）：

SFY10810 試験の all randomized population における主な既往歴・合併症を表 15 に示す。主な既往歴・合併症は、hypertension（高血圧）73.8%（318 例）、hyperlipidemia（高脂血症）55.5%（239 例）、diabetes mellitus（糖尿病）33.4%（144 例）、cerebral infarction（脳梗塞）18.1%（78 例）などであった。Renal function disorder（腎疾患）及び hepatic function disorder（肝疾患）に両群間で若干の不均衡がみられたが、他の既往歴・合併症に不均衡はみられなかった。

表 15 - 主な既往歴・合併症 - All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	All (N=431)
Hypertension	158 (73.5%)	160 (74.1%)	318 (73.8%)
Hyperlipidemia	121 (56.3%)	118 (54.6%)	239 (55.5%)
Diabetes mellitus	74 (34.4%)	70 (32.4%)	144 (33.4%)
Cerebral infarction	39 (18.1%)	39 (18.1%)	78 (18.1%)
Angina pectoris	22 (10.2%)	19 (8.8%)	41 (9.5%)
Renal function disorder	24 (11.2%)	12 (5.6%)	36 (8.4%)
Hepatic function disorder	11 (5.1%)	22 (10.2%)	33 (7.7%)
Atrial fibrillation	7 (3.3%)	10 (4.6%)	17 (3.9%)
Asymptomatic carotid stenosis (>=70%)	8 (3.7%)	8 (3.7%)	16 (3.7%)
Myocardial infarction	8 (3.7%)	6 (2.8%)	14 (3.2%)
Diabetic nephropathy	9 (4.2%)	4 (1.9%)	13 (3.0%)
Transient ischemic attacks	4 (1.9%)	4 (1.9%)	8 (1.9%)
Cardiac failure congestive	2 (0.9%)	4 (1.9%)	6 (1.4%)

Note: A patient can be counted in several categories.

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/dem_std_medhist_preprint_r_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/dem_std_medhist_preprint_r_t_i.rtf (08JUN2011 - 9:57)

SFY10810 総括報告書 (Module 5.3.5.1-1) Table 13 を改変

SFY10810 試験の all randomized population における他のアテローム血栓症（虚血性脳血管障害又は心筋梗塞）の既往・合併を表 59 に示す。

末梢動脈疾患と他のアテローム血栓症（虚血性脳血管障害又は心筋梗塞）の既往・合併がある患者は、クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群 20.9% (45/215 例)、チクロピジン (TIC-CLOP) 群 20.4% (44/216 例) であった。分類別では、虚血性脳血管障害の既往・合併のみがクロピドグレル (CLOP-CLOP) 群 17.2% (37 例)、チクロピジン (TIC-CLOP) 群 17.6% (38 例)、心筋梗塞の既往・合併のみがクロピドグレル (CLOP-CLOP) 群 2.3% (5 例)、チクロピジン (TIC-CLOP) 群 1.9% (4 例)、虚血性脳血管障害及び心筋梗塞の両方の既往・合併がクロピドグレル (CLOP-CLOP) 群 1.4% (3 例)、チクロピジン (TIC-CLOP) 群 0.9% (2 例) であった。

SFY10810 試験での虚血性脳血管障害の既往・合併がある患者の割合は、日本人末梢動脈疾患患者を対象とした前向き観察研究(9)と同程度であった (約 20%)。一方、心筋梗塞の既往・合併がある患者の割合は虚血性脳血管障害の既往・合併がある患者の割合と比べて低かった。本試験では急性のアテローム血栓症を有する患者及び侵襲的治療を予定している患者を除外基準に設定していたこと、アスピリンなどの一部の抗血小板薬の併用を制限していたことなどから、心筋梗塞の既往・合併がある患者の組入れが控えられたものと考えられた。

アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験（CAPRIE）：

CAPRIE 試験の all randomized population における末梢動脈疾患患者集団の主な既往歴・合併症及び手術歴を表 45 に、アテローム血栓症の既往を表 46 に示す。主な既往歴・合併症は、hypertension（高血圧）50.9%、Hypercholesterolemia（高コレステロール血症）44.6%、Stable angina（安定狭心症）26.5%、diabetes mellitus（糖尿病）20.7%などであった。主な既往歴・合併症及び手術歴、並びにアテローム血栓性イベントの既往の頻度分布に両群間で大きな違いは認められなかった。

脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）：

DV7314-23 試験の最大の解析集団（FAS）における既往歴及び合併症を表 47 及び表 48 に示す。

主な合併症は高血圧症 67.9%、高脂血症 37.7%、便秘 20.0%、糖尿病 19.3%などであった。主な合併症の頻度分布に両群間で大きな違いは認められなかった。

3.1.2.4 前治療及び併用薬

3.1.2.4.1 前治療

末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）：

SFY10810 試験の all randomized population における抗血小板薬の前治療を表 16 に示す。抗血小板薬の前治療がある患者は、クロピドグレル群 94.9%（204/215 例）、チクロピジン群 90.3%（195/216 例）であった。抗血小板薬の前治療がある患者の頻度及びその種類別の頻度分布に両群間で大きな違いは認められなかった。

表 16 - 抗血小板薬の前治療—All randomized population、SFY10810

Generic name	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Any prior antiplatelet medications	204 (94.9%)	195 (90.3%)
Alprostadil	0	1 (0.5%)
Aspirin	81 (37.7%)	77 (35.6%)
Beraprost	18 (8.4%)	33 (15.3%)
Cilostazol	139 (64.7%)	124 (57.4%)
Clopidogrel	1 (0.5%)	0
Dilazep	1 (0.5%)	0
Dipyridamole	1 (0.5%)	0

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Generic name	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Eicosapentaenoic acid	14 (6.5%)	12 (5.6%)
Limaprost	14 (6.5%)	10 (4.6%)
Other	0	1 (0.5%)
Sarpogrelate	34 (15.8%)	30 (13.9%)
Ticlopidine	0	1 (0.5%)

Prior medications are those the patient used prior to first IP intake.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_dem_prevmed_antiplate_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_dem_prevmed_antiplate_r_t_i.rtf (29JUL2011 - 17:57)

アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験（CAPRIE）：

CAPRIE 試験の all randomized population における末梢動脈疾患患者集団の抗血小板薬の前治療を [表 49](#) に示す。抗血小板薬の前治療がある患者は、クロピドグレル群 68.3% (2200/3223 例)、アスピリン群 67.2% (2171/3229 例) であった。抗血小板薬の前治療がある患者の頻度及びその種類別の頻度分布に両群間で大きな違いは認められなかった。

脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）：

DV7314-23 試験の最大の解析集団（FAS）における抗血小板薬の前治療を [表 50](#) に示す。抗血小板薬の前治療がある患者は、クロピドグレル群 4.4% (25/573 例)、チクロピジン群 4.0% (23/578 例) であった。抗血小板薬の前治療がある患者の頻度及びその種類別の頻度分布に両群間で大きな違いは認められなかった。

3.1.2.4.2 併用薬

末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）：

SFY10810 試験の all randomized population における治験開始時の併用薬を [表 17](#) に示す。治験開始時に併用薬を使用していた患者は、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群 93.5% (201/215 例)、チクロピジン（TIC-CLOP）群 94.4% (204/216 例) であった。主な併用薬（使用頻度 20%以上）は、抗血栓薬（抗血小板薬）、カルシウム拮抗薬、末梢血管拡張薬、コレステロール低下薬（HMG-CoA 還元酵素阻害薬）、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、及び糖尿病治療薬であった。

表 17 - 治験開始時の併用薬 - All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Any background medications	201 (93.5%)	204 (94.4%)
ACE inhibitors	17 (7.9%)	13 (6.0%)
Angiotensin II receptor antagonists	85 (39.5%)	80 (37.0%)
Antidiabetic therapy	56 (26.0%)	49 (22.7%)
Antiepileptic therapy	1 (0.5%)	0
Antiinflammatory products	28 (13.0%)	39 (18.1%)
Antithrombotic drugs	133 (61.9%)	131 (60.6%)
Antiplatelet	133 (61.9%)	131 (60.6%)
Beta blocking agents	26 (12.1%)	23 (10.6%)
Calcium antagonists	126 (58.6%)	110 (50.9%)
Cholesterol reducers	88 (40.9%)	75 (34.7%)
HMG CoA reductase inhibitors	73 (34.0%)	60 (27.8%)
Other	26 (12.1%)	25 (11.6%)
Coronary vasodilators	14 (6.5%)	10 (4.6%)
Digitalis glycosides	1 (0.5%)	2 (0.9%)
Diuretics	21 (9.8%)	16 (7.4%)
Hormone therapy	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Other	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Peripheral vasodilators	108 (50.2%)	105 (48.6%)

Background medications are concomitant medications those taken at the randomization.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_dem_bkmed_concmed_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_dem_bkmed_concmed_r_t_i.rtf (19AUG2011 - 10:40)

なお、SFY10810 試験では、アスピリン、ベラプロストナトリウムなどの一部の抗血小板薬の併用を禁止したが、その他の抗血小板薬は併用可能とし、原則としてランダム化後 12 週間は用法・用量を変更しないこととした。これらの併用可能な抗血小板薬のランダム化時の使用状況を表 18 に示す。

ランダム化時に併用を可能としていた他の抗血小板薬を使用していた患者は、クロピドグレル群 61.9% (133/215 例)、チクロピジン群 60.6% (131/216 例) であった。抗血小板薬の種類別では両群ともにシロスタゾールが最も多く、次いでサルポグレラート塩酸塩、イコサペント酸エチルなどであった。ランダム化時に他の抗血小板薬を使用していた患者の頻度及びその種類別の頻度分布に両群間で大きな違いは認められなかった。

表 18 - ランダム化時の他の抗血小板薬—All randomized population、SFY10810

Generic name	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Any background antiplatelet medications	133 (61.9%)	131 (60.6%)
Cilostazol	104 (48.4%)	103 (47.7%)
Sarpogrelate	25 (11.6%)	22 (10.2%)
Eicosapentaenoic acid	12 (5.6%)	10 (4.6%)
Dilazep	1 (0.5%)	0
Dipyridamole	1 (0.5%)	0

Background antiplatelet medications are permitted concomitant antiplatelet medications those taken at the randomization.

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/dem_t_cm_bgantip_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_t_cm_bgantip_r_t_i.rtf (08JUN2011 - 9:59)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 15)

アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験 (CAPRIE) :

CAPRIE 試験の all randomized population における末梢動脈疾患患者集団の治験開始時の併用薬を表 51 に示す。治験開始時に併用薬を使用していた患者は、クロピドグレル群 70.7% (2279/3223 例)、アスピリン群 71.3% (2301/3229 例) であった。主な併用薬 (使用頻度 20%以上) は、カルシウム拮抗薬及び利尿薬であった。

脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (DV7314-23) :

DV7314-23 試験の最大の解析集団 (FAS) における治験開始時の併用薬を表 52 に示す。治験開始時に併用薬を使用していた患者は、クロピドグレル群 74.2% (425/573 例)、チクロピジン群 70.9% (410/578 例) であった。主な併用薬 (使用頻度 20%以上) は、カルシウム拮抗薬及びコレステロール低下薬であった。

3.1.2.5 曝露状況

末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (SFY10810) :

SFY10810 試験の all treated population における第 1 期 (12 週間) の曝露状況を表 53 に、全期間 (52 週間) の曝露状況を表 54 に示す。

2.7.3 臨床的有効性 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

SFY10810 試験の第1期（12週間）での治験薬投与期間の平均値（標準偏差）は、クロピドグレル群 82.8（14.2）日、チクロピジン群 77.3（20.3）日であった。累積曝露量はクロピドグレル群 48.8 人年、チクロピジン群 45.7 人年であり、クロピドグレル群の累積曝露量はチクロピジン群を上回っていた。治験薬を 85 日以上投与された患者は、クロピドグレル群で 196/215 例（91.2%）、チクロピジン群で 170/216 例（78.7%）であった。全期間（52週間）でのクロピドグレル（CLOP-CLOP）群の治験薬投与期間の平均値（標準偏差）は 326.1（91.5）日、累積曝露量は 191.9 人年であった。また、治験薬を 183 日（約 6 ヶ月）以上投与された患者は、195/215 例（90.7%）であった。

アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験（CAPRIE）：

CAPRIE 試験の randomized and treated population における末梢動脈疾患患者集団の曝露状況を表 55 に示す。

CAPRIE 試験の末梢動脈疾患患者集団の治験薬投与期間の平均値（標準偏差）は、クロピドグレル群 18.81（9.55）ヵ月、アスピリン群 18.54（9.53）ヵ月であった。累積曝露量はクロピドグレル群 5045.0 人年、アスピリン群 4975.5 人年であり、累積曝露量に両群間で大きな違いはなかった。治験薬を 6 ヶ月以上投与された患者は、クロピドグレル群で 2840/3218 例（88.3%）、アスピリン群で 2830/3221 例（87.9%）であった。

脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）：

DV7314-23 試験の安全性解析対象集団における曝露状況を表 56 に示す。

DV7314-23 試験の治験薬投与期間の平均値（標準偏差）は、クロピドグレル群 301.6（113.7）日、チクロピジン群 257.1（142.0）日であった。累積曝露量はクロピドグレル群 474.8 人年、チクロピジン群 408.2 人年であり、クロピドグレル群の累積曝露量はチクロピジン群を上回っていた。治験薬を 183 日（約 6 ヶ月）以上投与された患者は、クロピドグレル群で 465/575 例（80.9%）、チクロピジン群で 393/580 例（67.8%）であった。

3.1.2.6 試験間における試験対象集団の基準値特性の比較

SFY10810 試験と CAPRIE 試験の末梢動脈疾患患者集団における疾患の特性を表 57 に示す。

3 試験（SFY10810、DV7314-23、CAPRIE）における人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性を表 58 に、アテローム血栓症の既往・合併及び主な既往歴・合併症を表 59 に、治験開始時の併用薬を表 60 に示す。

SFY10810 試験と CAPRIE 試験間における基準値特性の比較：

SFY10810 試験と CAPRIE 試験の末梢動脈疾患患者集団（クロピドグレル群）で、現在の間歇性跛行がある患者の割合はそれぞれ 49.3%及び 47.8%、下肢に対する血管介入術の既往がある患者の割合はそれぞれ 66.0%及び 62.1%と、現在の間歇性跛行がある患者及び下肢に対する血管介入術の既往がある患者の割合は試験間で類似していた。一方で、SFY10810 試験と CAPRIE 試験の末梢動脈疾患患者集団（クロピドグレル群）の平均年齢は 71.1 歳及び 64.2 歳と、SFY10810 試験では CAPRIE 試験と比べて患者年齢が高く、65 歳以上の高齢者及び 75 歳以上の後期高齢者の患者割合も高かった。他のアテローム血栓症（虚血性脳血管障害又は心筋梗塞）の既往・合併は CAPRIE 試験で患者割合が高く、特に心筋梗塞の既往・合併が高かったが、虚血性脳血管障害の既往・合併は低かった。併用薬についても高血圧治療薬（アンジオテンシン II 受容体遮断薬など）、高脂血症治療薬（HMG CoA 還元酵素阻害薬など）、抗血栓薬（抗血小板薬）、末梢血管拡張薬などの使用頻度に試験間で差異がみられた。

以上のように、SFY10810 試験の日本人末梢動脈疾患患者集団と CAPRIE 試験の外国人末梢動脈疾患患者集団では、年齢、他のアテローム血栓症の既往・合併、併用薬の使用状況などの血管性イベントのリスク低減効果の評価に影響を及ぼす可能性のある背景因子に差異がみられた。しかしながら CAPRIE 試験の末梢動脈疾患集団の被験者数は約 6500 例と多く、日本人末梢動脈疾患患者に対するクロピドグレルの有効性を補足する際に有用であると考えたことから、CAPRIE 試験の末梢動脈疾患患者集団の有効性成績を本申請の参考として用いた。

SFY10810 試験と DV7314-23 試験間における基準値特性の比較：

SFY10810 試験の末梢動脈疾患患者集団（クロピドグレル群）と DV7314-23 試験の脳梗塞症患者集団では、平均年齢が 71.1 歳及び 64.3 歳と、SFY10810 試験では DV7314-23 試験と比べて患者年齢が高く、65 歳以上の高齢者及び 75 歳以上の後期高齢者の患者割合も高かった。併用薬についても、高血圧治療薬（アンジオテンシン II 受容体遮断薬など）、高脂血症治療薬（HMG CoA 還元酵素阻害薬など）、抗血栓薬（抗血小板薬）、末梢血管拡張薬などの使用頻度に試験間で差異がみられた。

以上のように、DV7314-23 試験は SFY10810 試験と対象疾患の違いに加え年齢、併用薬の使用状況などの背景因子についても差異が認められた。しかしながら、DV7314-23 試験は末梢動脈疾患と同じ慢性のアテローム血栓症である日本人脳梗塞患者を対象にしてチクロピジンに対するクロピドグレルの有効性を検証した唯一の比較対照試験であり、日本人末梢動脈疾患患者に対するチクロピジンと比較したクロピドグレルの有効性を補足する際に有用であると考えたことから、DV7314-23 試験の脳梗塞症患者集団の有効性成績を本申請の参考として用いた。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 有効性評価項目

3.2.1.1 末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (SFY10810)

3.2.1.1.1 血管性イベント (第 1 期 : 12 週間)

第 1 期 (12 週間) における初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」は、クロピドグレル群で 2/215 例 (0.9%)、チクロピジン群で 2/216 例 (0.9%) と両群ともに同数に認められた。その分類別発現状況は表 19 のとおりであり、クロピドグレル群で虚血性イベントによる入院 2 例 (間歇性跛行の悪化 1 例、一過性脳虚血発作 1 例)、チクロピジン群で脳梗塞 (致死性) 1 例及び心筋梗塞 (非致死性) 1 例であった。

初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」に関するクロピドグレル群のチクロピジン群に対する調整ハザード比は 1.058 (95%CI : 0.148 to 7.581) と推定され、累積発現率の推移に両群間で有意な差は認められなかった (層別 Log-rank 検定 : p=0.9553) (表 20)。

表 19 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の分類別発現状況 (第 1 期 : 12 週間) – All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Vascular event (CI/MI/Other CV death/Hospitalization due to ischemic event)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
Cerebral infarction	0	1 (0.5%)
Fatal	0	1 (0.5%)
Non-fatal	0	0
Myocardial infarction	0	1 (0.5%)
Fatal	0	0
Non-fatal	0	1 (0.5%)
Other cardiovascular death	0	0
Death from pulmonary embolism	0	0
Sudden death	0	0
Death associated with emergency vascular surgery or intravascular intervention for thrombosis, or associated with limb amputation for peripheral vascular disease	0	0
Death from heart failure	0	0

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Death from visceral or peripheral infarction	0	0
Death not definitely diagnosed as non-cardiovascular or hemorrhagic	0	0
Hospitalization due to ischemic event ^a	2 (0.9%)	0
Unstable angina	0	0
Stable angina (exacerbation)	0	0
Exacerbation of intermittent claudication	1 (0.5%)	0
Acute limb ischemia	0	0
Transient ischemic attack	1 (0.5%)	0
Other ischemic arterial event	0	0

^a Hospitalization attributed to CI or MI events dose not regard as hospitalization event and it except that not to accompany exacerbation of disease/symptoms

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_t_event_comp_vascular2_r_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t_event_comp_vascular2_r_t.i.rf (08JUN2011 - 10:03)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 52)

表 20 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の
解析結果 (第 1 期 : 12 週間) - All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Number of events, n (%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 4	0.000 (0.000 to 0.000)	0.000 (0.000 to 0.000)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 8	0.009 (0.000 to 0.022)	0.000 (0.000 to 0.000)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 12	0.009 (0.000 to 0.022)	0.009 (0.000 to 0.023)
Stratified Log-rank test p-value ^b	0.9553	-
Adjusted Hazard ratio (95% CI) ^c	1.058 (0.148 to 7.581)	-

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Un-stratified Log-rank test p-value ^d	0.9962	-
Un-adjusted Hazard ratio (95% CI) ^e	1.005 (0.142 to 7.133)	-

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

^b Log-rank test for treatment group with background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus at baseline as stratum, ^c Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group, background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus as factors

^d Unstratified Log-rank test for treatment group ^e Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a factor

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_t_km_logrank_hr_vascular2_r_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t_km_logrank_hr_vascular2_r_t_i.rtf (08JUN2011 - 10:03)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 51)

初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」は、チクロピジン群で2/216例(0.9%)に認められたのに対し、クロピドグレル群 (0/215例) では認められなかった (表 61)。初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の累積発現率の推移についても両群間で有意な差は認められなかった (調整ハザード比 : 0.000 [95%CI : 0.000 to NC]、層別 Log-rank 検定 : p=0.1539) (表 62)。

初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／全ての入院」は、クロピドグレル群で8/215例(3.7%)、チクロピジン群で8/216例(3.7%)と両群ともに同数に認められた (表 63)。初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／全ての入院」の累積発現率の推移についても両群間で有意な差は認められなかった (調整ハザード比 : 1.030 [95%CI : 0.384 to 2.758]、層別 Log-rank 検定 : p=0.9534) (表 64)。

3.2.1.1.2 血管性イベント (全期間 : 52 週間)

全期間 (52 週間) における初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」は、クロピドグレル(CLOP-CLOP)群で10/215例(4.7%)、チクロピジン(TIC-CLOP)群で9/216例(4.2%)に認められた。その分類別発現状況は表 21のとおりであり、クロピドグレルを52週間投与したクロピドグレル (CLOP-CLOP) 群では脳梗塞 (非致死性) 1例、その他の心血管死 1例 (心不全による死亡 1例)、虚血性イベントによる入院 8例 (不安定狭心症 3例、間歇性跛行の悪化 2例、急性下肢虚血 1例、一過性脳虚血発作 2例) であった。

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 21 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の
分類別発現状況（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Vascular event (CI/MI/Other CV death/Hospitalization due to ischemic event)	10 (4.7%)	9 (4.2%)
Cerebral infarction	1 (0.5%)	4 (1.9%)
Fatal	0	1 (0.5%)
Non-fatal	1 (0.5%)	3 (1.4%)
Myocardial infarction	0	1 (0.5%)
Fatal	0	0
Non-fatal	0	1 (0.5%)
Other cardiovascular death	1 (0.5%)	2 (0.9%)
Death from pulmonary embolism	0	0
Sudden death	0	1 (0.5%)
Death associated with emergency vascular surgery or intravascular intervention for thrombosis, or associated with limb amputation for peripheral vascular disease	0	0
Death from heart failure	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Death from visceral or peripheral infarction	0	0
Death not definitely diagnosed as non-cardiovascular or hemorrhagic	0	0
Hospitalization due to ischemic event ^a	8 (3.7%)	2 (0.9%)
Unstable angina	3 (1.4%)	0
Stable angina (exacerbation)	0	0
Exacerbation of intermittent claudication	2 (0.9%)	0
Acute limb ischemia	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Transient ischemic attack	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Other ischemic arterial event	0	0

^a Hospitalization attributed to CI or MI events dose not regard as hospitalization event and it except that not to accompany exacerbation of disease/symptoms

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_t_event_comp_vascular2_w52_r_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t_event_comp_vascular2_w52_r_t_i.rtf (08JUN2011 - 16:28)

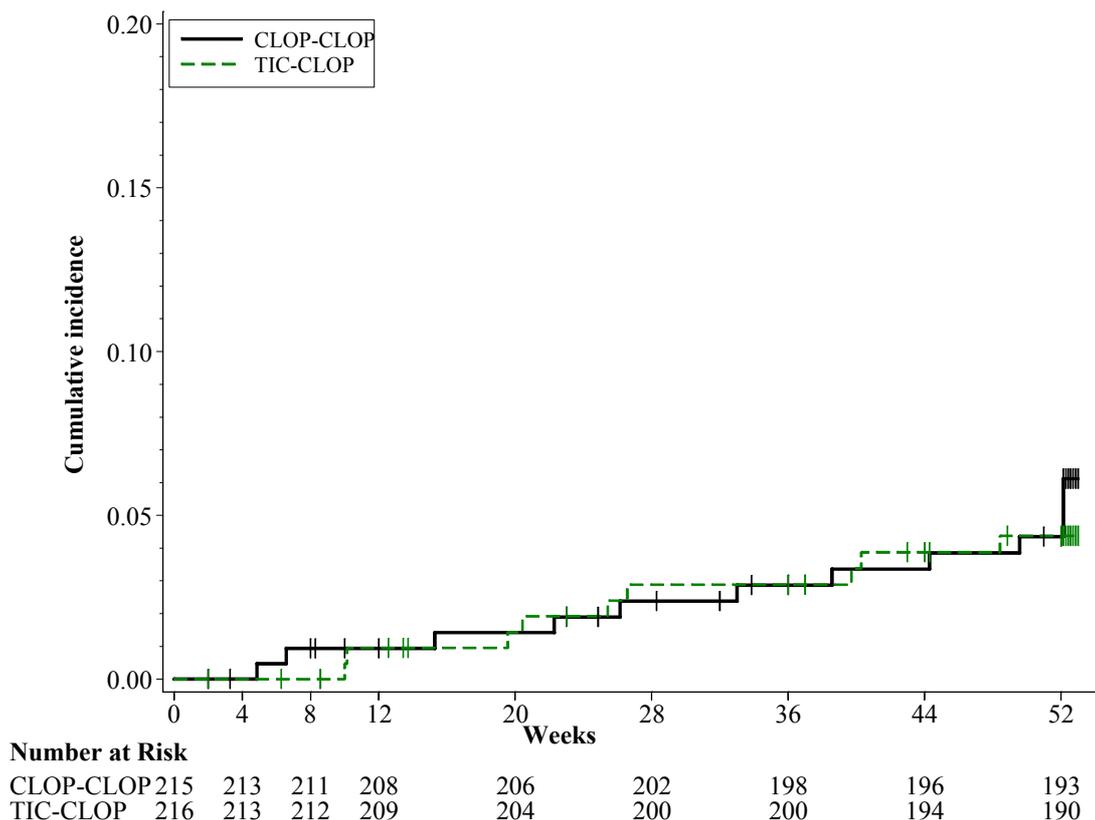
SFY10810 総括報告書より引用（Module 5.3.5.1-1 Table 58）

52 週時点での初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の累積発現率は、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群 4.3%（95%CI：1.6 to 7.1%）、チクロピ

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

ジン（TIC-CLOP）群 4.4%（95%CI：1.6 to 7.2%）であった（表 65）。クロピドグレル（CLOP-CLOP）群における初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の累積発現率の推移は、全期間（52 週間）を通してほぼ一定であった（図 7）。

図 7 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の Kaplan-Meier 累積発現率曲線（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810



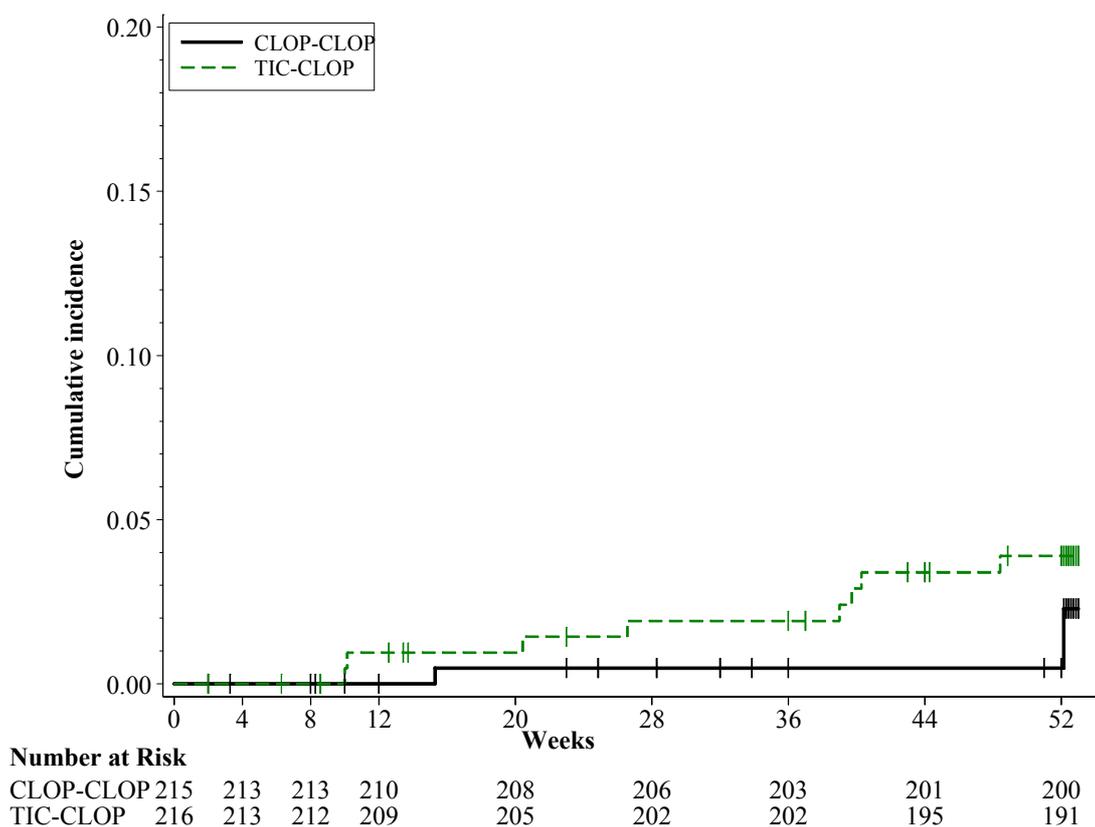
PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_g_km_vascular2_w52_r_g_i.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff_g_km_vascular2_w52_r_g_i.rtf (09JUN2011 - 15:44)
 SFY10810 総括報告書より引用（Module 5.3.5.1-1 Figure 20）

全期間（52 週間）における初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」は、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群で 2/215 例（0.9%）、チクロピジン（TIC-CLOP）群で 8/216 例（3.7%）に認められた（表 66）。52 週時点での初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の累積発現率は、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群 0.5%（95%CI: 0.0 to 1.4%）、チクロピジン（TIC-CLOP）群 3.9%（95%CI：1.2 to 6.5%）であった（表 67）。クロピドグレル（CLOP-CLOP）群における初発

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の累積発現率は、全期間（52週間）を通して低率で維持されていた（図8）。

図8 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」のKaplan-Meier 累積発現率曲線
（全期間：52週間）－All randomized population、SFY10810



PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_g_km_vascular1_w52_r_g_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_g_km_vascular1_w52_r_g_i.rtf (09JUN2011 - 15:40)
SFY10810 総括報告書より引用（Module 5.3.5.1-1 Figure 19）

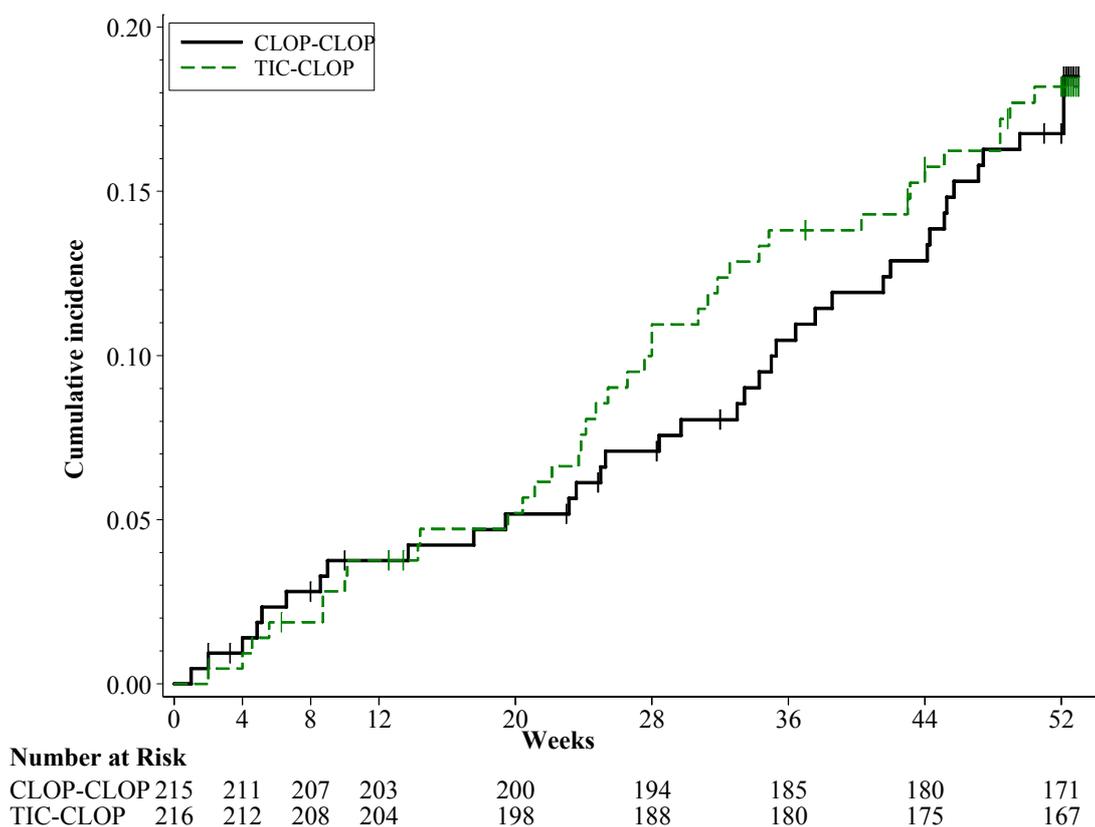
全期間（52週間）における初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／全ての入院」は、クロピドグレル群（CLOP-CLOP）で36/215例（16.7%）、チクロピジン（TIC-CLOP）群で38/216例（17.6%）に認められた（表68）。52週時点での初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／全ての入院」の累積発現率は、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群16.8%（95%CI: 11.7 to 21.8%）、チクロピジン（TIC-CLOP）群18.2%（95%CI: 13.0 to 23.4%）であった（表69）。

チクロピジン（TIC-CLOP）群の累積発現率は20週時以降からクロピドグレル（CLOP-CLOP）群よりも高く推移したが、チクロピジンからクロピドグレルに切り替えた直後の12週時から20週時まで

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

の推移はクロピドグレル (CLOP-CLOP) 群とほぼ同様の推移を示していることから、この累積発現率の上昇は薬剤切り替えの影響によるものではないと考えられた (図 9)。

図 9 - 初発の血管性イベント「脳梗塞/心筋梗塞/その他の心血管死/全ての入院」の Kaplan-Meier 累積発現率曲線 (全期間 : 52 週間) - All randomized population、SFY10810



PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_g_km_vascular3_w52_r_g_i.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff_g_km_vascular3_w52_r_g_i.rtf (08JUN2011 - 10:06)
 SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Figure 21)

末梢動脈疾患患者にクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を 52 週間投与したときの初発の血管性イベント「脳梗塞/心筋梗塞/その他の心血管死」の累積発現率は 0.5% (95%CI : 0.0 to 1.4%) と低率で維持されており、初発の血管性イベント「脳梗塞/心筋梗塞/その他の心血管死/虚血性イベントによる入院」の累積発現率の推移は第 1 期及び第 2 期を通してほぼ一定していたことから、クロピドグレルを長期投与 (52 週間投与) した場合でも有効性は保たれていると考えられた。一方、チクロピジン (TIC-CLOP) 群では、チクロピジンからクロピドグレルに切り替えた 12 週時点前後で初発の血管性イベント「脳梗塞/心筋梗塞/その他の心血管死/虚血性イベントによる入院」の累積発現率の推移

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

に変動はみられず、12週以降の推移もクロピドグレル（CLOP-CLOP）群とほぼ同様の推移を示していたことから、チクロピジンからクロピドグレルに処方変更した場合でも有効性は保たれていることが示唆された。

3.2.1.1.3 全ての虚血性イベント（入院の有無を問わない）

第1期（12週間）における初発の全ての虚血性イベントは、クロピドグレル群で7/215例（3.3%）、チクロピジン群で15/216例（6.9%）に認められた（表22）。初発の全ての虚血性イベントに関するクロピドグレル群のチクロピジン群に対する調整ハザード比は0.467（95%CI：0.190 to 1.147）と推定され、累積発現率の推移に両群間で有意な差は認められなかった（層別Log-rank検定：p=0.0880）（表23）。

表 22 - 初発の全ての虚血性イベントの分類別発現状況（第1期：12週間）—All randomized population、SFY10810

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
HLGT: High Level Group Term		
HLT: High Level Term		
Preferred Term n(%)		
All ischemic event	7 (3.3%)	15 (6.9%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	1 (0.5%)	1 (0.5%)
HLGT: Central nervous system vascular disorders	1 (0.5%)	1 (0.5%)
HLT: Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents	0	1 (0.5%)
Cerebral infarction	0	1 (0.5%)
HLT: Transient cerebrovascular events	1 (0.5%)	0
Transient ischaemic attack	1 (0.5%)	0
CARDIAC DISORDERS	0	5 (2.3%)
HLGT: Coronary artery disorders	0	5 (2.3%)
HLT: Coronary artery disorders NEC	0	1 (0.5%)
Coronary artery occlusion	0	1 (0.5%)
HLT: Ischaemic coronary artery disorders	0	4 (1.9%)
Acute myocardial infarction	0	1 (0.5%)
Angina pectoris	0	3 (1.4%)
VASCULAR DISORDERS	2 (0.9%)	5 (2.3%)
HLGT: Arteriosclerosis, stenosis, vascular insufficiency and necrosis	2 (0.9%)	5 (2.3%)
HLT: Peripheral vasoconstriction, necrosis and vascular insufficiency	2 (0.9%)	5 (2.3%)
Arteriosclerosis obliterans	0	2 (0.9%)
Femoral arterial stenosis	0	1 (0.5%)
Femoral artery occlusion	0	1 (0.5%)
Iliac artery stenosis	1 (0.5%)	0
Intermittent claudication	1 (0.5%)	1 (0.5%)

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS		
HLGT: High Level Group Term		
HLT: High Level Term		
Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
INVESTIGATIONS	4 (1.9%)	4 (1.9%)
HLGT: Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)	4 (1.9%)	4 (1.9%)
HLT: Vascular tests NEC (incl blood pressure)	4 (1.9%)	4 (1.9%)
Ankle brachial index decreased	4 (1.9%)	4 (1.9%)

SOC: System organ class, HLGT: High level group term, HLT: High level term, PT: Preferred term

MEDDRA 14.0

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event. Event composition is summarized by primary SOC, HLGT, HLT and PT.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_eff_ischemic_1st_comp_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_eff_ischemic_1st_comp_r_t.i.rtf (12AUG2011 - 15:40)

表 23 - 初発の全ての虚血性イベントの解析結果 (第 1 期: 12 週間) – All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Number of events, n (%)	7 (3.3%)	15 (6.9%)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 4	0.005 (0.000 to 0.014)	0.019 (0.001 to 0.037)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 8	0.019 (0.001 to 0.037)	0.028 (0.006 to 0.050)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 12	0.033 (0.009 to 0.057)	0.066 (0.033 to 0.100)
Stratified Log-rank test p-value ^b	0.0880	-
Adjusted Hazard ratio (95% CI) ^c	0.467 (0.190 to 1.147)	-
Un-stratified Log-rank test p-value ^d	0.0859	-
Un-adjusted Hazard ratio (95% CI) ^e	0.466 (0.190 to 1.142)	-

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

^b Log-rank test for treatment group with background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus at baseline as stratum, ^c Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group, background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus as factors

^d Unstratified Log-rank test for treatment group ^e Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a factor

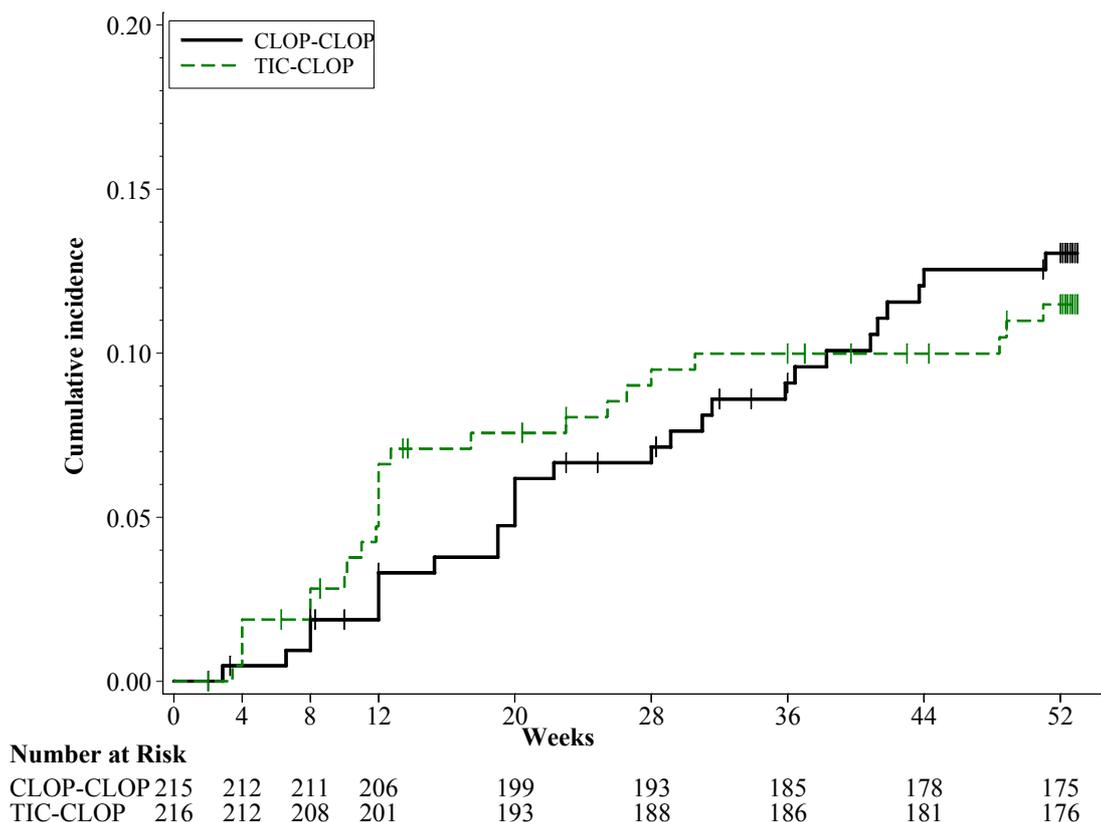
PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_eff_ischemic_1st_main_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_eff_ischemic_1st_main_r_t.i.rtf (12AUG2011 - 19:17)

全期間 (52 週間) における初発の全ての虚血性イベントは、クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群で 27/215 例 (12.6%)、チクロピジン (TIC-CLOP) 群で 24/216 例 (11.1%) に認められた (表 70)。52 週時点での初発の全ての虚血性イベントの累積発現率は、クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群 13.0%

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

(95%CI: 8.5 to 17.6%)、チクロピジン (TIC-CLOP) 群 11.5% (95%CI: 7.2 to 15.8%) であった (表 71)。クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群における初発の全ての虚血性イベントの累積発現率の推移は、全期間 (52 週間) を通してほぼ一定であった (図 10)。

図 10 - 初発の全ての虚血性イベントの Kaplan-Meier 累積発現率曲線 (全期間 : 52 週間) – All randomized population、SFY10810



PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_eff_ischemic_w52_km_r_g.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_eff_ischemic_w52_km_r_g_i.rtf (12AUG2011 - 17:10)

第 1 期 (12 週間) において、初発の全ての虚血性イベントの累積発現率をクロピドグレル群とチクロピジン群で比較した結果、累積発現率の推移に両群間で有意な差は認められず、全ての虚血性イベントのリスク低減効果についても両群間で大きな違いはないと考えられた。また、クロピドグレルを長期投与 (52 週間投与) した場合でもその効果は保たれていると推測された。

3.2.1.1.4 下肢の虚血性イベント、ABI

下肢の虚血性イベント：

第1期（12週間）における初発の下肢の虚血性イベントは、クロピドグレル群で6/215例（2.8%）、チクロピジン群で9/216例（4.2%）に認められた（表24）。初発の下肢の虚血性イベントに関するクロピドグレル群のチクロピジン群に対する調整ハザード比は0.683（95%CI：0.242 to 1.922）と推定され、累積発現率の推移に両群間で有意な差は認められなかった（層別Log-rank検定：p=0.4656）（表25）。

表 24 - 初発の下肢の虚血性イベントの分類別発現状況（第1期：12週間）—All randomized population、SFY10810

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS		
HLGT: High Level Group Term		
HLT: High Level Term		
Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Ischemic event in extremity	6 (2.8%)	9 (4.2%)
VASCULAR DISORDERS	2 (0.9%)	5 (2.3%)
HLGT: Arteriosclerosis, stenosis, vascular insufficiency and necrosis	2 (0.9%)	5 (2.3%)
HLT: Peripheral vasoconstriction, necrosis and vascular insufficiency	2 (0.9%)	5 (2.3%)
Arteriosclerosis obliterans	0	2 (0.9%)
Femoral arterial stenosis	0	1 (0.5%)
Femoral artery occlusion	0	1 (0.5%)
Iliac artery stenosis	1 (0.5%)	0
Intermittent claudication	1 (0.5%)	1 (0.5%)
INVESTIGATIONS	4 (1.9%)	4 (1.9%)
HLGT: Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)	4 (1.9%)	4 (1.9%)
HLT: Vascular tests NEC (incl blood pressure)	4 (1.9%)	4 (1.9%)
Ankle brachial index decreased	4 (1.9%)	4 (1.9%)

SOC: System organ class, HLGT: High level group term, HLT: High level term, PT: Preferred term
MEDDRA 14.0

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.
Event composition is summarized by primary SOC, HLGT, HLT and PT.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_eff_pad_1st_comp_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_eff_pad_1st_comp_r_t_i.rtf (12AUG2011 - 15:53)

表 25 - 初発の下肢の虚血性イベントの解析結果 (第 1 期: 12 週間) – All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Number of events, n (%)	6 (2.8%)	9 (4.2%)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 4	0.005 (0.000 to 0.014)	0.009 (0.000 to 0.022)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 8	0.014 (0.000 to 0.030)	0.019 (0.001 to 0.037)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 12	0.028 (0.006 to 0.051)	0.038 (0.012 to 0.063)
Stratified Log-rank test p-value ^b	0.4656	-
Adjusted Hazard ratio (95% CI) ^c	0.683 (0.242 to 1.922)	-
Un-stratified Log-rank test p-value ^d	0.4556	-
Un-adjusted Hazard ratio (95% CI) ^e	0.678 (0.241 to 1.904)	-

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

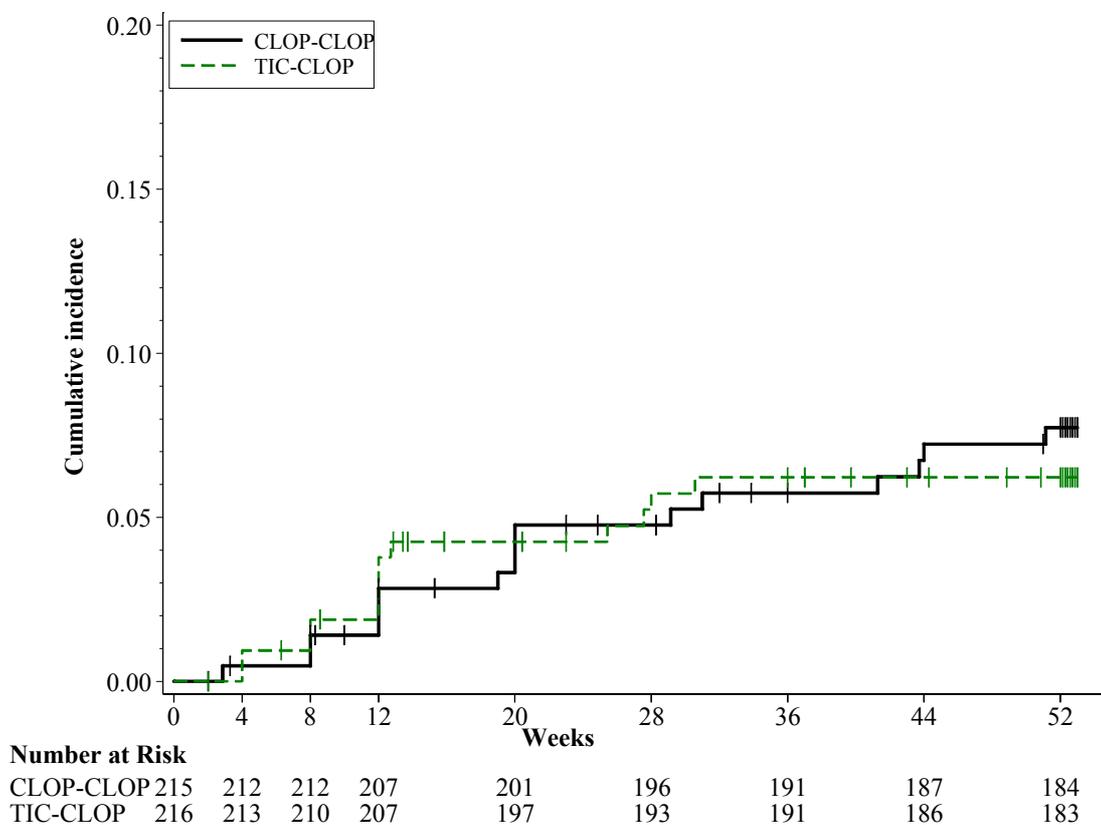
^b Log-rank test for treatment group with background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus at baseline as stratum, ^c Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group, background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus as factors

^d Unstratified Log-rank test for treatment group ^e Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a factor

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_eff_pad_1st_main_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_eff_pad_1st_main_r_t_i.rtf (12AUG2011 - 19:16)

全期間 (52 週間) における初発の下肢の虚血性イベントは、クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群で 16/215 例 (7.4%)、チクロピジン (TIC-CLOP) 群で 13/216 例 (6.0%) に認められた (表 72)。52 週時点での初発の下肢の虚血性イベントの累積発現率は、クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群 7.7% (95%CI: 4.1 to 11.4%)、チクロピジン (TIC-CLOP) 群 6.2% (95%CI: 2.9 to 9.5%) であった (表 73)。クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群における初発の下肢の虚血性イベントの累積発現率の推移は、全期間 (52 週間) を通してほぼ一定であった (図 11)。

図 11 - 初発の下肢の虚血性イベントの Kaplan-Meier 累積発現率曲線（全期間：52 週間）—All randomized population、SFY10810



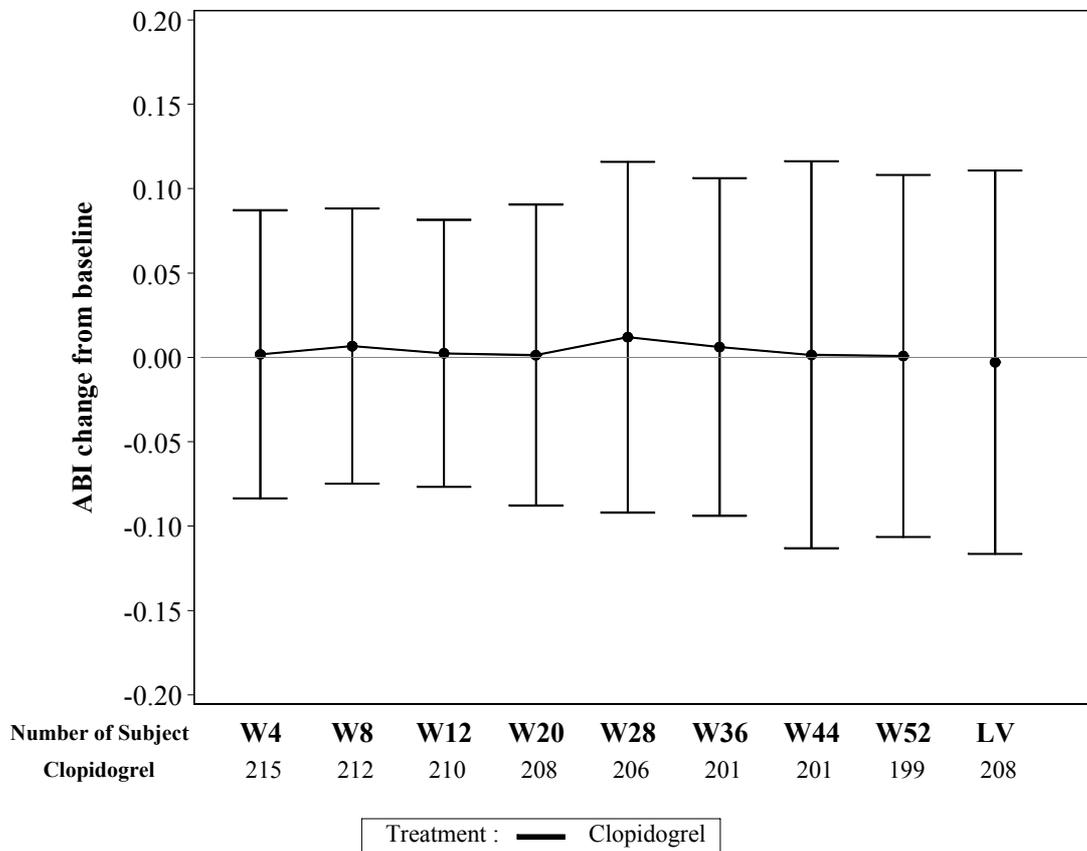
PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_eff_pad_w52_km_r_g.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_eff_pad_w52_km_r_g.i.rtf (12AUG2011 - 14:53)

ABI :

ABIのベースライン値（標準偏差）は、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群 0.790（0.215）及びチクロピジン（TIC-CLOP）群 0.814（0.205）あった（表 76）。クロピドグレル（CLOP-CLOP）群のABIの12週時点及び52週時点でのベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、0.002（0.079）及び0.001（0.107）、チクロピジン（TIC-CLOP）群ではそれぞれ0.010（0.093）及び0.001（0.112）であった。12週時点でのベースラインからの平均変化量に両群間で大きな違いは認められなかった。

クロピドグレル（CLOP-CLOP）群のABIの推移は、全期間（52週間）を通してほぼ一定しており、大きな変動も認められなかった。（図 12）。

図 12 - ABI の経時的推移（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810



LV = value is defined as the value collected at or just prior to the last IP intake

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_abi_cng_line_w52_onearm_r_g.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_abi_cng_line_w52_onearm_r_g_i.rtf (08SEP2011 - 16:54)

第 1 期（12 週間）において、初発の下肢の虚血性イベントの累積発現率をクロピドグレル群とチクロピジン群で比較した結果、累積発現率の推移に両群間で有意な差は認められず、下肢の虚血性イベントのリスク低減効果についても両群間で大きな違いはないと考えられた。また、ABI の経時的推移にも差が認められず、ABI に基づく下肢の動脈閉塞の状態に両群間で大きな違いはないと考えられた。以上より、末梢動脈疾患に伴う虚血性症状の発現（悪化）抑制効果についてもクロピドグレル群とチクロピジン群で大きな違いはないと考えられた。また、クロピドグレルを長期投与した場合でもその効果は保たれていると推測された。

3.2.1.2 アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験（CAPRIE）

末梢動脈疾患患者集団におけるクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回又はアスピリン 325 mg 1 日 1 回を最大 3 年間、最小 1 年間投与したときの主要評価項目として設定した初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」は、クロピドグレル群で 215/3223 例 (6.7%)、アスピリン群で 277/3229 例 (8.6%) に認められた。

初発の血管性イベントの分類別発現状況は表 26 のとおりであり、脳梗塞の発現はクロピドグレル群で 81 例 (2.5%)、アスピリン群で 82 例 (2.5%) と両群ともに同程度に認められたが、心筋梗塞及びその他の心血管死の発現はいずれもクロピドグレル群で少なかった（心筋梗塞：クロピドグレル群 68 例 [2.1%]、アスピリン群 108 例 [3.3%]、その他の心血管死：クロピドグレル群 66 例 [2.0%]、アスピリン群 87 例 [2.7%]）。

表 26 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の分類別発現状況
(全期間：最大 3 年間) – All randomized population、CAPRIE (PAD 集団)

	Clopidogrel (N=3223)	ASA (N=3229)
Vascular event (IS/MI/Other vascular death)	215 (6.7%)	277 (8.6%)
Ischemic stroke	81 (2.5%)	82 (2.5%)
Fatal	0	0
Non-fatal	81 (2.5%)	82 (2.5%)
Myocardial infarction	68 (2.1%)	108 (3.3%)
Fatal	11 (0.3%)	8 (0.2%)
Non-fatal	57 (1.8%)	100 (3.1%)
Other vascular death	66 (2.0%)	87 (2.7%)
Death from pulmonary embolism	66 (2.0%)	87 (2.7%)

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.
PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_eff_vasc1_comp_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_eff_vasc1_comp_r_t_i.rtf (29JUL2011 - 17:20)

全期間（最大 3 年間）における初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の解析結果を表 27 に、累積発現率の推移（Kaplan-Meier 累積発現率曲線）を図 13 示す。

初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」に関するクロピドグレル群のアスピリン群に対するハザード比は 0.763 (95%CI : 0.638 to 0.911) [相対リスク減少率 : 23.7% (95%CI :

2.7.3 臨床的有効性

SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

8.9 to 36.2%)] と推定され、累積発現率はクロピドグレル群で有意に低いことが示された (Log-rank 検定 : p=0.0028) 。6 ヶ月、1 年、2 年、3 年累積発現率はいずれもクロピドグレル群で低く、クロピドグレルのアスピリンに対する相対的有効性は少なくとも投与 3 年目まで維持されていることが示された。

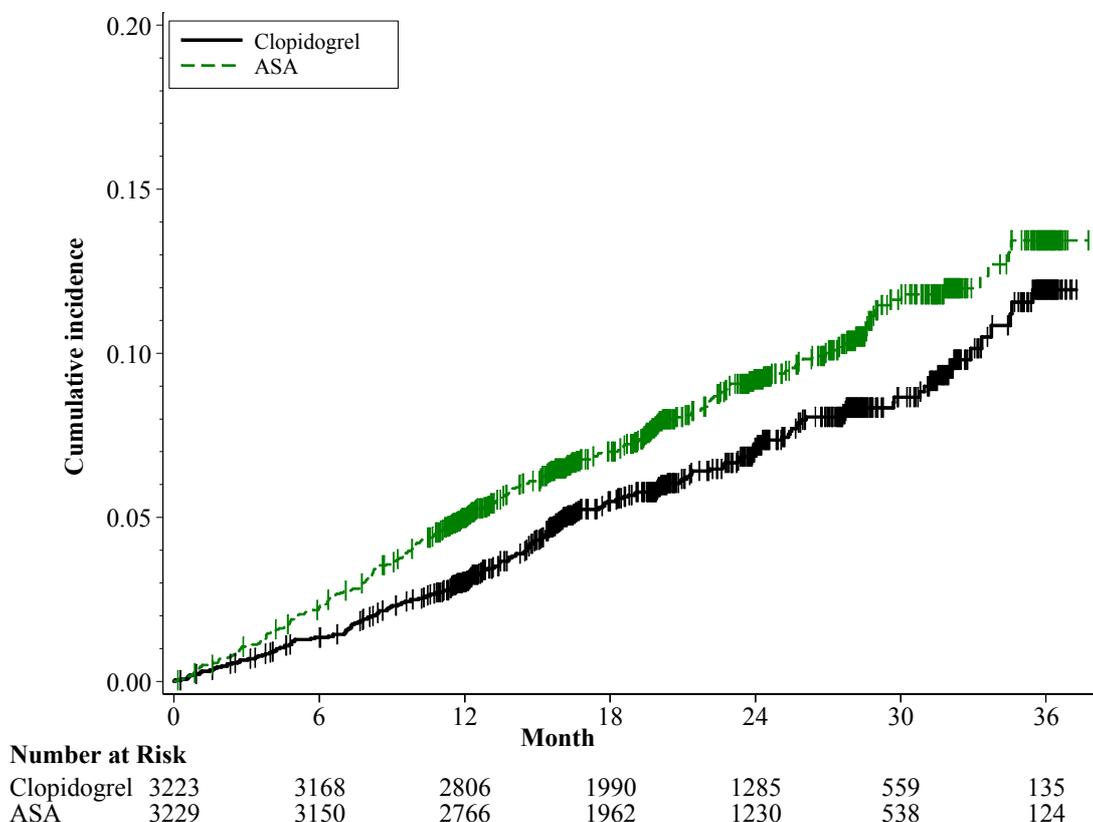
表 27 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の解析結果 (全期間 : 最大 3 年間)
 - All randomized population、CAPRIE (PAD 集団)

	Clopidogrel (N=3223)	ASA (N=3229)
Number of events, n (%)	215 (6.7%)	277 (8.6%)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Month 6	0.013 (0.009 to 0.017)	0.022 (0.017 to 0.027)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Month 12	0.030 (0.024 to 0.036)	0.050 (0.042 to 0.057)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Month 18	0.055 (0.046 to 0.063)	0.070 (0.061 to 0.079)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Month 24	0.071 (0.061 to 0.081)	0.092 (0.081 to 0.103)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Month 30	0.087 (0.074 to 0.099)	0.116 (0.101 to 0.132)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Month 36	0.119 (0.097 to 0.142)	0.134 (0.113 to 0.156)
Log-rank test p-value ^b	0.0028	-
Hazard ratio (95% CI) ^c	0.763 (0.638 to 0.911)	-

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

^b Log-rank test for treatment group, ^c Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a factor
 PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_eff_vasc1_main_r_t.sas
 OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_eff_vasc1_main_r_t_i.rtf (29JUL2011 - 17:14)

図 13 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の Kaplan-Meier 累積発現率曲線
(全期間：最大 3 年間) - All randomized population、CAPRIE (PAD 集団)



PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_eff_vasc1_km_r_g.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_eff_vasc1_km_r_g.i.rf (29JUL2011 - 17:21)

初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」について、SFY10810 試験の試験期間に合わせて、ランダム化後 1 年間の累積発現率の推移を検討した。

1 年時点までの初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」は、クロピドグレル群で 97/3223 例 (3.0%)、アスピリン群で 160/3229 例 (5.0%) に認められた。初発の血管性イベントの分類別発現状況は表 28 のとおりであり、脳梗塞、心筋梗塞及びその他の心血管死の発現はいずれもクロピドグレル群で少なかった。1 年時点までの初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の解析結果を表 75 に、累積発現率の推移 (Kaplan-Meier 累積発現率曲線) を図 14 に示す。1 年時点での累積発現率は、クロピドグレル群 3.0% (95%CI : 2.4 to 3.6%)、アスピリン群 5.0% (95%CI : 4.2 to 5.7%) であった。

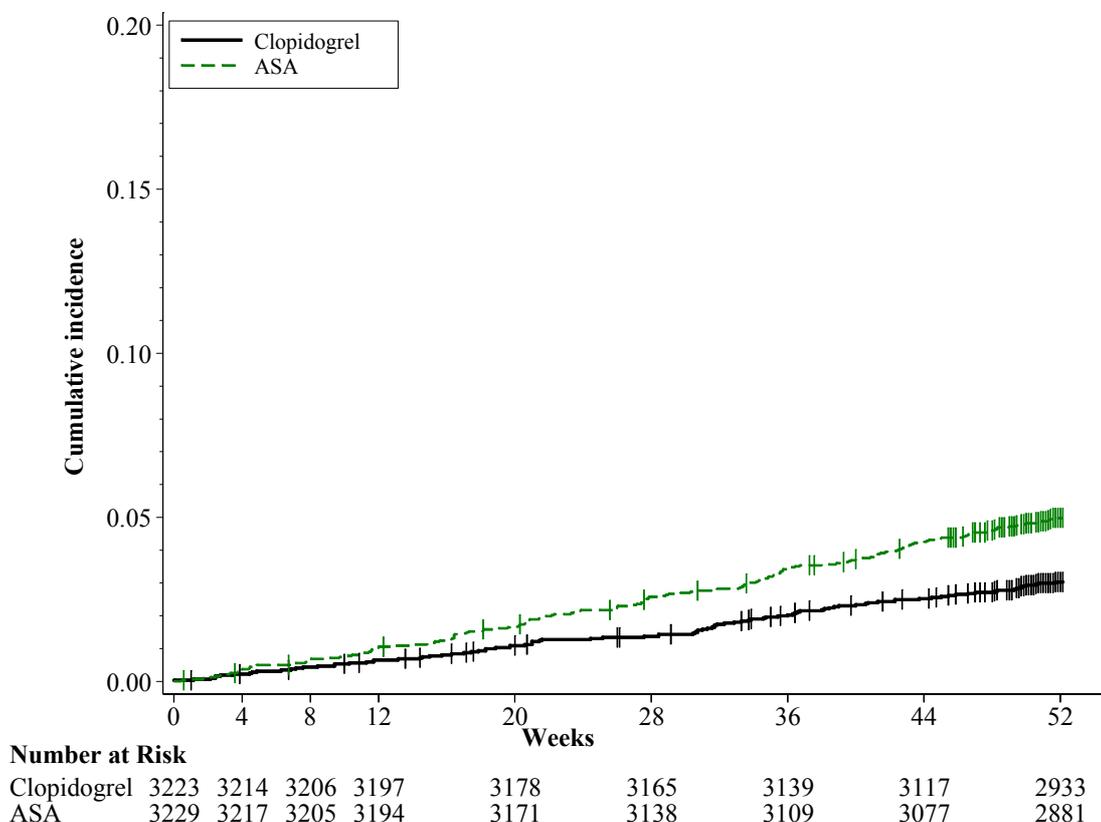
2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 28 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の分類別発現状況（1年時点）
－All randomized population、CAPRIE（PAD 集団）

	Clopidogrel (N=3223)	ASA (N=3229)
Vascular event (IS/MI/Other vascular death)	97 (3.0%)	160 (5.0%)
Ischemic stroke	34 (1.1%)	54 (1.7%)
Fatal	0	0
Non-fatal	34 (1.1%)	54 (1.7%)
Myocardial infarction	31 (1.0%)	63 (2.0%)
Fatal	4 (0.1%)	7 (0.2%)
Non-fatal	27 (0.8%)	56 (1.7%)
Other vascular death	32 (1.0%)	43 (1.3%)
Death from pulmonary embolism	32 (1.0%)	43 (1.3%)

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.
PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_eff_vasc1_1y_comp_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_eff_vasc1_1y_comp_r_t_i.rtf (29JUL2011 - 17:15)

図 14 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の Kaplan-Meier 累積発現率曲線
(1 年時点) - All randomized population、CAPRIE (PAD 集団)



PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_eff_vasc1_1y_km_r_g.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_eff_vasc1_1y_km_r_g_i.rtf (29JUL2011 - 17:17)

3.2.1.3 脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (DV7314-23)

脳梗塞症（心原性脳塞栓症を除く）患者にクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回又はチクロピジン 200 mg 1 日 1 回を 52 週間投与したときの主要評価項目として設定した初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」は、クロピドグレル群で 17/573 例（3.0%）、チクロピジン群で 15/578 例（2.6%）に認められた。初発の血管性イベントの分類別発現状況は表 29 のとおりであり、両群ともに脳梗塞であった。

表 29 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の分類別発現状況－FAS、DV7314-23

	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
Vascular event (CI/MI/Other CV death)	17 (3.0%)	15 (2.6%)
脳梗塞症	17 (3.0%)	15 (2.6%)
心筋梗塞症	0	0
その他の血管死	0	0

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.
PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_eff_vasc_comp_f_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_eff_vasc_comp_f_t_i.rtf (11AUG2011 - 16:37)

初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の解析結果を表 30に、累積発現率の推移（Kaplan-Meier 累積発現率曲線）を図 15に示す。

初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」に関するクロピドグレル群のチクロピジン群に対するハザード比は 0.977 (95%CI : 0.488 to 1.957) と推定され、累積発現率の推移に両群間で有意な差は認められなかった (Log-rank 検定 : p=0.9483) 。52 週時点での累積発現率は、クロピドグレル群 3.6% (95%CI : 1.9 to 5.2%) 、チクロピジン群 3.4% (95%CI : 1.7 to 5.1%) であった。

表 30 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の解析結果－FAS、DV7314-23

	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
Number of events, n (%)	17 (3.0%)	15 (2.6%)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 2	0.002 (0.000 to 0.005)	0.002 (0.000 to 0.005)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 4	0.002 (0.000 to 0.005)	0.005 (0.000 to 0.012)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 6	0.002 (0.000 to 0.005)	0.007 (0.000 to 0.015)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 8	0.002 (0.000 to 0.005)	0.009 (0.001 to 0.018)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 12	0.006 (0.000 to 0.012)	0.014 (0.004 to 0.024)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 20	0.010 (0.001 to 0.018)	0.018 (0.006 to 0.030)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 28	0.018 (0.006 to 0.029)	0.023 (0.010 to 0.037)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 36	0.022 (0.009 to 0.035)	0.028 (0.013 to 0.044)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 44	0.022 (0.009 to 0.035)	0.034 (0.017 to 0.051)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 52	0.036 (0.019 to 0.052)	0.034 (0.017 to 0.051)

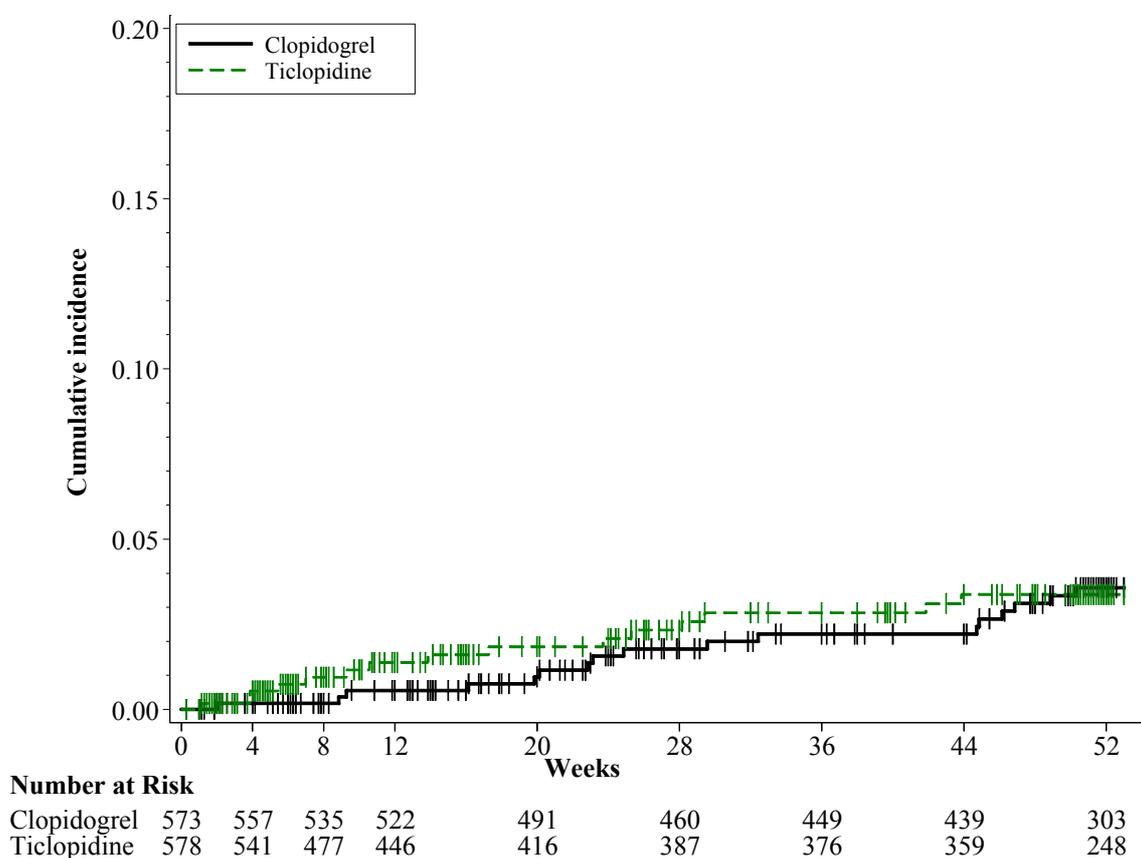
2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
Log-rank test p-value ^b	0.9483	-
Hazard ratio (95% CI) ^c	0.977 (0.488 to 1.957)	-

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

^b Log-rank test for treatment group, ^c Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a factor
PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_eff_vasc_main_f_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_eff_vasc_main_f_t_i.rtf (11AUG2011 - 16:36)

図 15 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の Kaplan-Meier 累積発現率曲線
—FAS、DV7314-23



PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_eff_vasc_km_f_g.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_eff_vasc_km_f_g_i.rtf (11AUG2011 - 16:38)

3.2.2 有効性に関する考察

SFY10810 試験では、末梢動脈疾患患者の血管性イベント発生リスクの低減に推奨されているチクロピジン 200 mg 1 日 1 回を対照にクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回の血管性イベントのリスク低減効果を 12 週間の投与期間で評価した。

初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」に関するクロピドグレル群のチクロピジン群に対する調整ハザード比は 1.058 (95%CI : 0.148 to 7.581) と推定され (層別 Log-rank 検定 : $p=0.9553$)、12 週時点での累積発現率はクロピドグレル群 0.9%、チクロピジン群 0.9%と同程度であった。初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の累積発現率についても両群で同程度であった (調整ハザード比 : 0.000 [95%CI : 0.000 to NC]、層別 Log-rank 検定 : $p=0.1539$)。さらに入院の有無を問わない全ての虚血性イベントについて追加解析した結果、12 週時点での初発の全ての虚血性イベントの累積発現率はクロピドグレル群 3.3%、チクロピジン群 6.6%と同程度であった (調整ハザード比 : 0.467 [95%CI : 0.190 to 1.147]、層別 Log-rank 検定 : $p=0.0880$)。

以上のように、有効性評価項目として設定した初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」及び「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」、並びに追加解析項目である初発の全ての虚血性イベントの累積発現率はいずれもクロピドグレル群とチクロピジン群で同程度であった。末梢動脈疾患と同じアテローム血栓症である脳梗塞症患者を対象とした DV7314-23 試験ではクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回はチクロピジン 200 mg 1 日 1 回に劣らない血管性イベントのリスク低減効果が示されていることも踏まえると、末梢動脈疾患患者に対してもクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回はチクロピジン 200 mg 1 日 1 回と同程度の血管性イベントのリスク低減効果を期待できると考えられた。

また、SFY10810 試験において、対照薬であるチクロピジンの効能・効果に該当する末梢動脈疾患に伴う虚血性症状の発現 (悪化) 抑制効果について「下肢の虚血性イベント」及び「ABI の変動」を評価指標として検討した。その結果、「下肢の虚血性イベント」の発現及び「ABI の変動」はクロピドグレル群とチクロピジン群で同程度であったことから、末梢動脈疾患に伴う虚血性症状の発現 (悪化) 抑制効果についてもクロピドグレルとチクロピジンとで大きな違いはなく、同様な有効性を期待できると考えられた。

SFY10810 試験でクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を 52 週間投与したときの初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の累積発現率は 0.5% (95%CI : 0.0 to 1.4%) と低率で維持されており、「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」に「虚血性イベントによる入院」を加えた複合エンドポイントの累積発現率の推移も 52 週間の投与期間を通してほぼ一定していた。クロピドグレル

2.7.3 臨床的有効性 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

75 mg 1 日 1 回は CAPRIE 試験の末梢動脈疾患患者に対する 1~3 年間投与でアスピリンに優る有効性が示されていること、及び末梢動脈疾患と同じ慢性のアテローム血栓症である脳梗塞症患者を対象とした DV7314-23 試験では 52 週間投与でクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回はチクロピジン 200 mg 1 日 1 回に劣らない血管性イベントのリスク低減効果が示されていることを踏まえると、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回は日本人末梢動脈疾患患者に対しても長期的な血管性イベントのリスク低減効果を期待できると考えられた。

なお、SFY10810 試験のチクロピジン (TIC-CLOP) 群では、チクロピジンからクロピドグレルに切り替えた 12 週時点前後で初発の血管性イベント「脳梗塞/心筋梗塞/その他の心血管死/虚血性イベントによる入院」の累積発現率の推移に変動はみられず、12 週以降の推移もクロピドグレル (CLOP-CLOP) 群とほぼ同様の推移を示していたことから、チクロピジンからクロピドグレルに処方変更した場合でも末梢動脈疾患患者に対して期待される有効性は保たれると考えられた。

3.3 部分集団における結果の比較

3.3.1 人口統計学的及び基準値特性

末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (SFY10810) :

SFY10810 試験では、血管性イベントの発現が少なかったが、クロピドグレルの有効性に影響を及ぼす背景因子を探索的に検討した。

SFY10810 試験の第 1 期 (12 週間) において、初発の血管性イベント「脳梗塞/心筋梗塞/その他の心血管死/虚血性イベントによる入院」の発現に対する以下の背景因子による影響を検討した結果 (表 77、表 78)、年齢と糖尿病性腎症の各背景因子に有意な交互作用が認められた (交互作用の p 値=0.0455 及び 0.0059)。その他の背景因子に有意な交互作用は認められなかった。

- 人口統計学的特性及び患者特性
 - 年齢 (65 歳未満/65 歳以上 75 歳未満/75 歳以上)、体重 (50 kg 未満/50 kg 以上 70 kg 未満/70 kg 以上)、性別、喫煙 (非喫煙者/現在の喫煙者/過去の喫煙者)
- 疾患の特性
 - 閉塞性動脈硬化症 (ASO)、閉塞性血栓血管炎 (TAO)、ベースライン時の ABI (0.5 未満/0.5 以上、0.9 未満/0.9 以上)、ABI 0.9 未満の現在の間歇性跛行、下肢に対する血管介入術の経験を伴う間歇性跛行の既往

2.7.3 臨床的有効性

SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

- 主な既往歴・合併症
 - 脳梗塞、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、高血圧、高脂血症、糖尿病、肝疾患、腎疾患、心房細動、糖尿病性腎症、無症候性頸動脈狭窄
- 末梢動脈疾患と他のアテローム血栓症（虚血性脳血管障害、心筋梗塞）の既往・合併
 - 虚血性脳血管障害又は心筋梗塞の既往・合併、心筋梗塞のみの既往・合併、虚血性脳血管障害のみの既往・合併、虚血性脳血管性障害と心筋梗塞の両方の既往・合併

また、SFY10810 試験でクロピドグレルを 52 週間投与したときの初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の発現割合を各背景因子別に層別集計した結果（表 79、表 80）、年齢（65 歳未満／65 歳以上 75 歳未満／75 歳以上）別で大きな違いは認められなかった。他のアテローム血栓症（虚血性脳血管障害又は心筋梗塞）の既往・合併の有無別では、既往・合併がない患者で 4.1%（7/170 例）、既往・合併がある患者で 6.7%（3/45 例）と、他のアテローム血栓症の既往・合併がある患者の方が高かった。

アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験（CAPRIE）：

末梢動脈疾患患者における冠動脈疾患、脳血管疾患の合併は非常に多く、これらの疾患を合併する患者で心血管イベント発生リスクが高くなることが明らかになっている(10)。

CAPRIE 試験の末梢動脈疾患患者集団の層別解析の結果（表 31）では、他のアテローム血栓症（虚血性脳血管障害又は心筋梗塞）の既往・合併がある患者及び既往・合併がない患者のいずれの患者層に対してもクロピドグレルはアスピリンと比較して血管性イベント（「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の複合エンドポイント）のリスク低減効果が高いことが示されている。

初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」に関するクロピドグレル群のアスピリン群に対する相対リスク減少率は、他のアテローム血栓症の既往・合併がある患者及び既往・合併がない患者でそれぞれ 29.0%（95%CI：8.4 to 44.9%） [ハザード比：0.710（95%CI：0.551 to 0.916）] 及び 19.1%（95%CI：-3.8 to 37.0%） [ハザード比：0.809（95%CI：0.630 to 1.038）] であった。

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 31 - 他のアテローム血栓症の既往・合併別での初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の発現割合及びハザード比（全期間：最大3年間）－All randomized population、CAPRIE（PAD 集団）

	Clopidogrel (N=3223)	ASA (N=3229)	Hazard ratio (95% CI) ^a	P-value for interaction ^b
PAD and (ICD and/or MI)				0.4674
Yes	103/973 (10.6%)	140/963 (14.5%)	0.710 (0.551 to 0.916)	
No	112/2250 (5.0%)	137/2266 (6.0%)	0.809 (0.630 to 1.038)	
PAD and MI without ICD				0.7495
Yes	64/565 (11.3%)	84/560 (15.0%)	0.723 (0.522 to 1.001)	
No	151/2658 (5.7%)	193/2669 (7.2%)	0.773 (0.625 to 0.957)	
PAD and ICD without MI				0.8083
Yes	25/287 (8.7%)	31/282 (11.0%)	0.818 (0.483 to 1.386)	
No	190/2936 (6.5%)	246/2947 (8.3%)	0.757 (0.626 to 0.915)	
PAD and ICD and MI				0.2187
Yes	14/121 (11.6%)	25/121 (20.7%)	0.531 (0.276 to 1.022)	
No	201/3102 (6.5%)	252/3108 (8.1%)	0.785 (0.653 to 0.945)	

^a Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as the factor in the sub-group

^b P-values for treatment by covariate interaction are calculated comparing model chi-squares of likelihood ratio test between models with interaction and without interaction.

PAD: Peripheral arterial disease, ICD: Ischemic cerebrovascular disease (CI and/or TIA), MI: Myocardial infarction, CI: Cerebral infarction, TIA: Transient ischemic attacks

Note: Records with missing values for factors or response were excluded from statistical analyses.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_eff_vasc1_subgroup3_r_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_eff_vasc1_subgroup3_r_t_i.rtf(23AUG2011 - 12:17)

3.3.2 前治療薬及び併用薬／併用療法

SFY10810 試験の第1期（12週間）において、初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の発現に対するランダム化時の他の抗血小板薬の併用による影響を検討した結果（表 77）、他の抗血小板薬の併用の背景因子に有意な交互作用は認められなかった（交互作用の p 値=0.9632）。

また、クロピドグレルを52週間投与したときの初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の発現割合をランダム化時の他の抗血小板薬の併用の有無別に層別集計した結果（表 79）、初発の血管性イベントの発現割合は、他の抗血小板薬の併用がない患者で2.4%（2/82例）、併用がある患者で6.0%（8/133例）と、他の抗血小板薬の併用がある患者の方が高かった。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

SFY10810 試験では、海外臨床試験（CAPRIE）の成績、血小板凝集抑制作用を検討した国内及び海外臨床試験の成績、並びに国内の既承認適応症である「虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制」の通常用量を基に、末梢動脈疾患患者に対するクロピドグレルの用法・用量を 75 mg 1 日 1 回に設定した。この用法・用量でクロピドグレルの血管性イベントのリスク低減効果を検討した結果、有効性の観点からは末梢動脈疾患患者に対する推奨用法・用量を 75 mg 1 日 1 回とすることは妥当であると考えられた。以下にその根拠を示す。

- 血小板凝集抑制作用を検討した国内及び海外臨床試験成績から、クロピドグレルの血小板凝集抑制率はアテローム血栓症の疾患の違いに関わらずほぼ同程度であること、クロピドグレルの血小板凝集抑制作用は用量依存的に増強し、75 mg/日はチクロピジン 200 mg/日と同程度の血小板凝集抑制作用が示されること、75 mg/日の血小板凝集抑制率は国内外で同程度であることが確認されている。
- SFY10810 試験で末梢動脈疾患患者に対するクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回の血管性イベントのリスク低減効果を 12 週間の投与期間でチクロピジン 200 mg 1 日 1 回と比較した結果、初発の血管性イベント（「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」及び「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の複合エンドポイント）の累積発現率は両群で同程度であった。クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を 52 週間投与したときの初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の累積発現率は 0.5%（95%CI：0.0 to 1.4%）と低率で維持されており、「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」に「虚血性イベントによる入院」を加えた複合エンドポイントの累積発現率の推移は 52 週間の投与期間を通してほぼ一定であったことから、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与は末梢動脈疾患患者に対して血管性イベントのリスク低減効果を期待できると考えられた。
- CAPRIE 試験の末梢動脈疾患患者集団では、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与はアスピリン 325 mg 1 日 1 回投与に優る血管性イベント（「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の複合エンドポイント）のリスク低減効果が示されている（相対リスク減少率：23.7% [95%CI：8.9 to 36.2%]）。さらに、末梢動脈疾患患者集団の層別解析の結果では、他のアテローム血栓症（虚血性脳血管障害又は心筋梗塞）の既往・合併がある患者及び既往・合併がない患者のいずれの患者層に対してもクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与はアスピリン 325 mg 1 日 1 回投与に比べて血管性イベントのリスク低減効果が高いことが示されている。
- 末梢動脈疾患と同じ慢性のアテローム血栓症である脳梗塞症患者を対象とした DV7314-23 試験では、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与はチクロピジン 200 mg 1 日 1 回投与に劣らない血

2.7.3 臨床的有効性

SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

管性イベント（「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の複合エンドポイント）のリスク低減効果が示されている（ハザード比：0.977 [95%CI：0.488 to 1.957]）。

5 効果の持続、耐薬性

末梢動脈疾患に対するクロピドグレルの効果の持続は、SFY10810 試験の第 1 期（12 週間の二重盲検投与）及び第 2 期（クロピドグレルの 40 週間オープン投与）の計 52 週間の投与期間での有効性成績及び CAPRIE 試験の最大 3 年間の投与期間での有効性成績により検討した。

SFY10810 試験の 52 週間の投与期間中にクロピドグレル（CLOP-CLOP）群で観察された初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」は 215 例中 2 例（0.9%）のみであり、52 週時点での累積発現率は 0.5%（95%CI：0.0 to 1.4%）と低率であった。初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」は 215 例中 10 例（4.7%）に認められ、52 週時点での累積発現率は 4.3%（95%CI：1.6 to 7.1%）であった。初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の累積発現率の推移は 52 週間の投与期間を通してほぼ一定しており、クロピドグレルを長期投与（52 週間投与）した場合でも有効性は保たれていると考えられた。また、CAPRIE 試験の末梢動脈疾患患者集団でのクロピドグレル群の初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の累積発現率は、投与開始後 3 年時点でもアスピリン群と比べて低く維持されていた。

以上より、末梢動脈疾患患者にクロピドグレルを長期投与した場合でも、血管性イベントのリスク低減効果は持続すると考えられた。

参考文献

1. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2002-2003年度合同研究班報告）循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン. *Circ J.* 2004; 68 Suppl IV: 1153-219. [添付資料 5.4-22]
2. Boissel JP, Peyrieux JC, Destors JM. Is it possible to reduce the risk of cardiovascular events in subjects suffering from intermittent claudication of the lower limbs? *Thromb Haemost.* 1989;62(2):681-5. [添付資料 5.4-8]
3. Janzon L, Bergqvist D, Boberg J, Boberg M, Eriksson I, Lindgarde F, et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre Study. *J Intern Med.* 1990;227(5):301-8. Erratum in: *J Intern Med.* 1990;228(6):659. [添付資料 5.4-9]
4. 松原 純一, 椎谷 紀彦, 石田 厚, 宮田 哲郎, 重松 宏, 小櫃 由樹生, 他. 日本における閉塞性動脈硬化症 (ASO) 薬物治療の現状調査—11施設の血管外科で実施したアンケート調査の集計より—. *脈管学*. 2007;47:153-62. [添付資料 5.4-12]
5. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33 Suppl 1:S1-75. [添付資料 5.4-2]
6. Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Hirsch AT, Liao CS, et al; REACH Registry Investigators. The REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: An international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. *Am Heart J.* 2006;151(4):786.e1-10. [添付資料 5.4-18]
7. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2005-2008年度合同研究班報告）末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン. *Circ J.* 2009;73 Suppl III:1507-69. [添付資料 5.4-6]
8. Yamazaki T, Goto S, Shigematsu H, Shimada K, Uchiyama S, Nagai R, et al; REACH Registry Investigators. Prevalence, awareness and treatment of cardiovascular risk factors in patients at high risk of atherothrombosis in Japan. *Circ J.* 2007;71(7):995-1003. [添付資料 5.4-23]

2.7.3 臨床的有効性

SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

9. Shigematsu H, Nishibe T, Obitsu Y, Matsuzaki K, Ishida A, Miyata T, et al. Three-year cardiovascular events and disease progress in patients with peripheral arterial disease: results from the Japan Medication Therapy for Peripheral Arterial Disease (J-METHOD). *Int Angiol.* 2010;29(2 Suppl):2-13. [添付資料 5.4-24]
10. Cacoub PP, Abola MT, Baumgartner I, Bhatt DL, Creager MA, Liau CS, et al; REACH Registry Investigators. Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Atherosclerosis.* 2009;204(2):e86-92. [添付資料 5.4-19]

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

6 付録

表 32 - 申請適応症に関連した臨床試験で規定した選択基準及び除外基準

	SFY10810 試験 (評価：国内)	CAPRIE 試験 (参考：海外)	DV7314-23 試験 (参考：国内)
選択基準	<p>1. 以下の2つの基準のいずれか一方又は両方に合致する立証された症候性末梢動脈疾患患者</p> <ul style="list-style-type: none"> • 現在、足関節・上腕血圧比 (ABI) が 0.9 未満の间歇性跛行 • 下肢に対する血管介入術 (血管形成術、アテローム切除術、バイパス術、切断を含むその他血管介入術) の経験を伴う间歇性跛行の既往 <p>2. 文書同意が得られた患者</p>	<p>以下の2つの基準のいずれかに合致する末梢動脈疾患患者</p> <ul style="list-style-type: none"> • 現在、いずれかの下肢で足関節・上腕血圧比 (ABI) が 0.85 以下 (異なる日に2回、安静時測定) のアテローム性動脈硬化に起因すると考えられる间歇性跛行 (WHO 基準：歩行時に下肢痛が発生し、立ち止まると10分以内に消失する等) • アテローム性動脈硬化症による下肢に対する血管介入術 (片方又は両方の下肢の切断、再建術又は血管形成術) の経験を伴う间歇性跛行 (WHO 基準) の既往 (ただし、血管介入術に続発する持続性合併症がないもの) 	<p>(1) 最終の発症から8日以上脳梗塞症患者で、現在までの経過が明確である者</p> <p>(2) 当該施設において頭部 CT または MRI により脳梗塞病変の存在が確認された者</p> <p>(3) 年齢：20歳以上、80歳以下</p> <p>(4) 性別：問わない</p> <p>(5) 入院・外来：問わない</p> <p>除外基準：</p> <p>(1) 患者本人からの文書による同意取得が困難な者</p>
除外基準	<p>1. 年齢が20歳未満の患者</p> <p>2. ランダム化前30日以内に急性のアテローム血栓症が認められたあるいは侵襲的治療を受けた患者、又はランダム化後12週間以内に侵襲的治療が予定されている患者</p> <ul style="list-style-type: none"> • 急性のアテローム血栓症：脳梗塞、急性心筋梗塞等の急性の虚血性疾患の発現及び间歇性跛行の急性増悪 • 侵襲的治療：すべての介入術及び手術 	<p>1) 21歳未満</p> <p>6) 選択基準に合致する脳梗塞に対して頸動脈内膜剥離術を施行された者</p> <p>7) 頸動脈内膜剥離術や血管造影により既定の脳梗塞を発症した者</p>	-

SFY10810 試験	CAPRIE 試験	DV7314-23 試験
(評価：国内)	(参考：海外)	(参考：国内)
<p>3. 次の薬剤を治験期間中に併用することが必要な患者</p> <ul style="list-style-type: none"> 次の抗血小板薬：治験薬以外のクロピドグレル又はチクロピジン、アスピリン、ベラプロストナトリウム、リマプロストアルファデクス、アルプロスタジル、アルプロスタジルアルファデクス 酸性非ステロイド性抗炎症薬（1 ヶ月に 7 日間以内の頓用、貼付、塗布及び点眼剤は除く） 抗凝固薬：ワルファリン、ヘパリン（低分子量ヘパリンを含む）、アルガトロバンなど 血栓溶解薬：ウロキナーゼ、アルテプラザーなど バルビツール酸系誘導体、テオフィリン及び含有製剤、チザニジン塩酸塩、フェニトイン、シクロスポリン製剤、オメプラゾール 	<p>15) 長期にわたる抗凝固薬、治験薬以外の抗血小板薬、血小板機能に影響を与える NSAIDs の使用が必要と考えられる者</p>	-
<p>4. ランダム化前 1 年以内にクロピドグレル又はチクロピジンを 2 週間以上服用していたことが明らかな患者</p>	-	<p>(14) 過去 1 年以内にチクロピジンを 2 週間以上服用していたことが明らかな者</p>
<p>5. 重篤な脳障害により心身に障害が認められる患者（寝たきり、認知症など）</p>	<p>2) 寝たきりになるほどの重篤な脳障害、もしくは、リハビリテーションが不可能な痴呆を有する者</p>	<p>(4) 障害が重篤であり新たな虚血性事故の発見が困難と考えられる者（寝たきり、全面介助、痴呆など）</p>
<p>6. 出血性素因、血液凝固異常又は出血性疾患（血友病、頭蓋内出血、毛細血管脆弱性、消化管出血、活動性消化性潰瘍、尿路出血、喀血、硝子体出血など）を有している患者</p>	<p>11) 血液凝固異常又は全身性出血（消化管出血、肉眼的血尿、出血性脳卒中、頭蓋内出血など）の既往又は消化性潰瘍の既往を有する者</p>	<p>(5) 出血性素因、血液凝固異常あるいは出血性疾患（脳出血、くも膜下出血、活動性消化性潰瘍、眼底出血、痔出血など）を合併している者</p>
<p>7. 頭蓋内出血又は出血性梗塞の既往を有する患者（MRI で検出される微小な出血は除く）</p>	-	<p>(6) 頭蓋内出血*の既往を有する者</p> <p>* 頭部 MRI で認められる梗塞巣の微小な出血性変化については頭蓋内出血に含めない。</p>

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

SFY10810 試験 (評価：国内)	CAPRIE 試験 (参考：海外)	DV7314-23 試験 (参考：国内)
8. 糖尿病網膜症を有する患者	-	(7) 糖尿病網膜症を合併している者
9. コントロール不良な高血圧患者	5) コントロール不良又は降圧薬により適切にコントロールされていない高血圧を有する者	(8) 高血圧のコントロールが不良の者（降圧薬によっても血圧のコントロールが適切に行い難い者）
10. 重篤な腎障害を有する患者	9) 薬物排泄が顕著に阻害されるような重症腎不全を有する者（血清クレアチニンの基準範囲上限の50%を超える上昇が認められる場合）	(13) 重篤な腎疾患または心疾患を合併している者
11. 重篤な肝障害を有する患者	10) 薬物代謝が顕著に阻害されるような高度の肝障害を有する者	(11) 肝障害**を合併している者 **脂肪肝については GOT、GPT が施設基準内にある場合は肝障害に含めない。
12. 白血球減少症 (<3,000/mm ³)、好中球減少症 (<1,500/mm ³) あるいは血小板減少症 (<100,000/mm ³) を有する又はランダム化前1年以内の既往を有する患者	12) 血小板減少症又は好中球減少症の既往を有する者 14) 現在、白血球数、白血球分画、又は血小板数の異常を有する者	(10) 白血球減少症 (<3,000 /mm ³)、好中球減少症 (<1,500 /mm ³) または血小板減少症 (<100,000 /mm ³) の合併または過去1年以内の既往を有する者

SFY10810 試験	CAPRIE 試験	DV7314-23 試験
(評価：国内)	(参考：海外)	(参考：国内)
<p>13. 治験開始前（同意取得後かつランダム化前）の臨床検査において以下のいずれかの異常値が認められた患者</p> <ul style="list-style-type: none"> • AST 上昇 50 U/L 以上又は基準値上限の 1.25 倍以上 • ALT 上昇 50 U/L 以上又は基準値上限の 1.25 倍以上 • γ-GTP 上昇 基準値上限の 1.5 倍以上 • ALP 上昇 基準値上限の 1.25 倍以上 • LDH 上昇 基準値上限の 1.5 倍以上 • 総ビリルビン上昇 1.6 mg/dL 以上 	<p>13) 薬物による血液障害又は肝障害の既往を有する者</p>	<p>(12) 治験開始前（同意取得後かつ登録前）の臨床検査※において以下のいずれかの異常値が認められた者（以下の基準に満たない異常値についても肝障害によると考えられる場合には除外とする）</p> <ul style="list-style-type: none"> • GOT 上昇 50 U/L 以上または 1.25 × (施設基準値上限) 以上 • GPT 上昇 50 U/L 以上または 1.25 × (施設基準値上限) 以上 • γ-GTP 上昇 1.5 × (施設基準値上限) 以上 • AI-P 上昇 1.25 × (施設基準値上限) 以上 • LDH の上昇 1.5 × (施設基準値上限) 以上 • 総ビリルビン上昇 1.6 mg/dL 以上
<p>14. 1 年以上の生存が困難と思われる、又は治験の評価に影響を与えるような重篤な合併症を有する患者</p>	<p>3) 選択基準に合致する事象により生存退院が不可能な者</p> <p>4) 重篤な合併症(選択基準に合致する事象を除く)により余命が3年未満と予想される者</p>	<p>(19) 悪性新生物を有しているかまたはその既往があり完全寛解から5年以上経過していない者</p>
<p>15. 4 週間を超える治験薬投与の中断が必要な大手術が予定されている患者</p>	<p>8) 大手術の予定がある者</p>	<p>(17) 治験期間内に手術の予定がある者</p>
<p>16. 過去に SR25990C（クロピドグレル）あるいはチクロピジンの治験に参加したことがある患者、又はランダム化前 6 ヶ月以内に他の薬剤の治験に参加した患者</p>	<p>18) 現在、治験薬を服用している者</p> <p>19) 以前に本試験又は他のクロピドグレルの試験に参加したことがある者</p>	<p>(15) 過去に SR25990C の治験に参加したことがある者</p> <p>(16) 過去 6 ヶ月以内に他の治験に参加したことがある者</p>
<p>17. 現在、医療機器の治験に参加している患者</p>		
<p>18. 妊娠又は妊娠している可能性のある患者</p>	<p>17) 適切な避妊をしておらず妊娠する可能性のある女性</p>	<p>(18) 妊娠または妊娠している可能性のある者および授乳中の者</p>

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

SFY10810 試験 (評価：国内)	CAPRIE 試験 (参考：海外)	DV7314-23 試験 (参考：国内)
19. その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者	20) 地理的又は社会的な要因により参加が不可能な者	(20) その他治験責任医師または治験分担医師が不適当と判断した者
20. チクロピジン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者	16) アスピリン過敏症の既往を有する者	(9) 薬物アレルギーの既往を有する者
21. SR25990C (クロピドグレル) 製剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者		

表 33 - 有効性評価指標（血管性イベント）の定義

血管性イベント	SFY10810 試験 (評価：国内)	CAPRIE 試験 (参考：海外)	DV7314-23 試験 (参考：国内)
脳梗塞	<p>脳梗塞と思われる局所神経症候の発現又は悪化が 24 時間以上持続して認められ、頭部画像診断あるいは発現時の状況や検査所見等から脳梗塞であることが説明できるものを「脳梗塞」と定義する。</p> <p>そのうち、以下のいずれかに該当する場合は、致死性の脳梗塞として取り扱う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 脳梗塞の発現後 28 日以内に他に明確な理由がなく死亡した場合 ・ 脳梗塞の発現後 28 日を超えてからの死亡については、治験責任医師又は治験分担医師が今回の脳梗塞による死亡であると判断した場合 ・ 他に死亡の原因が明確ではなく、剖検にて急性期脳梗塞所見が認められた場合 	<p>新規の発現の場合は、局所神経症候が 24 時間以上持続して認められる急性の神経性血管性イベントで、原発性頭蓋内出血の証拠がないものを「脳梗塞」と定義する。以前の障害の悪化の場合は、1 週間以上症状が持続するか、24 時間以上持続し CT 又は MRI で新規の所見が適切に確認されたものを「脳梗塞」と定義する。</p> <p>致死性の脳梗塞は以下の場合とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 脳梗塞の発現後 28 日以内に他に明確な理由がなく死亡した場合 ・ 脳梗塞の発現後 28 日を超えてからの死亡については、それが医学的に適切な判断で、かつ Central Validation Committee が脳梗塞による死亡であると判断した場合 ・ 他に死亡の原因が明確ではなく、剖検にて急性期脳梗塞所見が認められた場合 	<p>脳梗塞症の再発と思われる局所神経症候の発現又は悪化が 24 時間以上持続して認められ、頭部画像診断あるいは発現時の状況や検査所見等から脳梗塞症の再発であることが説明できるものを脳梗塞症と定義する。</p> <p>また、以下のいずれかに該当する場合は致死性の脳梗塞症として取り扱う。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 脳梗塞症の発現後 28 日以内に他に明確な理由がなく死亡した場合 2) 脳梗塞症の発現後 28 日を超えてからの死亡については、治験責任医師または治験分担医師が今回の脳梗塞症による死亡であると判断した場合 3) 他に死亡の原因が明確ではなく、剖検にて急性期脳梗塞所見が認められた場合

血管性イベント	SFY10810 試験 (評価：国内)	CAPRIE 試験 (参考：海外)	DV7314-23 試験 (参考：国内)
心筋梗塞	<p>以下の1)~3)の条件のうち2つ以上を満たす場合を「心筋梗塞」と定義する。</p> <p>1) 前胸部及び周辺の特徴的な胸痛</p> <p>2) トロポニンIあるいはTの上昇、又は他にそれを説明する原因が認められないCK、CK-MB、LDHあるいはASTにおける基準値上限の2倍以上の上昇</p> <p>3) 心電図所見において隣接する2つ以上の誘導で1 mm 以上のST上昇が認められた場合あるいは40 ミリ秒以上の新たなQ波が出現した場合、又はV1誘導において新たなR波が出現した場合 (R>1 mm>S)</p> <p>そのうち、以下に該当する場合は、致死性の心筋梗塞として取り扱う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 心筋梗塞発現後 28 日以内に他に明確な理由がなく死亡した場合 ・ 心筋梗塞発現後 28 日を超えてからの死亡については、治験責任医師又は治験分担医師が今回の心筋梗塞による死亡であると判断した場合 ・ 他に死亡の原因が明確ではなく、剖検にて冠動脈閉塞あるいは急性心筋梗塞の所見が認められた場合 	<p>以下の条件のうち2つ以上を満たす場合を「心筋梗塞」と定義する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 前胸部及び周辺の特徴的な虚血性の胸痛 ・ 他にそれを説明する原因が認められないCK、CK-MB、LDH あるいはASTにおける基準値上限の2倍以上の上昇 ・ 心電図所見において隣接する2つ以上の誘導で40 ミリ秒以上の新たなQ波が出現した場合、又はV1誘導において新たなR波が出現した場合 (R≥1 mm>S) <p>致死性の心筋梗塞は以下の場合とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 心筋梗塞発現後 28 日以内に他に明確な理由がなく死亡した場合 ・ 心筋梗塞発現後 28 日を超えてからの死亡については、それが医学的に適切な判断で、かつCentral Validation Committee が心筋梗塞による死亡であると判断した場合 ・ 他に死亡の原因が明確ではなく、剖検にて冠動脈閉塞あるいは急性心筋梗塞の所見が認められた場合 	<p>以下の(1)~(3)の条件のうち2つ以上を満たす場合を心筋梗塞症の発現と診断する。</p> <p>(1) 前胸部および周辺の特徴的な胸痛</p> <p>(2) トロポニンIまたはTの上昇、あるいは他にそれを説明する原因が認められないCK、CK-MB、LDH あるいはGOTにおける施設基準値上限の2倍以上の上昇</p> <p>(3) 心電図所見において隣接する2つ以上の誘導から40 ミリ秒以上の新たなQ波の出現、あるいはV1誘導において新たなR波の出現 (R>1 mm>S)</p> <p>また、以下に該当する場合は、致死性の心筋梗塞症として取り扱う。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 心筋梗塞症発現後 28 日以内に他に明確な理由がなく死亡した場合 2) 心筋梗塞症発現後 28 日を超えてからの死亡については、治験責任医師または治験分担医師が今回の心筋梗塞症による死亡であると判断した場合 3) 他に死亡の原因が明確ではなく、剖検にて冠動脈閉塞あるいは急性心筋梗塞の所見が認められた場合

血管性イベント	SFY10810 試験 (評価：国内)	CAPRIE 試験 (参考：海外)	DV7314-23 試験 (参考：国内)
その他の心血管死	<p>以下の 1)~6)に示した原因により死亡した場合、「その他の心血管死」と定義する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 肺塞栓症 2) 突然死（原因不明の予期しない死亡） 3) 血栓症の発現に伴う緊急の血管手術や血管内治療、あるいは末梢動脈疾患の治療に伴う四肢の切断に関連して死亡したもの 4) 心不全による死亡 5) 内臓や四肢の梗塞による死亡 6) 非心血管死*であることを示す明確な理由がなく、出血死であることを示す明確な理由もない場合 <p>*非心血管死 以下に示す血管障害以外の原因による死亡を非心血管死とする。 新生物、感染症、原発性の肝疾患、腎疾患又は肺疾患、血液障害、自己免疫疾患、血管手術以外の手術（消化器、整形外科など）、交通事故などの外傷、自殺、その他血管障害以外の原因によるもの</p>	<p>その他の血管死</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肺塞栓症 ・原因不明の予期しない死亡（例：睡眠中の死亡）を含む突然死は剖検で死因が特定されない場合は血管死として取り扱う。 ・血管手術や血管内治療、あるいは四肢の切断（外傷や悪性腫瘍に対するものを除く）に関連して死亡したもの ・心不全による死亡 ・内臓や四肢の梗塞による死亡 ・非血管死*であることを示す明確な理由がなく、出血死であることを示す明確な理由もない場合 ・選択基準に合致する脳梗塞や心筋梗塞による死亡 <p>*非血管死 新生物、感染症、原発性の肝疾患、腎疾患又は肺疾患、血液障害、自己免疫疾患、血管手術以外の手術（消化器、整形外科など）、その他血管障害以外の原因によるもの</p>	<p>患者が以下の(1)~(7)に示した原因により死亡した場合、「その他の血管死」とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 肺塞栓症 (2) 突然死（原因不明の予期しない死亡） (3) 血栓症の発現に伴う緊急の血管手術や血管内インターベンション、あるいは末梢動脈閉塞性疾患の治療に伴う四肢の切断に関連して死亡したもの (4) 心不全による死亡 (5) 内臓や四肢の梗塞による死亡 (6) 非血管死*であることを示す明確な理由がなく、出血死であることを示す明確な理由もない場合 (7) 登録前に発症した最終の脳梗塞症が原因で死亡した場合 <p>*非血管死 以下に示す血管障害以外の原因による死亡を非血管死とする。 新生物、感染症、原発性の肝疾患、腎疾患または肺疾患、血液障害、自己免疫疾患、血管手術以外の手術（消化器、整形外科など）、交通事故などの外傷、自殺、その他血管障害以外の原因によるもの</p>

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

血管性イベント	SFY10810 試験 (評価：国内)	CAPRIE 試験 (参考：海外)	DV7314-23 試験 (参考：国内)
全ての入院／虚血性イベントによる入院	<p>疾患・症状の悪化を伴わない入院及び治験参加時に予定された 12 週時以降に実施される血行再建術のための入院を除く、1 泊以上の入院を「全ての入院」と定義する。</p> <p>また、そのうち、以下の少なくとも 1 つ以上に合致する原因により入院した場合、「虚血性イベントによる入院」と定義する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 不安定狭心症 2) 安定狭心症（の悪化） 3) 間歇性跛行の悪化（下肢に対する血管介入術の経験を伴う間歇性跛行の既往を有する患者における間歇性跛行の再発を含む） 4) 急性下肢虚血 5) 一過性脳虚血発作 6) その他の虚血性動脈イベント（末梢動脈塞栓症、頸動脈狭窄症、血行再建術、下肢切断術、腎動脈閉塞、腸間膜動脈閉塞など） <p>ただし、血行再建術については、治験参加時に予定された 12 週時以降に実施される血行再建術や、疾患・症状の悪化を伴わない血行再建術を除く。</p>	-	-

表 34 - 患者の内訳—SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Randomized and treated	215 (100%)	216 (100%)
Did not complete the study treatment for all periods	50 (23.3%)	77 (35.6%)
Discontinued the study treatment during 1st period	11 (5.1%)	40 (18.5%)
Patient's request for treatment discontinuation during 1st period	3 (1.4%)	5 (2.3%)
Reason for treatment discontinuation during 1st period		
Adverse event	6 (2.8%)	35 (16.2%)
Poor compliance to protocol	1 (0.5%)	0
Lost to follow-up	0	0
Other reasons	4 (1.9%)	5 (2.3%)
Discontinued the study treatment during 2nd period	39 (18.1%)	37 (17.1%)
Patient's request for treatment discontinuation during 2nd period	6 (2.8%)	3 (1.4%)
Reason for treatment discontinuation during 2nd period		
Adverse event	28 (13.0%)	24 (11.1%)
Poor compliance to protocol	0	1 (0.5%)
Lost to follow-up	0	1 (0.5%)
Other reasons	11 (5.1%)	11 (5.1%)

Note: Percentages are calculated using the number of randomized patients as denominator.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_dis_dispo_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_dis_dispo_r_t_i.rtf (26AUG2011 - 11:52)

表 35 - 患者の内訳—CAPRIE (PAD 集団)

	Clopidogrel (N=3223)	ASA (N=3229)
Randomized and not treated	5 (0.2%)	8 (0.2%)
Randomized and treated	3218 (99.8%)	3221 (99.8%)
Did not complete the study treatmentd	772 (24.0%)	819 (25.4%)

2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (N=3223)	ASA (N=3229)
Reason for treatment discontinuation		
Adverse event	429 (13.3%)	444 (13.8%)
Withdrew consent	151 (4.7%)	141 (4.4%)
Contraindicated medication	95 (2.9%)	107 (3.3%)
Outcome event	42 (1.3%)	57 (1.8%)
Noncompliance	52 (1.6%)	65 (2.0%)
Qualifying condition not present	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Lost to follow-up	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Other reasons	0	0

Note: Percentages are calculated using the number of randomized patients as denominator.
PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_dis_dispo_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_dis_dispo_r_t_i.rtf (07SEP2011 - 14:12)

表 36 - 患者の内訳 - DV7314-23

	Clopidogrel (N=584)	Ticlopidine (N=588)
Randomized and treated	575 (98.5%)	580 (98.6%)
Did not complete the study treatment	156 (26.7%)	233 (39.6%)
Reason for treatment discontinuation		
Vascular event	20 (3.4%)	19 (3.2%)
Adverse event	97 (16.6%)	154 (26.2%)
Withdrew consent	24 (4.1%)	42 (7.1%)
Treatment change	4 (0.7%)	3 (0.5%)
Lost to follow-up	0	2 (0.3%)
Other reasons	25 (4.3%)	34 (5.8%)

Note: Percentages are calculated using the number of randomized patients as denominator. A patient can be counted in several reasons.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_dis_dispo_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_dis_dispo_r_t_i.rtf (07SEP2011 - 14:10)

表 37 - 治験薬投与中止の累積発現率 - All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Overall		
Number of permanent treatment discontinuation, n(%)	50 (23.3%)	77 (35.6%)

2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Week 2		
Number at risk	212	211
Number of permanent treatment discontinuation	4	6
Cumulative incidence ^a (95% CI)	0.019 (0.001 to 0.037)	0.028 (0.006 to 0.050)
Week 4		
Number at risk	207	205
Number of permanent treatment discontinuation	8	12
Cumulative incidence ^a (95% CI)	0.037 (0.012 to 0.063)	0.056 (0.025 to 0.086)
Week 6		
Number at risk	207	196
Number of permanent treatment discontinuation	9	20
Cumulative incidence ^a (95% CI)	0.042 (0.015 to 0.069)	0.093 (0.054 to 0.131)
Week 8		
Number at risk	205	185
Number of permanent treatment discontinuation	10	31
Cumulative incidence ^a (95% CI)	0.047 (0.018 to 0.075)	0.144 (0.097 to 0.190)
Week 12		
Number at risk	204	176
Number of permanent treatment discontinuation	11	43
Cumulative incidence ^a (95% CI)	0.051 (0.022 to 0.081)	0.199 (0.146 to 0.252)
Week 20		
Number at risk	199	166
Number of permanent treatment discontinuation	16	51
Cumulative incidence ^a (95% CI)	0.074 (0.039 to 0.110)	0.236 (0.179 to 0.293)
Week 28		
Number at risk	195	159
Number of permanent treatment discontinuation	23	59
Cumulative incidence ^a (95% CI)	0.107 (0.066 to 0.148)	0.273 (0.214 to 0.333)
Week 36		
Number at risk	185	151
Number of permanent treatment discontinuation	31	66
Cumulative incidence ^a (95% CI)	0.144 (0.097 to 0.191)	0.306 (0.244 to 0.367)
Week 44		
Number at risk	177	145
Number of permanent treatment discontinuation	40	73

2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Cumulative incidence ^a (95% CI)	0.186 (0.134 to 0.238)	0.338 (0.275 to 0.401)
Week 52		
Number at risk	166	139
Number of permanent treatment discontinuation	49	77
Cumulative incidence ^a (95% CI)	0.228 (0.172 to 0.284)	0.356 (0.293 to 0.420)

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation.

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/dis_t_km_discon_r_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/dis_t_km_discon_r_t_i.rf (08JUN2011 - 15:28)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 62)

表 38 - 治験薬投与中止の累積発現率—All randomized population、CAPRIE (PAD 集団)

	Clopidogrel (N=3223)	ASA (N=3229)
Overall		
Number of permanent treatment discontinuation, n (%)	772 (24.0%)	819 (25.4%)
Month 6		
Number at risk	2845	2837
Number of permanent treatment discontinuation	356	363
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.111 (0.100 to 0.122)	0.113 (0.102 to 0.124)
Month 12		
Number at risk	2402	2379
Number of permanent treatment discontinuation	516	540
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.161 (0.148 to 0.174)	0.169 (0.156 to 0.182)
Month 18		
Number at risk	1670	1645
Number of permanent treatment discontinuation	634	662
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.209 (0.194 to 0.223)	0.220 (0.205 to 0.235)
Month 24		
Number at risk	1029	992
Number of permanent treatment discontinuation	706	746
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.250 (0.234 to 0.267)	0.267 (0.250 to 0.284)
Month 30		
Number at risk	441	420
Number of permanent treatment discontinuation	758	798
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.301 (0.280 to 0.322)	0.325 (0.303 to 0.348)

2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (N=3223)	ASA (N=3229)
Month 36		
Number at risk	93	81
Number of permanent treatment discontinuation	772	819
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.339 (0.311 to 0.367)	0.385 (0.352 to 0.418)

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_dis_discon_incidence_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_dis_discon_incidence_s_t_i.rtf (29JUL2011 - 17:07)

表 39 - 治験薬投与中止の累積発現率－安全性解析対象集団、DV7314-23

	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
Overall		
Number of permanent treatment discontinuation, n (%)	156 (27.1%)	233 (40.2%)
Week 2		
Number at risk	558	551
Number of permanent treatment discontinuation	18	31
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.031 (0.017 to 0.046)	0.053 (0.035 to 0.072)
Week 4		
Number at risk	547	518
Number of permanent treatment discontinuation	30	64
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.052 (0.034 to 0.070)	0.110 (0.085 to 0.136)
Week 6		
Number at risk	537	488
Number of permanent treatment discontinuation	38	94
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.066 (0.046 to 0.086)	0.162 (0.132 to 0.192)
Week 8		
Number at risk	529	463
Number of permanent treatment discontinuation	46	118
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.080 (0.058 to 0.102)	0.203 (0.171 to 0.236)
Week 12		
Number at risk	516	437
Number of permanent treatment discontinuation	60	143
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.104 (0.079 to 0.129)	0.247 (0.211 to 0.282)
Week 20		
Number at risk	488	411

2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
Number of permanent treatment discontinuation	91	170
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.158 (0.128 to 0.188)	0.293 (0.256 to 0.330)
Week 28		
Number at risk	456	384
Number of permanent treatment discontinuation	119	196
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.207 (0.174 to 0.240)	0.338 (0.299 to 0.376)
Week 36		
Number at risk	443	372
Number of permanent treatment discontinuation	132	208
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.230 (0.195 to 0.264)	0.359 (0.320 to 0.398)
Week 44		
Number at risk	436	356
Number of permanent treatment discontinuation	140	224
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.243 (0.208 to 0.279)	0.386 (0.347 to 0.426)
Week 52		
Number at risk	233	208
Number of permanent treatment discontinuation	156	233
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.272 (0.235 to 0.308)	0.402 (0.362 to 0.442)

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_dis_discon_incidence_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_dis_discon_incidence_s_t_i.rtf (29JUL2011 - 16:46)

表 40 - 人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性—All randomized population、
CAPRIE (PAD 集団)

	Clopidogrel (N=3223)	ASA (N=3229)	All (N=6452)
Age (years)			
Number	3223	3229	6452
Mean (SD)	64.2 (9.6)	64.4 (9.7)	64.3 (9.7)
Median	65.0	66.0	65.0
Min : Max	28 : 90	27 : 93	27 : 93
Age category (years) [n (%)]			
Number	3223	3229	6452
<65	1501 (46.6%)	1490 (46.1%)	2991 (46.4%)
[65-75[1305 (40.5%)	1282 (39.7%)	2587 (40.1%)
≥75	417 (12.9%)	457 (14.2%)	874 (13.5%)

2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (N=3223)	ASA (N=3229)	All (N=6452)
Sex [n (%)]			
Number	3223	3229	6452
Male	2343 (72.7%)	2326 (72.0%)	4669 (72.4%)
Female	880 (27.3%)	903 (28.0%)	1783 (27.6%)
Weight (kg)			
Number	3222	3229	6451
Mean (SD)	74.86 (13.68)	74.38 (13.75)	74.62 (13.71)
Median	74.00	73.90	74.00
Min : Max	29.0 : 156.0	27.2 : 176.0	27.2 : 176.0
Weight category (kg) [n (%)]			
Number	3222	3229	6451
<50	76 (2.4%)	56 (1.7%)	132 (2.0%)
[50-70[1042 (32.3%)	1157 (35.8%)	2199 (34.1%)
≥70	2104 (65.3%)	2016 (62.4%)	4120 (63.9%)
BMI (kg/m²)			
Number	3221	3229	6450
Mean (SD)	25.86 (4.05)	25.76 (4.13)	25.81 (4.09)
Median	25.51	25.39	25.44
Min : Max	9.7 : 60.0	11.2 : 60.9	9.7 : 60.9
BMI category (kg/m²) [n (%)]			
Number	3221	3229	6450
<25	1437 (44.6%)	1466 (45.4%)	2903 (45.0%)
[25-30[1357 (42.1%)	1346 (41.7%)	2703 (41.9%)
≥ 30	427 (13.3%)	417 (12.9%)	844 (13.1%)
Race [n (%)]			
Number	3223	3229	6452
Caucasian/White	3144 (97.5%)	3151 (97.6%)	6295 (97.6%)
Black	59 (1.8%)	47 (1.5%)	106 (1.6%)
Asian/Oriental	3 (<0.1%)	5 (0.2%)	8 (0.1%)
Other	17 (0.5%)	26 (0.8%)	43 (0.7%)
Tobacco use [n (%)]			
Number	3223	3229	6452
Never	271 (8.4%)	302 (9.4%)	573 (8.9%)
Current	1232 (38.2%)	1235 (38.2%)	2467 (38.2%)
Former	1720 (53.4%)	1692 (52.4%)	3412 (52.9%)

2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (N=3223)	ASA (N=3229)	All (N=6452)
Alcohol use [n (%)]			
Number	3223	3229	6452
None/Occasional (light)	2582 (80.1%)	2602 (80.6%)	5184 (80.3%)
Regular	641 (19.9%)	627 (19.4%)	1268 (19.7%)

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_dem_demo_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_dem_demo_r_t_i.rtf (29JUL2011 - 17:02)

表 41 - 人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性—FAS、DV7314-23

	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)	All (N=1151)
Age (years)			
Number	573	578	1151
Mean (SD)	64.3 (9.4)	64.7 (9.1)	64.5 (9.3)
Median	66.0	66.0	66.0
Min : Max	27 : 80	25 : 80	25 : 80
Age category (years) [n (%)]			
Number	573	578	1151
<65	253 (44.2%)	250 (43.3%)	503 (43.7%)
[65-75[248 (43.3%)	251 (43.4%)	499 (43.4%)
≥75	72 (12.6%)	77 (13.3%)	149 (12.9%)
Sex [n (%)]			
Number	573	578	1151
Male	413 (72.1%)	427 (73.9%)	840 (73.0%)
Female	160 (27.9%)	151 (26.1%)	311 (27.0%)
Weight (kg)			
Number	572	578	1150
Mean (SD)	61.03 (9.86)	60.53 (9.74)	60.78 (9.80)
Median	60.00	60.00	60.00
Min : Max	32.0 : 109.7	32.1 : 95.2	32.0 : 109.7
Weight category (kg) [n (%)]			
Number	572	578	1150
<50	64 (11.2%)	75 (13.0%)	139 (12.1%)
[50-70[400 (69.9%)	396 (68.5%)	796 (69.2%)
≥70	108 (18.9%)	107 (18.5%)	215 (18.7%)

2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)	All (N=1151)
BMI (kg/m²)			
Number	571	577	1148
Mean (SD)	23.95 (3.07)	23.56 (2.86)	23.75 (2.97)
Median	23.74	23.42	23.63
Min : Max	14.8 : 36.3	15.7 : 33.3	14.8 : 36.3
BMI category (kg/m²) [n (%)]			
Number	571	577	1148
<25	383 (67.1%)	401 (69.5%)	784 (68.3%)
[25-30[164 (28.7%)	164 (28.4%)	328 (28.6%)
≥ 30	24 (4.2%)	12 (2.1%)	36 (3.1%)
Tobacco use [n (%)]			
Number	572	578	1150
Never	229 (40.0%)	194 (33.6%)	423 (36.8%)
Current	129 (22.6%)	149 (25.8%)	278 (24.2%)
Former	214 (37.4%)	235 (40.7%)	449 (39.0%)

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_dem_demo_f_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_dem_demo_f_t_i.rtf (29JUL2011 - 16:51)

表 42 - 現在の間歇性跛行を有する患者のベースライン時の ABI—All randomized population、
CAPRIE (PAD 集団)

	Clopidogrel (N=3223)	ASA (N=3229)	All (N=6452)
ABI			
Number	1129	1051	2180
Mean (SD)	0.565 (0.153)	0.567 (0.157)	0.566 (0.155)
Median	0.589	0.588	0.589
Min : Max	0.00 : 1.08	0.00 : 0.96	0.00 : 1.08
ABI category [n (%)]			
Number	1129	1051	2180
<0.5	317 (28.1%)	293 (27.9%)	610 (28.0%)
[0.5-0.9[811 (71.8%)	756 (71.9%)	1567 (71.9%)
≥0.9	1 (<0.1%)	2 (0.2%)	3 (0.1%)

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_dem_baseline_abi_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_dem_baseline_abi_r_t_i.rtf (29JUL2011 - 16:55)

表 43 - ベースライン時の疾患の特性—FAS、DV7314-23

	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
Time from last stroke ^a (days)		
Number	573	578
Mean (SD)	889.7 (1514.2)	765.9 (1250.7)
Median	243.0	213.5
Min : Max	8 : 10495	8 : 9217
Time from last stroke (weeks) [n(%)]		
< 4	114 (19.9%)	105 (18.2%)
[4-12[96 (16.8%)	114 (19.7%)
[12-26[57 (9.9%)	59 (10.2%)
[26-52[51 (8.9%)	62 (10.7%)
≥52	255 (44.5%)	238 (41.2%)
Type of last stroke		
アテローム血栓性梗塞	171 (29.8%)	170 (29.4%)
ラクナ梗塞	390 (68.1%)	397 (68.7%)
病型不明	12 (2.1%)	11 (1.9%)

^a From last stroke to start of study treatment.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_dem_disease_chara_f_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_dem_disease_chara_f_t_i.rtf (29JUL2011 - 16:49)

表 44 - 最終の脳梗塞以前に発現した脳血管障害の既往歴—FAS、DV7314-23

	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)	All (N=1151)
脳梗塞症	73 (12.7%)	66 (11.4%)	139 (12.1%)
アテローム血栓性梗塞	13 (2.3%)	15 (2.6%)	28 (2.4%)
ラクナ梗塞	55 (9.6%)	51 (8.8%)	106 (9.2%)
その他	7 (1.2%)	3 (0.5%)	10 (0.9%)
TIA	25 (4.4%)	26 (4.5%)	51 (4.4%)
一過性黒内障	1 (0.2%)	2 (0.3%)	3 (0.3%)
その他	4 (0.7%)	0	4 (0.3%)

Note: A patient can be counted in several categories.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_dem_medhist_cerebrovasc_f_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_dem_medhist_cerebrovasc_f_t_i.rtf (29JUL2011 - 16:48)

表 45 - 主な既往歴・合併症及び手術歴—All randomized population、CAPRIE (PAD 集団)

	Clopidogrel (N=3223)	ASA (N=3229)	All (N=6452)
Atrial fibrillation	144 (4.5%)	119 (3.7%)	263 (4.1%)
Congestive heart failure	187 (5.8%)	181 (5.6%)	368 (5.7%)
Cardiomegaly	131 (4.1%)	142 (4.4%)	273 (4.2%)
Cardiac surgery	368 (11.4%)	335 (10.4%)	703 (10.9%)
Cardiac valve disease	129 (4.0%)	137 (4.2%)	266 (4.1%)
Diabetes mellitus	669 (20.8%)	665 (20.6%)	1334 (20.7%)
Hypercholesterolemia	1440 (44.7%)	1436 (44.5%)	2876 (44.6%)
Hypertension	1653 (51.3%)	1632 (50.5%)	3285 (50.9%)
Other cardiac arrhythmia	322 (10.0%)	262 (8.1%)	584 (9.1%)
Stable angina	846 (26.2%)	864 (26.8%)	1710 (26.5%)
Unstable angina	208 (6.5%)	190 (5.9%)	398 (6.2%)

Note: A patient can be counted in several categories.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_dem_medhist_interest_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_dem_medhist_interest_r_t_i.rtf (29JUL2011 - 17:03)

表 46 - アテローム血栓症の既往—All randomized population、CAPRIE (PAD 集団)

	Clopidogrel (N=3223)	ASA (N=3229)	All (N=6452)
Amaurosis fugax	69 (2.1%)	64 (2.0%)	133 (2.1%)
Transient ischemic attacks	204 (6.3%)	213 (6.6%)	417 (6.5%)
Reversible ischemic neurologic deficit	44 (1.4%)	41 (1.3%)	85 (1.3%)
Previous IS	187 (5.8%)	198 (6.1%)	385 (6.0%)
Previous MI	686 (21.3%)	681 (21.1%)	1367 (21.2%)

Note: A patient can be counted in several categories.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_dem_prior_atherothrom_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_dem_prior_atherothrom_r_t_i.rtf (29JUL2011 - 17:01)

表 47 - 既往歴—FAS、DV7314-23

	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)	All (N=1151)
狭心症	6 (1.0%)	5 (0.9%)	11 (1.0%)
うっ血性心不全	0	0	0
慢性動脈閉塞症	3 (0.5%)	3 (0.5%)	6 (0.5%)
消化性潰瘍	55 (9.6%)	66 (11.4%)	121 (10.5%)
心筋梗塞症	8 (1.4%)	6 (1.0%)	14 (1.2%)
その他	378 (66.0%)	374 (64.7%)	752 (65.3%)

Note: A patient can be counted in several categories.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_dem_medhist_other_f_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_dem_medhist_other_f_t_i.rtf (29JUL2011 - 16:49)

表 48 - 合併症—FAS、DV7314-23

	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)	All (N=1151)
重篤でない狭心症	15 (2.6%)	12 (2.1%)	27 (2.3%)
重篤でないうっ血性心不全	3 (0.5%)	1 (0.2%)	4 (0.3%)
慢性動脈閉塞症	7 (1.2%)	4 (0.7%)	11 (1.0%)
コントロール可能な高血圧症	396 (69.1%)	385 (66.6%)	781 (67.9%)
糖尿病	107 (18.7%)	115 (19.9%)	222 (19.3%)
高脂血症	216 (37.7%)	218 (37.7%)	434 (37.7%)
肥満	13 (2.3%)	8 (1.4%)	21 (1.8%)
不眠	85 (14.8%)	77 (13.3%)	162 (14.1%)
便秘	127 (22.2%)	103 (17.8%)	230 (20.0%)
その他	418 (72.9%)	405 (70.1%)	823 (71.5%)

Note: A patient can be counted in several categories.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_dem_medhist_concomitant_f_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_dem_medhist_concomitant_f_t_i.rtf (29JUL2011 - 16:51)

表 49 - 抗血小板薬の前治療－All randomized population、CAPRIE (PAD 集団)

Generic name	Clopidogrel (N=3223)	ASA (N=3229)
Any prior antiplatelet medications	2200 (68.3%)	2171 (67.2%)
Alprostadil	2 (<0.1%)	5 (0.2%)
Aspirin	2062 (64.0%)	2044 (63.3%)
Cilostazol	0	1 (<0.1%)
Dipyridamole	144 (4.5%)	135 (4.2%)
Dypyridamole+aspirin	15 (0.5%)	14 (0.4%)
Other	81 (2.5%)	76 (2.4%)
Ticlopidine	30 (0.9%)	32 (1.0%)
Trapidil	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)

Prior medications are those the patient used prior to randomization.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_dem_prevmed_antiplate_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_dem_prevmed_antiplate_r_t_i.rtf (29JUL2011 - 17:09)

表 50 - 抗血小板薬の前治療－FAS、DV7314-23

Generic name	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
Any prior antiplatelet medications	25 (4.4%)	23 (4.0%)
Alprostadil	1 (0.2%)	0
Aspirin	2 (0.3%)	1 (0.2%)
Beraprost	3 (0.5%)	1 (0.2%)
Dilazep	2 (0.3%)	0
Eicosapentaenoic acid	11 (1.9%)	17 (2.9%)
Limaprost	2 (0.3%)	3 (0.5%)
Ozagrel	1 (0.2%)	0
Sarpogrelate	2 (0.3%)	0
Ticlopidine	0	1 (0.2%)
Trapidil	1 (0.2%)	0

Prior medications are those the patient used prior to first IP intake.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_dem_prevmed_antiplate_f_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_dem_prevmed_antiplate_f_t_i.rtf (29JUL2011 - 17:16)

表 51 - 治験開始時の併用薬—All randomized population、CAPRIE (PAD 集団)

	Clopidogrel (N=3223)	ASA (N=3229)
Any background medications	2279 (70.7%)	2301 (71.3%)
ACE inhibitors	533 (16.5%)	560 (17.3%)
Antidiabetic therapy	552 (17.1%)	529 (16.4%)
Antiepileptic therapy	44 (1.4%)	67 (2.1%)
Antiinflammatory products	30 (0.9%)	23 (0.7%)
Antithrombotic drugs	72 (2.2%)	77 (2.4%)
Anticoagulant	6 (0.2%)	6 (0.2%)
Antiplatelet	67 (2.1%)	73 (2.3%)
Beta blocking agents	540 (16.8%)	560 (17.3%)
Calcium antagonists	903 (28.0%)	931 (28.8%)
Cholesterol reducers	532 (16.5%)	515 (15.9%)
HMG CoA reductase inhibitors	357 (11.1%)	353 (10.9%)
Other	183 (5.7%)	177 (5.5%)
Coronary vasodilators	513 (15.9%)	538 (16.7%)
Digitalis glycosides	192 (6.0%)	188 (5.8%)
Diuretics	665 (20.6%)	678 (21.0%)
Hormone therapy	102 (3.2%)	100 (3.1%)
Estrogen	90 (2.8%)	93 (2.9%)
Other	30 (0.9%)	21 (0.7%)
Peripheral vasodilators	322 (10.0%)	304 (9.4%)

Background medications are concomitant medications those taken at the randomization.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_dem_bkmed_concmed_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_dem_bkmed_concmed_r_t_i.rtf (19AUG2011 - 10:38)

表 52 - 治験開始時の併用薬－FAS、DV7314-23

	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
Any background medications	425 (74.2%)	410 (70.9%)
ACE inhibitors	70 (12.2%)	78 (13.5%)
Angiotensin II receptor antagonists	81 (14.1%)	90 (15.6%)
Antidiabetic therapy	60 (10.5%)	72 (12.5%)
Antiepileptic therapy	18 (3.1%)	22 (3.8%)
Antiinflammatory products	48 (8.4%)	50 (8.7%)
Antithrombotic drugs	25 (4.4%)	23 (4.0%)
Anticoagulant	2 (0.3%)	0
Antiplatelet	24 (4.2%)	23 (4.0%)
Beta blocking agents	32 (5.6%)	47 (8.1%)
Calcium antagonists	248 (43.3%)	223 (38.6%)
Cholesterol reducers	121 (21.1%)	139 (24.0%)
HMG CoA reductase inhibitors	90 (15.7%)	87 (15.1%)
Other	37 (6.5%)	61 (10.6%)
Coronary vasodilators	20 (3.5%)	18 (3.1%)
Digitalis glycosides	0	1 (0.2%)
Diuretics	12 (2.1%)	11 (1.9%)
Hormone therapy	5 (0.9%)	2 (0.3%)
Estrogen	3 (0.5%)	0
Other	5 (0.9%)	2 (0.3%)
Peripheral vasodilators	80 (14.0%)	79 (13.7%)

Background medications are concomitant medications those taken at the first IP intake.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_dem_bkmed_concmed_f_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_dem_bkmed_concmed_f_t_i.rtf (19AUG2011 - 10:29)

表 53 - 治験薬の曝露状況（第 1 期：12 週間）—All treated population、SFY10810

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Cumulative exposure to treatment (patient years)	48.8	45.7
Duration of study treatment (days)		
Number	215	216
Mean (SD)	82.8 (14.2)	77.3 (20.3)
Median	85.0	85.0
Min : Max	4 : 92	3 : 97
Duration of study treatment by category [n(%)]		
Missing duration	0	0
1-28 days	8 (3.7%)	11 (5.1%)
29-84 days	11 (5.1%)	35 (16.2%)
> 84 days	196 (91.2%)	170 (78.7%)
Number of patients with duration of study treatment by category [n(%)]		
Missing duration	0	0
≥ 1 day	215 (100%)	216 (100%)
≥ 29 days	207 (96.3%)	205 (94.9%)
≥ 85 days	196 (91.2%)	170 (78.7%)

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/cdc_std_exposure_p1_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_std_exposure_p1_s_t.i.rtf (08JUN2011 - 9:59)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 18)

表 54 - 治験薬の曝露状況（全期間：52 週間）—All treated population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Cumulative exposure to treatment (patient years)	191.9	164.1
Duration of study treatment (days)		
Number	215	216
Mean (SD)	326.1 (91.5)	277.4 (133.9)
Median	365.0	365.0
Min : Max	4 : 381	3 : 377
Duration of study treatment by category [n(%)]		
Missing duration	0	0
1-28 days	8 (3.7%)	11 (5.1%)
29-84 days	3 (1.4%)	30 (13.9%)
85-182 days	9 (4.2%)	15 (6.9%)
183-273 days	14 (6.5%)	11 (5.1%)
274-364 days	23 (10.7%)	13 (6.0%)
> 364 days	158 (73.5%)	136 (63.0%)
Number of patients with duration of study treatment by category [n(%)]		
Missing duration	0	0
≥ 1 day	215 (100%)	216 (100%)
≥ 29 days	207 (96.3%)	205 (94.9%)
≥ 85 days	204 (94.9%)	175 (81.0%)
≥ 183 days	195 (90.7%)	160 (74.1%)
≥ 274 days	181 (84.2%)	149 (69.0%)
≥ 365 days	158 (73.5%)	136 (63.0%)

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/cdc_std_exposure_w52_s_t.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_std_exposure_w52_s_t_i.rtf (08JUN2011 - 9:59)
 SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 19)

表 55 - 治験薬の曝露状況 – Randomized and treated population、CAPRIE (PAD 集団)

	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
Cumulative exposure to treatment (patient years)	5045.0	4975.5
Duration of study treatment (months)		
Number	3218	3221
Mean (SD)	18.81 (9.55)	18.54 (9.53)
Median	19.58	19.09
Min : Max	0.1 : 37.3	0.1 : 37.7
Duration of study treatment by category [n(%)]		
Missing duration	0	0
<6 months	378 (11.7%)	391 (12.1%)
[6-12[months	443 (13.8%)	458 (14.2%)
[12-18[months	731 (22.7%)	732 (22.7%)
[18-24[months	640 (19.9%)	651 (20.2%)
[24-30[months	586 (18.2%)	570 (17.7%)
≥ 30 months	440 (13.7%)	419 (13.0%)
Number of patients with duration of study treatment by category [n(%)]		
Missing duration	0	0
≥ 1 Day	3218 (100%)	3221 (100%)
≥ 6 months	2840 (88.3%)	2830 (87.9%)
≥ 12 months	2397 (74.5%)	2372 (73.6%)
≥ 18 months	1666 (51.8%)	1640 (50.9%)
≥ 24 months	1026 (31.9%)	989 (30.7%)
≥ 30 months	440 (13.7%)	419 (13.0%)

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_cdc_exposure_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_cdc_exposure_s_t_i.rtf (29JUL2011 - 16:54)

表 56 - 治験薬の曝露状況－安全性解析対象集団、DV7314-23

	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
Cumulative exposure to treatment (patient years)	474.8	408.2
Duration of study treatment (days)		
Number	575	580
Mean (SD)	301.6 (113.7)	257.1 (142.0)
Median	364.0	361.5
Min : Max	2 : 371	1 : 371
Duration of study treatment by category [n(%)]		
Missing duration	0	0
1-28 days	28 (4.9%)	62 (10.7%)
29-84 days	31 (5.4%)	81 (14.0%)
85-182 days	51 (8.9%)	44 (7.6%)
183-273 days	24 (4.2%)	26 (4.5%)
274-364 days	425 (73.9%)	360 (62.1%)
>364 days	16 (2.8%)	7 (1.2%)
Number of patients with duration of study treatment by category [n(%)]		
Missing duration	0	0
≥ 1 day	575 (100%)	580 (100%)
≥ 29 days	547 (95.1%)	518 (89.3%)
≥ 85 days	516 (89.7%)	437 (75.3%)
≥ 183 days	465 (80.9%)	393 (67.8%)
≥ 274 days	441 (76.7%)	367 (63.3%)
≥ 365 days	16 (2.8%)	7 (1.2%)

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_cdc_exposure_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_cdc_exposure_s_t_i.rtf (29JUL2011 - 17:18)

表 57 - 末梢動脈疾患の特性 – SFY10810 及び CAPRIE (PAD 集団)

	SFY10810		CAPRIE	
	CLOP-CLOP (N=215)	TIC-CLOP (N=216)	CLOP (N=3223)	ASA (N=3229)
Symptom of PAD, N (%)				
Current intermittent claudication	106 (49.3%)	116 (53.7%)	1540 (47.8%)	1475 (45.7%)
Any previous intervention in a leg	142 (66.0%)	145 (67.1%)	2000 (62.1%)	2079 (64.4%)

Note: A patient can be counted in several categories.

This table provides for all randomized population of SFY10810 and randomized population of CAPRIE PAD patients.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\all_dem_pad_sym_r_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\all_dem_pad_sym_r_t.i.rtf (22AUG2011 - 11:45)

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 58 - 人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性—3 試験（SFY10810、DV7314-23、CAPRIE [PAD 集団]）

	SFY10810		DV7314-23		CAPRIE	
	CLOP-CLOP (N=215)	TIC-CLOP (N=216)	CLOP (N=573)	TIC (N=578)	CLOP (N=3223)	ASA (N=3229)
Age (years)						
Number	215	216	573	578	3223	3229
Mean (SD)	71.1 (7.9)	70.2 (8.7)	64.3 (9.4)	64.7 (9.1)	64.2 (9.6)	64.4 (9.7)
Age category (years) [n (%)]						
Number	215	216	573	578	3223	3229
<65	47 (21.9%)	45 (20.8%)	253 (44.2%)	250 (43.3%)	1501 (46.6%)	1490 (46.1%)
[65-75[89 (41.4%)	102 (47.2%)	248 (43.3%)	251 (43.4%)	1305 (40.5%)	1282 (39.7%)
≥75	79 (36.7%)	69 (31.9%)	72 (12.6%)	77 (13.3%)	417 (12.9%)	457 (14.2%)
Sex [n (%)]						
Number	215	216	573	578	3223	3229
Male	189 (87.9%)	192 (88.9%)	413 (72.1%)	427 (73.9%)	2343 (72.7%)	2326 (72.0%)
Female	26 (12.1%)	24 (11.1%)	160 (27.9%)	151 (26.1%)	880 (27.3%)	903 (28.0%)
Weight (kg)						
Number	215	216	572	578	3222	3229
Mean (SD)	60.46 (9.31)	59.53 (9.54)	61.03 (9.86)	60.53 (9.74)	74.86 (13.68)	74.38 (13.75)

2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	SFY10810		DV7314-23		CAPRIE	
	CLOP-CLOP (N=215)	TIC-CLOP (N=216)	CLOP (N=573)	TIC (N=578)	CLOP (N=3223)	ASA (N=3229)
Weight category (kg) [n (%)]						
Number	215	216	572	578	3222	3229
<50	29 (13.5%)	35 (16.2%)	64 (11.2%)	75 (13.0%)	76 (2.4%)	56 (1.7%)
[50-70[156 (72.6%)	152 (70.4%)	400 (69.9%)	396 (68.5%)	1042 (32.3%)	1157 (35.8%)
≥70	30 (14.0%)	29 (13.4%)	108 (18.9%)	107 (18.5%)	2104 (65.3%)	2016 (62.4%)
BMI (kg/m ²)						
Number	215	216	571	577	3221	3229
Mean (SD)	23.06 (3.04)	22.73 (3.02)	23.95 (3.07)	23.56 (2.86)	25.86 (4.05)	25.76 (4.13)
BMI category (kg/m ²) [n (%)]						
Number	215	216	571	577	3221	3229
<25	167 (77.7%)	170 (78.7%)	383 (67.1%)	401 (69.5%)	1437 (44.6%)	1466 (45.4%)
[25-30[45 (20.9%)	46 (21.3%)	164 (28.7%)	164 (28.4%)	1357 (42.1%)	1346 (41.7%)
≥ 30	3 (1.4%)	0	24 (4.2%)	12 (2.1%)	427 (13.3%)	417 (12.9%)

Note: This table provides for all randomized population of SFY10810, FAS of DV7314-23 and randomized population of CAPRIE PAD patients.
PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\all_dem_demo_r_t.sas OUT=REPORT\OUTPUT\all_dem_demo_r_t_i.rtf (19AUG2011 - 15:50)

2.7.3 臨床の有効性

SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 59 - アテローム血栓症の既往・合併及び主な既往歴・合併症－3 試験 (SFY10810、DV7314-23、CAPRIE [PAD 集団])

	SFY10810		DV7314-23		CAPRIE	
	CLOP-CLOP (N=215)	TIC-CLOP (N=216)	CLOP (N=573)	TIC (N=578)	CLOP (N=3223)	ASA (N=3229)
PAD only	170 (79.1%)	172 (79.6%)	-	-	2250 (69.8%)	2266 (70.2%)
ICD only	-	-	554 (96.7%)	566 (97.9%)	-	-
PAD and (ICD and/or MI)	45 (20.9%)	44 (20.4%)	-	-	973 (30.2%)	963 (29.8%)
ICD and (PAD and/or MI)	-	-	19 (3.3%)	12 (2.1%)	-	-
PAD and MI without ICD	5 (2.3%)	4 (1.9%)	-	-	565 (17.5%)	560 (17.3%)
PAD and ICD without MI	37 (17.2%)	38 (17.6%)	11 (1.9%)	6 (1.0%)	287 (8.9%)	282 (8.7%)
ICD and MI without PAD	-	-	8 (1.4%)	4 (0.7%)	-	-
PAD and ICD and MI	3 (1.4%)	2 (0.9%)	0	2 (0.3%)	121 (3.8%)	121 (3.7%)
Peripheral arterial disease (PAD)	215 (100%)	216 (100%)	11 (1.9%)	8 (1.4%)	3223 (100%)	3229 (100%)
Cerebral infarction (CI)	39 (18.1%)	39 (18.1%)	573 (100%)	578 (100%)	187 (5.8%)	198 (6.1%)
Transient ischemic attacks (TIA)	4 (1.9%)	4 (1.9%)	28 (4.9%)	27 (4.7%)	269 (8.3%)	271 (8.4%)
Myocardial infarction (MI)	8 (3.7%)	6 (2.8%)	8 (1.4%)	6 (1.0%)	686 (21.3%)	681 (21.1%)
Angina pectoris	22 (10.2%)	19 (8.8%)	21 (3.7%)	18 (3.1%)	919 (28.5%)	939 (29.1%)
Cardiac failure congestive	2 (0.9%)	4 (1.9%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	187 (5.8%)	181 (5.6%)
Hypertension	158 (73.5%)	160 (74.1%)	408 (71.2%)	393 (68.0%)	1653 (51.3%)	1632 (50.5%)
Dyslipidemia	121 (56.3%)	118 (54.6%)	222 (38.7%)	225 (38.9%)	1440 (44.7%)	1436 (44.5%)
Diabetes mellitus	74 (34.4%)	70 (32.4%)	109 (19.0%)	117 (20.2%)	669 (20.8%)	665 (20.6%)
Atrial fibrillation	7 (3.3%)	10 (4.6%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	144 (4.5%)	119 (3.7%)

ICD: Ischemic cerebrovascular disease (CI and/or TIA)

Note: A patient can be counted in several categories.

This table provides for all randomized population of SFY10810, FAS of DV7314-23 and randomized population of CAPRIE PAD patients.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\all_dem_medhist_interest_r_t.sas OUT=REPORT\OUTPUT\all_dem_medhist_interest_r_t_i.rtf (23AUG2011 - 10:42)

2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 60 - 治験開始時の併用薬－3 試験（SFY10810、DV7314-23、CAPRIE [PAD 集団]）

	SFY10810		DV7314-23		CAPRIE	
	CLOP-CLOP (N=215)	TIC-CLOP (N=216)	CLOP (N=573)	TIC (N=578)	CLOP (N=3223)	ASA (N=3229)
Any background medications	201 (93.5%)	204 (94.4%)	425 (74.2%)	410 (70.9%)	2279 (70.7%)	2301 (71.3%)
ACE inhibitors	17 (7.9%)	13 (6.0%)	70 (12.2%)	78 (13.5%)	533 (16.5%)	560 (17.3%)
Angiotensin II receptor antagonists	85 (39.5%)	80 (37.0%)	81 (14.1%)	90 (15.6%)	0	0
Antidiabetic therapy	56 (26.0%)	49 (22.7%)	60 (10.5%)	72 (12.5%)	552 (17.1%)	529 (16.4%)
Antiepileptic therapy	1 (0.5%)	0	18 (3.1%)	22 (3.8%)	44 (1.4%)	67 (2.1%)
Antiinflammatory products	28 (13.0%)	39 (18.1%)	48 (8.4%)	50 (8.7%)	30 (0.9%)	23 (0.7%)
Antithrombotic drugs	133 (61.9%)	131 (60.6%)	25 (4.4%)	23 (4.0%)	72 (2.2%)	77 (2.4%)
Anticoagulant	0	0	2 (0.3%)	0	6 (0.2%)	6 (0.2%)
Antiplatelet	133 (61.9%)	131 (60.6%)	24 (4.2%)	23 (4.0%)	67 (2.1%)	73 (2.3%)
Beta blocking agents	26 (12.1%)	23 (10.6%)	32 (5.6%)	47 (8.1%)	540 (16.8%)	560 (17.3%)
Calcium antagonists	126 (58.6%)	110 (50.9%)	248 (43.3%)	223 (38.6%)	903 (28.0%)	931 (28.8%)
Cholesterol reducers	88 (40.9%)	75 (34.7%)	121 (21.1%)	139 (24.0%)	532 (16.5%)	515 (15.9%)
HMG CoA reductase inhibitors	73 (34.0%)	60 (27.8%)	90 (15.7%)	87 (15.1%)	357 (11.1%)	353 (10.9%)
Other	26 (12.1%)	25 (11.6%)	37 (6.5%)	61 (10.6%)	183 (5.7%)	177 (5.5%)
Coronary vasodilators	14 (6.5%)	10 (4.6%)	20 (3.5%)	18 (3.1%)	513 (15.9%)	538 (16.7%)
Digitalis glycosides	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0	1 (0.2%)	192 (6.0%)	188 (5.8%)
Diuretics	21 (9.8%)	16 (7.4%)	12 (2.1%)	11 (1.9%)	665 (20.6%)	678 (21.0%)
Hormone therapy	1 (0.5%)	1 (0.5%)	5 (0.9%)	2 (0.3%)	102 (3.2%)	100 (3.1%)
Estrogen	0	0	3 (0.5%)	0	90 (2.8%)	93 (2.9%)
Other	1 (0.5%)	1 (0.5%)	5 (0.9%)	2 (0.3%)	30 (0.9%)	21 (0.7%)
Peripheral vasodilators	108 (50.2%)	105 (48.6%)	80 (14.0%)	79 (13.7%)	322 (10.0%)	304 (9.4%)

Note: Background medications are concomitant medications those taken at the randomization for SFY10810 and CAPRIE and concomitant medications those taken at the first IP intake for DV7314-23.

This table provides for all randomized population of SFY10810, FAS of DV7314-23 and randomized population of CAPRIE PAD patients.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\all_dem_bkmed_concmed_r_t.sas OUT=REPORT\OUTPUT\all_dem_bkmed_concmed_r_t_i.rtf (19AUG2011 - 15:23)

表 61 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の分類別発現状況
(第 1 期 : 12 週間) - All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Vascular event (CI/MI/Other CV death)	0	2 (0.9%)
Cerebral infarction	0	1 (0.5%)
Fatal	0	1 (0.5%)
Non-fatal	0	0
Myocardial infarction	0	1 (0.5%)
Fatal	0	0
Non-fatal	0	1 (0.5%)
Other cardiovascular death	0	0
Death from pulmonary embolism	0	0
Sudden death	0	0
Death associated with emergency vascular surgery or intravascular intervention for thrombosis, or associated with limb amputation for peripheral vascular disease	0	0
Death from heart failure	0	0
Death from visceral or peripheral infarction	0	0
Death not definitely diagnosed as non-cardiovascular or hemorrhagic	0	0

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.
PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_t_event_comp_vascular1_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t_event_comp_vascular1_r_t_i.rtf (08JUN2011 - 10:02)
SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 50)

表 62 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の解析結果 (第 1 期 : 12 週間)
- All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Number of events, n (%)	0	2 (0.9%)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 4	0.000 (0.000 to 0.000)	0.000 (0.000 to 0.000)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 8	0.000 (0.000 to 0.000)	0.000 (0.000 to 0.000)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 12	0.000 (0.000 to 0.000)	0.009 (0.000 to 0.023)
Stratified Log-rank test p-value ^b	0.1539	-
Adjusted Hazard ratio (95% CI) ^c	0.000 (0.000 to NC)	-

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Un-stratified Log-rank test p-value ^d	0.1573	-
Un-adjusted Hazard ratio (95% CI) ^c	0.000 (0.000 to NC)	-

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

^b Log-rank test for treatment group with background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus at baseline as stratum, ^c Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group, background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus as factors

^d Unstratified Log-rank test for treatment group ^e Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a factor

NC = Not calculated

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_t_km_logrank_hr_vascular1_r_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t_km_logrank_hr_vascular1_r_t_i.rtf (21JUN2011 - 18:02)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 49)

表 63 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／全ての入院」の分類別発現状況
(第 1 期 : 12 週間) - All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Vascular event (CI/MI/Other CV death/Any hospitalization)	8 (3.7%)	8 (3.7%)
Cerebral infarction	0	1 (0.5%)
Fatal	0	1 (0.5%)
Non-fatal	0	0
Myocardial infarction	0	1 (0.5%)
Fatal	0	0
Non-fatal	0	1 (0.5%)
Other cardiovascular death	0	0
Death from pulmonary embolism	0	0
Sudden death	0	0
Death associated with emergency vascular surgery or intravascular intervention for thrombosis, or associated with limb amputation for peripheral vascular disease	0	0
Death from heart failure	0	0
Death from visceral or peripheral infarction	0	0
Death not definitely diagnosed as non-cardiovascular or hemorrhagic	0	0
Any hospitalization ^a	8 (3.7%)	6 (2.8%)

^a Hospitalization attributed to CI or MI events dose not regard as hospitalization event and it except that not to accompany exacerbation of disease/symptoms

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_t_event_comp_vascular3_r_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t_event_comp_vascular3_r_t_i.rtf (08JUN2011 - 10:04)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 54)

表 64 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／全ての入院」の解析結果
(第 1 期 : 12 週間) - All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Number of events, n (%)	8 (3.7%)	8 (3.7%)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 4	0.014 (0.000 to 0.030)	0.009 (0.000 to 0.022)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 8	0.028 (0.006 to 0.050)	0.019 (0.001 to 0.037)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 12	0.038 (0.012 to 0.063)	0.038 (0.012 to 0.063)
Stratified Log-rank test p-value ^b	0.9534	-
Adjusted Hazard ratio (95% CI) ^c	1.030 (0.384 to 2.758)	-
Un-stratified Log-rank test p-value ^d	0.9885	-
Un-adjusted Hazard ratio (95% CI) ^e	1.007 (0.378 to 2.684)	-

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

^b Log-rank test for treatment group with background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus at baseline as stratum, ^c Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group, background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus as factors

^d Unstratified Log-rank test for treatment group ^e Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a factor

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_t_km_logrank_hr_vascular3_r_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t_km_logrank_hr_vascular3_r_t_i.rtf (08JUN2011 - 10:04)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 53)

表 65 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の解析結果 (全期間 : 52 週間) - All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Overall		
Number censored, n (%)	205 (95.3%)	207 (95.8%)
Number of events, n (%)	10 (4.7%)	9 (4.2%)
Week 2		
Number at risk	215	216
Number censored	1	3
Number of events	0	0
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.000 (0.000 to 0.000)	0.000 (0.000 to 0.000)

2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Week 4		
Number at risk	213	213
Number censored	2	3
Number of events	0	0
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.000 (0.000 to 0.000)	0.000 (0.000 to 0.000)
Week 6		
Number at risk	212	213
Number censored	2	3
Number of events	1	0
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.005 (0.000 to 0.014)	0.000 (0.000 to 0.000)
Week 8		
Number at risk	211	212
Number censored	3	4
Number of events	2	0
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.009 (0.000 to 0.022)	0.000 (0.000 to 0.000)
Week 12		
Number at risk	208	209
Number censored	6	5
Number of events	2	2
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.009 (0.000 to 0.022)	0.009 (0.000 to 0.023)
Week 20		
Number at risk	206	204
Number censored	6	9
Number of events	3	3
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.014 (0.000 to 0.030)	0.014 (0.000 to 0.030)
Week 28		
Number at risk	202	200
Number censored	8	10
Number of events	5	6
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.024 (0.003 to 0.044)	0.029 (0.006 to 0.052)
Week 36		
Number at risk	198	200
Number censored	12	11
Number of events	6	6

2.7.3 臨床的有效性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.029 (0.006 to 0.051)	0.029 (0.006 to 0.052)
Week 44		
Number at risk	196	194
Number censored	12	15
Number of events	7	8
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.034 (0.009 to 0.058)	0.039 (0.012 to 0.065)
Week 52		
Number at risk	193	190
Number censored	152	159
Number of events	9	9
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.043 (0.016 to 0.071)	0.044 (0.016 to 0.072)

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_t_km_lt_vascular2_w52_r_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t_km_lt_vascular2_w52_r_t_i.rtf (08JUN2011 - 16:28)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 57)

表 66 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の分類別発現状況
(全期間：52 週間) - All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Vascular event (CI/MI/Other CV death)	2 (0.9%)	8 (3.7%)
Cerebral infarction	1 (0.5%)	5 (2.3%)
Fatal	0	1 (0.5%)
Non-fatal	1 (0.5%)	4 (1.9%)
Myocardial infarction	0	1 (0.5%)
Fatal	0	0
Non-fatal	0	1 (0.5%)
Other cardiovascular death	1 (0.5%)	2 (0.9%)
Death from pulmonary embolism	0	0
Sudden death	0	1 (0.5%)
Death associated with emergency vascular surgery or intravascular intervention for thrombosis, or associated with limb amputation for peripheral vascular disease	0	0

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Death from heart failure	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Death from visceral or peripheral infarction	0	0
Death not definitely diagnosed as non-cardiovascular or hemorrhagic	0	0

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.
PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_t_event_comp_vascular1_w52_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t_event_comp_vascular1_w52_r_t_i.rtf (08JUN2011 - 16:27)
SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 56)

表 67 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の解析結果 (全期間：52 週間)
— All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Overall		
Number censored, n (%)	213 (99.1%)	208 (96.3%)
Number of events, n (%)	2 (0.9%)	8 (3.7%)
Week 2		
Number at risk	215	216
Number censored	1	3
Number of events	0	0
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.000 (0.000 to 0.000)	0.000 (0.000 to 0.000)
Week 4		
Number at risk	213	213
Number censored	2	3
Number of events	0	0
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.000 (0.000 to 0.000)	0.000 (0.000 to 0.000)
Week 6		
Number at risk	213	213
Number censored	2	3
Number of events	0	0
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.000 (0.000 to 0.000)	0.000 (0.000 to 0.000)
Week 8		
Number at risk	213	212
Number censored	3	4

2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Number of events	0	0
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.000 (0.000 to 0.000)	0.000 (0.000 to 0.000)
Week 12		
Number at risk	210	209
Number censored	6	5
Number of events	0	2
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.000 (0.000 to 0.000)	0.009 (0.000 to 0.023)
Week 20		
Number at risk	208	205
Number censored	6	9
Number of events	1	2
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.005 (0.000 to 0.014)	0.009 (0.000 to 0.023)
Week 28		
Number at risk	206	202
Number censored	8	10
Number of events	1	4
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.005 (0.000 to 0.014)	0.019 (0.001 to 0.038)
Week 36		
Number at risk	203	202
Number censored	13	11
Number of events	1	4
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.005 (0.000 to 0.014)	0.019 (0.001 to 0.038)
Week 44		
Number at risk	201	195
Number censored	13	15
Number of events	1	7
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.005 (0.000 to 0.014)	0.034 (0.009 to 0.059)

2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Week 52		
Number at risk	200	191
Number censored	159	159
Number of events	1	8
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.005 (0.000 to 0.014)	0.039 (0.012 to 0.065)

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_t_km_lt_vascular1_w52_r_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t_km_lt_vascular1_w52_r_t_i.rtf (08JUN2011 - 16:26)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 55)

表 68 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／全ての入院」の分類別発現状況
(全期間 : 52 週間) - All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Vascular event (CI/MI/Other CV death/Any hospitalization)	36 (16.7%)	38 (17.6%)
Cerebral infarction	1 (0.5%)	4 (1.9%)
Fatal	0	1 (0.5%)
Non-fatal	1 (0.5%)	3 (1.4%)
Myocardial infarction	0	1 (0.5%)
Fatal	0	0
Non-fatal	0	1 (0.5%)
Other cardiovascular death	0	1 (0.5%)
Death from pulmonary embolism	0	0
Sudden death	0	1 (0.5%)
Death associated with emergency vascular surgery or intravascular intervention for thrombosis, or associated with limb amputation for peripheral vascular disease	0	0
Death from heart failure	0	0
Death from visceral or peripheral infarction	0	0
Death not definitely diagnosed as non-cardiovascular or hemorrhagic	0	0

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Any hospitalization ^a	35 (16.3%)	32 (14.8%)

^a Hospitalization attributed to CI or MI events dose not regard as hospitalization event and it except that not to accompany exacerbation of disease/symptoms

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_t_event_comp_vascular3_w52_r_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t_event_comp_vascular3_w52_r_t_i.rtf (08JUN2011 - 16:29)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 60)

表 69 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／全ての入院」の解析結果
(全期間：52 週間) - All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Overall		
Number censored, n (%)	179 (83.3%)	178 (82.4%)
Number of events, n (%)	36 (16.7%)	38 (17.6%)
Week 2		
Number at risk	214	216
Number censored	1	3
Number of events	2	1
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.009 (0.000 to 0.022)	0.005 (0.000 to 0.014)
Week 4		
Number at risk	211	212
Number censored	2	3
Number of events	3	2
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.014 (0.000 to 0.030)	0.009 (0.000 to 0.022)
Week 6		
Number at risk	208	209
Number censored	2	3
Number of events	5	4
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.023 (0.003 to 0.044)	0.019 (0.001 to 0.037)
Week 8		
Number at risk	207	208
Number censored	3	4
Number of events	6	4

2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clpidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.028 (0.006 to 0.050)	0.019 (0.001 to 0.037)
Week 12		
Number at risk	203	204
Number censored	4	4
Number of events	8	8
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.038 (0.012 to 0.063)	0.038 (0.012 to 0.063)
Week 20		
Number at risk	200	198
Number censored	4	7
Number of events	11	11
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.052 (0.022 to 0.082)	0.052 (0.022 to 0.082)
Week 28		
Number at risk	194	188
Number censored	6	7
Number of events	15	23
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.071 (0.036 to 0.105)	0.109 (0.067 to 0.152)
Week 36		
Number at risk	185	180
Number censored	8	7
Number of events	22	29
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.105 (0.063 to 0.146)	0.138 (0.091 to 0.185)
Week 44		
Number at risk	180	175
Number censored	8	10
Number of events	27	33
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.129 (0.083 to 0.174)	0.157 (0.108 to 0.207)
Week 52		
Number at risk	171	167
Number censored	132	135
Number of events	35	38
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.168 (0.117 to 0.218)	0.182 (0.130 to 0.234)

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_t_km_lt_vascular3_w52_r_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t_km_lt_vascular3_w52_r_t_i.rtf (08JUN2011 - 16:29)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 59)

表 70 - 初発の全ての虚血性イベントの分類別発現状況（全期間：52 週間）－ All randomized population、
SFY10810

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS		
HLGT: High Level Group Term	Clopidogrel	Ticlopidine
HLT: High Level Term	(CLOP-CLOP)	(TIC-CLOP)
Preferred Term n(%)	(N=215)	(N=216)
All ischemic event	27 (12.6%)	24 (11.1%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	5 (2.3%)	6 (2.8%)
HLGT: Central nervous system vascular disorders	5 (2.3%)	6 (2.8%)
HLT: Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents	2 (0.9%)	3 (1.4%)
Carotid artery thrombosis	1 (0.5%)	0
Cerebral infarction	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Lacunar infarction	0	1 (0.5%)
Thrombotic cerebral infarction	0	1 (0.5%)
HLT: Central nervous system vascular disorders NEC	1 (0.5%)	2 (0.9%)
Carotid artery stenosis	1 (0.5%)	2 (0.9%)
HLT: Transient cerebrovascular events	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Transient ischaemic attack	2 (0.9%)	1 (0.5%)
CARDIAC DISORDERS	5 (2.3%)	6 (2.8%)
HLGT: Coronary artery disorders	5 (2.3%)	6 (2.8%)
HLT: Coronary artery disorders NEC	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Coronary artery occlusion	0	1 (0.5%)
Coronary artery stenosis	1 (0.5%)	0
HLT: Ischaemic coronary artery disorders	4 (1.9%)	5 (2.3%)
Acute myocardial infarction	0	1 (0.5%)
Angina pectoris	2 (0.9%)	4 (1.9%)
Angina unstable	1 (0.5%)	0
Myocardial infarction	0	1 (0.5%)
Myocardial ischaemia	1 (0.5%)	0
VASCULAR DISORDERS	10 (4.7%)	6 (2.8%)
HLGT: Arteriosclerosis, stenosis, vascular insufficiency and necrosis	10 (4.7%)	5 (2.3%)
HLT: Aortic necrosis and vascular insufficiency	1 (0.5%)	0
Aortic stenosis	1 (0.5%)	0
HLT: Peripheral vasoconstriction, necrosis and vascular insufficiency	9 (4.2%)	5 (2.3%)
Arteriosclerosis obliterans	4 (1.9%)	2 (0.9%)
Femoral arterial stenosis	0	1 (0.5%)
Femoral artery occlusion	0	1 (0.5%)

2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS		
HLGT: High Level Group Term	Clopidogrel	Ticlopidine
HLT: High Level Term	(CLOP-CLOP)	(TIC-CLOP)
Preferred Term n(%)	(N=215)	(N=216)
Iliac artery stenosis	2 (0.9%)	0
Intermittent claudication	3 (1.4%)	1 (0.5%)
HLGT: Embolism and thrombosis	0	1 (0.5%)
HLT: Peripheral embolism and thrombosis	0	1 (0.5%)
Blue toe syndrome	0	1 (0.5%)
INVESTIGATIONS	6 (2.8%)	5 (2.3%)
HLGT: Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)	6 (2.8%)	5 (2.3%)
HLT: Vascular tests NEC (incl blood pressure)	6 (2.8%)	5 (2.3%)
Ankle brachial index decreased	6 (2.8%)	5 (2.3%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	1 (0.5%)	1 (0.5%)
HLGT: Procedural related injuries and complications NEC	1 (0.5%)	1 (0.5%)
HLT: Cardiac and vascular procedural complications	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Vascular graft occlusion	1 (0.5%)	1 (0.5%)

SOC: System organ class, HLGT: High level group term, HLT: High level term, PT: Preferred term
MEDDRA 14.0

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event. Event composition is summarized by primary SOC, HLGT, HLT and PT.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_eff_ischemic_w52_comp_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_eff_ischemic_w52_comp_r_t_i.rtf (12AUG2011 - 17:09)

表 71 - 初発の全ての虚血性イベントの解析結果 (全期間: 52 週間) – All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel	Ticlopidine
	(CLOP-CLOP)	(TIC-CLOP)
	(N=215)	(N=216)
Overall		
Number censored, n (%)	188 (87.4%)	192 (88.9%)
Number of events, n (%)	27 (12.6%)	24 (11.1%)
Week 2		
Number at risk	215	216
Number censored	1	3
Number of events	0	0
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.000 (0.000 to 0.000)	0.000 (0.000 to 0.000)
Week 4		
Number at risk	212	212

2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Number censored	2	3
Number of events	1	4
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.005 (0.000 to 0.014)	0.019 (0.001 to 0.037)
Week 6		
Number at risk	212	209
Number censored	2	3
Number of events	1	4
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.005 (0.000 to 0.014)	0.019 (0.001 to 0.037)
Week 8		
Number at risk	211	208
Number censored	3	4
Number of events	4	6
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.019 (0.001 to 0.037)	0.028 (0.006 to 0.050)
Week 12		
Number at risk	206	201
Number censored	6	5
Number of events	7	14
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.033 (0.009 to 0.057)	0.066 (0.033 to 0.100)
Week 20		
Number at risk	199	193
Number censored	6	7
Number of events	13	16
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.062 (0.029 to 0.094)	0.076 (0.040 to 0.111)
Week 28		
Number at risk	193	188
Number censored	8	9
Number of events	15	20
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.071 (0.037 to 0.106)	0.095 (0.055 to 0.135)
Week 36		
Number at risk	185	186
Number censored	12	10
Number of events	19	21
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.091 (0.052 to 0.130)	0.100 (0.059 to 0.140)

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Week 44		
Number at risk	178	181
Number censored	12	14
Number of events	26	21
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.125 (0.080 to 0.171)	0.100 (0.059 to 0.140)
Week 52		
Number at risk	175	176
Number censored	139	148
Number of events	27	24
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.130 (0.085 to 0.176)	0.115 (0.072 to 0.158)

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_eff_ischemic_w52_main_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_eff_ischemic_w52_main_r_t_i.rtf (12AUG2011 - 18:46)

表 72 - 初発の下肢の虚血性イベントの分類別発現状況（全期間：52 週間）— All randomized population、
SFY10810

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
HLGT: High Level Group Term		
HLT: High Level Term		
Preferred Term n(%)		
Ischemic event in extremity	16 (7.4%)	13 (6.0%)
VASCULAR DISORDERS	9 (4.2%)	7 (3.2%)
HLGT: Arteriosclerosis, stenosis, vascular insufficiency and necrosis	9 (4.2%)	6 (2.8%)
HLT: Peripheral vasoconstriction, necrosis and vascular insufficiency	9 (4.2%)	6 (2.8%)
Arteriosclerosis obliterans	4 (1.9%)	3 (1.4%)
Femoral arterial stenosis	0	1 (0.5%)
Femoral artery occlusion	0	1 (0.5%)
Iliac artery stenosis	2 (0.9%)	0
Intermittent claudication	3 (1.4%)	1 (0.5%)
HLGT: Embolism and thrombosis	0	1 (0.5%)
HLT: Peripheral embolism and thrombosis	0	1 (0.5%)
Blue toe syndrome	0	1 (0.5%)

2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS		
HLGT: High Level Group Term	Clopidogrel	Ticlopidine
HLT: High Level Term	(CLOP-CLOP)	(TIC-CLOP)
Preferred Term n(%)	(N=215)	(N=216)
INVESTIGATIONS	6 (2.8%)	5 (2.3%)
HLGT: Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)	6 (2.8%)	5 (2.3%)
HLT: Vascular tests NEC (incl blood pressure)	6 (2.8%)	5 (2.3%)
Ankle brachial index decreased	6 (2.8%)	5 (2.3%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	1 (0.5%)	1 (0.5%)
HLGT: Procedural related injuries and complications NEC	1 (0.5%)	1 (0.5%)
HLT: Cardiac and vascular procedural complications	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Vascular graft occlusion	1 (0.5%)	1 (0.5%)

SOC: System organ class, HLGT: High level group term, HLT: High level term, PT: Preferred term
MEDDRA 14.0

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.
Event composition is summarized by primary SOC, HLGT, HLT and PT.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_eff_pad_w52_comp_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_eff_pad_w52_comp_r_t_i.rtf (12AUG2011 - 15:56)

表 73 - 初発の下肢の虚血性イベントの解析結果 (全期間: 52 週間) – All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel	Ticlopidine
	(CLOP-CLOP)	(TIC-CLOP)
	(N=215)	(N=216)
Overall		
Number censored, n (%)	199 (92.6%)	203 (94.0%)
Number of events, n (%)	16 (7.4%)	13 (6.0%)
Week 2		
Number at risk	215	216
Number censored	1	3
Number of events	0	0
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.000 (0.000 to 0.000)	0.000 (0.000 to 0.000)
Week 4		
Number at risk	212	213
Number censored	2	3
Number of events	1	2
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.005 (0.000 to 0.014)	0.009 (0.000 to 0.022)
Week 6		
Number at risk	212	211

2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Number censored	2	3
Number of events	1	2
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.005 (0.000 to 0.014)	0.009 (0.000 to 0.022)
Week 8		
Number at risk	212	210
Number censored	3	4
Number of events	3	4
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.014 (0.000 to 0.030)	0.019 (0.001 to 0.037)
Week 12		
Number at risk	207	207
Number censored	6	5
Number of events	6	8
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.028 (0.006 to 0.051)	0.038 (0.012 to 0.063)
Week 20		
Number at risk	201	197
Number censored	7	10
Number of events	10	9
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.048 (0.019 to 0.076)	0.043 (0.015 to 0.070)
Week 28		
Number at risk	196	193
Number censored	9	12
Number of events	10	12
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.048 (0.019 to 0.076)	0.057 (0.026 to 0.089)
Week 36		
Number at risk	191	191
Number censored	14	13
Number of events	12	13
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.057 (0.026 to 0.089)	0.062 (0.029 to 0.095)
Week 44		
Number at risk	187	186
Number censored	14	17
Number of events	15	13
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.072 (0.037 to 0.108)	0.062 (0.029 to 0.095)
Week 52		

2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Number at risk	184	183
Number censored	148	157
Number of events	16	13
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.077 (0.041 to 0.114)	0.062 (0.029 to 0.095)

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_eff_pad_w52_main_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_eff_pad_w52_main_r_t_i.rtf (12AUG2011 - 18:40)

表 74 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の分類別発現状況
(全期間：最大3年間) - All randomized population、CAPRIE (PAD 集団)

	Clopidogrel (N=3223)	ASA (N=3229)
Vascular event (IS/MI/Other vascular death)	215 (6.7%)	277 (8.6%)
Ischemic stroke	81 (2.5%)	82 (2.5%)
Fatal	0	0
Non-fatal	81 (2.5%)	82 (2.5%)
Myocardial infarction	68 (2.1%)	108 (3.3%)
Fatal	11 (0.3%)	8 (0.2%)
Non-fatal	57 (1.8%)	100 (3.1%)
Other vascular death	66 (2.0%)	87 (2.7%)
Death from pulmonary embolism	66 (2.0%)	87 (2.7%)

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_eff_vasc1_comp_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_eff_vasc1_comp_r_t_i.rtf (29JUL2011 - 17:20)

表 75 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の解析結果
(1年時点まで) - All randomized population、CAPRIE (PAD 集団)

	Clopidogrel (N=3223)	ASA (N=3229)
Overall		
Number censored, n (%)	3126 (97.0%)	3069 (95.0%)
Number of events, n (%)	97 (3.0%)	160 (5.0%)
Week 2		
Number at risk	3220	3225
Number censored	1	1
Number of events	2	3
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.001 (0.000 to 0.001)	0.001 (0.000 to 0.002)
Week 4		
Number at risk	3214	3217
Number censored	2	2
Number of events	7	12
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.002 (0.001 to 0.004)	0.004 (0.002 to 0.006)
Week 6		
Number at risk	3211	3211
Number censored	2	2
Number of events	10	16
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.003 (0.001 to 0.005)	0.005 (0.003 to 0.007)
Week 8		
Number at risk	3206	3205
Number censored	3	3
Number of events	14	22
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.004 (0.002 to 0.007)	0.007 (0.004 to 0.010)
Week 12		
Number at risk	3197	3194
Number censored	5	3
Number of events	21	34
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.007 (0.004 to 0.009)	0.011 (0.007 to 0.014)
Week 20		
Number at risk	3178	3171
Number censored	11	5
Number of events	35	53

2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (N=3223)	ASA (N=3229)
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.011 (0.007 to 0.014)	0.016 (0.012 to 0.021)
Week 28		
Number at risk	3165	3138
Number censored	14	8
Number of events	44	83
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.014 (0.010 to 0.018)	0.026 (0.020 to 0.031)
Week 36		
Number at risk	3139	3109
Number censored	20	10
Number of events	65	112
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.020 (0.015 to 0.025)	0.035 (0.028 to 0.041)
Week 44		
Number at risk	3117	3077
Number censored	25	16
Number of events	81	137
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.025 (0.020 to 0.031)	0.043 (0.036 to 0.049)
Week 52		
Number at risk	2933	2881
Number censored	320	303
Number of events	97	160
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.030 (0.024 to 0.036)	0.050 (0.042 to 0.057)

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_eff_vasc1_1y_km_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_eff_vasc1_1y_km_r_t_i.rtf (29JUL2011 - 17:42)

表 76 - ABI の記述統計量（全期間：52 週間）—All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Baseline		
Number	215	216
Mean (SD)	0.790 (0.215)	0.814 (0.205)
Median	0.800	0.840
Q1 : Q3	0.640 : 0.950	0.660 : 0.990
Min : Max	0.00 : 1.21	0.29 : 1.24
Week 4		
Number	215	216
Mean (SD)	0.792 (0.209)	0.826 (0.199)
Median	0.790	0.825
Q1 : Q3	0.650 : 0.950	0.675 : 1.000
Min : Max	0.00 : 1.23	0.28 : 1.29
Change from baseline		
Number	215	216
Mean (SD)	0.002 (0.085)	0.012 (0.076)
Median	0.000	0.010
Q1 : Q3	-0.050 : 0.050	-0.040 : 0.060
Min : Max	-0.27 : 0.34	-0.19 : 0.23
Week 8		
Number	212	210
Mean (SD)	0.794 (0.201)	0.821 (0.194)
Median	0.810	0.815
Q1 : Q3	0.630 : 0.960	0.670 : 0.990
Min : Max	0.00 : 1.20	0.37 : 1.21
Change from baseline		
Number	212	210
Mean (SD)	0.007 (0.082)	0.010 (0.080)
Median	0.000	0.010
Q1 : Q3	-0.040 : 0.060	-0.040 : 0.060
Min : Max	-0.20 : 0.32	-0.25 : 0.34

2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Week 12		
Number	210	207
Mean (SD)	0.790 (0.206)	0.820 (0.204)
Median	0.800	0.820
Q1 : Q3	0.630 : 0.940	0.670 : 0.980
Min : Max	0.21 : 1.17	0.10 : 1.23
Change from baseline		
Number	210	207
Mean (SD)	0.002 (0.079)	0.010 (0.093)
Median	0.000	0.010
Q1 : Q3	-0.050 : 0.050	-0.030 : 0.070
Min : Max	-0.23 : 0.27	-0.39 : 0.29
Week 20		
Number	208	204
Mean (SD)	0.790 (0.213)	0.819 (0.202)
Median	0.780	0.820
Q1 : Q3	0.630 : 0.960	0.660 : 0.995
Min : Max	0.18 : 1.17	0.30 : 1.23
Change from baseline		
Number	208	204
Mean (SD)	0.001 (0.089)	0.006 (0.096)
Median	0.000	0.010
Q1 : Q3	-0.070 : 0.050	-0.050 : 0.070
Min : Max	-0.21 : 0.29	-0.41 : 0.24
Week 28		
Number	206	202
Mean (SD)	0.801 (0.210)	0.814 (0.207)
Median	0.800	0.830
Q1 : Q3	0.650 : 0.970	0.660 : 0.990
Min : Max	0.12 : 1.27	0.24 : 1.23
Change from baseline		
Number	206	202
Mean (SD)	0.012 (0.104)	-0.001 (0.108)
Median	0.000	0.000
Q1 : Q3	-0.060 : 0.060	-0.060 : 0.060
Min : Max	-0.23 : 0.36	-0.40 : 0.42

2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Week 36		
Number	201	200
Mean (SD)	0.795 (0.209)	0.818 (0.205)
Median	0.800	0.840
Q1 : Q3	0.660 : 0.960	0.660 : 0.985
Min : Max	0.15 : 1.22	0.27 : 1.24
Change from baseline		
Number	201	200
Mean (SD)	0.006 (0.100)	0.001 (0.111)
Median	0.000	0.000
Q1 : Q3	-0.050 : 0.050	-0.053 : 0.070
Min : Max	-0.22 : 0.51	-0.42 : 0.48
Week 44		
Number	201	194
Mean (SD)	0.791 (0.212)	0.822 (0.206)
Median	0.790	0.845
Q1 : Q3	0.630 : 0.960	0.670 : 0.990
Min : Max	0.10 : 1.23	0.27 : 1.24
Change from baseline		
Number	201	194
Mean (SD)	0.001 (0.115)	0.003 (0.108)
Median	0.000	0.000
Q1 : Q3	-0.060 : 0.060	-0.060 : 0.070
Min : Max	-0.56 : 0.43	-0.46 : 0.50
Week 52		
Number	199	189
Mean (SD)	0.791 (0.204)	0.824 (0.204)
Median	0.800	0.840
Q1 : Q3	0.640 : 0.960	0.650 : 0.990
Min : Max	0.23 : 1.22	0.41 : 1.22
Change from baseline		
Number	199	189
Mean (SD)	0.001 (0.107)	0.001 (0.112)
Median	-0.010	0.000
Q1 : Q3	-0.050 : 0.060	-0.060 : 0.070
Min : Max	-0.33 : 0.48	-0.51 : 0.40

2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Last on-treatment value ^a		
Number	208	206
Mean (SD)	0.785 (0.208)	0.805 (0.210)
Median	0.800	0.825
Q1 : Q3	0.640 : 0.960	0.630 : 0.980
Min : Max	0.17 : 1.22	0.24 : 1.22
Change from baseline		
Number	208	206
Mean (SD)	-0.003 (0.114)	-0.005 (0.108)
Median	0.000	0.000
Q1 : Q3	-0.050 : 0.060	-0.060 : 0.060
Min : Max	-0.46 : 0.48	-0.51 : 0.24

^a Last on-treatment value: value is defined as the value collected at or just prior to the last IP intake
PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_abi_desc_allvisit_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_abi_desc_allvisit_r_t_i.rtf (13SEP2011 - 13:47)

表 77 - サブグループごとの初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の発現割合及びハザード比（第 1 期：12 週間）—All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)	Hazard ratio (95% CI)^a	P-value for interaction^b
Age				0.0455
<65	0/47	0/45	NC	
[65-75[2/89 (2.2%)	0/102	349E5 (0.000 to NC)	
≥75	0/79	2/69 (2.9%)	0.000 (0.000 to NC)	
Weight				0.9959
<50	1/29 (3.4%)	1/35 (2.9%)	1.179 (0.074 to 18.86)	
[50-70[1/156 (0.6%)	1/152 (0.7%)	0.990 (0.062 to 15.83)	
≥70	0/30	0/29	NC	
Sex				1.0000
Male	2/189 (1.1%)	2/192 (1.0%)	1.019 (0.144 to 7.234)	
Female	0/26	0/24	NC	
Tobacco use				0.3508
Never	1/22 (4.5%)	0/29	111E6 (0.000 to NC)	
Current	0/57	0/51	NC	
Former	1/136 (0.7%)	2/136 (1.5%)	0.495 (0.045 to 5.460)	
ASO				1.0000

2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)	Hazard ratio (95% CI)^a	P-value for interaction^b
Yes	2/213 (0.9%)	2/212 (0.9%)	0.995 (0.140 to 7.065)	
No	0/2	0/4	NC	
TAO				1.0000
Yes	0/2	0/4	NC	
No	2/213 (0.9%)	2/212 (0.9%)	0.995 (0.140 to 7.065)	
Baseline ABI (<0.5 , ≥0.5)				1.0000
<0.5	0/18	0/15	NC	
≥0.5	2/197 (1.0%)	2/201 (1.0%)	1.021 (0.144 to 7.247)	
Baseline ABI (<0.9 , ≥0.9)				0.1721
<0.9	1/139 (0.7%)	2/133 (1.5%)	0.478 (0.043 to 5.272)	
≥0.9	1/76 (1.3%)	0/83	32E6 (0.000 to NC)	
Current intermittent claudication with ABI < 0.90				0.2071
Yes	0/98	1/105 (1.0%)	0.000 (0.000 to NC)	
No	2/117 (1.7%)	1/111 (0.9%)	1.884 (0.171 to 20.77)	
History of intermittent claudication together with previous related intervention in a leg				1.0000
Yes	2/145 (1.4%)	2/149 (1.3%)	1.016 (0.143 to 7.211)	
No	0/70	0/67	NC	
Background antiplatelet therapies				0.9632
Yes	1/133 (0.8%)	1/131 (0.8%)	0.970 (0.061 to 15.50)	
No	1/82 (1.2%)	1/85 (1.2%)	1.063 (0.067 to 17.00)	
History of cerebral infarction				0.1841
Yes	0/39	1/39 (2.6%)	0.000 (0.000 to NC)	
No	2/176 (1.1%)	1/177 (0.6%)	2.019 (0.183 to 22.27)	
History of transient ischemic attacks				1.0000
Yes	0/4	0/4	NC	
No	2/211 (0.9%)	2/212 (0.9%)	1.005 (0.142 to 7.134)	
History of myocardial infarction				1.0000
Yes	0/8	0/6	NC	
No	2/207 (1.0%)	2/210 (1.0%)	1.015 (0.143 to 7.205)	
History of angina pectoris				1.0000
Yes	0/22	0/19	NC	
No	2/193 (1.0%)	2/197 (1.0%)	1.020 (0.144 to 7.240)	

2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)	Hazard ratio (95% CI)^a	P-value for interaction^b
History of cardiac failure congestive				1.0000
Yes	0/2	0/4	NC	
No	2/213 (0.9%)	2/212 (0.9%)	0.995 (0.140 to 7.065)	
History of hypertension				0.1945
Yes	1/158 (0.6%)	2/160 (1.3%)	0.509 (0.046 to 5.610)	
No	1/57 (1.8%)	0/56	286E5 (0.000 to NC)	
History of hyperlipidemia				0.9707
Yes	1/121 (0.8%)	1/118 (0.8%)	0.975 (0.061 to 15.59)	
No	1/94 (1.1%)	1/98 (1.0%)	1.050 (0.066 to 16.79)	
History of diabetes mellitus				0.1753
Yes	1/74 (1.4%)	2/70 (2.9%)	0.466 (0.042 to 5.138)	
No	1/141 (0.7%)	0/146	304E5 (0.000 to NC)	
History of hepatic function disorder				1.0000
Yes	0/11	0/22	NC	
No	2/204 (1.0%)	2/194 (1.0%)	0.950 (0.134 to 6.743)	
History of renal function disorder				1.0000
Yes	0/24	0/12	NC	
No	2/191 (1.0%)	2/204 (1.0%)	1.070 (0.151 to 7.595)	
History of atrial fibrillation				0.2353
Yes	0/7	1/10 (10.0%)	0.000 (0.000 to NC)	
No	2/208 (1.0%)	1/206 (0.5%)	1.980 (0.180 to 21.84)	
History of diabetic nephropathy				0.0059
Yes	0/9	2/4 (50.0%)	0.000 (0.000 to NC)	
No	2/206 (1.0%)	0/212	303E5 (0.000 to NC)	
History of asymptomatic carotid stenosis				1.0000
Yes	0/8	0/8	NC	
No	2/207 (1.0%)	2/208 (1.0%)	1.004 (0.141 to 7.126)	

^a Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as the factor in the sub-group

^b P-values for treatment by covariate interaction are calculated comparing model chi-squares of likelihood ratio test between models with interaction and without interaction.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_eff_vasc2_1st_subgroup1_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_eff_vasc2_1st_subgroup1_r_t_i.rtf (24AUG2011 - 15:40)

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 78 - 他のアテローム血栓症の既往・合併別での初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心
血管死／虚血性イベントによる入院」の発現割合及びハザード比（第 1 期：12 週間）－All randomized
population、SFY10810

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)	Hazard ratio (95% CI) ^a	P-value for interaction ^b
PAD and (ICD and/or MI)				0.1809
Yes	0/45	1/44 (2.3%)	0.000 (0.000 to NC)	
No	2/170 (1.2%)	1/172 (0.6%)	2.032 (0.184 to 22.41)	
PAD and MI without ICD				1.0000
Yes	0/5	0/4	NC	
No	2/210 (1.0%)	2/212 (0.9%)	1.010 (0.142 to 7.168)	
PAD and ICD without MI				0.1882
Yes	0/37	1/38 (2.6%)	0.000 (0.000 to NC)	
No	2/178 (1.1%)	1/178 (0.6%)	2.008 (0.182 to 22.14)	
PAD and ICD and MI				1.0000
Yes	0/3	0/2	NC	
No	2/212 (0.9%)	2/214 (0.9%)	1.010 (0.142 to 7.168)	

^a Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as the factor in the sub-group

^b P-values for treatment by covariate interaction are calculated comparing model chi-squares of likelihood ratio test between models with interaction and without interaction.

PAD: Peripheral arterial disease, ICD: Ischemic cerebrovascular disease (CI and/or TIA), MI: Myocardial infarction, CI: Cerebral infarction, TIA: Transient ischemic attacks

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_eff_vasc2_1st_subgroup3_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_eff_vasc2_1st_subgroup3_r_t_i.rtf (23AUG2011 - 19:27)

表 79 - サブグループごとの初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベ
ントによる入院」の発現割合（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Age		
<65	2/47 (4.3%)	2/45 (4.4%)
[65-75[5/89 (5.6%)	2/102 (2.0%)
≥75	3/79 (3.8%)	5/69 (7.2%)
Weight		
<50	1/29 (3.4%)	2/35 (5.7%)
[50-70[7/156 (4.5%)	7/152 (4.6%)
≥70	2/30 (6.7%)	0/29

2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Sex		
Male	9/189 (4.8%)	8/192 (4.2%)
Female	1/26 (3.8%)	1/24 (4.2%)
Tobacco use		
Never	2/22 (9.1%)	2/29 (6.9%)
Current	3/57 (5.3%)	3/51 (5.9%)
Former	5/136 (3.7%)	4/136 (2.9%)
ASO		
Yes	10/213 (4.7%)	9/212 (4.2%)
No	0/2	0/4
TAO		
Yes	0/2	0/4
No	10/213 (4.7%)	9/212 (4.2%)
Baseline ABI (<0.5 , ≥0.5)		
<0.5	0/18	1/15 (6.7%)
≥0.5	10/197 (5.1%)	8/201 (4.0%)
Baseline ABI (<0.9 , ≥0.9)		
<0.9	7/139 (5.0%)	9/133 (6.8%)
≥0.9	3/76 (3.9%)	0/83
Current intermittent claudication with ABI < 0.90		
Yes	5/98 (5.1%)	6/105 (5.7%)
No	5/117 (4.3%)	3/111 (2.7%)
History of intermittent claudication together with previous related intervention in a leg		
Yes	6/145 (4.1%)	6/149 (4.0%)
No	4/70 (5.7%)	3/67 (4.5%)
Background antiplatelet therapies		
Yes	8/133 (6.0%)	4/131 (3.1%)
No	2/82 (2.4%)	5/85 (5.9%)
History of cerebral infarction		
Yes	1/39 (2.6%)	2/39 (5.1%)
No	9/176 (5.1%)	7/177 (4.0%)
History of transient ischemic attacks		
Yes	1/4 (25.0%)	0/4

2.7.3 臨床の有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
No	9/211 (4.3%)	9/212 (4.2%)
History of myocardial infarction		
Yes	1/8 (12.5%)	0/6
No	9/207 (4.3%)	9/210 (4.3%)
History of angina pectoris		
Yes	1/22 (4.5%)	0/19
No	9/193 (4.7%)	9/197 (4.6%)
History of cardiac failure congestive		
Yes	0/2	0/4
No	10/213 (4.7%)	9/212 (4.2%)
History of hypertension		
Yes	7/158 (4.4%)	8/160 (5.0%)
No	3/57 (5.3%)	1/56 (1.8%)
History of hyperlipidemia		
Yes	5/121 (4.1%)	5/118 (4.2%)
No	5/94 (5.3%)	4/98 (4.1%)
History of diabetes mellitus		
Yes	4/74 (5.4%)	6/70 (8.6%)
No	6/141 (4.3%)	3/146 (2.1%)
History of hepatic function disorder		
Yes	0/11	1/22 (4.5%)
No	10/204 (4.9%)	8/194 (4.1%)
History of renal function disorder		
Yes	2/24 (8.3%)	0/12
No	8/191 (4.2%)	9/204 (4.4%)
History of atrial fibrillation		
Yes	0/7	1/10 (10.0%)
No	10/208 (4.8%)	8/206 (3.9%)
History of diabetic nephropathy		
Yes	0/9	2/4 (50.0%)
No	10/206 (4.9%)	7/212 (3.3%)

2.7.3 臨床的有効性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
History of asymptomatic carotid stenosis		
Yes	1/8 (12.5%)	1/8 (12.5%)
No	9/207 (4.3%)	8/208 (3.8%)

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_eff_vasc2_w52_subgroup1_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_eff_vasc2_w52_subgroup1_r_t_i.rtf (24AUG2011 - 17:15)

表 80 - 他のアテローム血栓症の既往・合併別での初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心
血管死／虚血性イベントによる入院」の発現割合（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
PAD and (ICD and/or MI)		
Yes	3/45 (6.7%)	2/44 (4.5%)
No	7/170 (4.1%)	7/172 (4.1%)
PAD and MI without ICD		
Yes	1/5 (20.0%)	0/4
No	9/210 (4.3%)	9/212 (4.2%)
PAD and ICD without MI		
Yes	2/37 (5.4%)	2/38 (5.3%)
No	8/178 (4.5%)	7/178 (3.9%)
PAD and ICD and MI		
Yes	0/3	0/2
No	10/212 (4.7%)	9/214 (4.2%)

PAD: Peripheral arterial disease, ICD: Ischemic cerebrovascular disease (CI and/or TIA), MI: Myocardial infarction, CI: Cerebral infarction, TIA: Transient ischemic attacks

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_eff_vasc2_w52_subgroup3_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_eff_vasc2_w52_subgroup3_r_t_i.rtf (24AUG2011 - 17:37)

サノフィ・アベンティス株式会社

プラビックス錠

2.7.4 臨床的安全性

Total number of pages: 464

目 次

2.7.4 臨床的安全性.....	1
目 次.....	2
表 目 次.....	6
図 目 次.....	11
略号と用語の定義.....	12
1 医薬品への曝露.....	13
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....	13
1.1.1 背景及び概観.....	13
1.1.1.1 緒言.....	13
1.1.1.2 類薬の安全性情報.....	13
1.1.2 安全性評価に使用した試験.....	13
1.1.2.1 試験の概観.....	13
1.1.2.2 安全性データの構成.....	16
1.1.3 評価方法.....	17
1.1.3.1 安全性評価項目及びその定義.....	17
1.1.3.2 データ解析.....	21
1.2 全般的な曝露状況.....	22
1.2.1 患者の内訳.....	22
1.2.2 曝露状況.....	22
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....	23
1.3.1 人口統計学.....	23
1.3.2 疾患の特性、既往歴・合併症.....	24
1.3.3 前治療及び併用薬.....	25
1.3.3.1 前治療.....	25
1.3.3.2 併用薬.....	25
1.4 安全性の評価.....	27
1.4.1 末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）.....	27
1.4.1.1 第1期（12週間）.....	27

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

1.4.1.2	全期間 (52 週間)	38
1.4.2	脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (DV7314-23)	44
1.4.2.1	安全性イベント	44
1.4.2.2	出血性有害事象	46
1.4.2.3	重篤な有害事象	47
1.4.2.4	有害事象	48
1.4.2.5	副作用	49
2	TEAE (treatment emergent adverse event)	51
2.1	TEAE の解析	51
2.1.1	比較的良好に見られる TEAE	53
2.1.2	死亡	61
2.1.3	重篤な有害事象 (treatment emergent SAE)	65
2.1.4	その他の重要な TEAE	67
2.1.4.1	出血性 TEAE	67
2.1.4.2	治験薬投与の中止	77
2.1.4.3	その他の着目すべき TEAE	83
2.1.5	器官別又は症候群別有害事象の解析	84
2.2	個別有害事象の文章による説明	84
3	臨床検査値の評価	85
3.1	肝機能検査	85
3.2	腎機能検査	85
3.3	血液学的検査	86
3.4	脂質検査	86
4	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	87
5	特別な患者集団及び状況下における安全性	88
5.1	内因性要因	88
5.1.1	安全性イベントに対する内因性背景因子の影響	88
5.1.2	出血性 TEAE に対する内因性背景因子の影響	88
5.1.3	肝機能検査値上昇に対する内因性背景因子の影響	89
5.2	外因性要因	89
5.2.1	安全性イベントに対する外因性背景因子の影響	89
5.2.2	出血性 TEAE に対する外因性背景因子の影響	90

5.2.3	肝機能検査値上昇に対する外因性背景因子の影響	91
5.3	薬物相互作用	91
5.4	妊娠及び授乳時の使用	92
5.5	過量投与	92
5.6	薬物乱用	93
5.7	離脱症状及び反跳現象	93
5.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	94
6	市販後データ	95
6.1	市販後安全性データベースの安全性データ	95
6.1.1	使用成績調査	95
6.1.1.1	虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）を対象とした使用成績調査	95
6.1.1.2	急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）を対象とした使用成績調査	100
6.1.2	製造販売後臨床試験	103
6.1.2.1	日本人健康成人男性を対象とした本剤 75 mg/日反復投与後の血小板凝集抑制作用の回復を 検討する製造販売後臨床試験（PDY10383）	103
6.1.2.2	脳梗塞症患者に対する本剤 50 mg 及び 75 mg の安全性の比較を目的とした製造販売後臨床 試験（SFY6913）	105
6.1.3	副作用・感染症報告（国内市販後）	107
6.2	海外市販後における安全性情報	119
6.2.1	海外市販後安全性の概要	119
6.2.1.1	市販後の安全性データの要約（1997 年 11 月 17 日～2009 年 10 月 31 日）	119
6.2.1.2	PSUR No.23 における安全性情報の要約	121
6.2.2	出血性副作用（血小板減少症を除く）	122
	参考文献	131
7	付録	132
7.1	人口統計学的特性及びその他の特性	132
7.2	安全性イベント	142
7.3	出血性有害事象	152
7.4	重篤な有害事象	160
7.5	有害事象	170

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

7.6	副作用	194
7.7	TEAE.....	207
7.8	死亡.....	300
7.9	Treatment emergent SAE	313
7.10	その他の重要な TEAE	410
7.10.1	出血性 TEAE.....	410
7.10.2	治験薬投与の中止	411
7.11	臨床検査.....	426
7.12	バイタルサイン.....	444
7.13	サブグループ解析	449

表 目 次

表 1 - 臨床試験の一覧	15
表 2 - 安全性評価項目及びその定義	18
表 3 - 初発の安全性イベントの解析結果（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810 ..	28
表 4 - 初発の安全性イベントの分類別発現状況（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810 ..	29
表 5 - 初発の出血性有害事象の解析結果（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810 ..	31
表 6 - 初発の出血性有害事象の分類別発現状況（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810 ..	32
表 7 - 初発の重篤な有害事象の分類別発現状況（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810 ..	35
表 8 - 初発の安全性イベントの分類別発現状況（52 週間）－FAS、DV7314-23	46
表 9 - TEAE の概観（第 1 期：12 週間）－All treated population、SFY10810	51
表 10 - TEAE の概観（全期間：52 週間）－All treated population、SFY10810	52
表 11 - TEAE の概観（52 週間）－安全性解析対象集団、DV7314-23	52
表 12 - TEAE の概観（全期間：最大 3 年間）－Randomized and treated population、CAPRIE（PAD 集団） ..	53
表 13 - 発現割合 2%以上の TEAE 及び治験薬との因果関係の否定できない TEAE（第 1 期：12 週間）－All treated population、SFY10810	54
表 14 - 発現割合 2%以上の TEAE 及び治験薬との因果関係の否定できない TEAE（全期間：52 週間）－All treated population、SFY10810	56
表 15 - 死亡症例の概観（試験期間中、治験薬投与期間中、治験薬投与終了後）－All randomized population、SFY10810 ..	62
表 16 - Treatment emergent SAE（第 1 期：12 週間）－All treated population、SFY10810	65
表 17 - 出血性 TEAE 及び因果関係の否定できない出血性 TEAE（第 1 期：12 週間）－All treated population、SFY10810 ..	68
表 18 - 出血性 TEAE 及び因果関係の否定できない出血性 TEAE（全期間：52 週間）－All treated population、SFY10810 ..	69
表 19 - 出血性 TEAE 及び因果関係の否定できない出血性 TEAE（52 週間）－安全性解析対象集団、DV7314-23 ..	71
表 20 - 出血性 TEAE（全期間：最大 3 年間）－Randomized and treated population、CAPRIE（PAD 集団） ..	76
表 21 - 治験薬投与中止に至った TEAE（第 1 期：12 週間）－All treated population、SFY10810	78
表 22 - 治験薬投与中止に至った TEAE（全期間：52 週間）－All treated population、SFY10810	80
表 23 - 「肝機能検査値上昇」の定義	89

2.7.4 臨床的安全性

SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 24 - 虚血性脳血管障害を対象とした使用成績調査における副作用の発現状況一覧表.....	95
表 25 - 急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）を対象とした使用成績調査における副作用の発現状況一覧表	101
表 26 - 副作用・感染症症例報告における発現状況一覧表（国内市販後）	107
表 27 - 出血性副作用（血小板減少症を除く）（1997 年 11 月 17 日～2009 年 10 月 31 日）	123
表 28 - 人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性－安全性解析対象集団、DV7314-23.....	132
表 29 - 人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性－Randomized and treated population、CAPRIE（PAD 集団）	133
表 30 - 原疾患の内訳－安全性解析対象集団、DV7314-23.....	135
表 31 - 最終の脳梗塞以前に発現した脳血管障害の既往歴－安全性解析対象集団、DV7314-23.....	136
表 32 - その他の既往歴－安全性解析対象集団、DV7314-23.....	136
表 33 - 合併症－安全性解析対象集団、DV7314-23.....	137
表 34 - アテローム血栓症の既往歴－Randomized and treated population、CAPRIE（PAD 集団）	137
表 35 - 主な既往歴・合併症及び手術歴－Randomized and treated population、CAPRIE（PAD 集団）	138
表 36 - 抗血小板薬の前治療－安全性解析対象集団、DV7314-23.....	138
表 37 - 抗血小板薬の前治療－Randomized and treated population、CAPRIE（PAD 集団）	139
表 38 - 併用薬（全期間：52 週間）－All treated population、SFY10810	139
表 39 - 併用薬（52 週間）－安全性解析対象集団、DV7314-23	140
表 40 - 併用薬（全期間：最大 3 年間）－Randomized and treated population、CAPRIE（PAD 集団） .	141
表 41 - 抗血小板薬の併用（全期間：最大 3 年間）－Randomized and treated population、CAPRIE（PAD 集団）	141
表 42 - 初発の安全性イベント（重大な出血）の解析結果（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810	142
表 43 - 初発の安全性イベント（血液障害）の解析結果（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810	143
表 44 - 初発の安全性イベント（肝機能障害）の解析結果（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810	144
表 45 - 初発の安全性イベント（その他の重篤な副作用）の解析結果（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810	145
表 46 - 肝疾患（既往歴・合併症）の有無別の安全性イベント（肝機能障害）の発現状況（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810	145
表 47 - 初発の安全性イベントの解析結果（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810	146
表 48 - 初発の安全性イベントの分類別発現状況（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810	147
表 49 - 初発の安全性イベントの解析結果（52 週間）－FAS、DV7314-23	148
表 50 - 初発の安全性イベント（血液障害）の解析結果（52 週間）－FAS、DV7314-23.....	149
表 51 - 初発の安全性イベント（肝機能障害）の解析結果（52 週間）－FAS、DV7314-23.....	150

2.7.4 臨床的安全性

SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 52 - 初発の安全性イベント（非外傷性重篤出血）の解析結果（52 週間）－FAS、DV7314-23.....	151
表 53 - 初発の安全性イベント（その他の重篤な副作用）の解析結果（52 週間）－FAS、DV7314-23...	152
表 54 - 初発の出血性有害事象の解析結果（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810	152
表 55 - 初発の出血性有害事象の分類別発現状況（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810	154
表 56 - 初発の出血性有害事象の解析結果（52 週間）－FAS、DV7314-23	156
表 57 - 初発の出血性有害事象の分類別発現状況（52 週間）－FAS、DV7314-23	157
表 58 - 初発の重篤な有害事象の解析結果（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810	160
表 59 - 初発の重篤な有害事象の解析結果（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810	160
表 60 - 初発の重篤な有害事象の分類別発現状況（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810	162
表 61 - 初発の重篤な有害事象の解析結果（52 週間）－FAS、DV7314-23	166
表 62 - 初発の重篤な有害事象の分類別発現状況（52 週間）－FAS、DV7314-23	166
表 63 - 初発の有害事象の解析結果（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810	170
表 64 - 初発の有害事象の分類別発現状況（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810	170
表 65 - 初発の有害事象の解析結果（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810	176
表 66 - 初発の有害事象の分類別発現状況（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810	178
表 67 - 初発の有害事象の解析結果（52 週間）－FAS、DV7314-23	185
表 68 - 初発の有害事象の分類別発現状況（52 週間）－FAS、DV7314-23	185
表 69 - 初発の副作用の解析結果（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810.....	194
表 70 - 初発の副作用の分類別発現状況（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810..	194
表 71 - 初発の副作用の解析結果（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810.....	197
表 72 - 初発の副作用の分類別発現状況（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810..	199
表 73 - 初発の副作用の解析結果（52 週間）－FAS、DV7314-23.....	202
表 74 - 初発の副作用の分類別発現状況（52 週間）－FAS、DV7314-23.....	203
表 75 - すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE（第 1 期：12 週間）－All treated population、SFY10810	207
表 76 - すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全期間：52 週間）－All treated population、SFY10810	216
表 77 - 発現時期別の TEAE（全期間：52 週間）－All treated population、SFY10810	230
表 78 - 発現時期別の治験薬との因果関係の否定できない有害事象（TEAE）（全期間：52 週間）－All treated population、SFY10810	253
表 79 - 発現割合が 2%以上の TEAE（52 週間）－安全性解析対象集団、DV7314-23.....	261
表 80 - すべての TEAE（52 週間）－安全性解析対象集団、DV7314-23	263
表 81 - すべての TEAE（全期間：最大 3 年間）－Randomized and treated population、CAPRIE（PAD 集団）	280

2.7.4 臨床的安全性

SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 82 - 死亡した症例の有害事象の一覧 - All treated population、SFY10810	300
表 83 - 死亡に至った TEAE (第 1 期 : 12 週間) - All treated population、SFY10810	304
表 84 - 死亡に至った TEAE (全期間 : 52 週間) - All treated population、SFY10810	304
表 85 - 観察期間中に死亡にした症例の有害事象一覧 - All treated population、DV7314-23	306
表 86 - 死亡に至った TEAE (52 週間) - 安全性解析対象集団、DV7314-23	309
表 87 - 死亡に至った TEAE (全期間 : 最大 3 年間) - Randomized and treated population、CAPRIE (PAD 集団)	310
表 88 - Treatment emergent SAE (全期間 : 52 週間) - All treated population、SFY10810	313
表 89 - Treatment emergent SAE を発現した症例の有害事象一覧(全期間:52 週間) - All treated population、SFY10810	317
表 90 - Treatment emergent SAE (52 週間) - 安全性解析対象集団、DV7314-23	346
表 91 - Treatment emergent SAE を発現した症例の有害事象一覧 (52 週間) - 安全性解析対象集団、DV7314-23	350
表 92 - Treatment emergent SAE (全期間 : 最大 3 年間) - Randomized and treated population、CAPRIE (PAD 集団)	399
表 93 - 消化管出血及び頭蓋内出血の発現状況 (52 週間) - SFY10810 及び DV7314-23	410
表 94 - 治験薬投与中止に至った TEAE を複数有する症例の一覧(全期間:52 週間) - All treated population、SFY10810	411
表 95 - 治験薬投与中止に至った TEAE (52 週間) - 安全性解析対象集団、DV7314-23	413
表 96 - 治験薬投与中止に至った TEAE(全期間:最大 3 年間) - Randomized and treated population、CAPRIE (PAD 集団)	417
表 97 - Potentially clinically significant abnormalities (PCSA) criteria	426
表 98 - 臨床検査値異常 (肝機能検査) (第 1 期 : 12 週間) - All treated population、SFY10810	430
表 99 - 臨床検査値異常 (肝機能検査) (全期間 : 52 週間) - All treated population、SFY10810	432
表 100 - 臨床検査値異常 (腎機能検査) (第 1 期 : 12 週間) - All treated population、SFY10810	434
表 101 - 臨床検査値異常 (腎機能検査) (全期間 : 52 週間) - All treated population、SFY10810	435
表 102 - 臨床検査値異常 (血液学的検査 : 赤血球及び血小板) (第 1 期 : 12 週間) - All treated population、SFY10810	436
表 103 - 臨床検査値異常 (血液学的検査 : 赤血球及び血小板) (全期間 : 52 週間) - All treated population、SFY10810	437
表 104 - 臨床検査値異常 (血液学的検査 : 白血球) (第 1 期 : 12 週間) - All treated population、SFY10810	439
表 105 - 臨床検査値異常 (血液学的検査 : 白血球) (全期間 : 52 週間) - All treated population、SFY10810	440
表 106 - 臨床検査値異常 (脂質検査) (第 1 期 : 12 週間) - All treated population、SFY10810	442
表 107 - 臨床検査値異常 (脂質検査) (全期間 : 52 週間) - All treated population、SFY10810	443
表 108 - バイタルサイン (第 1 期 : 12 週間) - All treated population、SFY10810	444

2.7.4 臨床的安全性

SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 109 - バイタルサイン（全期間：52 週間）、All treated population、SFY10810	445
表 110 - ABI の記述統計量（全期間：52 週間）－All treated population、SFY10810	445
表 111 - 初発の安全性イベントのサブグループ解析（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810	449
表 112 - 出血性 TEAE のサブグループ解析（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810	452
表 113 - 年齢層別の消化管出血及び頭蓋内出血の発現率（52 週間）－クロピドグレル（CLOP-CLOP）群、SFY10810	454
表 114 - 脳梗塞の既往・合併の有無別の消化管出血及び頭蓋内出血の発現率（52 週間）－クロピドグレル（CLOP-CLOP）群、SFY10810	455
表 115 - 出血性 TEAE のサブグループ解析（全期間：最大 3 年間）－Randomized and treated population、CAPRIE（PAD 集団）	455
表 116 - ランダム化時の抗血小板薬の併用の有無別の出血性 TEAE のサブグループ解析（全期間：52 週間）－All treated population、SFY10810	457
表 117 - 抗血小板薬の併用の有無別の出血性 TEAE のサブグループ解析（全期間：最大 3 年間）－Randomized and treated population、CAPRIE（PAD 集団）	458
表 118 - 抗血小板薬の併用の有無別の消化管出血のサブグループ解析（全期間：最大 3 年間）－Randomized and treated population、CAPRIE（PAD 集団）	459
表 119 - 抗血小板薬の併用の有無別の頭蓋内出血のサブグループ解析（全期間：最大 3 年間）－Randomized and treated population、CAPRIE（PAD 集団）	460
表 120 - 肝機能検査値上昇のサブグループ解析（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810	462

目 次

図 1 - 初発の安全性イベントの Kaplan-Meier 累積発現率曲線 (第 1 期 : 12 週間) – All randomized population、SFY10810	29
図 2 - 初発の出血性有害事象の Kaplan-Meier 累積発現率曲線 (第 1 期 : 12 週間) – All randomized population、SFY10810	32
図 3 - 初発の重篤な有害事象の Kaplan-Meier 累積発現率曲線 (第 1 期 : 12 週間) – All randomized population、SFY10810	34
図 4 - 初発の有害事象の Kaplan-Meier 累積発現率曲線 (第 1 期 : 12 週間) – All randomized population、SFY10810	37
図 5 - 初発の副作用の Kaplan-Meier 累積発現率曲線 (第 1 期 : 12 週間) – All randomized population、SFY10810	38
図 6 - 初発の出血性有害事象の Kaplan-Meier 累積発現率曲線 (全期間 : 52 週間) – All randomized population、SFY10810	39
図 7 - 初発の重篤な有害事象の Kaplan-Meier 累積発現率曲線 (全期間 : 52 週間) – All randomized population、SFY10810	40
図 8 - 初発の安全性イベントの Kaplan-Meier 累積発現率曲線 (全期間 : 52 週間) – All randomized population、SFY10810	42
図 9 - 初発の有害事象の Kaplan-Meier 累積発現率曲線 (全期間 : 52 週間) – All randomized population、SFY10810	43
図 10 - 初発の副作用の Kaplan-Meier 累積発現率曲線 (全期間 : 52 週間) – All randomized population、SFY10810	44
図 11 - 初発の安全性イベントの Kaplan-Meier 累積発現率曲線 (52 週間) – FAS、DV7314-23	45
図 12 - 初発の出血性有害事象の Kaplan-Meier 累積発現率曲線 (52 週間) – FAS、DV7314-23	47
図 13 - 初発の重篤な有害事象の Kaplan-Meier 累積発現率曲線 (52 週間) – FAS、DV7314-23	48
図 14 - 初発の有害事象の Kaplan-Meier 累積発現率曲線 (52 週間) – FAS、DV7314-23	49
図 15 - 初発の副作用の Kaplan-Meier 累積発現率曲線 (52 週間) – FAS、DV7314-23	50

略号と用語の定義

ABI:	ankle brachial index (足関節・上腕血圧比)
ADP:	adenosine 5-diphosphate (アデノシン 5'ニリン酸)
ALP:	alkaline phosphatase (アルカリフォスファターゼ)
ALT:	alanine aminotransferase (アラニン・アミノトランスフェラーゼ)
ASO:	arteriosclerosis obliterans (閉塞性動脈硬化症)
AST:	L-aspartate aminotransferase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)
CI:	confidence interval (信頼区間)
CT:	computerized tomography (コンピュータ断層撮影)
FAS:	full analysis set (最大の解析集団)
GCP:	Good Clinical Practice (医薬品の臨床試験の実施の基準)
ITT:	intent-to-treat
MAI:	maximum aggregation intensity (最大血小板凝集能)
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MRI:	magnetic resonance imaging
PCSA:	potentially clinically significant abnormalities
PSUR:	Periodic Safety Update Report
PT:	preferred term (基本語)
SAE:	serious adverse event (重篤な有害事象)
SMQ:	Standardised MedDRA Query (MedDRA 標準検索式)
SOC:	system organ class (器官別大分類)
TAO:	thromboangiitis obliterans (閉塞性血栓血管炎)
TEAE:	Treatment Emergent Adverse Event (治験薬投与下で認められた有害事象)
TTP:	thrombotic thrombocytopenic purpura (血栓性血小板減少性紫斑病)
γ-GTP:	γ-glutamyl transpeptidase (γ-グルタミル・トランスペプチダーゼ)

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 背景及び概観

1.1.1.1 緒言

本申請の安全性に関する評価は、末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (SFY10810) の成績に基づき行った。また、既承認適応症の評価に用いた脳梗塞症 (心原性脳塞栓症を除く) 患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (DV7314-23) の成績を本剤の長期安全性評価を補足する参考として用いた。さらに、アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験 (CAPRIE) の末梢動脈疾患患者集団の成績も参考として用いた。

1.1.1.2 類薬の安全性情報

チクロピジン服用患者では、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、無顆粒球症、重篤な肝機能障害等の重大な副作用が主に投与開始後 2 ヶ月以内に発現し、死亡に至る例も報告されている。

1.1.2 安全性評価に使用した試験

1.1.2.1 試験の概観

本申請の安全性評価に用いた試験の概略を表 1 に示す。

本申請の評価資料とした SFY10810 試験は、日本人末梢動脈疾患患者を対象に、クロピドグレル (75 mg 1 日 1 回) を 12 週間投与したときの安全性をチクロピジン (200 mg 1 日 1 回) と比較評価する二重盲検試験 (第 1 期)、及び第 1 期に引き続きクロピドグレルをオープンラベルで 40 週間投与するオープン投与試験 (第 2 期) で構成する計 52 週間の試験で、第 1 期 (12 週間) におけるクロピドグレルの安全性イベント発現リスクがチクロピジンに比べて有意に低いことを検証することを主要目的とした。SFY10810 試験の安全性の主要評価項目である安全性イベントは、日本人脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (DV7314-23) で用いた安全性の主要評価項目と同様の内容 (重大な出血、血液障害、肝機能障害、その他の重篤な副作用) とした。安全性の副次目的は、クロピドグレルを 12 週間投与したときの初発の出血性有害事象、重篤な有害事象、有害事象、及び副作用における累積発現率のチクロピジンとの比較、並びに第 1 期から引き続きクロピドグレルを

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

計 52 週間投与したときの長期安全性（初発の出血性有害事象、重篤な有害事象、安全性イベント、有害事象、及び副作用）の検討とした。

参考資料とした DV7314-23 試験は、日本人脳梗塞症（心原性脳塞栓症を除く）患者を対象にクロピドグレル（75 mg 1 日 1 回）を 52 週間投与したときのチクロピジン（200 mg 1 日 1 回）に対する安全性における優越性及び有効性における非劣性をともに検証することを主要目的とした。また、CAPRIE 試験は、ランダム化前 1 週間以上 6 ヶ月以内に発症した脳梗塞、ランダム化前 35 日以内に発症した心筋梗塞、又は症候性末梢動脈疾患と確定診断された患者を対象に、クロピドグレル（75 mg 1 日 1 回）を最大 3 年間、最小 1 年間投与したときの有効性及び安全性をアスピリン（325 mg 1 日 1 回）と比較することを目的として実施されたが、本申請においては末梢動脈疾患患者集団の成績を参考に用いた。

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 1 - 臨床試験の一覧

試験の種類	試験実施計画書の識別コード 添付資料番号 施設数	試験デザイン及び 対照の種類	被験薬／対照薬： 投与量、投与方法、 投与経路	被験者数 -合計 ^{a/b} -投与群 ^b	健康被験者又は患 者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験実施期間
申請する適応症に関する比較対照試験							
第 1 期: 検証的試験 (安全性における優越性) 第 2 期: 長期投与試験	SFY10810 5.3.5.1-1 (評価) 52 施設 (日本)	第 1 期(12 週間): 二重盲検、並行群 間比較、実薬対照 第 2 期(40 週間): オープン	第 1 期(12 週間): クロピドグレル: 75 mg 1 日 1 回経口 チクロピジン: 200 mg 1 日 1 回経口 第 2 期(40 週間): クロピドグレル: 75 mg 1 日 1 回経口	- 431 / 431 - クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群: 215 / チクロピジン(TIC-CLOP) 群: 216	末梢動脈疾患	52 週: 12 週 (二重盲検投 与) + 40 週 (クロ ピドグレルの継続 投与)	完了 完全な報告書 2009.2~2011.5
安全性評価の参考とした試験							
検証的試験 (安全性における優越性及び有効性における非劣性)	DV7314-23 5.3.5.1-2 (参考) 129 施設 (日本)	二重盲検、並行群 間比較、実薬対照	クロピドグレル: 75 mg 1 日 1 回経口 チクロピジン: 200 mg 1 日 1 回経口	- 1172 / 1155 - クロピドグレル群: 575 / チクロピジン群: 580	脳梗塞症 (心原性 脳塞栓症を除く)	52 週	完了 完全な報告書 2001. 9~2003. 11
検証的試験 (有効性における優越性)	P1633 (CAPRIE) 5.3.5.1-3 (参考) 304 施設 (欧州、オーストラリア、 ニュージーランド、北米)	三重盲検、並行群 間比較、実薬対照	クロピドグレル: 75 mg 1 日 1 回経口 アスピリン: 325 mg 1 日 1 回経口	- 19185 / 19099 - クロピドグレル群: 9553 / アスピリン群: 9546 末梢動脈疾患患者集団: - 6452 / 6439 - クロピドグレル群: 3218 / アスピリン群: 3221	脳梗塞、心筋梗塞、 末梢動脈疾患	1-3 年	完了 完全な報告書 1992.3~1996.2

a 総症例

b 投与例

1.1.2.2 安全性データの構成

本申請では、SFY10810 試験、DV7314-23 試験及びCAPRIE 試験の「臨床的安全性」のデータを以下のカテゴリーに分けて評価した。また、安全性評価項目の定義の詳細は1.1.3.1項に記す。

SFY10810 試験

- 主要安全性評価：
 - 安全性イベント（12 週間投与）
- 副次安全性評価：
 - 出血性有害事象（12 週間投与、52 週間投与）
 - 重篤な有害事象（12 週間投与、52 週間投与）
 - 安全性イベント（52 週間投与）
 - 有害事象（12 週間投与、52 週間投与）
 - 副作用（12 週間投与、52 週間投与）
- その他の安全性評価
 - 治験薬投与下で認められた有害事象（Treatment Emergent Adverse Event [TEAE]）（12 週間投与、52 週間投与）
 - 臨床検査（12 週間投与、52 週間投与）
 - バイタルサイン（12 週間投与、52 週間投与）
 - 足関節・上腕血圧比（ABI）（12 週間投与、52 週間投与）

DV7314-23 試験

- 主要安全性評価：
 - 安全性イベント（52 週間投与）
- 副次安全性評価：
 - 出血性有害事象（52 週間投与）
 - 重篤な有害事象（52 週間投与）
 - 有害事象（52 週間投与）

2.7.4 臨床的安全性 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

- 副作用（52 週間投与）
- その他の安全性評価：
 - TEAE（52 週間投与）

CAPRIE 試験（末梢動脈疾患患者集団）

- その他の安全性評価
 - TEAE（最大 3 年間投与）

1.1.3 評価方法

1.1.3.1 安全性評価項目及びその定義

SFY10810 試験、DV7314-23 試験、及び CAPRIE 試験の各安全性評価項目の定義を表 2 に示す。

SFY10810 試験において、安全性イベントは、イベント判定委員会が安全性イベントと疑われる事象を盲検下で判定し、判定結果が治験責任医師又は治験分担医師のものと異なる場合には治験責任医師又は治験分担医師に再評価を要請することとした。解析には治験責任医師又は治験分担医師が評価した結果を最終的に採用した。

各試験の有害事象は、TEAE、死亡に至った TEAE、治験薬投与下で認められた重篤な有害事象（treatment emergent serious adverse event [SAE]）、治験薬投与中止に至った TEAE、出血性 TEAE を集計した。有害事象名は、SFY10810 試験では Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）バージョン 14.0 によりコード化し、DV7314-23 試験及び CAPRIE 試験の有害事象名は MedDRA バージョン 14.0 にコードを振り直し再解析した。TEAE の収集期間は、治験薬投与開始から最終治験薬の投与後 14 日間までと定義した。ただし、SFY10810 試験の第 1 期（12 週間）の解析では、治験薬投与開始から 12 週の観察日までに発現した TEAE を第 1 期の事象として取り扱った。

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロビドグレル硫酸塩 PAD

表 2 - 安全性評価項目及びその定義

	SFY10810 試験	DV7314-23 試験	CAPRIE 試験
主要評価項目	<p>安全性イベント（12週間投与）： 治験薬との因果関係が否定できないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した以下の事象。</p> <p>1. 重大な出血：非外傷性の出血のうち死亡したもの、又は治療のための入院あるいは入院期間の延長が必要となるもの。</p> <p>2. 血液障害： A) 白血球減少症：白血球数が 3000/mm³未滿に減少し、かつ治験責任医師又は治験分担医師がその減少を異常変動と判断した場合、あるいは治験責任医師又は治験分担医師による異常変動の有無の判断にかかわらず白血球数が 2000/mm³未滿となった場合。 B) 好中球減少症：好中球数が 1500/mm³未滿に減少し、かつ治験責任医師又は治験分担医師がその減少を異常変動と判断した場合、あるいは治験責任医師又は治験分担医師による異常変動の有無の判断にかかわらず好中球数が 1000/mm³未滿となった場合。 C) 血小板減少症：血小板数が 100,000/mm³未滿に減少し、かつ治験責任医師又は治験分担医師がその減少を異常変動と判断した場合、あるいは治験責任医師又は治験分担医師による異常変動の有無の判断にかかわらず血小板数が 75,000/mm³未滿となった場合。</p> <p>3. 肝機能障害： A) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）上昇：100 U/L あるいは基準値上限の 2.5 倍を超える明らかな悪化が認められ、かつ治験責任医師又は治験分担医師がその悪化を異常変動と判断した場合。 B) アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇：100 U/L あるいは基準値上限の 2.5 倍を超える明らかな悪化が認められ、かつ治験責任医師又は治験分担医師がその悪化を異常変動と判断した場合。 C) γ-グルタミル・トランスペプチダーゼ（γ-GTP）上昇：150 U/L あるいは基準値上限の 4 倍を超える明らかな悪化が認められ、かつ治験責任医師又は治験分担医師がその悪化を異常変動と判断した場合。 D) アルカリフォスファターゼ（ALP）上昇：基準値上限の 2.5 倍を超える明らかな悪化が認められ、かつ治験責任医師又は治験分担医師がその悪化を異常変動と判断した場合。 E) 総ビリルビン上昇：3.0 mg/dL を超える明らかな悪化が認められ、かつ治験責任医師又は治験分担医師がその悪化を異常変動と判断した場合。 F) 黄疸を認めた場合</p> <p>4. その他の重篤な副作用：死亡、生命を脅かすもの、治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの、永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの</p>	<p>安全性イベント： 以下のいずれかの有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できないもの。</p> <p>1. 非外傷性の出血のうち死亡したもの、又は治療のために入院あるいは入院期間の延長が必要なもの</p> <p>2. 以下に該当する血液検査所見 A) 白血球減少症：SFY10810 試験と同様。 B) 好中球減少症：SFY10810 試験と同様。 C) 血小板減少症：SFY10810 試験と同様。</p> <p>3. 肝機能障害：SFY10810 試験と同様。</p> <p>4. その他の以下に該当する副作用 A) 死亡又は死亡につながるおそれのあるもの B) 入院又は入院期間の延長が必要なもの C) 非可逆的障害を残すもの</p>	該当なし

2.7.4 臨床的安全性

SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	SFY10810 試験	DV7314-23 試験	CAPRIE 試験
副次評価項目	<p>出血性有害事象（12 週間投与、52 週間投与）：有害事象のうち、出血に関連するもの。手術等に伴う出血については、通常認められる範囲内であれば有害事象として取り扱わない。</p> <p>重篤な有害事象（12 週間投与、52 週間投与）：有害事象のうち、以下に該当する事象：死亡、生命を脅かすもの、治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの、永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、後世代における先天性の疾病又は異常、その他の医学的に重要な事象。</p> <p>安全性イベント（52 週間投与）</p> <p>有害事象（12 週間投与、52 週間投与）：治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。</p> <p>副作用（12 週間投与、52 週間投与）：治験責任医師又は治験分担医師の判断により治験薬との因果関係が否定できない（因果関係判定基準の「あり」、「なし」のうち、「あり」に該当）とされた有害事象。</p>	<p>出血性有害事象：有害事象のうち、出血に関連した症候及びその徴候となる所見。</p> <p>重篤な有害事象：血管性事故及び有害事象のうち以下に該当する事象：死亡、死亡につながるおそれのあるもの、治療のために入院又は入院期間の延長が必要なもの、非可逆的障害、非可逆的障害につながるおそれのあるもの、上記に挙げる有害事象に準じて重篤であるもの、後世代における先天性の疾病又は異常</p> <p>有害事象：治験薬との因果関係にかかわらず、治験薬の投与期間中、中止した場合は中止から 14 日以内に患者に生じたあらゆる好ましくないあるいは予期しない症候（臨床検査値の異常変動を含む）のうち血管性事故を除いたもの。</p> <p>副作用：治験責任医師又は治験分担医師の判断により治験薬との因果関係が否定できない（因果関係判定基準の「あり」、「可能性あり」、「多分なし」、「なし」、「判定不能」のうち、「あり」、「可能性あり」又は「判定不能」に該当）とされた有害事象。</p>	<p>該当なし</p>

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	SFY10810 試験	DV7314-23 試験	CAPRIE 試験
その他	<p>治験薬投与下で認められた有害事象 (TEAE) : 治験薬投与開始から最終服薬の 14 日後までの期間に発現又は悪化した有害事象 (副次評価項目と同じ定義)。</p> <p>治験薬投与下で認められた重篤な有害事象 (treatment emergent SAE) : 治験薬投与開始から最終服薬の 14 日後までの期間に発現又は悪化した重篤な有害事象 (副次評価項目と同じ定義)</p> <p>治験薬投与下で認められた出血性有害事象 (出血性 TEAE) : 治験薬投与開始から最終服薬の 14 日後までの期間に発現又は悪化した出血性有害事象 (副次評価項目と同じ定義)。</p> <p>臨床検査 A) 血液学的検査 : 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画 [好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球]、血小板数 B) 血液生化学検査 : AST、ALT、γ-GTP、ALP、LDH、総ビリルビン、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪、総蛋白、アルブミン、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl C) 尿検査 (定性) : 蛋白、糖、尿沈渣 (赤血球、白血球、円柱)</p> <p>バイタルサイン A) 脈拍 B) 血圧 (収縮期・拡張期)</p> <p>ABI</p>	<p>治験薬投与下で認められた有害事象 (TEAE) : 治験薬投与開始から最終服薬の 14 日後までの期間に発現又は悪化した有害事象 (副次評価項目と同じ定義)。</p> <p>治験薬投与下で認められた重篤な有害事象 (treatment emergent SAE) : 治験薬投与開始から最終服薬の 14 日後までの期間に発現又は悪化した重篤な有害事象 (副次評価項目と同じ定義)。</p> <p>治験薬投与下で認められた出血性有害事象 (出血性 TEAE) : 治験薬投与開始から最終服薬の 14 日後までの期間に発現又は悪化した出血性有害事象 (副次評価項目と同じ定義)。</p>	<p>治験薬投与下で認められた有害事象 (TEAE) : 治験薬投与開始から最終服薬の 14 日後までの期間に発現又は悪化した有害事象。</p> <p>治験薬投与下で認められた重篤な有害事象 (treatment emergent SAE) : TEAE のうち、「原発性頭蓋内出血」、「死に至るもの、永続的な機能不全に陥るもの、生命を脅かすもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」、「先天異常を来すもの、新たに診断された癌、又は過量投与」のいずれかに合致するもの。ただし、有効性評価項目として報告された非致死性の脳梗塞、心筋梗塞及び切断については重篤な有害事象と取り扱わない。</p> <p>治験薬投与下で認められた出血性有害事象 (出血性 TEAE) : TEAE のうち、有害事象名 (WHO-ART/PT) が出血に関連するもの。さらに、「消化管出血」、「頭蓋内出血」及び「その他の出血」に分類した。</p>

1.1.3.2 データ解析

解析対象集団

SFY10810 試験では、all randomized population を主要及び副次安全性評価項目の解析対象とし、all treated population をその他の安全性評価項目の解析対象とした。各解析対象集団の定義を以下に示す。

- All randomized population : 治験薬の服薬の有無にかかわらずランダム化されたすべての患者の集団
- All treated population : ランダム化され、かつ治験薬を 1 回以上服薬した患者の集団

DV7314-23 試験では、最大の解析集団 (FAS) を主要及び副次安全性評価項目の解析対象とし、安全性解析対象集団をその他の安全性評価項目の解析対象とした。各解析対象集団の定義を以下に示す。

- FAS : 治験に登録された患者のうち、医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) ・薬事法違反、対象外疾患 (脳梗塞症以外の疾患)、未服薬、登録後観察不能、及び初回処方後観察不能を除く患者の集団
- 安全性解析対象集団 : 治験に組み入れられた患者のうち、GCP 逸脱、及び未服薬を除く患者の集団

CAPRIE 試験では、末梢動脈疾患患者集団における randomized and treated population を解析対象とした。解析対象集団の定義を以下に示す。

- Randomized and treated population : ランダム化され、かつ治験薬を 1 回以上服薬した患者の集団

一般的な統計手法

SFY10810 試験の主要及び副次安全性評価項目の解析に関しては、all randomized population を解析対象として、第 1 期 (ランダム化から 12 週目まで) に発現した初発の安全性イベント (主要安全性評価項目) 及び副次安全性評価項目の発現までの時間について、層別割り付け因子 (その他の抗血小板薬の併用の有無、心筋梗塞あるいは虚血性脳血管障害の既往又は合併の有無、及び糖尿病の合併の有無) を用いた層別 Log-rank 検定により有意水準両側 5% でクロピドグレル群とチクロピジン群を比較した。また、累積発現率及びその 95% 信頼区間 (95% CI) を Kaplan-Meier 法及び Greenwood の式により推定し、ハザード比及びその 95% CI を投与群及び層別割り付け因子を因子とした Cox モデルにより推定した。全期間 (52 週間) の解析では all randomized population を解析対象として、

2.7.4 臨床的安全性 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

ランダム化時に割り当てられた投与群ごとに 52 週目までの累積発現率及びその 95% CI を Kaplan-Meier 法及び Greenwood の式により推定した。その他の安全性評価項目の解析は、all treated population を解析対象として、実際に服薬した投与群ごとに第 1 期（12 週間）及び全期間（52 週間）で集計した。また、臨床検査値に関しては、申請者が定めた医学的に重要な意味を持つ異常の基準（potentially clinically significant abnormalities [PCSA] criteria [表 97]）をもとに各パラメータを評価した。

DV7314-23 試験の主要及び副次安全性評価項目の解析に関しては、FAS において主要安全性評価項目の発現率を χ^2 検定により、有意水準両側 5% でクロピドグレル群とチクロピジン群を比較した。また、各時期の主要及び副次安全性評価項目の累積発現率及びその両側 95% CI を Kaplan-Meier 法及び Greenwood の公式によりチクロピジン群に対するクロピドグレル群のハザード比及びその両側 95% CI (Wald CI) を推定し、Log-Rank 検定を行った。本申請では SFY10810 試験での評価に方法に合わせ、各時期の主要及び副次安全性評価項目の累積発現率を参考データとした。その他の安全性評価項目の解析は、安全性解析対象集団を解析対象として集計した。

CAPRIE 試験の安全性評価は、末梢動脈疾患患者の randomized and treated population を解析対象として集計した。

なお、曝露状況、人口統計学的特性、既往歴・合併症、前治療薬及び併用薬／併用療法の解析手法は臨床的有効性の [Module 2.7.3.1.3.4.2] に記載した。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 患者の内訳

SFY10810 試験、DV7314-23 試験、及び CAPRIE 試験の患者の内訳は、[Module 2.7.3.3.1.1]の「末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (SFY10810)」、「脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (DV7314-23)」、及び「アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験 (CAPRIE)」の項に記載した。

1.2.2 曝露状況

SFY10810 試験、DV7314-23 試験、及び CAPRIE 試験（末梢動脈疾患患者集団）の曝露状況は、[Module 2.7.3.3.1.2.5]の「末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (SFY10810)」、「脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (DV7314-23)」、「及び「アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験 (CAPRIE)」の項に記載した。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

SFY10810試験の all treated population は all randomized population と同じ集団であったため、all treated population における患者特性は Module 2.7.3 の各項に記載した内容と同一である。

1.3.1 人口統計学

SFY10810試験の all treated population における人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性は、[Module 2.7.3.3.1.2.1] の「末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）」の項に記載した。

DV7314-23試験の安全性解析対象集団における人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性を表 28 に示す。平均年齢（最小-最大）はクロピドグレル群 64.3 歳（27 歳-80 歳）、チクロピジン群 64.7 歳（25 歳-80 歳）であり、65 歳以上 75 歳未満の患者はクロピドグレル群 43.3%（249/575 例）、チクロピジン群 43.4%（252/580 例）で、75 歳以上の患者はクロピドグレル群 12.5%（72/575 例）、チクロピジン群 13.3%（77/580 例）あった。男性比率はクロピドグレル群 72.2%（415/575 例）、チクロピジン群 74.0%（429/580 例）であった。また、ランダム化時に喫煙のある患者はクロピドグレル群 22.6%（130/575 例）、チクロピジン群 25.9%（150/580 例）であった。人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性に両群間で大きな違いは認められなかった。

CAPRIE 試験（末梢動脈疾患患者集団）の randomized and treated population における人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性を表 29 に示す。平均年齢（最小-最大）はクロピドグレル群 64.2 歳（28 歳-90 歳）、アスピリン群 64.4 歳（27 歳-93 歳）であり、65 歳以上 75 歳未満の患者はクロピドグレル群 40.5%（1304/3218 例）、アスピリン群 39.7%（1280/3221 例）で、75 歳以上の患者はクロピドグレル群 12.9%（414/3218 例）、アスピリン群 14.2%（456/3221 例）あった。男性比率はクロピドグレル群 72.7%（2339/3218 例）、アスピリン群 72.0%（2320/3221 例）であった。人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性に両群間で大きな違いは認められなかった。

SFY10810試験のクロピドグレル群における平均年齢は 71.1 歳であり、DV7314-23試験及びCAPRIE試験と比べて患者年齢が高く、年齢層別の患者割合は、65 歳以上 75 歳未満 41.4%（89/215 例）、75 歳以上 36.7%（79/215 例）であり、DV7314-23試験及びCAPRIE試験と比べて 75 歳以上の患者割合が高かった。また、性別においても、SFY10810試験におけるクロピドグレル群の男性患者の割合は 87.9%（189/215 例）と DV7314-23試験及びCAPRIE試験より高かった。

1.3.2 疾患の特性、既往歴・合併症

SFY10810 試験の all treated population における原疾患の内訳、末梢動脈疾患の症状、下肢に対する血管介入術の既往、及びベースライン時の ABI 及び既往歴・合併症は、[Module 2.7.3.3.1.2.2] 及び [Module 2.7.3.3.1.2.3] の「末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (SFY10810)」の項に記載した。

DV7314-23 試験の安全性解析対象集団における原疾患、既往歴、及び合併症を表 30、表 31、表 32 及び表 33 に示す。最終の脳梗塞発症からの期間、最終の脳梗塞の病型、及び既往歴の背景因子に両群間で大きな違いは認められなかった。また、主な合併症は高血圧症(クロピドグレル群 69.2% [398/575 例]、チクロピジン群 66.4% [385/580 例])、高脂血症(クロピドグレル群 37.7% [217/575 例]、チクロピジン群 37.8% [219/580 例])、便秘(クロピドグレル 22.3% [128/575 例]、チクロピジン群 17.9% [104/580 例])、及び糖尿病(クロピドグレル群 18.6% [107/575 例]、チクロピジン群 20.0% [116/580 例]) などであり、合併症の種類別の頻度に両群間で大きな違いは認められなかった。

CAPRIE 試験(末梢動脈疾患患者集団)の randomized and treated population におけるアテローム血栓症の既往歴、並びに主な既往歴・合併症及び手術歴を表 34 及び表 35 に示す。アテローム血栓症の既往としては、心筋梗塞が最も多く、クロピドグレル群 21.2% (683/3218 例)、アスピリン群 21.1% (679/3221 例) であった。また、その他の既往歴では、高血圧(クロピドグレル群 51.3% [1650/3218 例]、アスピリン群 50.5% [1628/3221 例])、高コレステロール血症(クロピドグレル群 44.6% [1436/3218 例]、アスピリン群 44.5% [1433/3221 例])、安定狭心症(クロピドグレル群 26.2% [842/3218 例]、アスピリン群 26.7% [860/3221 例])、及び糖尿病(クロピドグレル群 20.7% [667/3218 例]、アスピリン群 20.6% [663/3221 例]) が多かった。既往歴・合併症の種類別の頻度に両群間で大きな違いは認められなかった。

SFY10810 試験のクロピドグレル群における主な既往歴・合併症は、高血圧 73.5% (158/215 例)、高脂血症 56.3% (121/215 例)、糖尿病 34.4% (74/215 例) などであり、これらの割合は DV7314-23 試験及び CAPRIE 試験より高かった。また、SFY10810 試験のクロピドグレル群における心筋梗塞や狭心症の既往・合併はそれぞれ 3.7% 及び 10.2% であり、虚血性心疾患の割合は CAPRIE 試験の方が高かった。

1.3.3 前治療及び併用薬

1.3.3.1 前治療

SFY10810 試験の all treated population における抗血小板薬の前治療は、[Module 2.7.3.3.1.2.4.1] の「末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (SFY10810)」の項に記載した。

DV7314-23 試験の安全性解析対象集団における抗血小板薬の前治療を表 36 に示す。抗血小板薬の前治療がある患者は、クロピドグレル群で 4.3% (25/575 例)、チクロピジン群で 4.0% (23/580 例) であった。抗血小板薬の前治療がある患者の頻度及びその種類別の頻度に両群間で大きな違いは認められなかった。

CAPRIE 試験 (末梢動脈疾患患者集団) の randomized and treated population における抗血小板薬の前治療を表 37 に示す。抗血小板薬の前治療がある患者は、クロピドグレル群で 68.3% (2197/3218 例)、アスピリン群 67.2% (2166/3221 例) であり、アスピリン (クロピドグレル群 64.0% [2059/3218 例]、アスピリン群 63.3% [2039/3221 例]) が最も多く使用されていた。抗血小板薬の前治療がある患者の割合及びその種類別の頻度に両群間で大きな違いは認められなかった。

SFY10810 試験のクロピドグレル群における抗血小板薬の前治療の割合は 94.9% (204/215 例) と DV7314-23 試験よりはるかに高く、CAPRIE 試験よりも高かった。

1.3.3.2 併用薬

SFY10810 試験の all treated population における併用薬について表 38 に示す。併用薬を使用していた患者は、クロピドグレル群 99.5% (214/215 例)、チクロピジン群 99.1% (214/216 例) であった。主な併用薬分類で多く使用されていたのは、抗血栓薬 (クロピドグレル群 63.7% [137/215 例]、チクロピジン群 64.4% [139/216 例])、中でも抗血小板薬 (クロピドグレル群 62.8% [135/215 例]、チクロピジン群 62.0% [134/216 例])、カルシウム拮抗薬 (クロピドグレル群 61.4% [132/215 例]、チクロピジン群 53.2% [115/216 例])、及び末梢血管拡張薬 (クロピドグレル群 51.6% [111/215 例]、チクロピジン群 49.1% [106/216 例]) であった。また、糖尿病治療薬は、クロピドグレル群 27.0% (58/215 例)、チクロピジン群 23.6% (51/216 例) に、コレステロール低下薬は、クロピドグレル群 45.6% (98/215 例)、チクロピジン群 42.6% (92/216 例) に使用されていた。なお、SFY10810 試験では、アスピリン、ベラプロストなどの一部の抗血小板薬の併用を禁止したが、その他の抗血小板薬は併用可能とし、原則としてランダム化後 12 週間は用法・用量を変更しないこととした。これらの併用可能な抗血小板薬のランダム化時の使用状況は、[Module 2.7.3.3.1.2.4.2] の「末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (SFY10810)」の項に記載した。

2.7.4 臨床的安全性 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

DV7314-23 試験の安全性解析対象集団における併用薬について表 39 に示す。併用薬を使用していた患者は、クロピドグレル群 97.9% (563/575 例)、チクロピジン群 97.6% (566/580 例) であった。主な併用薬分類で多く使用されていたのは、カルシウム拮抗薬(クロピドグレル群 48.9% [281/575 例]、チクロピジン群 46.6% [270/580 例])、抗炎症薬(クロピドグレル群 31.7% [182/575 例]、チクロピジン群 28.3% [164/580 例])、コレステロール低下薬(クロピドグレル群 27.0% [155/575 例]、チクロピジン群 29.8% [173/580 例]) であった。また、抗血小板薬は、クロピドグレル群 9.6% (55/575 例)、チクロピジン群 7.9% (46/580 例) に、末梢血管拡張薬は、クロピドグレル群 14.8% (85/575 例)、チクロピジン群 14.7% (85/580 例)、糖尿病治療薬は、クロピドグレル群 12.0% (69/575 例)、チクロピジン群 14.3% (83/580 例) に使用されていた。

CAPRIE 試験(末梢動脈疾患患者集団)の randomized and treated population における併用薬について表 40 に示す。併用薬を使用していた患者は、クロピドグレル群 93.4% (3005/3218 例)、アスピリン群 93.9% (3025/3221 例) であった。併用薬分類でみた場合、多く使用されていたものは、カルシウム拮抗薬(クロピドグレル群 36.0% [1158/3218 例]、アスピリン群 37.5% [1208/3221 例])、利尿薬(クロピドグレル群 29.5% [948/3218 例]、アスピリン群 30.1% [968/3221 例])、抗血栓薬(クロピドグレル群 28.1% [904/3218 例]、アスピリン群 30.9% [995/3221 例])、冠血管拡張薬(クロピドグレル群 25.4% [818/3218 例]、アスピリン群 26.6% [858/3221 例])、コレステロール低下薬(クロピドグレル群 24.6% [791/3218 例]、アスピリン群 23.3% [750/3221 例])、ACE 阻害薬(クロピドグレル群 24.4% [784/3218 例]、アスピリン群 24.5% [790/3221 例])、及びベータ遮断薬(クロピドグレル群 22.3% [719/3218 例]、アスピリン群 23.0% [742/3221 例]) であった。また、抗血小板薬は、クロピドグレル群 19.3% (621/3218 例)、アスピリン群 21.5% (691/3221 例) に、末梢血管拡張薬は、クロピドグレル群 12.7% (408/3218 例)、アスピリン群 12.0% (387/3221 例) に、糖尿病治療薬は、クロピドグレル群 19.0% (612/3218 例)、アスピリン群 18.4% (592/3221 例) に使用されていた。なお、CAPRIE 試験では、原則として治験薬投与期間中の抗血小板薬の併用は禁止していたが、何らかの理由で抗血小板薬を併用していた患者が認められた。これらの抗血小板薬の種類別の併用状況を表 41 に示す。クロピドグレル群では、アスピリンが 17.2% (553/3218 例) と最も多く、次いでジピリダモール 1.5% (47/3218 例)、チクロピジン 0.5% (16/3218 例) などであった。

SFY10810 試験、DV7314-23 試験、及び CAPRIE 試験での併用薬の使用割合は同程度であったが、併用薬分類で見ると、特に抗血小板薬や末梢血管拡張薬の使用割合が SFY10810 試験で高く、これは SFY10810 試験では一部の抗血小板薬(末梢血管拡張薬に分類されるものを含む)の併用を可能としているのに対し、DV7314-23 試験、及び CAPRIE 試験では治験薬投与期間中の抗血小板薬の併用を禁止としていたためと考えられた。また、糖尿病治療薬やコレステロール低下薬の使用割合も SFY10810 試験で高く、これらも合併症・既往歴の割合が高いことを反映しているものと考えられた。

1.4 安全性の評価

1.4.1 末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (SFY10810)

1.4.1.1 第1期 (12週間)

1.4.1.1.1 安全性イベント

第1期 (12週間) における初発の安全性イベントの解析結果及び累積発現率の推移 (Kaplan-Meier 曲線) を表3及び図1に示す。12週時点の初発の安全性イベント累積発現率はクロピドグレル群2.4%及びチクロピジン群13.6%であり、クロピドグレル群の方が統計学的に有意に低かった (層別 Log-rank 検定: $p < 0.0001$)。また、クロピドグレル群のチクロピジン群に対する調整ハザード比は 0.161 (95% CI: 0.062 to 0.416) であった。

12週までの初発の安全性イベントの分類別発現状況を表4に示す。肝機能障害の発現がチクロピジン群に比べてクロピドグレル群で少なかった (クロピドグレル群 1.4% [3/215例]、チクロピジン群 11.1% [24/216例])。安全性イベントの分類別解析結果では、12週時点での初発の肝機能障害の累積発現率はクロピドグレル群で統計学的に有意に低かった (層別 Log-rank 検定: $p = 0.0001$ 、調整ハザード比: 0.160 [95% CI: 0.056 to 0.462]、表44)。また、初発の重大な出血、血液障害及びその他の重篤な副作用の発現については両群間に有意な差は認められなかった (表42、表43及び表45)。クロピドグレル群に認められた重篤な副作用1例は横紋筋融解症であった。また、チクロピジン群に認められた重篤な副作用1例 (びらん性大腸炎) 及び重大な出血1例 (血便排泄) は同一症例に生じた一連の事象であった。なお、既往歴・合併症として hepatic function disorder (肝疾患) がクロピドグレル群に比べチクロピジン群で多く認められていたが ([Module 2.7.3.3.1.2.3 表15])、第1期に肝機能障害を発現した症例の割合はベースライン時の既往歴・合併症として肝疾患を有する集団で高いということとはなかった (表46)。

2.7.4 臨床的安全性

SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 3 - 初発の安全性イベントの解析結果（第 1 期：12 週間）—All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Number of events, n (%)	5 (2.3%)	30 (13.9%)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 4	0.009 (0.000 to 0.022)	0.037 (0.012 to 0.063)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 8	0.009 (0.000 to 0.022)	0.117 (0.074 to 0.161)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 12	0.024 (0.003 to 0.044)	0.136 (0.090 to 0.182)
Stratified Log-rank test p-value ^b	<0.0001	-
Adjusted Hazard ratio (95% CI) ^c	0.161 (0.062 to 0.416)	-
Un-stratified Log-rank test p-value ^d	<0.0001	-
Un-adjusted Hazard ratio (95% CI) ^e	0.159 (0.062 to 0.410)	-

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

^b Log-rank test for treatment group with background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus at baseline as stratum, ^c Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group, background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus as factors

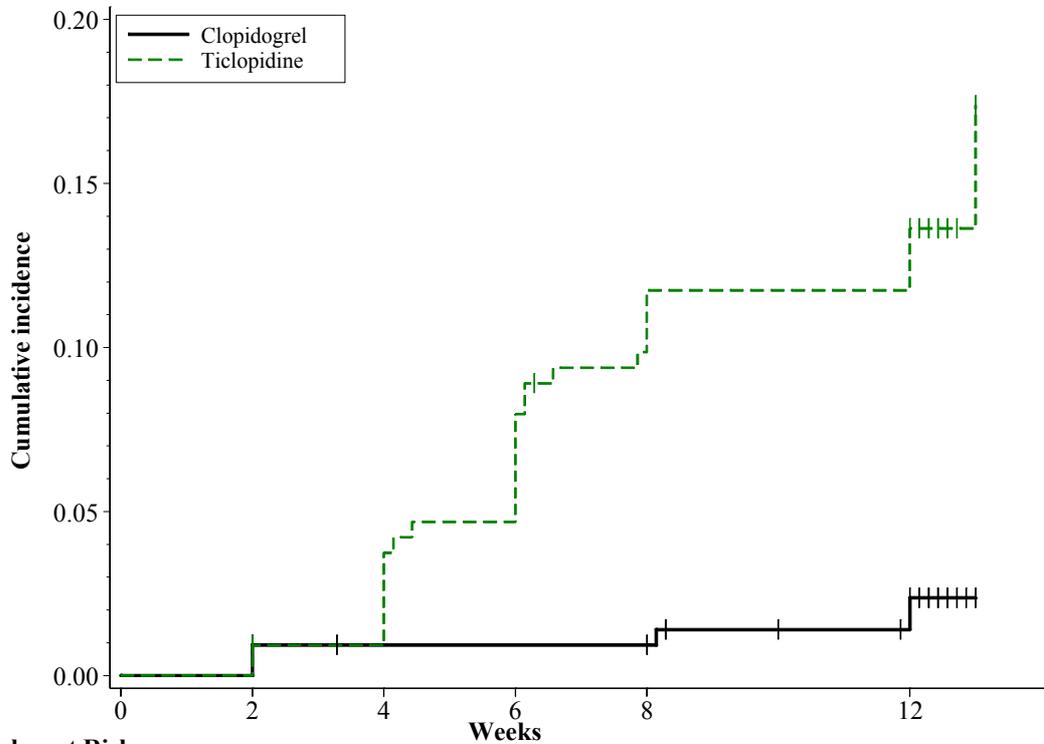
^d Unstratified Log-rank test for treatment group ^e Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a factor

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_t_km_logrank_hr_saf_r_t.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t_km_logrank_hr_saf_r_t_i.rtf (08JUN2011 - 10:00)

SFY10810 総括報告書より引用（Module 5.3.5.1-1 Table 20）

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

図 1 - 初発の安全性イベントの Kaplan-Meier 累積発現率曲線（第 1 期：12 週間）—All randomized population、SFY10810



Number at Risk

	0	2	4	6	8	12
Clopidogrel	215	215	211	211	211	205
Ticlopidine	216	216	211	203	191	187

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_g_km_saf_r_g_i.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_g_km_saf_r_g_i.rtf (08JUN2011 - 10:01)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Figure 2)

表 4 - 初発の安全性イベントの分類別発現状況（第 1 期：12 週間）—All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Any safety event of interest	5 (2.3%)	30 (13.9%)
Clinically significant bleeding	0	1 (0.5%)
Blood disorder	1 (0.5%)	5 (2.3%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Hepatic dysfunction	3 (1.4%)	24 (11.1%)
Other serious adverse drug reaction ^a	1 (0.5%)	1 (0.5%)

^a Met the criteria; Results in death, or Life-threatening or, Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization or, Results in persistent or significant disability/incapacity.

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_t_event_comp_saf_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t_event_comp_saf_r_t.i.rf (17JUN2011 - 11:37)

SFY10810 総括報告書 (Module 5.3.5.1-1) Table 21 を改変

1.4.1.1.2 出血性有害事象

第1期 (12週間) における初発の出血性有害事象の解析結果及び累積発現率の推移 (Kaplan-Meier 曲線) を表5及び図2に示す。12週時点の初発の出血性有害事象累積発現率はクロピドグレル群8.4%、チクロピジン群7.0%であり、両群に統計学的有意差は認められなかった (層別Log-rank検定: p=0.4478)。また、チクロピジン群に対するクロピドグレル群の調整ハザード比は1.300 (95% CI: 0.659 to 2.561) であった。

12週までの初発の出血性有害事象の分類別発現状況を表6に示す。発現割合の高い主な初発の出血性有害事象は鼻出血 (クロピドグレル群2.3% [5/215例]、チクロピジン群0.5% [1/216例]) 及び皮下出血 (クロピドグレル群0.9% [2/215例]、チクロピジン群1.9% [4/216例]) であった。

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 5 - 初発の出血性有害事象の解析結果（第 1 期：12 週間）—All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Number of events, n (%)	19 (8.8%)	15 (6.9%)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 4	0.047 (0.018 to 0.075)	0.037 (0.012 to 0.062)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 8	0.065 (0.032 to 0.099)	0.051 (0.022 to 0.081)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 12	0.084 (0.047 to 0.122)	0.070 (0.036 to 0.104)
Stratified Log-rank test p-value ^b	0.4478	-
Adjusted Hazard ratio (95% CI) ^c	1.300 (0.659 to 2.561)	-
Un-stratified Log-rank test p-value ^d	0.4678	-
Un-adjusted Hazard ratio (95% CI) ^e	1.284 (0.652 to 2.527)	-

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

^b Log-rank test for treatment group with background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus at baseline as stratum, ^c Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group, background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus as factors

^d Unstratified Log-rank test for treatment group, ^e Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a factor

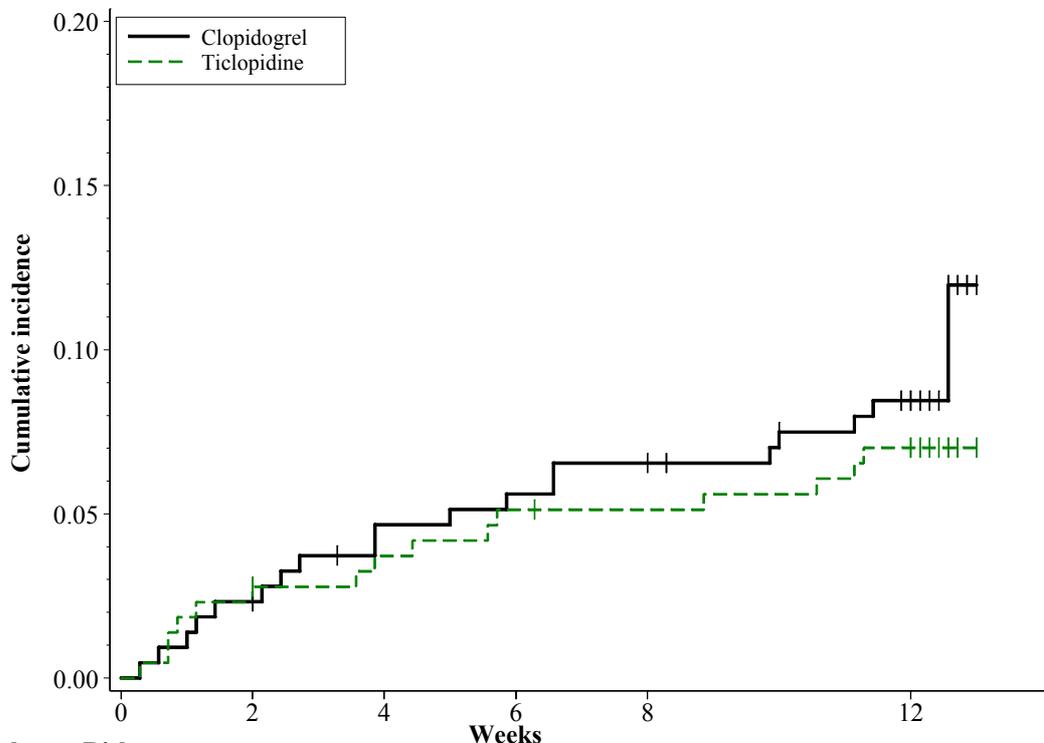
PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_t_km_logrank_hr_bae_r_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t_km_logrank_hr_bae_r_t_i.rtf (08JUN2011 - 10:01)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 26)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

図 2 - 初発の出血性有害事象の Kaplan-Meier 累積発現率曲線 (第 1 期 : 12 週間) - All randomized population、SFY10810



Number at Risk

	0	2	4	6	8	12
Clopidogrel	215	210	203	201	199	190
Ticlopidine	216	211	205	202	201	197

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_g_km_bae_r_g_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_g_km_bae_r_g_i.rtf (08JUN2011 - 15:47)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Figure 7)

表 6 - 初発の出血性有害事象の分類別発現状況 (第 1 期 : 12 週間) - All randomized population、SFY10810

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Any bleeding adverse event	19 (8.8%)	15 (6.9%)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.5%)
感染性表皮嚢胞	0	1 (0.5%)
眼障害	2 (0.9%)	1 (0.5%)
結膜出血	0	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
網膜出血	2 (0.9%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (3.3%)	3 (1.4%)
鼻出血	5 (2.3%)	1 (0.5%)
喀血	2 (0.9%)	2 (0.9%)
胃腸障害	3 (1.4%)	3 (1.4%)
肛門出血	0	1 (0.5%)
歯肉出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)
血便排泄	0	1 (0.5%)
痔出血	2 (0.9%)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (1.4%)	6 (2.8%)
皮下出血	2 (0.9%)	4 (1.9%)
紫斑	1 (0.5%)	0
皮膚出血	0	2 (0.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5%)	0
血管穿刺部位出血	1 (0.5%)	0
臨床検査	0	1 (0.5%)
尿中血陽性	0	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.4%)	1 (0.5%)
擦過傷	1 (0.5%)	0
裂傷	0	1 (0.5%)
硬膜下血腫	1 (0.5%)	0
外傷性出血	1 (0.5%)	0

SOC: System organ class, PT: Preferred term

MEDDRA 14.0

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.

Event composition is summarized by primary SOC and PT.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_eff_t_event_cmp_bae_r_t.sas

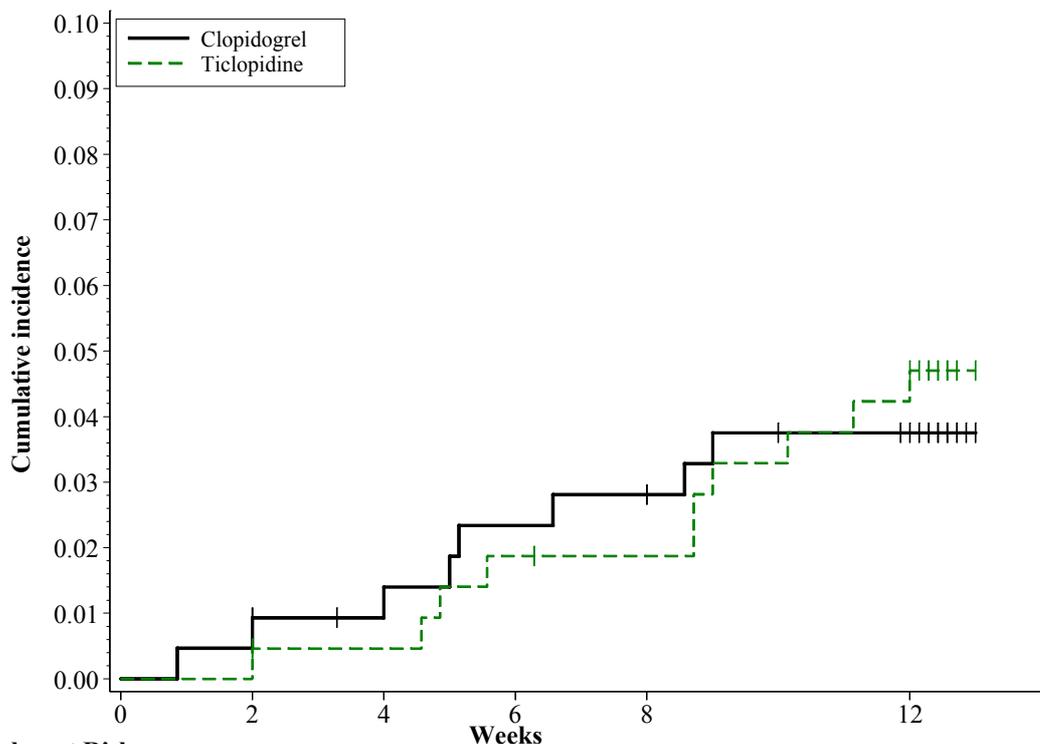
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_eff_t_event_cmp_bae_r_t_j_i.rtf (25AUG2011 - 13:21)

1.4.1.1.3 重篤な有害事象

第1期（12週間）における初発の重篤な有害事象の解析結果及び累積発現率の推移（Kaplan-Meier 曲線）を表 58 及び図 3 に示す。12 週時点の初発の重篤な有害事象累積発現率はクロピドグレル群 3.8%及びチクロピジン群 4.7%であり、両群間に統計学的有意差は認められなかった（層別 Log-rank 検定：p=0.6805）。また、チクロピジン群に対するクロピドグレル群の調整ハザード比は 0.822（95% 信頼区間：0.323 to 2.092）であった。

12 週までの初発の重篤な有害事象の分類別発現状況を表 7 に示す。両群で認められた初発の重篤な有害事象はいずれの事象も 1 例ずつに発現しているのみであり、特に傾向は認められなかった。

図 3 - 初発の重篤な有害事象の Kaplan-Meier 累積発現率曲線（第 1 期：12 週間）—All randomized population、SFY10810



PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_g_km_sae_r_g_i.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff_g_km_sae_r_g_i.rtf (08JUN2011 - 15:48)
 SFY10810 総括報告書より引用（Module 5.3.5.1-1 Figure 8）

表 7 - 初発の重篤な有害事象の分類別発現状況(第 1 期: 12 週間) - All randomized population、SFY10810

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Any serious adverse event	8 (3.7%)	10 (4.6%)
感染症および寄生虫症	1 (0.5%)	3 (1.4%)
感染性腸炎	0	1 (0.5%)
喉頭蓋炎	0	1 (0.5%)
丹毒	0	1 (0.5%)
大葉性肺炎	1 (0.5%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
食道癌	1 (0.5%)	0
転移性膵癌	0	1 (0.5%)
神経系障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)
脳梗塞	0	1 (0.5%)
一過性脳虚血発作	1 (0.5%)	0
心臓障害	2 (0.9%)	1 (0.5%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.5%)
洞性徐脈	1 (0.5%)	0
上室性頻脈	1 (0.5%)	0
血管障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)
閉塞性動脈硬化症	0	1 (0.5%)
腸骨動脈狭窄	1 (0.5%)	0
胃腸障害	0	1 (0.5%)
びらん性大腸炎	0	1 (0.5%)
血便排泄	0	1 (0.5%)
肝胆道系障害	0	1 (0.5%)
肝障害	0	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5%)	0
横紋筋融解症	1 (0.5%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.5%)
疲労	0	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5%)	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.5%)	0

SOC: System organ class, PT: Preferred term

MEDDRA 14.0

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.

Event composition is summarized by primary SOC and PT.

PGM=PRODOP\S\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_eff_t_event_cmp_sae_r_t.sas

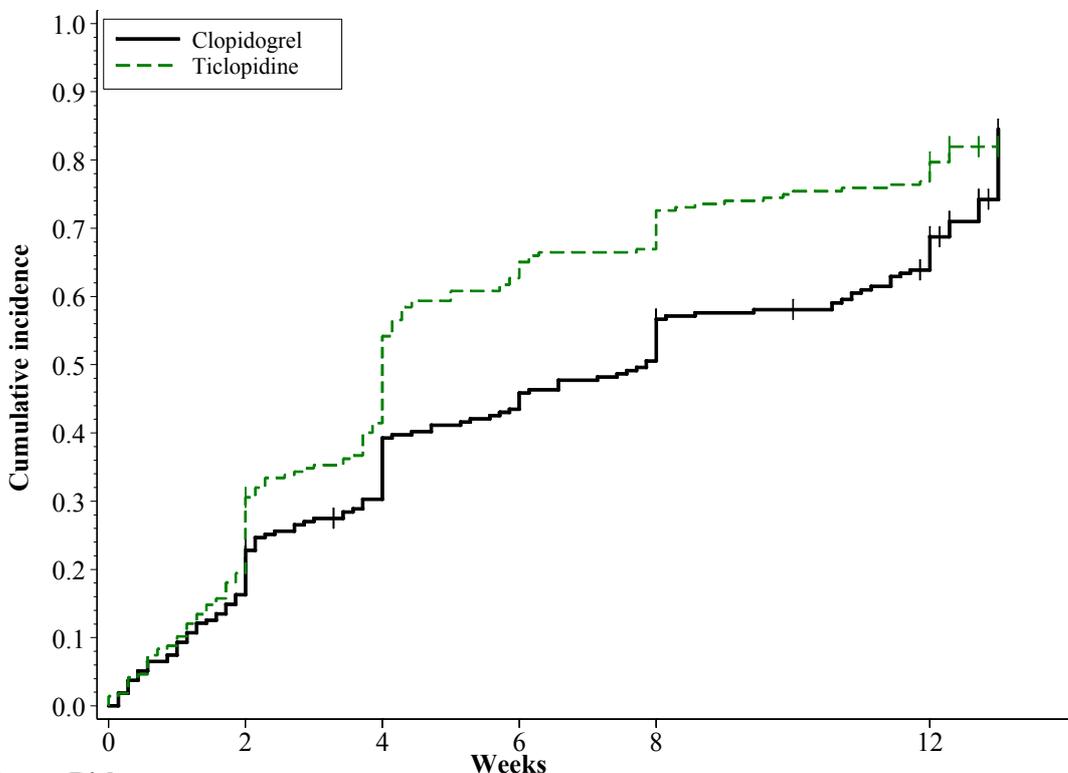
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_eff_t_event_cmp_sae_r_t_j_i.rtf (25AUG2011 - 13:28)

1.4.1.1.4 有害事象

第1期（12週間）における初発の有害事象の解析結果及び累積発現率の推移（Kaplan-Meier 曲線）を表 63 及び図 4 に示す。12 週時点の初発の有害事象累積発現率はクロピドグレル群 68.8%及びチクロピジン群 79.7%であり、クロピドグレル群の方が統計学的に有意に低かった（層別 Log-rank 検定：p=0.0026）。また、チクロピジン群に対するクロピドグレル群の調整ハザード比は 0.719（95% CI：0.576 to 0.898）であった。

12 週までの初発の有害事象の分類別発現状況を表 64 に示す。両群間の発現割合の差が最も大きかった初発の有害事象（器官別大分類 [system organ class : SOC]）は臨床検査（クロピドグレル群 24.2% [52/215 例]、チクロピジン群 34.3% [74/216 例]）で、その内容は主に肝胆道系検査に含まれるものであった。

図 4 - 初発の有害事象の Kaplan-Meier 累積発現率曲線 (第 1 期 : 12 週間) - All randomized population、SFY10810



Number at Risk

Clopidogrel	215	180	148	120	105	74
Ticlopidine	216	174	124	79	70	49

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_g_km_ae_r_g_i.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff_g_km_ae_r_g_i.rtf (08JUN2011 - 15:49)
 SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Figure 9)

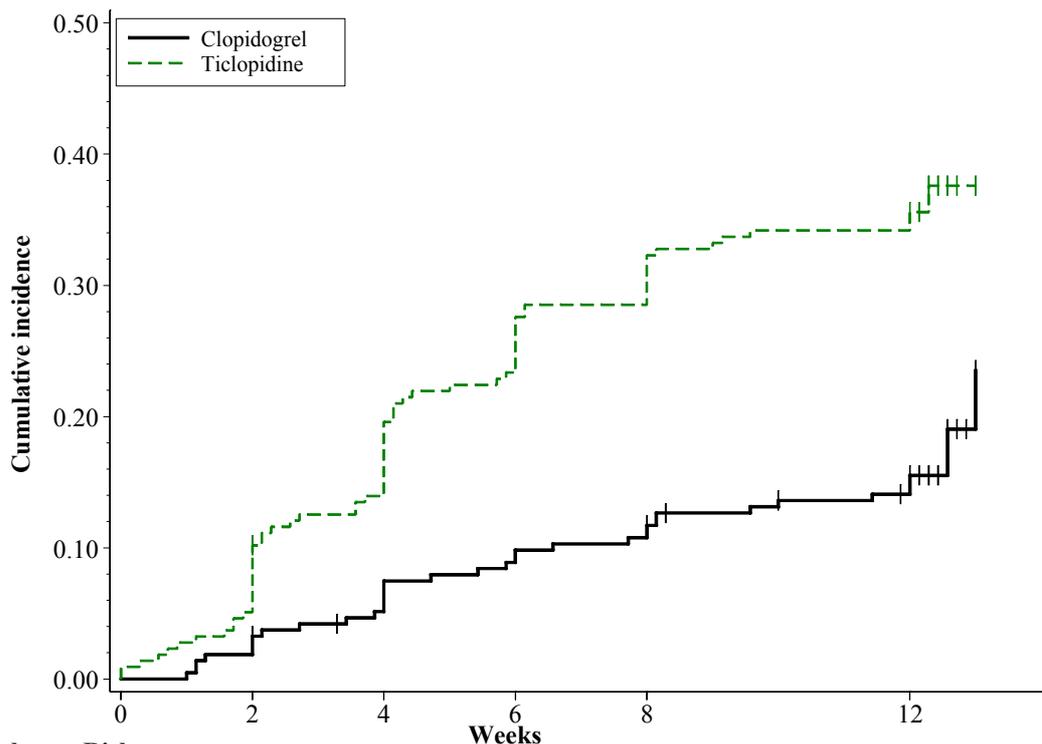
1.4.1.1.5 副作用

第 1 期 (12 週間) における初発の副作用の解析結果及び累積発現率の推移 (Kaplan-Meier 曲線) を表 69 及び図 5 に示す。12 週時点の初発の副作用累積発現率はクロピドグレル群 15.5%及びチクロピジン群 35.6%であり、クロピドグレル群の方が統計学的に有意に低かった (層別 Log-rank 検定 : $p < 0.0001$)。また、チクロピジン群に対するクロピドグレル群の調整ハザード比は 0.403 (95% CI : 0.270 to 0.603) であった。

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

12 週までの初発の副作用の分類別発現状況を表 70 に示す。両群間の発現割合の差が最も多く認められた初発の副作用（SOC）は臨床検査（クロピドグレル群 7.0% [15/215 例]、チクロピジン群 19.9% [43/216 例]）で、その内容は主に肝胆道系検査に含まれるものであった。

図 5 - 初発の副作用の Kaplan-Meier 累積発現率曲線（第 1 期：12 週間）—All randomized population、SFY10810



Number at Risk

Clopidogrel	215	211	202	194	190	179
Ticlopidine	216	205	183	163	152	140

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_g_km_adr_r_g_i.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_g_km_adr_r_g_i.rtf (08JUN2011 - 15:50)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Figure 10)

1.4.1.2 全期間（52 週間）

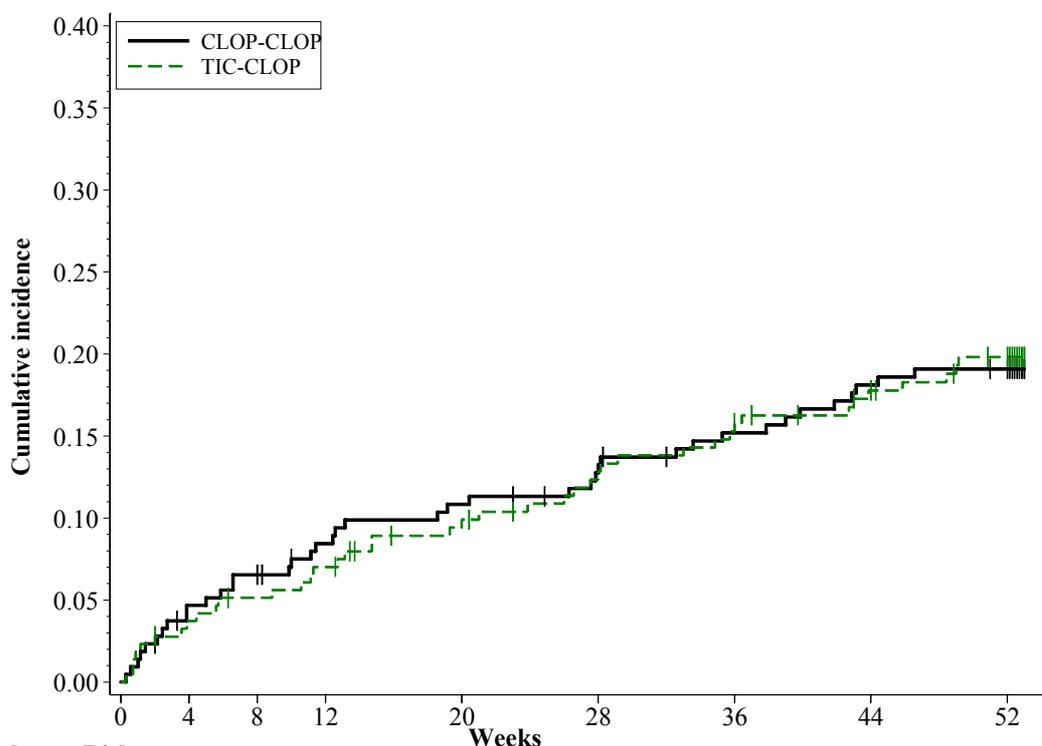
1.4.1.2.1 出血性有害事象

全期間（52 週間）におけるクロピドグレル（CLOP-CLOP）群（クロピドグレル 52 週間投与）及びチクロピジン（TIC-CLOP）群（チクロピジン 12 週間投与に引き続きクロピドグレル 40 週間オー

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

プン投与) の初発の出血性有害事象の解析結果、累積発現率の推移 (Kaplan-Meier 曲線) 及び分類別発現状況を表 54、図 6 及び表 55 に示す。52 週時点の初発の出血性有害事象累積発現率はクロピドグレル (CLOP-CLOP) 群 19.1%及びチクロピジン (TIC-CLOP) 群 19.8%であった。全期間 (52 週間) を通してクロピドグレル (CLOP-CLOP) 群の出血性有害事象の累積発現率の推移は一定していた。

図 6 - 初発の出血性有害事象の Kaplan-Meier 累積発現率曲線 (全期間 : 52 週間) - All randomized population、SFY10810



Number at Risk

CLOP-CLOP	215	203	199	192	187	181	174	168	165
TIC-CLOP	216	205	201	197	187	179	173	163	155

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_eff_bleedingae_52w_km_r_g.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_eff_bleedingae_52w_km_r_g_i.rtf (12AUG2011 - 9:52)

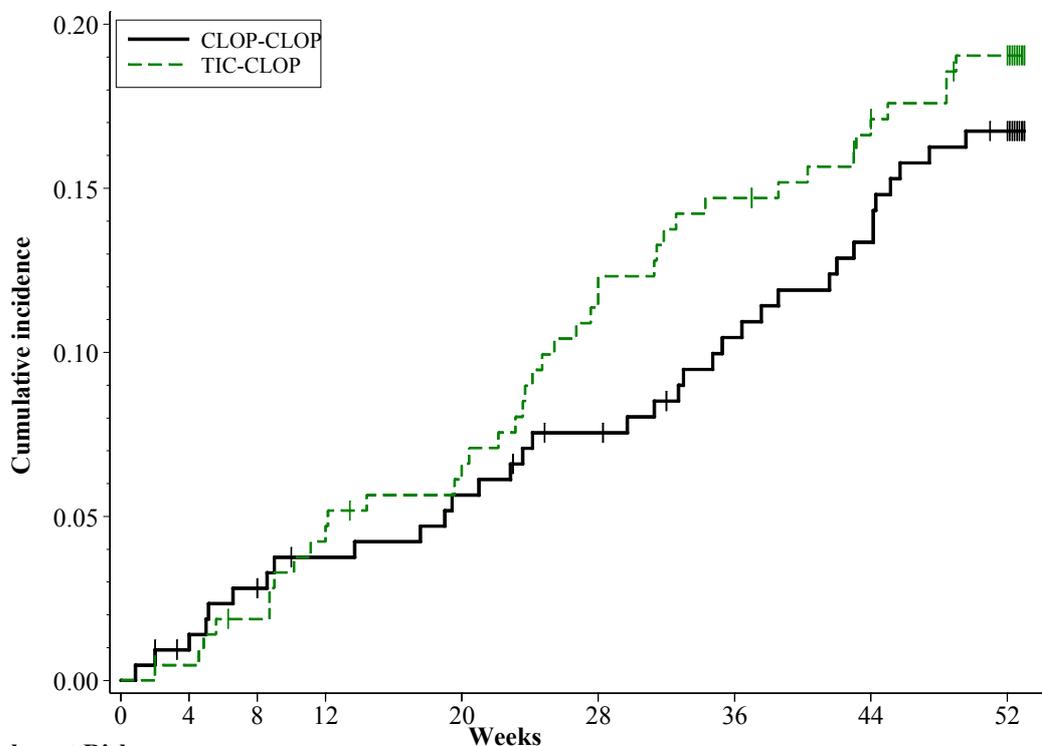
1.4.1.2.2 重篤な有害事象

全期間 (52 週間) におけるクロピドグレル (CLOP-CLOP) 群及びチクロピジン (TIC-CLOP) 群の初発の重篤な有害事象の解析結果、累積発現率の推移 (Kaplan-Meier 曲線) 及び分類別発現状況

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

を表 59、図 7 及び表 60 に示す。52 週時点の初発の重篤な有害事象累積発現率はクロピドグレル（CLOP-CLOP）群 16.7%及びチクロピジン（TIC-CLOP）群 19.0%であった。全期間（52 週間）を通してクロピドグレル（CLOP-CLOP）群の累積発現率の推移は一定していた。なお、チクロピジン（TIC-CLOP）群の累積発現率は 20 週以降からクロピドグレル（CLOP-CLOP）群よりも高く推移したが、チクロピジンからクロピドグレルに切り替えた直後の 12 週時から 20 週時までの推移はクロピドグレル（CLOP-CLOP）群とほぼ同様の推移を示していることから、この累積発現率の上昇は薬剤の切り替えの影響によるものではないと考えられた。

図 7 -初発の重篤な有害事象の Kaplan-Meier 累積発現率曲線（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810



Number at Risk

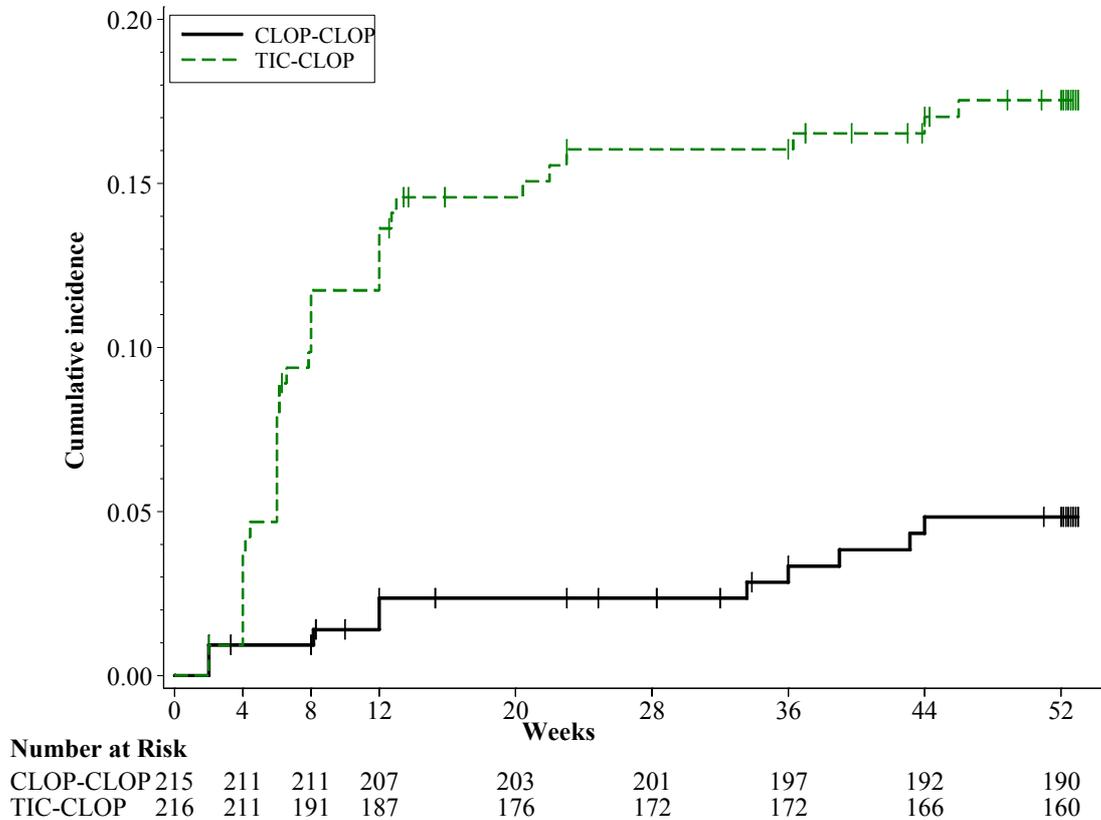
CLOP-CLOP	215	211	207	203	199	193	185	179	171
TIC-CLOP	216	212	208	203	197	186	179	173	166

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_g_km_sae_w52_r_g_i.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff_g_km_sae_w52_r_g_i.rtf (08JUN2011 - 16:21)
 SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Figure 12)

1.4.1.2.3 安全性イベント

全期間（52 週間）におけるクロピドグレル（CLOP-CLOP）群及びチクロピジン（TIC-CLOP）群の初発の安全性イベントの解析結果、累積発現率の推移（Kaplan-Meier 曲線）及び分類別発現状況を表 47、図 8 及び表 48 に示す。52 週時点の初発の安全性イベント累積発現率は、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群 4.8%、チクロピジン（TIC-CLOP）群 17.5%であった。12 週時点でクロピドグレルのオープン投与に切り替えた後の累積発現率の推移は両群でほぼ同様かつ一定であったことから、第 1 期（12 週間）の安全性イベント累積発現率に認められたクロピドグレル（CLOP-CLOP）群とチクロピジン（TIC-CLOP）群の発現割合の差が影響しているものと考えられた。分類別発現状況では肝機能障害がチクロピジン（TIC-CLOP）群に多く認められた（クロピドグレル [CLOP-CLOP] 群 2.3% [5/215 例]、チクロピジン [TIC-CLOP] 群 13.0% [28/216 例]）。この結果も、第 1 期に発現した肝機能障害の発現割合の差が影響しているものと考えられた。

図 8 -初発の安全性イベントの Kaplan-Meier 累積発現率曲線（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810

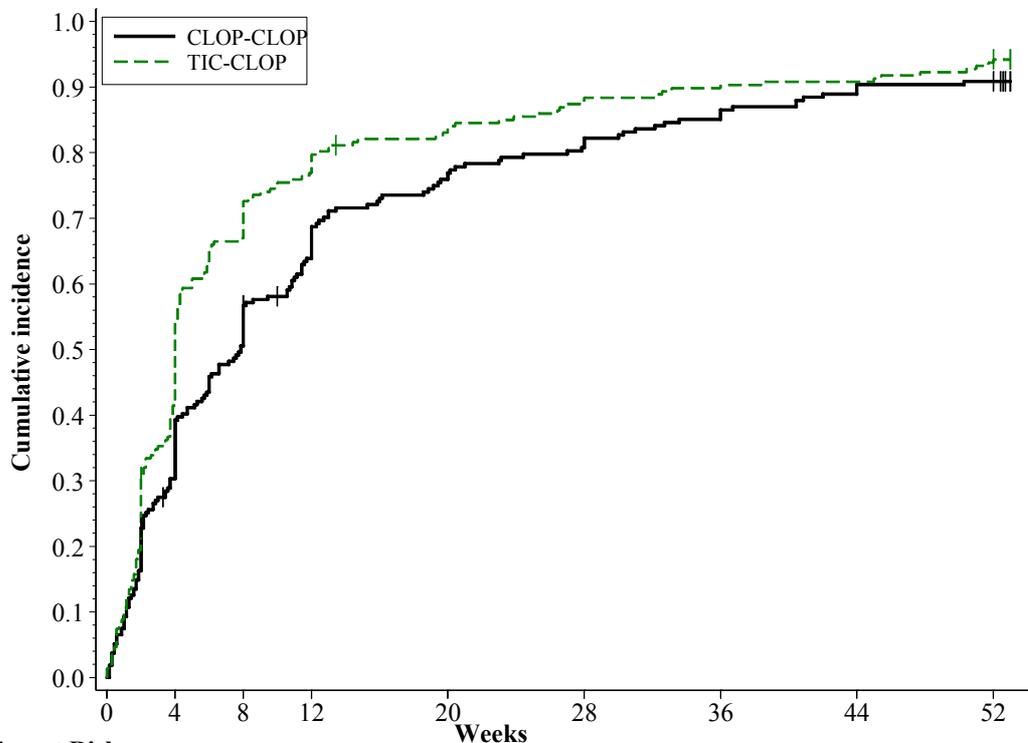


PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_g_km_saf_w52_r_g_i.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff_g_km_saf_w52_r_g_i.rtf (08JUN2011 - 10:04)
 SFY10810 総括報告書より引用（Module 5.3.5.1-1 Figure 13）

1.4.1.2.4 有害事象

全期間（52 週間）におけるクロピドグレル（CLOP-CLOP）群及びチクロピジン（TIC-CLOP）群の初発の有害事象の解析結果、累積発現率の推移（Kaplan-Meier 曲線）及び分類別発現状況を表 65、図 9 及び表 66 に示す。52 週時点の初発の有害事象累積発現率はクロピドグレル（CLOP-CLOP）群 90.8%及びチクロピジン（TIC-CLOP）群 94.2%であった。

図 9 -初発の有害事象の Kaplan-Meier 累積発現率曲線（全期間：52 週間）—All randomized population、SFY10810



Number at Risk

CLOP-CLOP	215	148	105	75	50	40	31	23	19
TIC-CLOP	216	124	70	49	35	26	21	19	13

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_g_km_ae_w52_r_g_i.sas

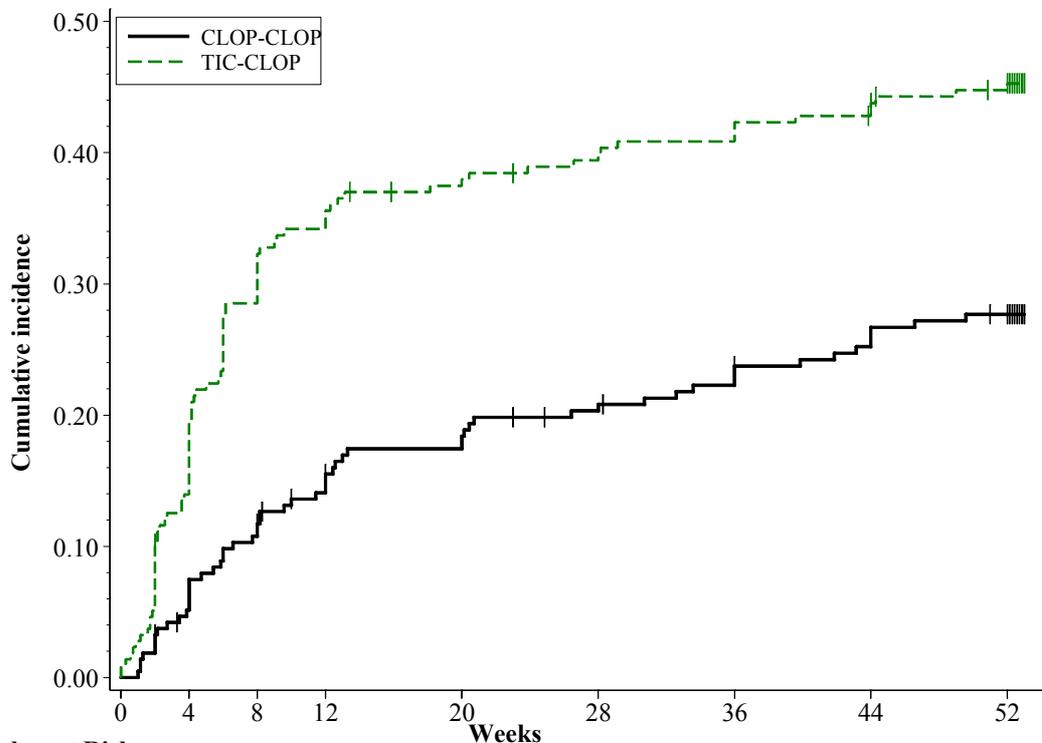
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_g_km_ae_w52_r_g_i.rtf (08JUN2011 - 16:23)

SFY10810 総括報告書より引用（Module 5.3.5.1-1 Figure 14）

1.4.1.2.5 副作用

全期間（52 週間）におけるクロピドグレル（CLOP-CLOP）群及びチクロピジン（TIC-CLOP）群の初発の副作用の解析結果、累積発現率の推移（Kaplan-Meier 曲線）及び分類別発現状況を表 71、図 10 及び表 72 に示す。52 週時点の初発の副作用累積発現率はクロピドグレル（CLOP-CLOP）群 27.7%及びチクロピジン（TIC-CLOP）群 45.3%であった。12 週時点でクロピドグレルのオープン投与に切り替えた後の累積発現率の推移は両群でほぼ同様かつ一定であったことから、52 週時点で認められた両群の差には、第 1 期（12 週間）の副作用累積発現率に認められたクロピドグレル（CLOP-CLOP）群とチクロピジン（TIC-CLOP）群の発現割合の差が影響しているものと考えられた。

図 10 - 初発の副作用の Kaplan-Meier 累積発現率曲線（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810



Number at Risk

CLOP-CLOP	215	202	190	180	172	164	159	152	146
TIC-CLOP	216	183	152	140	130	125	122	117	110

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_g_km_adr_w52_r_g_i.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_g_km_adr_w52_r_g_i.rtf (08JUN2011 - 16:24)

SFY10810 総括報告書より引用（Module 5.3.5.1-1 Figure 15）

1.4.2 脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）

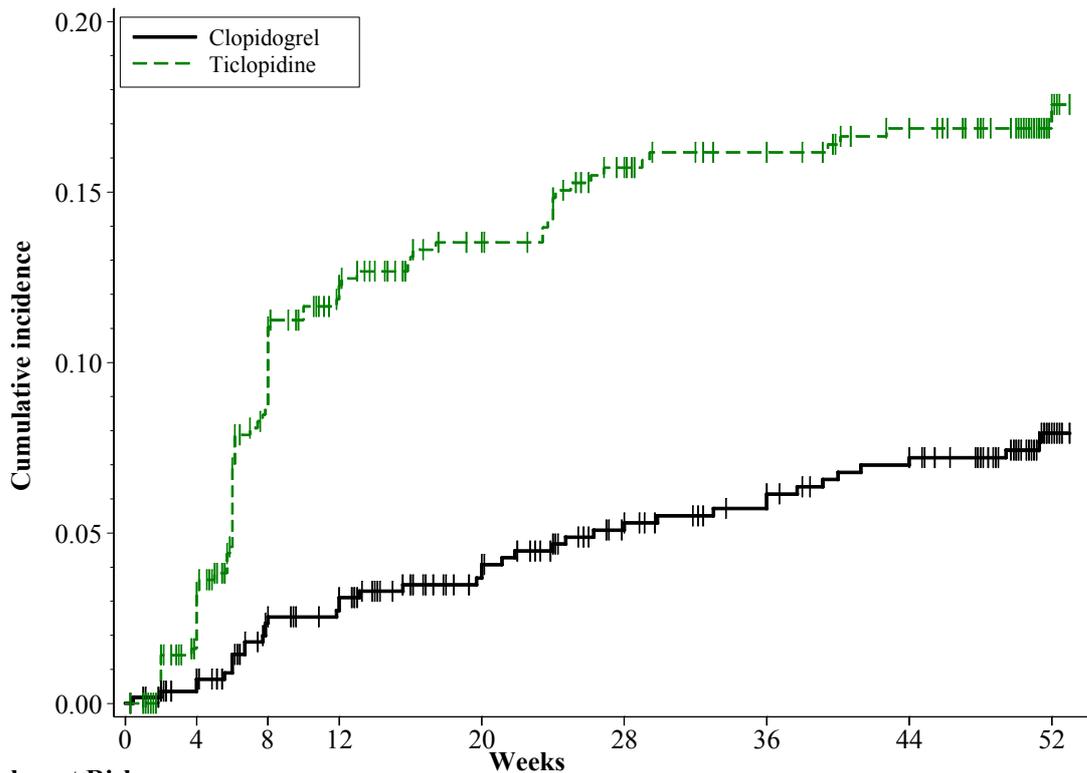
1.4.2.1 安全性イベント

52 週までのクロピドグレル群及びチクロピジン群の初発の安全性イベントの解析結果及び累積発現率を表 49 及び図 11 に示す。52 週時点の初発の安全性イベント累積発現率は、クロピドグレル群 7.9%、チクロピジン群 17.6%であり、クロピドグレル群で有意に低かった（Log-rank 検定： $p < 0.0001$ 、ハザード比：0.401 [95%CI：0.276 to 0.583]）。

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

52 週までの安全性イベントの分類別解析結果では、初発の血液障害及び肝機能障害に関するクロピドグレル群のチクロピジン群に対するハザード比はそれぞれ 0.386 (95% CI : 0.148 to 1.005) 、0.305 (95% CI : 0.192 to 0.486) と推定され、血液障害及び肝機能障害の発現リスクはチクロピジン群と比べてクロピドグレル群で有意に低かった (Log-rank 検定 : $p=0.0429$ [血液障害] 及び $p<0.0001$ [肝機能障害]) (表 8、表 50、表 51、表 52、及び表 53)。

図 11 - 初発の安全性イベントの Kaplan-Meier 累積発現率曲線 (52 週間) - FAS、DV7314-23



Number at Risk

Clopidogrel	573	558	530	519	487	456	445	435	301
Ticlopidine	578	537	462	430	403	377	366	350	239

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_eff_safety_km_f_g.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_eff_safety_km_f_g_i.rtf (11AUG2011 - 16:40)

表 8 - 初発の安全性イベントの分類別発現状況（52 週間）－FAS、DV7314-23

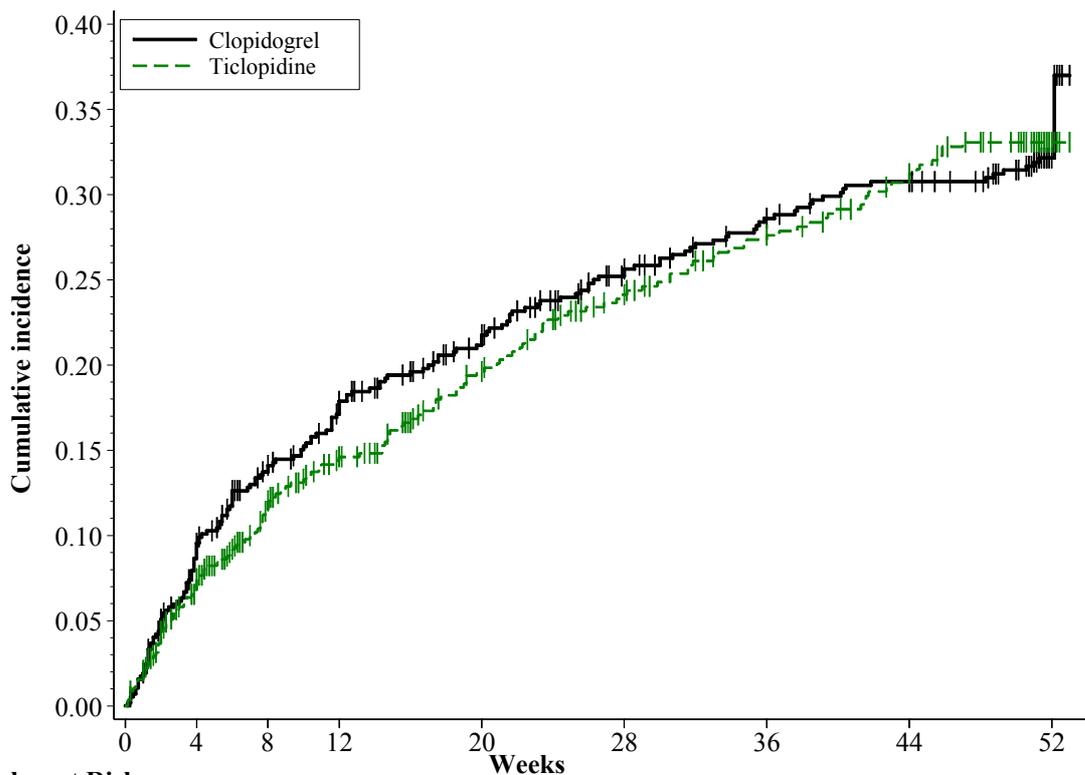
	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
Any safety event of interest	40 (7.0%)	87 (15.1%)
血液障害	5 (0.9%)	13 (2.2%)
肝機能障害	23 (4.0%)	68 (11.8%)
非外傷性重篤出血	8 (1.4%)	5 (0.9%)
その他重篤副作用	4 (0.7%)	1 (0.2%)

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.
PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_eff_safety_comp_f_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_eff_safety_comp_f_t_i.rtf (15AUG2011 - 16:27)

1.4.2.2 出血性有害事象

52 週までのクロピドグレル群及びチクロピジン群の初発の出血性有害事象の解析結果、累積発現率及び分類別発現状況を表 56、図 12 及び表 57 に示す。52 週時点の初発の出血性有害事象累積発現率はクロピドグレル群で 32.1%、チクロピジン群で 33.1% であり、両群の出血性有害事象の累積発現率の推移に統計学的有意差は認められなかった (Log-rank 検定: $p=0.9020$ 、ハザード比: 1.014 [95% CI: 0.815 to 1.262])。また、発現した出血性有害事象はクロピドグレル群とチクロピジン群で大きな違いは認められなかった。

図 12 - 初発の出血性有害事象の Kaplan-Meier 累積発現率曲線（52 週間）－FAS、DV7314-23



Number at Risk

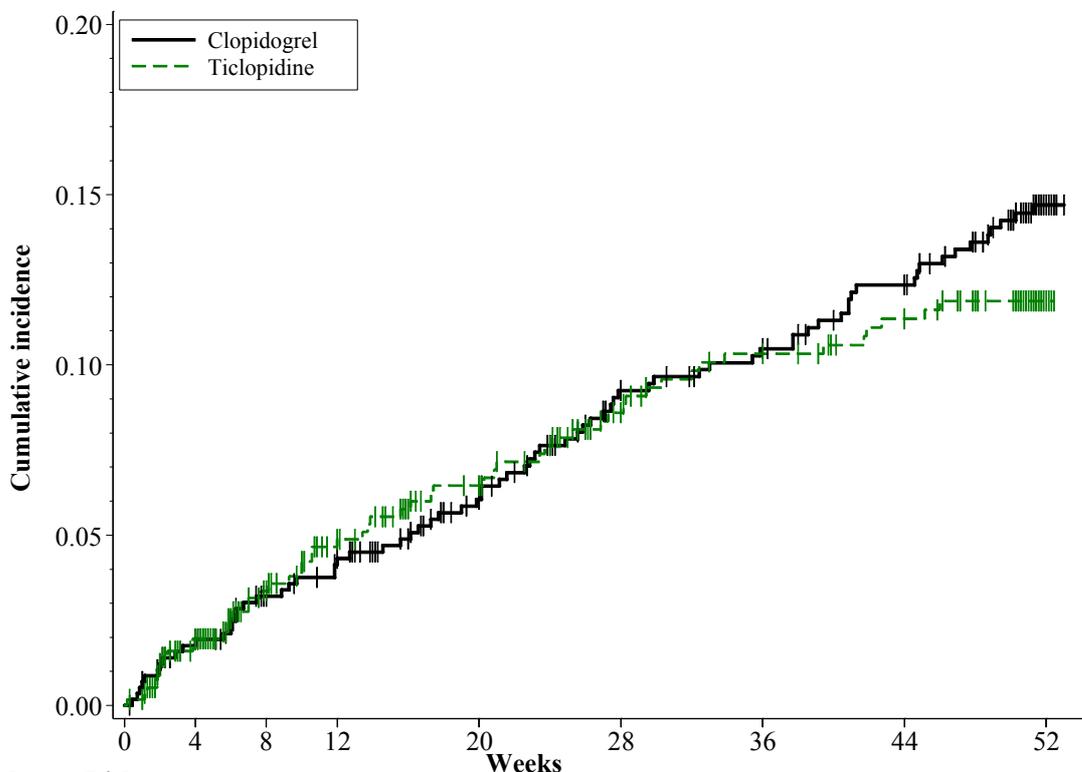
Clopidogrel	573	511	466	437	399	358	335	320	217
Ticlopidine	578	510	433	392	347	311	289	266	178

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_eff_bleedingae_km_f_g.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_eff_bleedingae_km_f_g_i.rtf (11AUG2011 - 18:12)

1.4.2.3 重篤な有害事象

52 週までのクロピドグレル群及びチクロピジン群の初発の重篤な有害事象の解析結果、累積発現率及び分類別発現状況を表 61、図 13 及び表 62 に示す。52 週時点の初発の重篤な有害事象累積発現率はクロピドグレル群で 14.7%、チクロピジン群で 11.9% であり、両群の重篤な有害事象の累積発現率の推移に統計学的有意差は認められなかった (Log-rank 検定 : p=0.2995、ハザード比 : 1.203 [95% CI : 0.848 to 1.707])。

図 13 - 初発の重篤な有害事象の Kaplan-Meier 累積発現率曲線（52 週間）－FAS、DV7314-23



Number at Risk

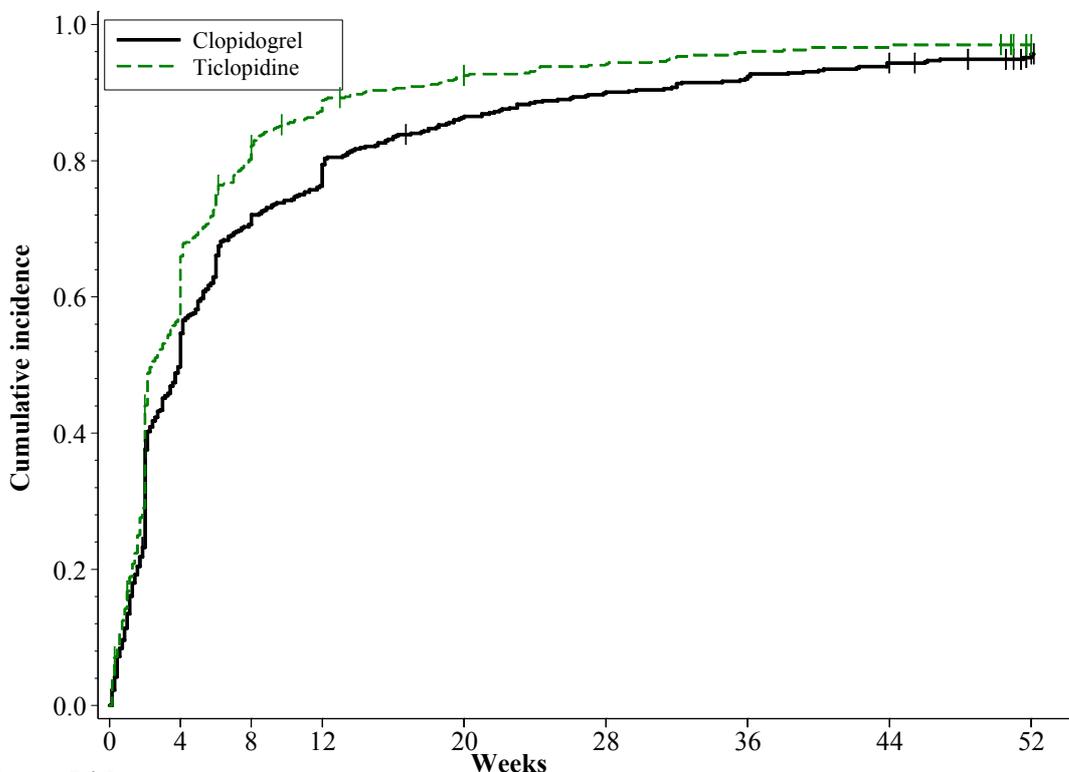
Clopidogrel	573	552	528	516	479	447	436	421	291
Ticlopidine	578	533	468	436	406	373	359	344	238

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_eff_sae_km_f_g.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_eff_sae_km_f_g_i.rtf (26AUG2011 - 11:12)

1.4.2.4 有害事象

52 週までのクロピドグレル群及びチクロピジン群の初発の有害事象の解析結果、累積発現率及び分類別発現状況を表 67、図 14 及び表 68 に示す。52 週時点の初発の有害事象累積発現率はクロピドグレル群で 95.6%、チクロピジン群で 97.0%であり、クロピドグレル群で有意に低かった (Log-rank 検定 : $p < 0.0001$ 、ハザード比 : 0.781 [95% CI : 0.693 to 0.879])。

図 14 - 初発の有害事象の Kaplan-Meier 累積発現率曲線 (52 週間) - FAS、DV7314-23



Number at Risk

Clopidogrel	573	286	167	135	77	57	45	32	19
Ticlopidine	578	245	113	71	42	32	22	18	11

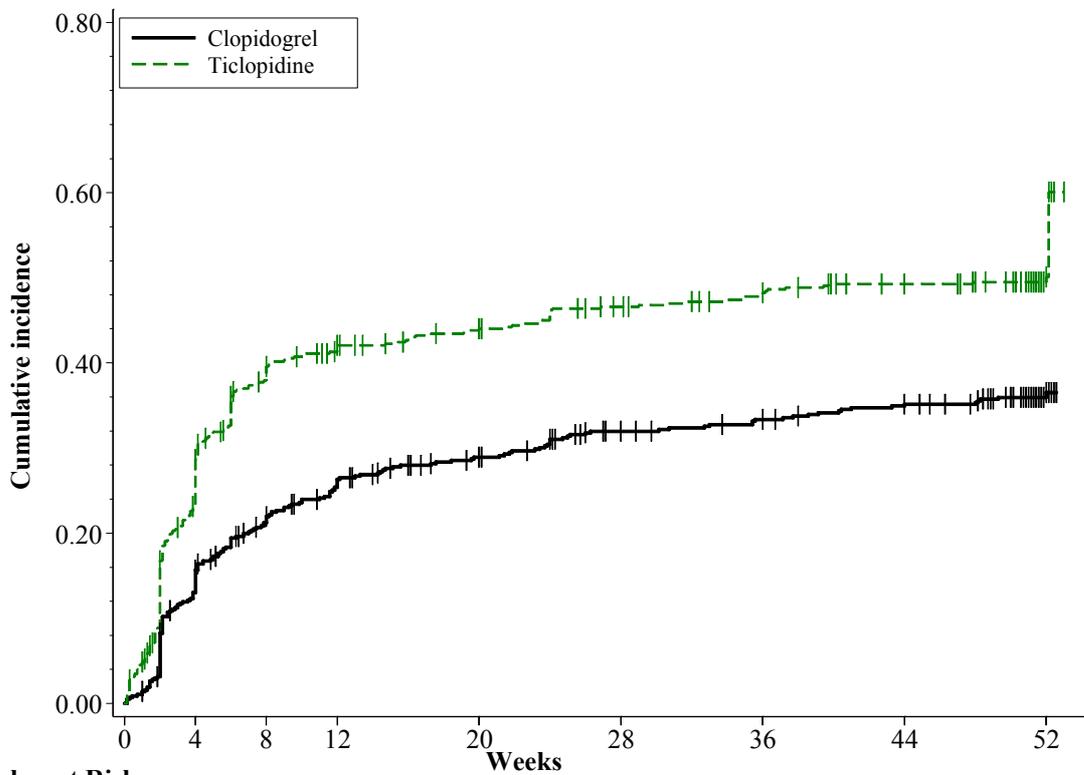
PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_eff_ae_km_f_g.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_eff_ae_km_f_g_i.rtf (26AUG2011 - 11:14)

1.4.2.5 副作用

52 週までのクロピドグレル群及びチクロピジン群の初発の副作用の解析結果、累積発現率及び分類別発現状況を表 73、図 15 及び表 74 に示す。52 週時点の初発の副作用累積発現率はクロピドグレル群で 36.5%、チクロピジン群で 50.1%であり、クロピドグレル群で有意に低かった (Log-rank 検定 : $p < 0.0001$ 、ハザード比 : 0.610 [95% CI : 0.509 to 0.732])。

2.7.4 臨床的安全性
 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

図 15 - 初発の副作用の Kaplan-Meier 累積発現率曲線 (52 週間) - FAS、DV7314-23



Number at Risk

Clopidogrel	573	491	436	408	378	349	338	327	228
Ticlopidine	578	432	334	307	286	266	254	238	164

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_eff_adr_km_f_g.sas
 OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_eff_adr_km_f_g_i.rtf (26AUG2011 - 11:13)

2 TEAE (treatment emergent adverse event)

2.1 TEAE の解析

末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (SFY10810) :

第1期 (12週間) における TEAE の概観を表9に示す。TEAE を発現した患者はクロピドグレル群で 69.8% (150/215 例)、チクロピジン群で 79.2% (171/216 例) であった。治験薬の投与中止に至った TEAE を有する患者はクロピドグレル群で 5.6% (12/215 例)、チクロピジン群で 19.0% (41/216 例) とチクロピジン群で多く、この差は、クロピドグレル群の肝胆道系障害の発現が少ないことが影響していると考えられた。

表 9 - TEAE の概観 (第 1 期 : 12 週間) - All treated population、SFY10810

n(%)	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Patients with any TEAE	150 (69.8%)	171 (79.2%)
Patients with any treatment emergent SAE	8 (3.7%)	10 (4.6%)
Patients with any TEAE leading to death	0	2 (0.9%)
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	12 (5.6%)	41 (19.0%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/ae_std_overview_p1_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_std_overview_p1_s_t_i.rtf (13JUL2011 - 10:27)
SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 35)

全期間 (52週間) における TEAE の概観を表10に示す。TEAE を発現した患者はクロピドグレル (CLOP-CLOP) 群で 89.3% (192/215 例)、チクロピジン (TIC-CLOP) 群で 92.6% (200/216 例) であった。治験薬の投与中止に至った TEAE を有する患者はクロピドグレル (CLOP-CLOP) 群で 15.8% (34/215 例)、チクロピジン (TIC-CLOP) 群で 27.3% (59/216 例) であり、この差は第1期で認められた肝疾患に関連する事象の発現割合の差が影響しているものと考えられた。

2.7.4 臨床的安全性

SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 10 - TEAE の概観（全期間：52 週間）－All treated population、SFY10810

n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Patients with any TEAE	192 (89.3%)	200 (92.6%)
Patients with any treatment emergent SAE	34 (15.8%)	35 (16.2%)
Patients with any TEAE leading to death	1 (0.5%)	5 (2.3%)
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	34 (15.8%)	59 (27.3%)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/ae_std_overview_w52_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/ae_std_overview_w52_s_t_i.rtf (08JUN2011 - 10:06)

SFY10810 総括報告書より引用（Module 5.3.5.1-1 Table 36）

脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）：

全期間（52 週間）における TEAE の概観を表 11 に示す。TEAE を発現した患者はクロピドグレル群で 94.8%（545/575 例）、チクロピジン群で 95.5%（554/580 例）であった。治験薬の投与中止に至った TEAE を有する患者はクロピドグレル群で 16.5%（95/575 例）、チクロピジン群で 26.7%（155/580 例）であり、チクロピジン群が多かった。肝疾患、並びに皮膚及び皮下組織障害に関連する事象による治験薬投与中止がチクロピジン群で多く認められた。

表 11 - TEAE の概観（52 週間）－安全性解析対象集団、DV7314-23

n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
Patients with any TEAE	545 (94.8%)	554 (95.5%)
Patients with any treatment emergent SAE	74 (12.9%)	56 (9.7%)
Patients with any TEAE leading to death	6 (1.0%)	3 (0.5%)
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	95 (16.5%)	155 (26.7%)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

PGM=PRODOPS/SR25990/OVERALL/CTD_2011_01/REPORT/PGM/dv23_ae_overview_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/dv23_ae_overview_s_t_i.rtf (13SEP2011 - 15:03)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験（CAPRIE）：

末梢動脈疾患患者集団の全期間（最大3年間）における TEAE の概観を表 12 に示す。TEAE を発現した患者はクロピドグレル群で 85.3%（2745/3218 例）、アスピリン群で 84.5%（2721/3221 例）であった。治験薬の投与中止に至った TEAE を有する患者はクロピドグレル群で 13.1%（420/3218 例）、アスピリン群で 13.5%（434/3221 例）であった。

表 12 - TEAE の概観（全期間：最大3年間）－Randomized and treated population、CAPRIE（PAD 集団）

n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
Patients with any TEAE	2745 (85.3%)	2721 (84.5%)
Patients with any treatment emergent SAE	1227 (38.1%)	1281 (39.8%)
Patients with any TEAE leading to death	129 (4.0%)	140 (4.3%)
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	420 (13.1%)	434 (13.5%)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_ae_overview_s_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_ae_overview_s_t_i.rtf (02NOV2011 - 13:24)

2.1.1 比較的良好に見られる TEAE

末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）：

第1期（12週間）に発現した TEAE のうち、クロピドグレル群及びチクロピジン群のいずれかの投与群で発現割合が2%以上であった TEAE 及び治験薬との因果関係の否定できない TEAE を表 13 に示す。TEAE の発現割合はクロピドグレル群 69.8%（150/215 例）、チクロピジン群 79.2%（171/216 例）であり、チクロピジン群で高かった。いずれかの群で 5%以上発現した TEAE（基本語 [preferred term：PT]）は、血中トリグリセリド増加（クロピドグレル群 14.0% [30/215 例]、チクロピジン群 7.9% [17/216 例]）、鼻咽頭炎（クロピドグレル群 9.8% [21/215 例]、チクロピジン群 5.6% [12/216 例]）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（クロピドグレル群 5.6% [12/215 例]、チクロピジン群 15.3% [33/216 例]）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（クロピドグレル群 4.2% [9/215 例]、チクロピジン群 5.6% [12/216 例]）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（クロピドグレル群 2.8% [6/215 例]、チクロピジン群 5.6% [12/216 例]）であった。

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合はクロピドグレル群 16.3% (35/215 例)、チクロピジン群 35.6% (77/216 例) であり、チクロピジン群で高かった。いずれかの群で 2%以上発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE (PT) は、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 (クロピドグレル群 2.3% [5/215 例]、チクロピジン群 13.0% [28/216 例])、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (クロピドグレル群 2.3% [5/215 例]、チクロピジン群 4.6% [10/216 例])、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (クロピドグレル群 1.4% [3/215 例]、チクロピジン群 4.2% [9/216 例]、血中アルカリホスファターゼ増加 (クロピドグレル群 0.5% [1/215 例]、チクロピジン群 4.6% [10/216 例])、及び肝機能異常 (クロピドグレル群 0%、チクロピジン群 3.2% [7/216 例]) であった。なお、TEAE で発現割合が高かった血中トリグリセリド増加のうち、治験薬との因果関係が否定できないとされたものは、クロピドグレル群 0.5% (1/215 例)、チクロピジン群 0.5% (1/216 例) であった。

なお、第 1 期 (12 週間) におけるすべての TEAE を表 75 に示す。

表 13 -発現割合 2%以上の TEAE 及び治験薬との因果関係の否定できない TEAE (第 1 期 : 12 週間) -
All treated population、SFY10810

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)		Ticlopidine (N=216)	
	All	Related	All	Related
Any class	150 (69.8%)	35 (16.3%)	171 (79.2%)	77 (35.6%)
感染症および寄生虫症	34 (15.8%)	0	24 (11.1%)	1 (0.5%)
鼻咽頭炎	21 (9.8%)	0	12 (5.6%)	0
代謝および栄養障害	5 (2.3%)	0	17 (7.9%)	2 (0.9%)
高脂血症	3 (1.4%)	0	8 (3.7%)	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (4.7%)	4 (1.9%)	7 (3.2%)	4 (1.9%)
鼻出血	5 (2.3%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胃腸障害	21 (9.8%)	1 (0.5%)	29 (13.4%)	3 (1.4%)
下痢	7 (3.3%)	0	7 (3.2%)	0
肝胆道系障害	0	0	11 (5.1%)	9 (4.2%)
肝機能異常	0	0	8 (3.7%)	7 (3.2%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)		Ticlopidine (N=216)	
	All	Related	All	Related
筋骨格系および結合組織障害	19 (8.8%)	1 (0.5%)	11 (5.1%)	2 (0.9%)
背部痛	6 (2.8%)	0	1 (0.5%)	0
一般・全身障害および投与部位 の状態	8 (3.7%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0
末梢性浮腫	5 (2.3%)	2 (0.9%)	0	0
臨床検査	82 (38.1%)	17 (7.9%)	103 (47.7%)	47 (21.8%)
血中トリグリセリド増加	30 (14.0%)	1 (0.5%)	17 (7.9%)	1 (0.5%)
尿中ブドウ糖陽性	9 (4.2%)	0	9 (4.2%)	1 (0.5%)
γ-グルタミルトランスフェ ラーゼ増加	12 (5.6%)	5 (2.3%)	33 (15.3%)	28 (13.0%)
高比重リポ蛋白減少	10 (4.7%)	1 (0.5%)	6 (2.8%)	0
単球百分率増加	8 (3.7%)	0	5 (2.3%)	0
アラニン・アミノトランスフ ェラーゼ増加	9 (4.2%)	5 (2.3%)	12 (5.6%)	10 (4.6%)
アスパラギン酸アミノトラン スフェラーゼ増加	6 (2.8%)	3 (1.4%)	12 (5.6%)	9 (4.2%)
血中アルカリホスファターゼ 増加	3 (1.4%)	1 (0.5%)	10 (4.6%)	10 (4.6%)
単球数増加	5 (2.3%)	3 (1.4%)	6 (2.8%)	4 (1.9%)
リンパ球数減少	5 (2.3%)	2 (0.9%)	5 (2.3%)	2 (0.9%)
リンパ球百分率減少	6 (2.8%)	0	5 (2.3%)	0
血中クレアチニン増加	2 (0.9%)	1 (0.5%)	8 (3.7%)	2 (0.9%)
好酸球数増加	2 (0.9%)	1 (0.5%)	6 (2.8%)	3 (1.4%)
好酸球百分率増加	2 (0.9%)	0	5 (2.3%)	1 (0.5%)
好中球数減少	1 (0.5%)	0	8 (3.7%)	3 (1.4%)
傷害、中毒および処置合併症	15 (7.0%)	1 (0.5%)	10 (4.6%)	0
偶発的過量投与	6 (2.8%)	0	3 (1.4%)	0

IP: Investigational product, TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 14.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT to all TEAE summary in
Clopidogrel group for all periods on all treated population

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_ae_socpt_relation2_1st_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_ae_socpt_relation2_1st_s_t_j_i.rtf (02AUG2011 - 17:44)

2.7.4 臨床的安全性

SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

全期間(52週間)に発現した TEAEのうち、いずれかの投与群で発現割合が2%以上であった TEAE 及び治験薬との因果関係の否定できない TEAE を表 14 に示す。クロピドグレルを 52 週間投与した (クロピドグレル [CLOP-CLOP] 群) ときの TEAE の発現割合は 89.3% (192/215 例) であった。クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群で 5%以上発現した TEAE (PT) は、鼻咽頭炎 20.9% (45/215 例)、血中トリグリセリド増加 20.9% (45/215 例)、尿中ブドウ糖陽性 9.8% (21/215 例)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 9.3% (20/215 例)、背部痛 8.8% (19/215 例)、高比重リポ蛋白減少 7.0% (15/215 例)、単球百分率増加 7.0% (15/215 例)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 6.5% (14/215 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 6.0% (13/215 例)、及び下痢 5.1% (11/215 例) であった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合はクロピドグレル (CLOP-CLOP) 群 27.0% (58/215 例) であった。クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群で 2%以上発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE (PT) は、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 3.7% (8/215 例)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 3.3% (7/215 例)、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2.8% (6/215 例) であった。

なお、全期間 (52 週間) におけるすべての TEAE を表 76 に示す。

表 14 - 発現割合 2%以上の TEAE 及び治験薬との因果関係の否定できない TEAE (全期間 : 52 週間) –
All treated population、SFY10810

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	All	Related	All	Related
Any class	192 (89.3%)	58 (27.0%)	200 (92.6%)	96 (44.4%)
感染症および寄生虫症	73 (34.0%)	0	59 (27.3%)	1 (0.5%)
鼻咽頭炎	45 (20.9%)	0	34 (15.7%)	0
帯状疱疹	5 (2.3%)	0	3 (1.4%)	0
咽頭炎	2 (0.9%)	0	5 (2.3%)	0
血液およびリンパ系障害	3 (1.4%)	1 (0.5%)	9 (4.2%)	5 (2.3%)
貧血	0	0	5 (2.3%)	2 (0.9%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	All	Related	All	Related
代謝および栄養障害	14 (6.5%)	1 (0.5%)	22 (10.2%)	2 (0.9%)
高脂血症	4 (1.9%)	0	8 (3.7%)	1 (0.5%)
糖尿病	3 (1.4%)	0	6 (2.8%)	0
眼障害	19 (8.8%)	3 (1.4%)	13 (6.0%)	2 (0.9%)
糖尿病網膜症	5 (2.3%)	2 (0.9%)	0	0
血管障害	21 (9.8%)	3 (1.4%)	14 (6.5%)	1 (0.5%)
高血圧	8 (3.7%)	3 (1.4%)	5 (2.3%)	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (9.8%)	6 (2.8%)	19 (8.8%)	6 (2.8%)
鼻出血	8 (3.7%)	4 (1.9%)	3 (1.4%)	2 (0.9%)
上気道の炎症	5 (2.3%)	0	2 (0.9%)	0
胃腸障害	54 (25.1%)	2 (0.9%)	52 (24.1%)	5 (2.3%)
下痢	11 (5.1%)	0	9 (4.2%)	0
歯周炎	9 (4.2%)	0	5 (2.3%)	0
便秘	8 (3.7%)	0	3 (1.4%)	0
歯周病	5 (2.3%)	0	4 (1.9%)	0
結腸ポリープ	4 (1.9%)	0	5 (2.3%)	0
肝胆道系障害	6 (2.8%)	1 (0.5%)	14 (6.5%)	10 (4.6%)
肝機能異常	0	0	8 (3.7%)	7 (3.2%)
皮膚および皮下組織障害	36 (16.7%)	9 (4.2%)	48 (22.2%)	18 (8.3%)
湿疹	4 (1.9%)	1 (0.5%)	8 (3.7%)	1 (0.5%)
皮下出血	3 (1.4%)	2 (0.9%)	8 (3.7%)	6 (2.8%)
筋骨格系および結合組織障害	39 (18.1%)	1 (0.5%)	35 (16.2%)	4 (1.9%)
背部痛	19 (8.8%)	0	5 (2.3%)	0
腎および尿路障害	6 (2.8%)	2 (0.9%)	10 (4.6%)	3 (1.4%)
腎機能障害	2 (0.9%)	1 (0.5%)	5 (2.3%)	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	All	Related	All	Related
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (4.2%)	2 (0.9%)	6 (2.8%)	1 (0.5%)
末梢性浮腫	5 (2.3%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0
臨床検査	118 (54.9%)	27 (12.6%)	135 (62.5%)	56 (25.9%)
血中トリグリセリド増加	45 (20.9%)	2 (0.9%)	28 (13.0%)	2 (0.9%)
尿中ブドウ糖陽性	21 (9.8%)	1 (0.5%)	16 (7.4%)	1 (0.5%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	20 (9.3%)	8 (3.7%)	37 (17.1%)	28 (13.0%)
高比重リポ蛋白減少	15 (7.0%)	1 (0.5%)	8 (3.7%)	0
単球百分率増加	15 (7.0%)	2 (0.9%)	11 (5.1%)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	14 (6.5%)	7 (3.3%)	17 (7.9%)	12 (5.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (6.0%)	6 (2.8%)	15 (6.9%)	12 (5.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (4.2%)	1 (0.5%)	12 (5.6%)	10 (4.6%)
単球数増加	7 (3.3%)	4 (1.9%)	11 (5.1%)	5 (2.3%)
尿中蛋白陽性	7 (3.3%)	1 (0.5%)	6 (2.8%)	1 (0.5%)
低比重リポ蛋白増加	6 (2.8%)	0	3 (1.4%)	0
リンパ球数減少	6 (2.8%)	3 (1.4%)	8 (3.7%)	4 (1.9%)
リンパ球百分率減少	6 (2.8%)	0	7 (3.2%)	0
足関節/上腕血圧指数減少	5 (2.3%)	0	5 (2.3%)	1 (0.5%)
血中クレアチニン増加	5 (2.3%)	1 (0.5%)	13 (6.0%)	4 (1.9%)
好酸球数増加	5 (2.3%)	2 (0.9%)	9 (4.2%)	4 (1.9%)
低比重リポ蛋白減少	5 (2.3%)	0	4 (1.9%)	1 (0.5%)
血中カリウム増加	4 (1.9%)	1 (0.5%)	5 (2.3%)	3 (1.4%)
血中尿素増加	4 (1.9%)	0	7 (3.2%)	0
好酸球百分率増加	4 (1.9%)	1 (0.5%)	5 (2.3%)	1 (0.5%)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.9%)	1 (0.5%)	5 (2.3%)	3 (1.4%)
好中球数減少	2 (0.9%)	0	8 (3.7%)	3 (1.4%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	All	Related	All	Related
傷害、中毒および処置合併症	33 (15.3%)	3 (1.4%)	26 (12.0%)	0
偶発的過量投与	9 (4.2%)	0	3 (1.4%)	0

IP: Investigational product, TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 14.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT to all TEAE summary in Clopidogrel group for all periods on all treated population

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_ae_socpt_relation2_52w_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_ae_socpt_relation2_52w_s_t_j.i.rtf (02AUG2011 - 17:45)

全期間（52週間）に発現した TEAE を発現時期別に表 77 に示す。クロピドグレルを 52 週間投与した（クロピドグレル [CLOP-CLOP] 群）ときの TEAE の発現割合は、クロピドグレル投与 1 日目～84 日目 63.3%（136/215 例）、85 日目～182 日目 55.9%（114/204 例）、183 日目～273 日目 51.0%（100/196 例）及び 274 日目以降 52.2%（95/182 例）であり、クロピドグレルの長期投与による TEAE の発現割合の増加は認められなかった。また、有害事象の分類別でも発現割合が大幅に増加した事象はなかった。なお、チクロピジン を 12 週間投与後にクロピドグレルのオープン投与に切り替えたチクロピジン（TIC-CLOP）群の TEAE の発現割合は、1 日目～84 日目 75.9%（164/216 例）、85 日目～182 日目 52.0%（93/179 例）、183 日目～273 日目 54.3%（88/162 例）及び 274 日目以降 58.4%（87/149 例）であり、1 日目～84 日目の発現割合が最も高かった。これは、第 1 期（12 週間）に肝機能異常に関する TEAE の発現割合が高かったことが影響しているものと考えられた。

全期間（52週間）に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現時期別に表 78 に示す。クロピドグレルを 52 週間投与した（クロピドグレル [CLOP-CLOP] 群）ときの治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、クロピドグレル投与 1 日目～84 日目 14.0%（30/215 例）、85 日目～182 日目 8.3%（17/204 例）、183 日目～273 日目 8.2%（16/196 例）及び 274 日目以降 8.2%（15/182 例）であり、クロピドグレルの長期投与による治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合の増加は認められなかった。なお、チクロピジン を 12 週間投与後にクロピドグレルのオープン投与に切り替えたチクロピジン（TIC-CLOP）群の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、1 日目～84 日目 33.8%（73/216 例）、85 日目～182 日目 8.9%（16/179 例）、183 日目～273 日目 10.5%（17/162 例）及び 274 日目以降 7.4%（11/149 例）であり、1 日目～84 日目の発現割合が最も高かった。これは、第 1 期（12 週間）に肝機能異常に関する治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合が高かったことが影響しているものと考えられた。

脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (DV7314-23) :

52 週間投与において発現した TEAE のうち、クロピドグレル群及びチクロピジン群のいずれかの投与群で発現割合が 2%以上であった TEAE を表 79 に示す。TEAE の発現割合はクロピドグレル群 94.8% (545/575 例)、チクロピジン群 95.5% (554/580 例) であった。いずれかの群で 5%以上発現した TEAE (PT) は、鼻咽頭炎(クロピドグレル群 36.0% [207/575 例]、チクロピジン群 33.4% [194/580 例])、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加(クロピドグレル群 17.7% [102/575 例]、チクロピジン群 23.6% [137/580 例])、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加(クロピドグレル群 17.0% [98/575 例]、チクロピジン群 34.3% [199/580 例])、血中トリグリセリド増加(クロピドグレル群 15.1% [87/575 例]、チクロピジン群 14.5% [84/580 例])、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(クロピドグレル群 13.4% [77/575 例]、チクロピジン群 17.4% [101/580 例])、皮下出血(クロピドグレル群 9.2% [53/575 例]、チクロピジン群 8.8% [51/580 例])、尿中ブドウ糖陽性(クロピドグレル群 8.5% [49/575 例]、チクロピジン群 7.1% [41/580 例])、血中アルカリホスファターゼ増加(クロピドグレル群 8.3% [48/575 例]、チクロピジン群 12.9% [75/580 例])、血中乳酸脱水素酵素増加(クロピドグレル群 8.0% [46/575 例]、チクロピジン群 8.4% [49/580 例])、尿中白血球陽性(クロピドグレル群 7.8% [45/575 例]、チクロピジン群 5.9% [34/580 例])、血中尿素増加(クロピドグレル群 7.5% [43/575 例]、チクロピジン群 6.9% [40/580 例])、頭痛(クロピドグレル群 7.5% [43/575 例]、チクロピジン群 8.8% [51/580 例])、白血球数増加(クロピドグレル群 7.1% [41/575 例]、チクロピジン群 8.3% [48/580 例])、背部痛(クロピドグレル群 7.0% [40/575 例]、チクロピジン群 5.0% [29/580 例])、浮動性めまい(クロピドグレル群 6.4% [37/575 例]、チクロピジン群 6.7% [39/580 例])、血圧上昇(クロピドグレル群 6.3% [36/575 例]、チクロピジン群 6.4% [37/580 例])、鼻出血(クロピドグレル群 5.9% [34/575 例]、チクロピジン群 6.6% [38/580 例])、便秘(クロピドグレル群 5.7% [33/575 例]、チクロピジン群 5.3% [31/580 例])、湿疹(クロピドグレル群 5.7% [33/575 例]、チクロピジン群 4.0% [23/580 例])、血中コレステロール増加(クロピドグレル群 5.2% [30/575 例]、チクロピジン群 6.6% [38/580 例])、上気道の炎症(クロピドグレル群 5.0% [29/575 例]、チクロピジン群 6.6% [38/580 例])、腹部不快感(クロピドグレル群 4.0% [23/575 例]、チクロピジン群 6.2% [36/580 例])、発疹(クロピドグレル群 3.8% [22/575 例]、チクロピジン群 6.0% [35/580 例])、下痢(クロピドグレル群 3.7% [21/575 例]、チクロピジン群 6.0% [35/580 例])、白血球数減少(クロピドグレル群 3.1% [18/575 例]、チクロピジン群 5.9% [34/580 例])、尿中蛋白陽性(クロピドグレル群 3.0% [17/575 例]、チクロピジン群 5.7% [33/580 例])、及びそう痒症(クロピドグレル群 2.6% [15/575 例]、チクロピジン群 5.5% [32/580 例]) であり、高頻度に認められた事象は SFY10810 試験と類似していた。

なお、52 週間におけるすべての TEAE を表 80 に示す。

アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験（CAPRIE）：

末梢動脈疾患患者集団の全期間（最大3年間）における TEAE を表 81 に示す。TEAE の発現割合はクロピドグレル群 85.3%（2745/3218 例）、アスピリン群 84.5%（2721/3221 例）であった。いずれかの群で 5%以上発現した TEAE（PT）は、上気道感染（クロピドグレル群 9.8% [314/3218 例]、アスピリン群 9.4% [303/3221 例]）、間欠性跛行（クロピドグレル群 9.5% [305/3218 例]、アスピリン群 8.9% [287/3221 例]）、インフルエンザ様疾患（クロピドグレル群 7.7% [248/3218 例]、アスピリン群 7.3% [234/3221 例]）、損傷（クロピドグレル群 7.5% [242/3218 例]、アスピリン群 6.1% [195/3221 例]）、疼痛（クロピドグレル群 7.0% [226/3218 例]、アスピリン群 7.3% [235/3221 例]）、末梢性虚血（クロピドグレル群 6.4% [207/3218 例]、アスピリン群 7.4% [238/3221 例]）、消化不良（クロピドグレル群 6.1% [195/3218 例]、アスピリン群 6.1% [198/3221 例]）、関節痛（クロピドグレル群 6.1% [195/3218 例]、アスピリン群 5.8% [187/3221 例]）、背部痛（クロピドグレル群 5.9% [190/3218 例]、アスピリン群 5.9% [190/3221 例]）、腹痛（クロピドグレル群 5.6% [181/3218 例]、アスピリン群 6.7% [215/3221 例]）、狭心症（クロピドグレル群 5.6% [180/3218 例]、アスピリン群 6.2% [201/3221 例]）、頭痛（クロピドグレル群 5.6% [180/3218 例]、アスピリン群 4.9% [159/3221 例]）、紫斑（クロピドグレル群 5.4% [175/3218 例]、アスピリン群 3.6% [117/3221 例]）、感染（クロピドグレル群 5.3% [171/3218 例]、アスピリン群 4.8% [153/3221 例]）、及び胸痛（クロピドグレル群 5.3% [169/3218 例]、アスピリン群 5.0% [160/3221 例]）であった。

2.1.2 死亡

末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）：

死亡した症例の有害事象の一覧を表 82 に、第 1 期（12 週間）に発現し死亡に至った TEAE を表 83 に、全期間（52 週間）に発現し死亡に至った TEAE を表 84 に示す。SFY10810 試験では試験期間中に 7 例（クロピドグレル [CLOP-CLOP] 群 1 例、チクロピジン [TIC-CLOP] 群 6 例）の患者が死亡した。そのうちチクロピジン（TIC-CLOP）群の 3 例は治験薬の投与中止後 14 日を超えて死亡した症例であった（表 15）。治験薬との因果関係が否定できない有害事象による死亡例は、チクロピジン（TIC-CLOP）群で第 2 期のクロピドグレル投与開始後に死亡した 2 例（心突然死 1 例 [症例番号 108*]、卒中の出血性変化 1 例 [症例番号 119*]）であった。

表 15 -死亡症例の概観(試験期間中、治験薬投与期間中、治験薬投与終了後) – All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
Death on-study ^a	1	(0.5%)	6	(2.8%)
Death on-treatment ^b (double-blind treatment)	0		0	
Death on-treatment ^b (open-treatment)	1	(0.5%)	3	(1.4%)
Death post-treatment	0		3	(1.4%)

TEAE: Treatment emergent adverse event

^a Includes all deaths that occurred after the time from randomization up to end of study (defined as last protocol planned visit or the resolution/stabilization of all adverse event)

^b On-treatment is TEAE period

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/ae_std_deaths_by_study_phase_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_std_deaths_by_study_phase_r_t_i.rtf (08JUN2011 - 16:32)

SFY10810 総括報告書 (Module 5.3.5.1-1) Table 39 を改変

死亡症例について以下に要約する。なお、詳細は [Module 2.7.6.2.7.6.5] に記載した。

1. 症例番号 011* (クロピドグレル [CLOP-CLOP] 群) :

75歳男性患者。第1期にクロピドグレルが投与され、治験薬投与開始86日目に第2期のクロピドグレルが投与された。既往歴・合併症として結核、高血圧、閉塞性動脈硬化症、腎機能障害を有し、下肢に対するバイパス術、末梢動脈形成術の手術歴を有していた。

一人住まいで在宅酸素療法を実施中の当該患者は、治験薬投与開始109日目に自宅就寝の状態で肺機能低下に対する酸素をつないだまま死亡しているのを発見された。治験薬投与開始110日目に実施された監察医務院による検屍の結果、当該患者は治験薬投与開始108日目に心筋虚血(医師報告名: ischemic heart disease)で死亡したと判断された。

2. 症例番号 102* (チクロピジン [TIC-CLOP] 群) :

66歳男性患者。第1期にチクロピジンが投与されたが、患者のコンプライアンス不良のため、治験薬投与開始84日目治験薬の投与を中止し、第2期のクロピドグレルは投与されなかった。既往歴・合併症として間歇性跛行、末梢冷感、皮膚潰瘍、下肢のしびれや安静時痛、高脂血症、高血圧を有し、左下肢バイパスグラフトの手術歴を有していた。当該患者は生活が不規則で、喫煙の習慣を有していた。

治験薬投与開始88日目、自宅アパートから出火し、当該患者は心肺停止で発見された。一酸化炭素中毒(医師報告名: carbon monoxide poisoning)と診断され、治療にもかかわらず心肺蘇生は不成功で、同日死亡した。

3. 症例番号 108* (チクロピジン [TIC-CLOP] 群) :

63歳男性患者。第1期にチクロピジンが投与され、治験薬投与開始86日目に第2期のクロピドグレルの投与が開始された。当該患者は喫煙の習慣を有し、既往歴・合併症として頸動脈狭窄(70%以上)、高血圧と脳梗塞を有していた。また家族歴として原因不明の突然死があった。

治験薬投与開始144日目、入浴後、安静時に突然嘔気を訴え、嘔吐後、意識障害が出現。21:53救急隊到着時、当該患者は心肺停止状態であった。心肺蘇生が開始されたが医療機関到着時にも引き続き心肺蘇生状態であり、23:26死亡した。経食道エコーで心嚢液は確認されず、死亡後頭部コンピュータ断層撮影(CT)では心肺停止に至るような病変は認められなかった。吐しゃく物による誤嚥、窒息の可能性も考えられたが、検屍で明らかな証拠なく死因は心突然死(医師報告名:sudden cardiac death)と判断された。

4. 症例番号 114* (チクロピジン [TIC-CLOP] 群) :

85歳女性患者。第1期はチクロピジンが投与され、治験薬投与開始87日目に第2期のクロピドグレルの投与が開始された。当該患者は既往歴・合併症として喘息、糖尿病、閉塞性動脈硬化症、高血圧、高脂血症、不整脈、自己免疫性肝炎を有していた。

治験薬投与開始223日目、喘息発作(医師報告名:asthmatic attack)が発現した。喘息発作で循環動態が不安定となり、翌日に心不全(医師報告名:heart failures)に至った。同日入院し、人工呼吸器管理となり、クロピドグレルを含むすべての経口薬は中止された。一時状態は改善するも、治験薬投与開始230日目に頻脈、拡張不全に伴うvolume lossによる血圧低下と診断された。血圧は改善せず、突然の呼吸状態悪化など、心不全の寛解と増悪を繰り返した。治験薬投与開始274日目、播種性血管内凝固(医師報告名:DIC)、多臓器不全(医師報告名:multiple organ failure)を併発。治験薬投与開始275日目、血液培養でブドウ球菌感染(医師報告名:infection MRSA)を認めた。治験薬投与開始279日目、心停止となり死亡が確認された。死因は心不全、播種性血管内凝固、多臓器不全、ブドウ球菌感染とされた。

5. 症例番号 119* (チクロピジン [TIC-CLOP] 群) :

83歳男性患者。第1期にチクロピジンが投与された。既往歴・合併症として高血圧、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症、高脂血症、糖尿病、心房細動を有し、下肢バイパス術の手術歴を有していた。

治験薬投与開始71日目、夜から眩暈、ふらつきあり。治験薬投与開始79日目、当該患者は他院を紹介され、頭部CTでは器質的病変は確認されなかった。治験薬投与開始85日目、当該患者を当院神経内科に依頼。良性発作性頭位眩暈症が疑われ、magnetic resonance imaging (MRI) が予定された。治験薬投与開始86日目、第2期のクロピドグレルの投与を開始した。治験薬投与開始89日目、早朝より左半身麻痺が出現、近医に搬送された。CTにて脳梗塞(医師報告名:cerebral infarction)と診断され、また当初の眩暈は脳梗塞によるものとさ

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

れた。第2期のクロピドグレルの投与は中止された。診断後、当該患者は治療のため、他院に搬送された。夕方より意識レベルの低下が発現。翌日の治験薬投与開始90日目、CTにて卒中の出血性変化（医師報告名：haemorrhage after cerebral infarction）が確認された。治験薬投与開始91日目に死亡した。

6. 症例番号 126* （チクロピジン [TIC-CLOP] 群）：

72歳女性患者。第1期にチクロピジンが投与された。治験薬投与開始5日目より3日間発熱し、これは後に診断された膵癌の症状とされた。治験薬投与開始61日目、体温が38°Cに上昇、診断、治療を目的に入院した。同日CT及び腹部エコーにて肝臓及び上腹部リンパ節への転移を有する転移性膵癌（医師報告名：pancreatic carcinoma metastatic）が確認された。本事象のため、チクロピジンは治験薬投与開始62日目に投与が中止された。治験薬投与開始74日目に退院。治験薬投与開始311日目、治験薬投与中止の約8か月後、死亡した。

7. 症例番号 132* （チクロピジン [TIC-CLOP] 群）：

71歳男性患者。第1期にチクロピジンが投与された。治験薬投与開始90日目に第2期のクロピドグレルの投与を開始した。既往歴・合併症は高血圧、閉塞性動脈硬化症を有し、末梢動脈形成の手術歴を有していた。

治験薬投与開始123日目、右半身に一時的な脱力感が出現。治験薬投与開始138日目、一過性脳虚血発作（医師報告名：transient ischaemic attack）と診断され入院した。本事象のため、クロピドグレルの投与は中止された。治験薬投与開始166日目に左内頸動脈の95%の狭窄に対するステント留置術が施行され、市販品のクロピドグレルが投与開始された。

治験薬投与開始300日目、脳梗塞及び新たな内頸動脈狭窄で入院中であった当該患者は、呼吸管理下に右内頸動脈への経皮的ステント留置術を受けた。治験薬投与開始303日目に抜管されたものの、呼吸状態悪化が認められ再挿管された。呼吸状態は悪化の傾向をたどり、治験薬投与開始308日目死亡した。剖検の結果、死因はびまん性肺胞障害（医師報告名：diffuse alveolar damage）とされた。

脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）：

観察期間中に死亡した症例の一覧を表85に、死亡に至ったTEAEを表86に示す。DV7314-23試験では治験実施計画書で規定した観察期間中に5例（クロピドグレル群4例、チクロピジン群1例）の患者が死亡した。このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象による死亡例は、クロピドグレル群で発現した頭蓋内出血（症例番号：109-3）及び腹部大動脈瘤破裂後の止血困難（症例番号：221-1）の2例とチクロピジン群で発現した脳内出血（症例番号：294-4）1例の計3例であり、クロピドグレル群で発現した自殺（症例番号：77-4）及び脳梗塞（症例番号：174-4）の2例は治験

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

薬との因果関係が否定された。なお、治験実施計画書で規定した観察期間外に 8 例（クロピドグレル群 3 例、チクロピジン群 5 例）の死亡が確認されたが、いずれの症例も治験薬との因果関係は否定された。

アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験（CAPRIE）：

末梢動脈疾患患者集団の全期間（最大 3 年間）における死亡に至った TEAE の発現割合はクロピドグレル群 4.0%（129/3218 例）、アスピリン群 4.3%（140/3221 例）であった（表 87）。

2.1.3 重篤な有害事象（treatment emergent SAE）

末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）：

第 1 期（12 週間）に発現した重篤な有害事象（treatment emergent SAE）を表 16 に、treatment emergent SAE を発現した症例の有害事象一覧を表 89 に示す。Treatment emergent SAE の発現割合はクロピドグレル群 3.7%（8/215 例）、チクロピジン群 4.6%（10/216 例）と同程度であり、発現割合が 1%以上の事象（PT）は両群ともに認められなかった。また、治験薬との因果関係の否定できない treatment emergent SAE の発現割合はクロピドグレル群 0.5%（1/215 例）、チクロピジン群 0.9%（2/216 例）であった（[Module 2.7.6 表 89]）。

表 16 -Treatment emergent SAE（第 1 期：12 週間）—All treated population、SFY10810

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Any class	8 (3.7%)	10 (4.6%)
感染症および寄生虫症	1 (0.5%)	3 (1.4%)
大葉性肺炎	1 (0.5%)	0
感染性腸炎	0	1 (0.5%)
喉頭蓋炎	0	1 (0.5%)
丹毒	0	1 (0.5%)
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）	1 (0.5%)	2 (0.9%)
胃癌	0	1 (0.5%)
食道癌	1 (0.5%)	0
転移性膵癌	0	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
神経系障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)
一過性脳虚血発作	1 (0.5%)	0
脳梗塞	0	1 (0.5%)
心臓障害	2 (0.9%)	1 (0.5%)
洞性徐脈	1 (0.5%)	0
上室性頻脈	1 (0.5%)	0
急性心筋梗塞	0	1 (0.5%)
血管障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)
閉塞性動脈硬化症	0	1 (0.5%)
腸骨動脈狭窄	1 (0.5%)	0
胃腸障害	0	1 (0.5%)
びらん性大腸炎	0	1 (0.5%)
血便排泄	0	1 (0.5%)
肝胆道系障害	0	1 (0.5%)
肝障害	0	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5%)	0
横紋筋融解症	1 (0.5%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.5%)
疲労	0	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5%)	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.5%)	0

SAE: Serious adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

MEDDRA 14.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment emergent SAE

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT to all TEAE summary in Clopidogrel group for all periods on all treated population

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_ae_socpt_serious_1st_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_ae_socpt_serious_1st_s_t_j_i.rtf (03AUG2011 - 9:42)

全期間（52週間）に発現した treatment emergent SAE を表 88 に、treatment emergent SAE を発現した症例の有害事象一覧を表 89 に示す。Treatment emergent SAE の発現割合はクロピドグレル（CLOP-CLOP）群 15.8%（34/215 例）であり、発現割合が 1%以上の事象は認められなかった。ま

2.7.4 臨床的安全性 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

た、治験薬との因果関係の否定できない treatment emergent SAE の発現割合はクロピドグレル (CLOP-CLOP) 群 1.4% (3/215 例) であった ([Module 2.7.6 表 90])。

脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (DV7314-23) :

52 週間投与において発現した treatment emergent SAE を表 90 に、treatment emergent SAE を発現した症例の有害事象一覧を表 91 に示す。Treatment emergent SAE の発現割合はクロピドグレル群 12.9% (74/575 例)、チクロピジン群 9.7% (56/580 例) であり、いずれかの群で発現割合が 1%以上の事象 (PT) は脳梗塞 (クロピドグレル群 2.8% [16/575 例]、チクロピジン群 2.4% [14/580 例]) であった。

アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験 (CAPRIE) :

末梢動脈疾患患者集団の全期間 (最大 3 年間) における treatment emergent SAE を表 92 に示す。Treatment emergent SAE の発現割合はクロピドグレル群 38.1% (1227/3218 例)、アスピリン群 39.8% (1281/3221 例) であった。いずれかの群で発現割合が 2%以上の事象 (PT) は、間欠性跛行 (クロピドグレル群 5.5% [176/3218 例]、アスピリン群 5.6% [181/3221 例])、末梢性虚血 (クロピドグレル群 5.2% [167/3218 例]、アスピリン群 5.5% [178/3221 例])、及び狭心症 (クロピドグレル群 3.4% [108/3218 例]、アスピリン群 3.8% [124/3221 例])、及び動脈硬化症 (クロピドグレル群 1.8% [59/3218 例]、アスピリン群 2.1% [69/3221 例]) であった。

2.1.4 その他の重要な TEAE

2.1.4.1 出血性 TEAE

末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (SFY10810) :

第 1 期 (12 週間) に発現した出血性 TEAE を表 17 に示す。出血性 TEAE の発現割合は、クロピドグレル群 8.4% (18/215 例)、チクロピジン群 6.9% (15/216 例) であり、両群で同程度であった。いずれかの群で 2%以上発現した出血性 TEAE (PT) は、鼻出血 (クロピドグレル群 2.3% [5/215 例]、チクロピジン群 0.5% [1/216 例]) であった。また、治験薬との因果関係の否定できない出血性 TEAE の発現割合は、クロピドグレル群 4.2% (9/215 例)、チクロピジン群 4.2% (9/216 例) であり、両群で同程度であった。

表 17 -出血性 TEAE 及び因果関係の否定できない出血性 TEAE (第 1 期: 12 週間) – All treated population、
SFY10810

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)		Ticlopidine (N=216)	
	All	Related	All	Related
Any class	18 (8.4%)	9 (4.2%)	15 (6.9%)	9 (4.2%)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (0.5%)	0
感染性表皮嚢胞	0	0	1 (0.5%)	0
眼障害	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
網膜出血	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0
結膜出血	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
心臓障害	0	0	1 (0.5%)	0
心筋出血	0	0	1 (0.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (3.3%)	4 (1.9%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)
鼻出血	5 (2.3%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
喀血	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
胃腸障害	3 (1.4%)	1 (0.5%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)
痔出血	2 (0.9%)	0	0	0
歯肉出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
肛門出血	0	0	1 (0.5%)	0
血便排泄	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.4%)	2 (0.9%)	6 (2.8%)	4 (1.9%)
皮下出血	2 (0.9%)	1 (0.5%)	4 (1.9%)	3 (1.4%)
紫斑	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
皮膚出血	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5%)	0	0	0
血管穿刺部位出血	1 (0.5%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
外傷性出血	1 (0.5%)	0	0	0
硬膜下血腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
裂傷	0	0	1 (0.5%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)		Ticlopidine (N=216)	
	All	Related	All	Related
皮下血腫	1 (0.5%)	0	0	0

IP: Investigational product, TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 14.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT to all TEAE summary in Clopidogrel group for all periods on all treated population

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_ae_socpt_rel_bleed_1st_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_ae_socpt_rel_bleed_1st_s_t_j_i.rtf (04AUG2011 - 14:35)

全期間（52週間）に発現した出血性 TEAE を表 18 に示す。出血性 TEAE の発現割合はクロピドグレル（CLOP-CLOP）群 18.1%（39/215 例）であった。クロピドグレル（CLOP-CLOP）群で 2%以上発現した出血性 TEAE（PT）は、鼻出血 3.7%（8/215 例）のみであった。

表 18 - 出血性 TEAE 及び因果関係の否定できない出血性 TEAE (全期間: 52 週間) – All treated population、SFY10810

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	All	Related	All	Related
Any class	39 (18.1%)	18 (8.4%)	37 (17.1%)	19 (8.8%)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (0.5%)	0
感染性表皮嚢胞	0	0	1 (0.5%)	0
神経系障害	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
卒中の出血性変化	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
眼障害	5 (2.3%)	2 (0.9%)	4 (1.9%)	2 (0.9%)
網膜出血	4 (1.9%)	2 (0.9%)	0	0
結膜出血	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)
視神経乳頭出血	0	0	1 (0.5%)	0
硝子体出血	0	0	1 (0.5%)	0
心臓障害	0	0	1 (0.5%)	0
心筋出血	0	0	1 (0.5%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	All	Related	All	Related
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (4.7%)	6 (2.8%)	5 (2.3%)	4 (1.9%)
鼻出血	8 (3.7%)	4 (1.9%)	3 (1.4%)	2 (0.9%)
喀血	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
胃腸障害	7 (3.3%)	2 (0.9%)	7 (3.2%)	3 (1.4%)
痔出血	3 (1.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
口腔内出血	2 (0.9%)	0	0	0
胃腸出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
歯肉出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
肛門出血	0	0	2 (0.9%)	0
血便排泄	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
メレナ	0	0	1 (0.5%)	0
皮膚および皮下組織障害	5 (2.3%)	4 (1.9%)	10 (4.6%)	7 (3.2%)
皮下出血	3 (1.4%)	2 (0.9%)	8 (3.7%)	6 (2.8%)
紫斑	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0
皮膚出血	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
腎および尿路障害	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)
血尿	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
尿道出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.5%)	0	0	0
膣出血	1 (0.5%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5%)	0	0	0
血管穿刺部位出血	1 (0.5%)	0	0	0
臨床検査	4 (1.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
尿中血陽性	3 (1.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
便潜血陽性	1 (0.5%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	9 (4.2%)	3 (1.4%)	7 (3.2%)	0
挫傷	0	0	1 (0.5%)	0
外傷性出血	3 (1.4%)	0	1 (0.5%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	All	Related	All	Related
処置後出血	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0
硬膜下血腫	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0
裂傷	1 (0.5%)	0	4 (1.9%)	0
皮下血腫	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0

IP: Investigational product, TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 14.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT to all TEAE summary in Clopidogrel group for all periods on all treated population

PGM=PRODOPSI\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_ae_socpt_rel_bleed_52w_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_ae_socpt_rel_bleed_52w_s_t_j_i.rtf (04AUG2011 - 14:44)

脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (DV7314-23) :

52週間投与において発現した出血性 TEAE を表 19 に示す。出血性 TEAE の発現割合はクロピドグレル群 29.4% (169/575 例)、チクロピジン群 26.2% (152/580 例) で、両群で同程度であった。いずれかの群で 2%以上発現した出血性 TEAE (PT) は、皮下出血 (クロピドグレル群 9.2% [53/575 例]、チクロピジン群 8.8% [51/580 例])、鼻出血 (クロピドグレル群 5.9% [34/575 例]、チクロピジン群 6.6% [38/580 例])、結膜出血 (クロピドグレル群 2.3% [13/575 例]、チクロピジン群 1.4% [8/580 例])、歯肉出血 (クロピドグレル群 2.3% [13/575 例]、チクロピジン群 1.0% [6/580 例])、裂傷 (クロピドグレル群 2.1% [12/575 例]、チクロピジン群 2.1% [12/580 例])、及び出血時間延長 (クロピドグレル群 2.1% [12/575 例]、チクロピジン群 0.3% [2/580 例]) であった。また、SFY10810 試験で比較的多く発現した鼻出血は、DV7314-23 試験でも同様に多く発現していた。

表 19 - 出血性 TEAE 及び因果関係の否定できない出血性 TEAE (52 週間) – 安全性解析対象集団、DV7314-23

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)		Ticlopidine (N=580)	
	All	Related	All	Related
Any class	169 (29.4%)	81 (14.1%)	152 (26.2%)	68 (11.7%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)		Ticlopidine (N=580)	
	All	Related	All	Related
感染症および寄生虫症	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
鼻咽頭炎	0	0	1 (0.2%)	0
気管支炎	1 (0.2%)	0	0	0
膀胱炎	1 (0.2%)	0	0	0
感染性表皮嚢胞	0	0	1 (0.2%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.2%)	0	0	0
膀胱新生物	1 (0.2%)	0	0	0
神経系障害	4 (0.7%)	4 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
脳出血	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
頭蓋内出血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
視床出血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
眼障害	20 (3.5%)	10 (1.7%)	15 (2.6%)	7 (1.2%)
結膜出血	13 (2.3%)	7 (1.2%)	8 (1.4%)	5 (0.9%)
網膜出血	4 (0.7%)	1 (0.2%)	5 (0.9%)	2 (0.3%)
糖尿病網膜症	0	0	1 (0.2%)	0
眼出血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
網膜静脈閉塞	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
硝子体出血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
網膜滲出物	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
耳および迷路障害	0	0	1 (0.2%)	0
耳出血	0	0	1 (0.2%)	0
血管障害	2 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
大動脈瘤破裂	1 (0.2%)	0	0	0
血腫	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
出血	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36 (6.3%)	19 (3.3%)	38 (6.6%)	20 (3.4%)
鼻出血	34 (5.9%)	17 (3.0%)	38 (6.6%)	20 (3.4%)
喀血	5 (0.9%)	2 (0.3%)	0	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)		Ticlopidine (N=580)	
	All	Related	All	Related
胃腸障害	32 (5.6%)	11 (1.9%)	31 (5.3%)	15 (2.6%)
齲歯	0	0	1 (0.2%)	0
歯肉出血	13 (2.3%)	5 (0.9%)	6 (1.0%)	1 (0.2%)
痔出血	10 (1.7%)	1 (0.2%)	5 (0.9%)	2 (0.3%)
歯周炎	0	0	1 (0.2%)	0
歯肉炎	0	0	1 (0.2%)	0
胃出血	3 (0.5%)	2 (0.3%)	0	0
痔核	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
メレナ	3 (0.5%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	2 (0.3%)
口唇水疱	1 (0.2%)	0	0	0
肛門出血	1 (0.2%)	0	3 (0.5%)	3 (0.5%)
胃潰瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
口腔内出血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	6 (1.0%)	4 (0.7%)
歯の脱落	0	0	1 (0.2%)	0
胃腸出血	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
弛緩歯	0	0	1 (0.2%)	0
舌出血	0	0	1 (0.2%)	0
皮膚および皮下組織障害	60 (10.4%)	29 (5.0%)	57 (9.8%)	34 (5.9%)
皮下出血	53 (9.2%)	27 (4.7%)	51 (8.8%)	32 (5.5%)
湿疹	1 (0.2%)	0	0	0
そう痒症	1 (0.2%)	0	0	0
紫斑	4 (0.7%)	4 (0.7%)	6 (1.0%)	3 (0.5%)
皮膚剥脱	2 (0.3%)	0	0	0
点状出血	1 (0.2%)	0	0	0
ざ瘡	0	0	1 (0.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
出血性関節症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
腎および尿路障害	5 (0.9%)	1 (0.2%)	4 (0.7%)	1 (0.2%)
血尿	3 (0.5%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)
尿管結石	1 (0.2%)	0	0	0
出血性膀胱炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)		Ticlopidine (N=580)	
	All	Related	All	Related
生殖系および乳房障害	2 (0.3%)	1 (0.2%)	4 (0.7%)	3 (0.5%)
月経過多	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)
不正子宮出血	1 (0.2%)	0	0	0
性器出血	0	0	1 (0.2%)	0
臨床検査	12 (2.1%)	11 (1.9%)	3 (0.5%)	2 (0.3%)
出血時間延長	12 (2.1%)	11 (1.9%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
便潜血	0	0	1 (0.2%)	0
傷害、中毒および処置合併症	28 (4.9%)	1 (0.2%)	34 (5.9%)	3 (0.5%)
挫傷	9 (1.6%)	0	9 (1.6%)	0
裂傷	12 (2.1%)	1 (0.2%)	12 (2.1%)	2 (0.3%)
擦過傷	1 (0.2%)	0	8 (1.4%)	0
足骨折	1 (0.2%)	0	0	0
交通事故	0	0	1 (0.2%)	0
外傷性出血	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
耳部損傷	1 (0.2%)	0	0	0
眼外傷	1 (0.2%)	0	0	0
関節脱臼	0	0	1 (0.2%)	0
眼窩周囲血腫	1 (0.2%)	0	0	0
処置による疼痛	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚損傷	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
創傷	1 (0.2%)	0	0	0
口腔内損傷	0	0	1 (0.2%)	0
爪裂離	0	0	1 (0.2%)	0
術中出血	0	0	1 (0.2%)	0
外科および内科処置	1 (0.2%)	0	0	0
抜歯	1 (0.2%)	0	0	0

IP: Investigational product, TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 14.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT to all TEAE summary in
Clopidogrel group for all periods on safety population

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_ae_socpt_rel_bleed_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_ae_socpt_rel_bleed_s_t_j_i.rtf (14SEP2011 - 14:46)

SFY10810 試験と DV7314-23 試験の比較 :

SFY10810 試験及び DV7314-23 試験において、出血性 TEAE として特に懸念される「消化管出血」と「頭蓋内出血」を比較するために、以下の通り「消化管出血」と「頭蓋内出血」を抽出した(表 93)。

- 消化管出血 (Gastrointestinal bleeding) : MedDRA 標準検索式 (SMQ) で「消化管の出血 (20000108)」に該当する事象
- 頭蓋内出血 (Intracranial bleeding) : SMQ で「出血性脳血管障害 (20000064)」に該当する事象、及び MedDRA PT で「硬膜下血腫 (10042361)」に該当する事象

クロピドグレル群の 52 週間投与において発現した消化管出血の割合は SFY10810 試験で 2.3% (5/215 例)、DV7314-23 試験で 2.8% (16/575 例) であり、その内訳は、SFY10810 試験で痔出血 1.4% (3/215 例)、胃腸出血 0.5% (1/215 例)、便潜血陽性 0.5% (1/215 例)、DV7314-23 試験で痔出血 1.7% (10/575 例)、メレナ 0.5% (3/575 例)、胃出血 0.5% (3/575 例)、肛門出血 0.2% (1/575 例) であった。また、クロピドグレル群の 52 週間投与において発現した頭蓋内出血の割合は SFY10810 試験で 0.9% (2/215 例)、DV7314-23 試験で 0.9% (5/575 例) であり、その内訳は SFY10810 試験で硬膜下血腫 0.9% (2/215 例)、DV7314-23 試験で脳出血 0.5% (3/575 例)、頭蓋内出血 0.2% (1/575 例)、視床出血 0.2% (1/575 例) であった。

アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験 (CAPRIE) :

末梢動脈疾患患者集団の全期間 (最大 3 年間) における出血性 TEAE を表 20 に示す。出血性 TEAE の発現割合はクロピドグレル群 8.0% (259/3218 例)、アスピリン群 8.7% (281/3221 例) と同程度であった。いずれかの群で 2% 以上発現した出血性 TEAE (PT) は、鼻出血 (クロピドグレル群 2.5% [81/3218 例]、アスピリン群 2.1% [68/3221 例]) であった。また、出血性 TEAE から抽出した (表 2) 消化管出血及び頭蓋内出血の発現割合を見たところ、消化管出血はクロピドグレル群 1.7% (54/3218 例)、アスピリン群 2.5% (81/3221 例) とクロピドグレル群で低く ($p=0.0191$ 、 χ^2 検定)、頭蓋内出血はクロピドグレル群 0.2% (6/3218 例)、アスピリン群 0.3% (10/3221 例) と両群でほぼ同程度であった。

表 20 - 出血性 TEAE (全期間: 最大 3 年間) - Randomized and treated population、CAPRIE (PAD 集団)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
Any Bleeding	259 (8.0%)	281 (8.7%)
Any Gastrointestinal bleeding	54 (1.7%)	81 (2.5%)
Any Intracranial bleeding	6 (0.2%)	10 (0.3%)
神経系障害	6 (0.2%)	10 (0.3%)
脳出血	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)
頭蓋内出血	2 (<0.1%)	6 (0.2%)
くも膜下出血	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
眼障害	23 (0.7%)	15 (0.5%)
結膜出血	8 (0.2%)	8 (0.2%)
眼出血	8 (0.2%)	2 (<0.1%)
前房出血	5 (0.2%)	3 (<0.1%)
網膜出血	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
血管障害	77 (2.4%)	71 (2.2%)
血腫	62 (1.9%)	58 (1.8%)
出血	17 (0.5%)	14 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	95 (3.0%)	82 (2.5%)
鼻出血	81 (2.5%)	68 (2.1%)
喀血	13 (0.4%)	15 (0.5%)
血胸	1 (<0.1%)	0
肺出血	1 (<0.1%)	0
胃腸障害	57 (1.8%)	83 (2.6%)
直腸出血	19 (0.6%)	24 (0.7%)
メレナ	13 (0.4%)	26 (0.8%)
胃腸出血	9 (0.3%)	13 (0.4%)
歯肉出血	4 (0.1%)	3 (<0.1%)
吐血	4 (0.1%)	7 (0.2%)
食道潰瘍出血	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)
血性下痢	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
出血性十二指腸潰瘍	2 (<0.1%)	6 (0.2%)
出血性胃潰瘍	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
出血性胃炎	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
口腔内出血	1 (<0.1%)	0
腎および尿路障害	20 (0.6%)	32 (1.0%)
血尿	19 (0.6%)	32 (1.0%)
出血性膀胱炎	1 (<0.1%)	0
生殖系および乳房障害	6 (0.2%)	10 (0.3%)
不正子宮出血	3 (<0.1%)	0
膣出血	2 (<0.1%)	7 (0.2%)
月経過多	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
処置後出血	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 14.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT to all TEAE summary in Clopidogrel group up to end of study on randomized and treated population

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_ae_socpt_bleeding_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_ae_socpt_bleeding_s_t_j.i.rf (10NOV2011 - 10:12)

2.1.4.2 治験薬投与の中止

末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）：

第1期（12週間）における治験薬投与中止に至ったTEAEを表21に示す。治験薬投与中止に至ったTEAEの発現割合は、クロピドグレル群5.6%（12/215例）、チクロピジン群19.0%（41/216例）でチクロピジン群の方が高かった。臨床検査（SOC）に属する肝機能に関連したTEAE及び肝胆道系障害（SOC）に関連したTEAEにより両群の発現割合に差が認められたことによると考えられた。また、チクロピジン群では、皮膚および皮下組織障害（SOC）による治験薬の投与中止も多く認められた。いずれかの群で2%以上発現した治験薬投与中止に至ったTEAE（PT）は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（クロピドグレル群0.9% [2/215例]、チクロピジン群7.4% [16/216例]）であった。

なお、治験薬投与中止に至ったTEAEを複数有する症例の一覧を表94に示す。

表 21 -治験薬投与中止に至った TEAE（第 1 期：12 週間）—All treated population、SFY10810

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Any class	12 (5.6%)	41 (19.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.9%)	1 (0.5%)
肺扁平上皮癌、病期不明	1 (0.5%)	0
食道癌	1 (0.5%)	0
転移性膵癌	0	1 (0.5%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.5%)	2 (0.9%)
白血球減少症	1 (0.5%)	2 (0.9%)
好中球減少症	1 (0.5%)	2 (0.9%)
代謝および栄養障害	0	1 (0.5%)
食欲減退	0	1 (0.5%)
神経系障害	0	2 (0.9%)
頭痛	0	1 (0.5%)
脳梗塞	0	1 (0.5%)
眼障害	1 (0.5%)	0
糖尿病網膜症	1 (0.5%)	0
網膜出血	1 (0.5%)	0
心臓障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)
上室性頻脈	1 (0.5%)	0
急性心筋梗塞	0	1 (0.5%)
胃腸障害	0	1 (0.5%)
びらん性大腸炎	0	1 (0.5%)
血便排泄	0	1 (0.5%)
肝胆道系障害	0	6 (2.8%)
肝機能異常	0	4 (1.9%)
胆汁うっ滞性肝炎	0	1 (0.5%)
肝障害	0	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5%)	6 (2.8%)
そう痒症	0	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
発疹	0	1 (0.5%)
薬疹	1 (0.5%)	3 (1.4%)
紅斑性皮膚	0	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5%)	0
横紋筋融解症	1 (0.5%)	0
腎および尿路障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)
ネフローゼ症候群	1 (0.5%)	0
排尿困難	0	1 (0.5%)
臨床検査	4 (1.9%)	22 (10.2%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.9%)	16 (7.4%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	3 (1.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9%)	2 (0.9%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.5%)
単球数増加	0	1 (0.5%)
好酸球数増加	0	1 (0.5%)
好中球数減少	0	4 (1.9%)
白血球数減少	0	2 (0.9%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5%)	0
硬膜下血腫	1 (0.5%)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

MEDDRA 14.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT to all TEAE summary in Clopidogrel group for all periods on all treated population

PGM=PRODOPSI\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_ae_socpt_discont_1st_s_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_ae_socpt_discont_1st_s_t_j_i.rtf (03AUG2011 - 10:04)

全期間（52週間）における治験薬投与中止に至った TEAE を表 22 に示す。治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合は、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群 15.8%（34/215 例）であった。クロピドグレル（CLOP-CLOP）群で 2%以上発現した治験薬投与中止に至った TEAE（PT）はなかった。

表 22 - 治験薬投与中止に至った TEAE (全期間 : 52 週間) - All treated population、SFY10810

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Any class	34 (15.8%)	59 (27.3%)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.5%)
穿孔性虫垂炎	0	1 (0.5%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	3 (1.4%)	1 (0.5%)
胃癌	1 (0.5%)	0
肺扁平上皮癌、病期不明	1 (0.5%)	0
食道癌	1 (0.5%)	0
転移性膵癌	0	1 (0.5%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.5%)	3 (1.4%)
白血球減少症	1 (0.5%)	2 (0.9%)
好中球減少症	1 (0.5%)	2 (0.9%)
貧血	0	1 (0.5%)
代謝および栄養障害	0	1 (0.5%)
食欲減退	0	1 (0.5%)
神経系障害	3 (1.4%)	6 (2.8%)
頭痛	0	1 (0.5%)
坐骨神経痛	1 (0.5%)	0
一過性脳虚血発作	0	1 (0.5%)
小脳梗塞	1 (0.5%)	0
脳梗塞	0	1 (0.5%)
ヘルペス後神経痛	1 (0.5%)	0
塞栓性脳梗塞	0	1 (0.5%)
ラクナ梗塞	0	1 (0.5%)
血栓性脳梗塞	0	1 (0.5%)
眼障害	2 (0.9%)	1 (0.5%)
糖尿病網膜症	2 (0.9%)	0
網膜出血	1 (0.5%)	0
結膜出血	0	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
心臓障害	3 (1.4%)	1 (0.5%)
狭心症	1 (0.5%)	0
心筋虚血	1 (0.5%)	0
上室性頻脈	1 (0.5%)	0
急性心筋梗塞	0	1 (0.5%)
血管障害	2 (0.9%)	0
大動脈瘤	1 (0.5%)	0
血栓性静脈炎	1 (0.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (1.4%)
喀血	0	1 (0.5%)
間質性肺疾患	0	2 (0.9%)
胃腸障害	2 (0.9%)	2 (0.9%)
胃腸出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)
急性膵炎	1 (0.5%)	0
びらん性大腸炎	0	1 (0.5%)
血便排泄	0	1 (0.5%)
肝胆道系障害	2 (0.9%)	7 (3.2%)
胆管炎	1 (0.5%)	0
脂肪肝	1 (0.5%)	0
胆嚢炎	0	1 (0.5%)
肝機能異常	0	4 (1.9%)
胆汁うっ滞性肝炎	0	1 (0.5%)
肝障害	0	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.4%)	7 (3.2%)
そう痒症	0	1 (0.5%)
発疹	0	1 (0.5%)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.5%)	0
脱毛症	1 (0.5%)	0
薬疹	1 (0.5%)	3 (1.4%)
爪の障害	1 (0.5%)	0
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.5%)
紅斑性皮疹	0	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)
横紋筋融解症	1 (0.5%)	1 (0.5%)
腎および尿路障害	2 (0.9%)	1 (0.5%)
ネフローゼ症候群	1 (0.5%)	0
尿道出血	1 (0.5%)	0
排尿困難	0	1 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.5%)
心突然死	0	1 (0.5%)
臨床検査	10 (4.7%)	25 (11.6%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.4%)	17 (7.9%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.4%)	5 (2.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.4%)	3 (1.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.5%)
単球数増加	0	1 (0.5%)
好酸球数増加	0	1 (0.5%)
好中球数減少	1 (0.5%)	4 (1.9%)
血小板数減少	1 (0.5%)	0
体重減少	1 (0.5%)	0
白血球数減少	0	2 (0.9%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.4%)	0
硬膜下血腫	2 (0.9%)	0
移植血管閉塞	1 (0.5%)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

MEDDRA 14.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT to all TEAE summary in Clopidogrel group for all periods on all treated population

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_ae_socpt_discont_52w_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_ae_socpt_discont_52w_s_t_j_i.rtf (03AUG2011 - 10:54)

脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）：

52週間投与における治験薬投与中止に至ったTEAEを表95に示す。治験薬投与中止に至ったTEAEの発現割合はクロピドグレル群 16.5%（95/575例）、チクロピジン群 26.7%（155/580例）であり、クロピドグレル群の発現割合はSFY10810試験のクロピドグレル（CLOP-CLOP）群の結果と同程度であった。いずれかの群で2%以上発現した治験薬投与中止に至ったTEAE（PT）は、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（クロピドグレル群 3.7% [21/575例]、チクロピジン群 10.9% [63/580例]）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（クロピドグレル群 3.1% [18/575例]、チクロピジン群 7.9% [46/580例]）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（クロピドグレル群 2.1% [12/575例]、チクロピジン群 7.4% [43/580例]）、血中アルカリホスファターゼ増加（クロピドグレル群 1.4% [8/575例]、チクロピジン群 3.3% [19/580例]）、及び発疹（クロピドグレル群 0.5% [3/575例]、チクロピジン群 2.1% [12/580例]）であった。

アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験（CAPRIE）：

末梢動脈疾患患者集団の全期間（最大3年間）における治験薬投与中止に至ったTEAEを表96に示す。治験薬投与中止に至ったTEAEの発現割合はクロピドグレル群 13.1%（420/3218例）、アスピリン群 13.5%（434/3221例）であった。いずれかの群で1%以上発現した治験薬投与中止に至ったTEAE（PT）は、腹痛（クロピドグレル群 0.9% [29/3218例]、アスピリン群 1.2% [40/3221例]）及び消化不良（クロピドグレル群 0.8% [27/3218例]、アスピリン群 1.0% [33/3221例]）であった。

2.1.4.3 その他の着目すべき TEAE

SFY10810試験において、間質性肺炎と横紋筋融解症がTEAEとして報告された（[[Module 5.3.5.1-1 Appendix 14.2.7.5.6.1](#)]）。

間質性肺炎が2例（チクロピジン [TIC-CLOP] 群）に認められた。1例は第2期のクロピドグレル投与期間中の治験薬投与開始 162日目（第2期治験薬投与開始 77日目）に発現、166日目に重篤化し、治験薬との因果関係ありと判断された。他の1例は第2期のクロピドグレル投与期間中の治験薬投与開始 217日目（第2期治験薬投与開始 132日目）に発現、220日目に重篤化し、治験薬との因果関係は否定された。

横紋筋融解症が2例（クロピドグレル [CLOP-CLOP] 群1例、チクロピジン [TIC-CLOP] 群1例）に認められた。クロピドグレル [CLOP-CLOP] 群の1例は第1期のクロピドグレル投与期間中

2.7.4 臨床的安全性 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

の治験薬投与開始 58 日目に発現、61 日目に重篤化し、治験薬との因果関係ありと判断された。チクロピジン [TIC-CLOP] 群の 1 例は第 2 期のクロピドグレル投与期間中の治験薬投与開始 308 日目（第 2 期治験薬投与開始 223 日目）に発現、309 日目に重篤化し、治験薬との因果関係は否定された。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では本申請適応症の対象患者を対象とした SFY10810 試験において認められた TEAE を器官別に述べる。

SFY10810 試験の第 1 期(12 週間)において、クロピドグレル群で発現割合が 5%以上の TEAE (SOC) は、臨床検査 (クロピドグレル群 38.1% [82/215 例]、チクロピジン群 47.7% [103/216 例])、感染症および寄生虫症 (クロピドグレル群 15.8% [34/215 例]、チクロピジン群 11.1% [24/216 例])、胃腸障害 (クロピドグレル群 9.8% [21/215 例]、チクロピジン群 13.4% [29/216 例])、筋骨格系および結合組織障害 (クロピドグレル群 8.8% [19/215 例]、チクロピジン群 5.1% [11/216 例])、皮膚および皮下組織障害 (クロピドグレル群 7.4% [16/215 例]、チクロピジン群 13.0% [28/216 例])、並びに傷害、中毒および処置合併症 (クロピドグレル群 7.0% [15/215 例]、チクロピジン群 4.6% [10/216 例]) であった (表 75)。

また、SFY10810 試験の全期間 (52 週間) において、クロピドグレルを 52 週間投与したクロピドグレル (CLOP-CLOP) 群で発現割合が 5%以上の TEAE (SOC) は、臨床検査 54.9% (118/215 例)、感染症および寄生虫症 34.0% (73/215 例)、胃腸障害 25.1% (54/215 例)、筋骨格系および結合組織障害 18.1% (39/215 例)、皮膚および皮下組織障害 16.7% (36/215 例)、傷害、中毒および処置合併症 15.3% (33/215 例)、神経系障害 10.2% (22/215 例)、血管障害 9.8% (21/215 例)、呼吸器、胸郭および縦隔障害 9.8% (21/215 例)、眼障害 8.8% (19/215 例)、心臓障害 8.8% (19/215 例)、代謝および栄養障害 6.5% (14/215 例)、並びに良性、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) 5.1% (11/215 例) であった。SFY10810 試験で認められた TEAE は既知の事象であった (表 76)。

2.2 個別有害事象の文章による説明

個別有害事象の文章による説明は SFY10810 試験の総括報告書 [Module 5.3.5.1-1] 13.3.8 章、及び DV7314-23 試験の総括報告書 [Module 5.3.5.1-2] 12.3.2 章に記載した。

3 臨床検査値の評価

臨床検査値に関しては、申請者が定めた医学的に重要な意味を持つ異常の基準 (potentially clinically significant abnormalities [PCSA] criteria [表 97]) をもとに各パラメータを評価した。

3.1 肝機能検査

SFY10810 試験における肝機能検査異常について表 98 及び表 99 に示す。

第 1 期 (12 週間) で ALT が基準値上限の 3 倍を超えた患者はクロピドグレル群で 0.5% (1/215 例)、チクロピジン群で 2.3% (5/216 例) であった。AST が基準値上限の 3 倍を超えた患者はクロピドグレル群で 0.9% (2/215 例)、チクロピジン群で 2.3% (5/216 例) であった。アルカリフォスファターゼが基準値上限の 1.5 倍を超えた患者はクロピドグレル群には認められなかったが、チクロピジン群では 3.7% (8/216 例) に認められた。総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超えた患者はクロピドグレル群で 0.5% (1/215 例)、チクロピジン群で 0.5% (1/216 例) であった。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 倍を超えた患者はクロピドグレル群では認められなかったが、チクロピジン群で 0.5% (1/216 例) であった。

全期間 (52 週間) でクロピドグレル (CLOP-CLOP) 群において ALT が基準値上限の 3 倍を超えた患者は 1.4% (3/215 例)、AST が基準値上限の 3 倍を超えた患者は 1.9% (4/215 例)、アルカリフォスファターゼが基準値上限の 1.5 倍を超えた患者は 1.4% (3/215 例)、総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超えた患者は 1.9% (4/215 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 倍を超えた患者は 0.5% (1/215 例) であった。

3.2 腎機能検査

SFY10810 試験における腎機能検査異常について表 100 及び表 101 に示す。

第 1 期 (12 週間) でクレアチニン値がベースライン値から 30%以上変動した患者はクロピドグレル群 1.4% (3/215 例)、チクロピジン群 6.1% (13/214 例) であった。また、全期間 (52 週間) でクロピドグレル (CLOP-CLOP) 群においてクレアチニン値がベースライン値から 30%以上変動した患者は 5.1% (11/215 例) であった。

3.3 血液学的検査

SFY10810 試験における血液学的検査異常について表 102、表 103、表 104、及び表 105 に示す。

第 1 期(12 週間)で血小板数が 100 Giga/L 未満を示した患者はクロピドグレル群 0.5%(1/215 例)、チクロピジン群 0.5% (1/216 例) であった。また、全期間 (52 週間) でクロピドグレル (CLOP-CLOP) 群において血小板数が 100 Giga/L 未満を示した患者は 0.9% (2/215 例) であった。

第 1 期(12 週間)で白血球数が 3.0 Giga/L 未満を示した患者はクロピドグレル群 0.5%(1/215 例)、チクロピジン群 1.9% (4/216 例)、及び好中球数が 1.5 Giga/L 未満を示した患者はクロピドグレル群 0.9% (2/215 例)、チクロピジン群 4.2% (9/216 例) であった。また、全期間 (52 週間) でクロピドグレル (CLOP-CLOP) 群において白血球数が 3.0 Giga/L 未満を示した患者は 0.5% (1/215 例)、及び好中球数が 1.5 Giga/L 未満を示した患者は 1.4% (3/215 例) であった。

3.4 脂質検査

SFY10810 試験における脂質検査異常について表 106 及び表 107 に示す。

第 1 期 (12 週間) でトリグリセリドが 4.6 mmol/L (407.1 mg/dL) 以上を示した患者はクロピドグレル群で 2.8% (6/215 例)、チクロピジン群で 5.1% (11/214 例) であった。また、全期間 (52 週間) でクロピドグレル(CLOP-CLOP)群においてトリグリセリドが 4.6 mmol/L 以上を示した患者は 4.7% (10/215 例) であった。

第 1 期 (12 週間) における TEAE では血中トリグリセリド増加 (PT) がチクロピジン群に比べてクロピドグレル群で多く認められたが (表 13)、PCSA の基準ではチクロピジン群に比べてクロピドグレル群でむしろ少なかった。クロピドグレル群で認められた TEAE の血中トリグリセリド増加のほとんどが基準値を超える軽微な変動に基づくもので、臨床的意義のあるものではなく、治験薬との因果関係が否定できないトリグリセリド増加は両群とも 1 例ずつと少数であった。以上よりトリグリセリドに関する両剤の影響は、あったとしても極めて限定的であった。

4 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

SFY10810 試験の第1期（12週間）及び全期間（52週間）で血圧及び脈拍に関しクロピドグレル群とチクロピジン群に大きな差は認められなかった（表 108 及び表 109）。また、ABIの各時点でのベースラインからの平均変化量（標準偏差）は両群間で差はなく、試験期間を通して大きな変動もなかった（表 110）。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

クロピドグレルの安全性に影響を及ぼす内因性要因を検討するために、以下の背景因子について検討した。

年齢、体重、性別、閉塞性動脈硬化症（ASO）、閉塞性血栓性血管炎（TAO）、ベースライン時のABI値、ABI 0.9未満の現在の間歇性跛行、血管介入術の経験を伴う間歇性跛行の既往、脳梗塞、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、高血圧、高脂血症、糖尿病、肝疾患、腎疾患、心房細動、糖尿病性腎症、無症候性頸動脈狭窄

5.1.1 安全性イベントに対する内因性背景因子の影響

SFY10810試験の第1期（12週間）において、初発の安全性イベントの発現に対する内因性の背景因子による影響を検討した（表111）。ABI（0.9未満、0.9以上）に有意な交互作用が認められた（交互作用のp値=0.0273）が、その臨床的意義を考察することは困難であった。

5.1.2 出血性TEAEに対する内因性背景因子の影響

SFY10810試験の全期間（52週間）におけるクロピドグレル（CLOP-CLOP）群での出血性TEAEの発現割合に対する内因性の背景因子の影響を検討した（表112）。年齢及び脳梗塞の既往・合併が、出血性TEAEの発現に影響を及ぼす可能性があると考えられた（層間の一様性の検定のp値=0.0325及び0.0237）。年齢では、出血性TEAEの発現割合は65歳未満8.5%（4/47例）、65歳以上75歳未満15.7%（14/89例）、75歳以上26.6%（21/79例）であった。出血性TEAEのうち消化管出血及び頭蓋内出血の発現について年齢別にみると、65歳未満では認められず、65歳以上75歳未満では便潜血陽性1例（治験薬との因果関係なし）及び硬膜下血腫1例（治験薬との因果関係あり）、75歳以上では胃腸出血1例（治験薬との因果関係あり）、痔出血3例（いずれも治験薬との因果関係なし）及び硬膜下血腫1例（治験薬との因果関係あり）が認められた（表113）。また、脳梗塞の既往・合併の有無別では、出血性TEAEの発現割合は既往・合併なしで15.3%（27/176例）、既往・合併ありで30.8%（12/39例）であった。消化管出血及び頭蓋内出血の発現について脳梗塞の既往の有無別でみると、既往・合併なしで便潜血陽性1例（治験薬との因果関係なし）及び硬膜下血腫1例（治験薬との因果関係あり）が認められ、既往・合併ありで胃腸出血1例（治験薬との因果関係あり）、痔出血3例（いずれも治験薬との因果関係なし）及び硬膜下血腫1例（治験薬との因果関係あり）が認められた（表114）。

2.7.4 臨床的安全性 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

CAPRIE 試験の末梢動脈疾患患者に対して、全期間（最大3年間）におけるクロピドグレル群での出血性 TEAE の発現割合に対する内因性の背景因子の影響を検討した（表 115）。性別が出血性 TEAE の発現に影響を及ぼす可能性があると考えられた（層間の一様性の検定の p 値=0.0051）。性別による出血性 TEAE の発現割合は、男性 7.2%（169/2339 例）及び女性 10.2%（90/879 例）であった。

5.1.3 肝機能検査値上昇に対する内因性背景因子の影響

肝機能検査値上昇を以下の通り定義し（表 23）、SFY10810 試験の全期間（52 週間）におけるクロピドグレル（CLOP-CLOP）群での肝機能検査値上昇の発現割合に対する内因性の背景因子の影響を検討した（表 120）。その結果、影響を及ぼす可能性のある因子は見いだせなかった。

表 23 - 「肝機能検査値上昇」の定義

臨床検査値項目	定義
AST	基準値上限の 3 倍を超える
ALT	基準値上限の 3 倍を超える
γ-GTP	150 U/L を超える
ALP	基準値上限の 1.5 倍を超える
総ビリルビン	基準値上限の 1.5 倍を超える

5.2 外因性要因

クロピドグレルの安全性に影響を及ぼす外因性要因を検討するために、タバコの使用、抗血小板薬の併用について検討した。

5.2.1 安全性イベントに対する外因性背景因子の影響

SFY10810 試験の第 1 期（12 週間）において、初発の安全性イベントの発現に対するタバコの使用、ランダム化時の抗血小板薬の併用の影響を検討した結果（表 111）、抗血小板薬の使用の有無に有意な交互作用が認められた（交互作用の p 値=0.0488）。

5.2.2 出血性 TEAE に対する外因性背景因子の影響

SFY10810 試験の全期間（52 週間）におけるクロピドグレル（CLOP-CLOP）群での出血性 TEAE の発現割合に対するタバコの使用、ランダム化時の抗血小板薬の併用の影響を検討した（表 112）。その結果、タバコの使用については影響を及ぼす可能性は示唆されなかった。ランダム化時の抗血小板薬の併用については、出血性 TEAE の発現割合は、併用なし 13.4%（11/82 例）、併用あり 21.1%（28/133 例）と、併用ありの方が高かったものの統計学的に有意な差は認められなかった（層間の一様性の検定の p 値=0.1580）。さらに、抗血小板薬の種類別の出血性 TEAE の発現割合に対する影響を検討したところ、出血性 TEAE の発現割合は、併用割合の高かったシロスタゾールでは、併用なし 13.5%（15/111 例）、併用あり 23.1%（24/104 例）と、併用ありの方が高かったものの統計学的に有意な差は認められなかった（層間の一様性の検定の p 値=0.0690）。サルポグレラート塩酸塩及びイコサペント酸エチルについては、併用割合が低いものの、併用の有無による出血性 TEAE の発現割合には明らかな違いは認められなかった（表 116）。また、出血性 TEAE のうち、臨床的に懸念される消化管出血及び頭蓋内出血について抗血小板薬の併用の有無別に検討した。クロピドグレルを 52 週間投与したときに消化管出血は 5 例に認められたが、全例が抗血小板薬の併用がある患者であった。しかしながら、これらの 5 例のうち 4 例は治験薬との因果関係なしとされた痔出血 3 例及び便潜血陽性 1 例であり、治験薬との因果関係ありとされたのは胃腸出血 1 例のみであった。また、頭蓋内出血は 2 例（いずれも治験薬との因果関係あり）に認められたが、抗血小板薬の併用あり及び併用なしでそれぞれ 1 例であった。

CAPRIE 試験の末梢動脈疾患患者に対して、全期間（最大 3 年間）におけるクロピドグレル群での出血性 TEAE の発現割合に対するタバコの使用、抗血小板薬の併用の影響を検討した（表 115）。その結果、タバコの使用については影響を及ぼす可能性は示唆されなかったが、抗血小板薬の併用は、出血性 TEAE の発現に影響を及ぼす可能性があると考えられた（層間の一様性の検定の p 値=0.0484）。抗血小板薬の併用の有無による出血性 TEAE の発現割合は、併用なし 7.6%（197/2597 例）、併用あり 10.0%（62/621 例）であった。抗血小板薬の種類別に出血性 TEAE の発現割合に対する影響を検討したところ、出血性 TEAE の発現割合は、併用割合の高かったアスピリンでは、併用なし 7.7%（205/2665 例）、併用あり 9.8%（54/553 例）と併用ありで若干高いものの有意な差ではなかった（ p =0.1030）。ジピリダモール、チクロピジン併用割合が低いものの、併用の有無による出血性 TEAE の発現割合に明らかな違いは認められなかった（表 117）。また、臨床的に懸念される消化管出血及び頭蓋内出血について抗血小板薬の併用の有無別に検討した。消化管出血の発現割合は、併用なし 1.7%（43/2597 例）、併用あり 1.8%（11/621 例）で、頭蓋内出血の発現割合は併用なし 0.2%（4/2597 例）、併用あり 0.3%（2/621 例）と、抗血小板薬の併用の有無による違いは認められず、また、抗血小板薬の種類ごとの解析結果でも消化管出血及び頭蓋内出血の発現割合に併用の有無による違いは認められなかった（表 118 及び表 119）。

5.2.3 肝機能検査値上昇に対する外因性背景因子の影響

SFY10810 試験の全期間（52 週間）におけるクロピドグレル（CLOP-CLOP）群の肝機能検査値上昇の発現割合に対するタバコの使用、ランダム化時の抗血小板薬の併用の影響を検討した結果（表 120）、肝機能検査値上昇の発現割合は、タバコの使用経験なしが 18.2%（4/22 例）、現在使用が 3.5%（2/57 例）、過去に使用経験ありが 4.4%（6/136 例）であり、タバコの使用状況が肝機能検査値上昇の発現に影響を及ぼす可能性があると考えられた（層間の一様性の検定の p 値=0.0485）。

5.3 薬物相互作用

グローバル安全性データベース（2009 年 10 月 31 日時点）の市販後データにおいては、726 例のアルコール／食物／薬剤との相互作用（医学的に確認された症例）が報告されている。そのうちの 78%以上に出血事象が認められた。それらの出血事象の多くは血栓溶解薬、GPIIb/IIIa 阻害薬、抗凝固薬（経口剤及び注射剤）、アスピリン、その他の非ステロイド性消炎鎮痛薬との相互作用が疑われた（[Module 5.3.6-1]）。

また、Periodic Safety Update Report（PSUR）No.23（2009 年 11 月 1 日～2010 年 11 月 30 日）においても、医学的に確認された市販後症例から得られた安全性に関する情報からは、本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼすものはなかった（[Module 5.3.6-3]）。

なお、国内の添付文書における相互作用の項には以下のように記載している。

本剤は、主に CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19 及び CYP2B6 により活性代謝物に代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性消炎鎮痛薬（ナプロキセン等）	本剤との併用により、消化管からの出血が助長されたとの報告がある。	本剤は血小板凝集作用を有するため、これら薬剤と併用すると消化管出血を助長すると考えられている。
抗凝固薬（ワルファリン、ヘパリン等）、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン等）、血栓溶解薬（ウロキナーゼ、アルテプラーゼ等）	出血した時、それを助長するおそれがある。併用時には出血等の副作用に注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬物 オメプラゾール	本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP2C19を阻害することにより、本剤の活性代謝物の血中濃度が低下する。

プラビックス錠 25 mg 及びプラビックス錠 75 mg の添付文書より引用（2011年12月、第10版）

5.4 妊娠及び授乳時の使用

国内臨床試験においては、妊婦及び産婦、授乳婦への投与例はなかった。

グローバル安全性データベース（2009年10月31日時点）の市販後データにおいては、111例の妊娠中の本剤の使用（医学的に確認された症例）が報告されている。そのうちの76%以上において副作用が認められなかった（[Module 5.3.6-1]）。

また、PSUR No.23（2009年11月1日～2010年11月30日）においても、医学的に確認された市販後症例から得られた安全性に関する情報からは、本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼすものはなかった（[Module 5.3.6-3]）。

なお、妊娠中あるいは授乳中の投与については安全性が確立していないことから、妊婦・授乳婦への投与については本剤の添付文書【使用上の注意】6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項に以下の通り記載し、注意喚起を行っている（[Module 1.13既承認時資料 Stroke CTD 2.7.4.5.4 411 頁] 参照）。

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

5.5 過量投与

SFY10810 試験ではクロピドグレルの1日投与量を75 mg と規定したが、偶発的過量投与が7例に認められた。7例中6例は150 mg/日を1日間服薬し、過量投与に関連すると考えられる副作用は報告されなかった。残りの1例は有害事象「硬膜下血腫」（治験薬との因果関係あり）の発現中に225 mg/日の過量投与の疑いがあるとして報告された（過量投与と当該事象との関連性は不明）

（[Module 5.3.5.1-1 Appendix 14.2.7.5.5.1]、[Module 5.3.5.1-1 Appendix 14.2.7.5.6.1]）。

2.7.4 臨床的安全性 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

グローバル安全性データベース（2009年10月31日時点）の市販後データにおいて、586例の過量投与（医学的に確認された症例）が認められた。そのうち少なくとも25%以上に出血事象が認められた（[Module 5.3.6-1]）。

なお、本剤の薬理作用を直ちに中和させる必要がある場合には血小板輸血が妥当である（[Module 1.13 既承認時資料 Stroke CTD 2.7.4.5.5 413 頁] 参照）と考えられることから、本剤の添付文書【使用上の注意】8. 過量投与の項に以下の通り記載し、注意喚起を行っている。

- 本剤の過量投与により凝固時間の延長及び出血が生じるおそれがある。出血が認められた場合、適切な処置をとること。なお、特異的な解毒剤は知られていないので、緊急措置が必要な場合は血小板輸血を考慮すること。

また PSUR No.23（2009年11月1日～2010年11月30日）においても、医学的に確認された市販後症例から得られた安全性に関する情報からは、本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼすものはなかった（[Module 5.3.6-3]）。

5.6 薬物乱用

動物及びヒトにおけるクロピドグレル及びアスピリンの薬理学的作用において、薬物依存性の可能性は認められていない。また、抗血小板作用をもつ薬剤において薬物依存性の懸念は認められておらず、クロピドグレルについても同様である。したがって、現在承認されている本剤の使用（アスピリンとの併用も含む）において、薬物依存性の情報は該当しない。グローバル安全性データベース（2009年10月31日時点）の市販後データにおいて、クロピドグレルの使用による薬物依存の症例の報告はない（[Module 5.3.6-1]）。

また PSUR No.23（2009年11月1日～2010年11月30日）においても、医学的に確認された市販後症例から得られた安全性に関する情報からは、本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼすものはなかった（[Module 5.3.6-3]）。

なお、初回申請時 CTD 2.7.4.5.6 に記載した通り、非臨床試験において依存性につながる可能性のある変化が認められていないことから、臨床試験で依存性に関する安全性情報は収集しなかった（[Module 1.13 既承認時資料 Stroke CTD 2.7.4.5.6 414 頁] 参照）。

5.7 離脱症状及び反跳現象

グローバル安全性データベース（2009年10月31日時点）の市販後データにおいて、9例の反跳現象（医学的に確認された症例）が報告されている。クロピドグレルの投与中止による反跳現象を

2.7.4 臨床的安全性 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

示す薬理学的な根拠は明らかではない。本剤中止後の心血管イベントの発現率の増加は、反跳現象よりもむしろ原疾患であるアテローム血栓性疾患の進行によるものと考えられる([Module 5.3.6-1])。

また、PSUR No.23 (2009年11月1日～2010年11月30日)においても、医学的に確認された市販後症例から得られた安全性に関する情報からは、本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼすものはなかった ([Module 5.3.6-3])。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

クロピドグレルの臨床試験において、投与後に自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害が認められたという報告はない。

6 市販後データ

6.1 市販後安全性データベースの安全性データ

6.1.1 使用成績調査

6.1.1.1 虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）を対象とした使用成績調査

虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制を目的としてプラビックス錠（以下、本剤）を投与する患者における使用実態下での安全性及び有効性を把握するために、2006年5月から2010年4月を調査期間とし、中央登録方式にて6000例を収集する予定で調査を実施した。なお、本剤の初期投与量別に背景因子等について十分な検討を行なうため、患者数の少ない初期投与量50mgの登録例数が1500例に至るまで登録した。

2010年12月31日現在、安全性解析対象症例6640例中、副作用は837例（1223件）に発現し、副作用発現症例率は12.61%であった。主な副作用はアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（以下、ALT増加）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（以下、AST増加）及び血中乳酸脱水素酵素増加（以下、血中LDH増加）等の「臨床検査」が4.32%（287例）、皮下出血、発疹及びそう痒症等の「皮膚および皮下組織障害」が2.02%（134例）であった（表24）。

重篤な副作用は121例（147件）に発現し、重篤な副作用発現症例率は1.82%であった。主な重篤な副作用は貧血8例、脳出血、出血性胃潰瘍及び肝機能異常が各7例であった。

表 24 - 虚血性脳血管障害を対象とした使用成績調査における副作用の発現状況一覧表

	安全性解析対象症例 (N=6,640)
副作用等の発現症例数	837
副作用等の発現件数	1,233
副作用等の発現症例率	12.61%
期間別大分類 基本語	例数 (%)
感染症および寄生虫症	4 (0.06)
* 慢性副鼻腔炎	1 (0.02)
* 带状疱疹	1 (0.02)
* 鼻炎	1 (0.02)
* β溶血性レンサ球菌感染	1 (0.02)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	安全性解析対象症例 (N=6,640)
血液およびリンパ系障害	72 (1.08)
貧血	57 (0.86)
好酸球増加症	1 (0.02)
低色素性貧血	1 (0.02)
鉄欠乏性貧血	3 (0.05)
白血球減少症	3 (0.05)
正色素性正球性貧血	1 (0.02)
汎血球減少症	1 (0.02)
血小板減少症	2 (0.03)
* 血小板増加症	1 (0.02)
* 血栓性血小板減少性紫斑病	1 (0.02)
血液障害	1 (0.02)
代謝および栄養障害	32 (0.48)
* 糖尿病	3 (0.05)
糖尿病	1 (0.02)
* 耐糖能障害	2 (0.03)
高血糖	5 (0.08)
高カリウム血症	2 (0.03)
高トリグリセリド血症	4 (0.06)
高尿酸血症	2 (0.03)
* 代謝性アシドーシス	1 (0.02)
脂質異常症	2 (0.03)
高アルカリホスファターゼ血症	6 (0.09)
食欲減退	5 (0.08)
* 高脂血症	1 (0.02)
高脂血症	3 (0.05)
精神障害	6 (0.09)
* 抑うつ気分	1 (0.02)
不快気分	3 (0.05)
不眠症	2 (0.03)
神経系障害	64 (0.96)
* 脳幹出血	1 (0.02)
脳幹出血	1 (0.02)
小脳出血	1 (0.02)
* 脳循環不全	1 (0.02)
* 脳出血	2 (0.03)
脳出血	8 (0.12)
* 脳梗塞	2 (0.03)
浮動性めまい	8 (0.12)
味覚異常	2 (0.03)
てんかん	1 (0.02)
頭蓋内出血	1 (0.02)
* 出血性脳梗塞	1 (0.02)
出血性脳梗塞	2 (0.03)
頭痛	12 (0.18)
感覚鈍麻	3 (0.05)
錯感覚	1 (0.02)
* パーキンソニズム	1 (0.02)
* 破裂性脳動脈瘤	1 (0.02)
傾眠	3 (0.05)
* くも膜下出血	2 (0.03)
くも膜下出血	2 (0.03)
* ラクナ梗塞	1 (0.02)
* 視床出血	1 (0.02)
視床出血	4 (0.06)
被殻出血	4 (0.06)
* 虚血性脳梗塞	2 (0.03)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	安全性解析対象症例 (N=6,640)
眼障害	14 (0.21)
眼精疲労	1 (0.02)
結膜出血	4 (0.06)
眼出血	1 (0.02)
眼充血	1 (0.02)
網膜出血	3 (0.05)
* 閃輝暗点	1 (0.02)
視力低下	1 (0.02)
硝子体出血	1 (0.02)
結膜充血	2 (0.03)
眼そう痒症	1 (0.02)
耳および迷路障害	2 (0.03)
* 耳鳴	1 (0.02)
回転性めまい	1 (0.02)
心臓障害	11 (0.17)
* 狭心症	1 (0.02)
不整脈	1 (0.02)
* 心房細動	1 (0.02)
心筋梗塞	1 (0.02)
動悸	5 (0.08)
上室性頻脈	1 (0.02)
* 心室性期外収縮	1 (0.02)
血管障害	30 (0.45)
大動脈瘤破裂	1 (0.02)
高血圧	12 (0.18)
低血圧	1 (0.02)
* 鎖骨下動脈血栓症	1 (0.02)
出血	14 (0.21)
ほてり	1 (0.02)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27 (0.41)
* 喘息	1 (0.02)
* 咳嗽	1 (0.02)
鼻出血	20 (0.30)
喀血	1 (0.02)
間質性肺疾患	1 (0.02)
* 鼻閉	1 (0.02)
湿性咳嗽	1 (0.02)
肺出血	1 (0.02)
喀痰増加	1 (0.02)
胃腸障害	118 (1.78)
腹部不快感	9 (0.14)
腹部膨満	2 (0.03)
腹痛	1 (0.02)
上腹部痛	7 (0.11)
アフタ性口内炎	1 (0.02)
便秘	11 (0.17)
下痢	7 (0.11)
十二指腸潰瘍	2 (0.03)
出血性十二指腸潰瘍	2 (0.03)
十二指腸炎	1 (0.02)
消化不良	3 (0.05)
変色便	1 (0.02)
胃出血	4 (0.06)
胃潰瘍	2 (0.03)
出血性胃潰瘍	8 (0.12)
胃炎	4 (0.06)
びらん性胃炎	1 (0.02)
* 胃腸障害	3 (0.05)
* 胃腸出血	1 (0.02)
胃腸出血	8 (0.12)

2.7.4 臨床的安全性

SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	安全性解析対象症例 (N=6,640)
歯肉出血	3 (0.05)
* 舌痛	1 (0.02)
吐血	2 (0.03)
* 裂孔ヘルニア	1 (0.02)
メレナ	2 (0.03)
口腔内出血	3 (0.05)
悪心	5 (0.08)
* 食道潰瘍	1 (0.02)
* 口腔内不快感	1 (0.02)
直腸出血	2 (0.03)
* 直腸潰瘍	1 (0.02)
出血性直腸潰瘍	1 (0.02)
逆流性食道炎	4 (0.06)
口内炎	2 (0.03)
上部消化管出血	4 (0.06)
嘔吐	2 (0.03)
口唇出血	1 (0.02)
肛門出血	5 (0.08)
下部消化管出血	1 (0.02)
* 消化管運動過剰	1 (0.02)
大腸出血	3 (0.05)
小腸出血	1 (0.02)
痔出血	3 (0.05)
糞塊	1 (0.02)
肝胆道系障害	103 (1.55)
肝機能異常	77 (1.16)
胆汁うっ滞性肝炎	1 (0.02)
肝障害	25 (0.38)
皮膚および皮下組織障害	134 (2.02)
薬疹	11 (0.17)
皮膚乾燥	2 (0.03)
湿疹	7 (0.11)
紅斑	2 (0.03)
皮下出血	34 (0.51)
* 爪変色	1 (0.02)
光線過敏性反応	2 (0.03)
痒疹	1 (0.02)
そう痒症	22 (0.33)
紫斑	5 (0.08)
* 発疹	1 (0.02)
発疹	32 (0.48)
全身性皮疹	1 (0.02)
そう痒性皮疹	1 (0.02)
* 皮膚剥脱	1 (0.02)
皮膚熱感	1 (0.02)
蕁麻疹	9 (0.14)
全身紅斑	1 (0.02)
全身性そう痒症	1 (0.02)
皮膚粘膜発疹	1 (0.02)
中毒性皮疹	2 (0.03)
皮膚出血	2 (0.03)
筋骨格系および結合組織障害	12 (0.18)
関節痛	1 (0.02)
背部痛	1 (0.02)
* 筋痙縮	1 (0.02)
* 筋力低下	1 (0.02)
筋骨格痛	2 (0.03)
筋肉痛	3 (0.05)
* 四肢痛	2 (0.03)
筋骨格硬直	1 (0.02)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	安全性解析対象症例 (N=6,640)
腎および尿路障害	32 (0.48)
高窒素血症	1 (0.02)
* 着色尿	2 (0.03)
出血性膀胱炎	1 (0.02)
血尿	4 (0.06)
* 神経因性膀胱	1 (0.02)
夜間頻尿	2 (0.03)
頻尿	1 (0.02)
腎障害	2 (0.03)
* 慢性腎不全	1 (0.02)
膀胱出血	3 (0.05)
* 腎機能障害	1 (0.02)
腎機能障害	13 (0.20)
生殖系および乳房障害	5 (0.08)
血精液症	1 (0.02)
* 前立腺炎	1 (0.02)
膣出血	1 (0.02)
性器出血	1 (0.02)
陰囊血腫	1 (0.02)
一般・全身障害および投与部位の状態	30 (0.45)
胸部不快感	1 (0.02)
胸痛	1 (0.02)
* 溺死	1 (0.02)
疲労	2 (0.03)
* 異常感	2 (0.03)
異常感	3 (0.05)
倦怠感	10 (0.15)
浮腫	3 (0.05)
末梢性浮腫	4 (0.06)
発熱	1 (0.02)
口渇	1 (0.02)
潰瘍性出血	1 (0.02)
臨床検査	287 (4.32)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	49 (0.74)
* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	1 (0.02)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	42 (0.63)
* 好塩基球数増加	2 (0.03)
出血時間延長	1 (0.02)
血中ビリルビン増加	9 (0.14)
* 血中コレステロール減少	6 (0.09)
血中コレステロール増加	13 (0.20)
* 血中クレアチニン減少	1 (0.02)
血中クレアチニン増加	17 (0.26)
血中ブドウ糖増加	13 (0.20)
* 血中乳酸脱水素酵素減少	1 (0.02)
血中乳酸脱水素酵素増加	35 (0.53)
血圧低下	4 (0.06)
血圧上昇	18 (0.27)
血中トリグリセリド増加	25 (0.38)
血中尿素増加	33 (0.50)
* 白血球百分率数異常	1 (0.02)
好酸球数増加	25 (0.38)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	33 (0.50)
* 耐糖能低下	1 (0.02)
グリコヘモグロビン増加	7 (0.11)
顆粒球数減少	1 (0.02)
ヘマトクリット減少	18 (0.27)
ヘモグロビン減少	19 (0.29)
* 高比重リポ蛋白減少	4 (0.06)
* 脂質異常	1 (0.02)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	安全性解析対象症例 (N=6,640)
肝機能検査異常	1 (0.02)
* リンパ球数減少	1 (0.02)
* 単球数減少	1 (0.02)
* 単球数増加	3 (0.05)
好中球数減少	1 (0.02)
血小板数減少	20 (0.30)
プロトロンビン時間比増加	1 (0.02)
赤血球数減少	19 (0.29)
白血球数減少	25 (0.38)
* 白血球数増加	10 (0.15)
* 血小板数増加	8 (0.12)
* 単球百分率増加	1 (0.02)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.02)
* 血中アルカリホスファターゼ減少	1 (0.02)
血中アルカリホスファターゼ増加	23 (0.35)
肝酵素上昇	1 (0.02)
傷害、中毒および処置合併症	11 (0.17)
硬膜外血腫	2 (0.03)
硬膜下血腫	4 (0.06)
* 血管偽動脈瘤	1 (0.02)
* 脳挫傷	1 (0.02)
外傷性出血	3 (0.05)

*：「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症
副作用は「ICH 国際医薬品用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.13.1」に基づき分類した。

6.1.1.2 急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）を対象とした使用成績調査

PCIが適用される急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）を有する患者に対する本剤の使用実態下での安全性及び有効性を把握することを目的とし、20■■年■■月から20■■年■■月を調査期間とし、連続調査方式にて■■■■例の収集を予定し調査を実施中である。

20■■年■■月■■日現在、安全性解析対象症例 2499 例中、副作用は 220 例（277 件）に発現し、副作用発現症例率は 8.80%であった。主な副作用は胃腸出血、胃出血、胃炎及び大腸出血等の「胃腸障害」並びに ALT 増加、白血球数減少、 γ -GTP 増加、血小板数減少及び AST 増加等の「臨床検査」が 1.84%（46 例）であった（表 25）。

重篤な副作用は 72 例（84 件）に発現し、重篤な副作用発現症例率は 2.88%であった。主な重篤な副作用は肝機能異常 7 例、狭心症 6 例、胃出血、胃腸出血、大腸出血及び穿刺部位出血が各 3 例であった。

なお、2011 年 12 月に「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される安定狭心症、陳旧性心筋梗塞」を追加の適応とした一部変更承認の取得に伴い、本調査の調査対象に経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される安定狭心症及び陳旧性心筋梗塞患者を加えるとともに調査期間を 2013 年 6 月まで延長した。

表 25 - 急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）を対象とした使用成績調査における副作用の発現状況一覧表

	安全性解析対象症例 (N=2,499)
副作用等の発現症例数	220
副作用等の発現件数	277
副作用等の発現症例率	8.80%
期間別大分類 基本語	例数 (%)
血液およびリンパ系障害	15 (0.60)
無顆粒球症	1 (0.04)
貧血	10 (0.40)
顆粒球減少症	1 (0.04)
鉄欠乏性貧血	1 (0.04)
白血球減少症	1 (0.04)
汎血球減少症	1 (0.04)
免疫系障害	1 (0.04)
過敏症	1 (0.04)
代謝および栄養障害	6 (0.24)
* 糖尿病	2 (0.08)
高カリウム血症	1 (0.04)
高トリグリセリド血症	1 (0.04)
食欲減退	1 (0.04)
高脂血症	1 (0.04)
神経系障害	8 (0.32)
脳出血	1 (0.04)
* 肝性昏睡	1 (0.04)
浮動性めまい	2 (0.08)
味覚異常	1 (0.04)
感覚鈍麻	1 (0.04)
傾眠	1 (0.04)
くも膜下出血	1 (0.04)
視床出血	1 (0.04)
耳および迷路障害	1 (0.04)
* 突発難聴	1 (0.04)
心臓障害	8 (0.32)
* 狭心症	6 (0.24)
心室性頻脈	1 (0.04)
冠動脈出血	1 (0.04)
血管障害	8 (0.32)
血腫	2 (0.08)
高血圧	2 (0.08)
出血	3 (0.12)
動脈出血	1 (0.04)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (0.28)
鼻出血	3 (0.12)
喀血	2 (0.08)
肺胞出血	1 (0.04)
気管支出血	1 (0.04)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	安全性解析対象症例 (N=2,499)
胃腸障害	46 (1.84)
便秘	3 (0.12)
下痢	1 (0.04)
出血性腸憩室	1 (0.04)
胃出血	4 (0.16)
胃潰瘍	1 (0.04)
* 出血性胃潰瘍	1 (0.04)
出血性胃潰瘍	2 (0.08)
胃炎	4 (0.16)
* 胃腸出血	1 (0.04)
胃腸出血	6 (0.24)
歯肉出血	3 (0.12)
* 痔核	1 (0.04)
メレナ	1 (0.04)
口腔内出血	1 (0.04)
悪心	2 (0.08)
* 食道潰瘍出血	1 (0.04)
* 出血性直腸潰瘍	2 (0.08)
後腹膜出血	2 (0.08)
口内炎	1 (0.04)
嘔吐	1 (0.04)
下部消化管出血	1 (0.04)
大腸出血	4 (0.16)
小腸出血	2 (0.08)
痔出血	1 (0.04)
後腹膜血腫	2 (0.08)
血性腹膜透析排液	1 (0.04)
肝胆道系障害	43 (1.72)
* 急性胆管炎	1 (0.04)
肝機能異常	27 (1.08)
肝障害	15 (0.60)
皮膚および皮下組織障害	30 (1.20)
薬疹	1 (0.04)
湿疹	3 (0.12)
皮下出血	3 (0.12)
そう痒症	1 (0.04)
* 膿疱性乾癬	1 (0.04)
発疹	12 (0.48)
全身性皮疹	2 (0.08)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.08)
蕁麻疹	4 (0.16)
中毒性皮疹	1 (0.04)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.04)
背部痛	1 (0.04)
腎および尿路障害	5 (0.20)
血尿	2 (0.08)
* 腎不全	1 (0.04)
尿道出血	2 (0.08)
生殖系および乳房障害	1 (0.04)
前立腺出血	1 (0.04)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (0.68)
胸痛	1 (0.04)
* 死亡	1 (0.04)
末梢性浮腫	1 (0.04)
* 突然死	2 (0.08)
カテーテル留置部位出血	1 (0.04)
穿刺部位出血	9 (0.36)
血管穿刺部位血腫	2 (0.08)

2.7.4 臨床的安全性

SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	安全性解析対象症例 (N=2,499)
臨床検査	46 (1.84)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7 (0.28)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.20)
血中ビリルビン増加	2 (0.08)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.04)
血中クレアチニン増加	1 (0.04)
血中ブドウ糖増加	1 (0.04)
血圧上昇	1 (0.04)
血中トリグリセリド増加	3 (0.12)
C-反応性蛋白増加	1 (0.04)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (0.24)
グリコヘモグロビン増加	2 (0.08)
ヘマトクリット減少	1 (0.04)
ヘモグロビン減少	1 (0.04)
* 高比重リポ蛋白減少	2 (0.08)
高比重リポ蛋白減少	1 (0.04)
肝機能検査異常	4 (0.16)
好中球数減少	3 (0.12)
血小板数減少	6 (0.24)
白血球数減少	7 (0.28)
* 白血球数増加	2 (0.08)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (0.16)
肝酵素上昇	4 (0.16)
傷害、中毒および処置合併症	10 (0.40)
* 外傷性脳出血	1 (0.04)
皮下血腫	1 (0.04)
* 硬膜下血腫	1 (0.04)
血管偽動脈瘤	1 (0.04)
処置後出血	2 (0.08)
* 外傷性出血	1 (0.04)
外傷性出血	1 (0.04)
血管偽動脈瘤破裂	1 (0.04)
* ステンント内冠動脈再狭窄	1 (0.04)

* : 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症
副作用は「ICH 国際医薬品用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.13.1」に基づき分類した。

6.1.2 製造販売後臨床試験

6.1.2.1 日本人健康成人男性を対象とした本剤75 mg/日反復投与後の血小板凝集抑制作用の回復を検討する製造販売後臨床試験 (PDY10383)

健康成人を対象とした本剤75 mg/日反復投与後の血小板凝集抑制作用の回復の検討 (PDY10383)

試験の標題
日本人健康成人男性にクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回反復経口投与後の血小板凝集能回復期間の検討 (単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験)
試験実施医療機関数
国内単施設

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

試験実施期間																																
試験開始日：2008年9月1日																																
試験終了日：2008年11月16日																																
試験デザイン																																
日本人健康成人男性を対象とした単施設、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、反復投与試験 被験者は26日間入院する。																																
評価対象症例数																																
薬力学：19例（クロピドグレル群15例、プラセボ群4例）																																
安全性：20例（クロピドグレル群16例、プラセボ群4例）																																
結果																																
薬力学の結果：																																
<p>クロピドグレル75mg1日1回投与の中止後15日までについて、アデノシン5'二リン酸ADP5μMによる誘導後の最大血小板凝集能(MAI) (%)のベースラインとの差の平均値として、両側90%CIとともに提示した。Day3からDay15のベースライン (Day -10投与前)からのMAI変化量 (%)の推移 (平均値及びその90% CI) を図1に示す。90% CIが元々定めた基準 [-15%; +15%] に到達したのはDay7であったことから、クロピドグレル75mg1日1回反復投与中止後7日目以降には血小板凝集抑制作用は回復すると推測された。</p>																																
<p>図1 Day3からDay15のベースラインからのMAI変化量 (%)の推移 (平均値及びその90% CI)</p>																																
<p style="text-align: center;">Estimates (+/- 90%CI)</p> <table border="1"> <caption>Data for Figure 1: MAI Change (%) from Baseline</caption> <thead> <tr> <th>Day</th> <th>Mean MAI Change (%)</th> <th>90% CI Lower Bound (%)</th> <th>90% CI Upper Bound (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>D3</td> <td>-21</td> <td>-26</td> <td>-16</td> </tr> <tr> <td>D5</td> <td>-12</td> <td>-16</td> <td>-8</td> </tr> <tr> <td>D7</td> <td>-4</td> <td>-7</td> <td>-1</td> </tr> <tr> <td>D9</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>D11</td> <td>2</td> <td>-1</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>D13</td> <td>5</td> <td>3</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>D15</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>7</td> </tr> </tbody> </table>	Day	Mean MAI Change (%)	90% CI Lower Bound (%)	90% CI Upper Bound (%)	D3	-21	-26	-16	D5	-12	-16	-8	D7	-4	-7	-1	D9	3	0	6	D11	2	-1	5	D13	5	3	7	D15	4	1	7
Day	Mean MAI Change (%)	90% CI Lower Bound (%)	90% CI Upper Bound (%)																													
D3	-21	-26	-16																													
D5	-12	-16	-8																													
D7	-4	-7	-1																													
D9	3	0	6																													
D11	2	-1	5																													
D13	5	3	7																													
D15	4	1	7																													

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

安全性の結果：

重篤な有害事象（SAE）は報告されなかった。

1 件の投与中止に至る有害事象が報告された。クロピドグレル 75 mg 群の本症例は有害事象（ALT 増加）により Day -5（投与 6 日目）に治験薬の投与を中止した。この有害事象は軽度で、ALT の最大値は基準値上限の 2 倍未満であり、処置なく発現から 36 日後に回復した。治験責任医師は本事象を治験薬との関連ありと判断した。

6.1.2.2 脳梗塞症患者に対する本剤 50 mg 及び 75 mg の安全性の比較を目的とした製造販売後臨床試験（SFY6913）

脳梗塞症患者に対する本剤 50 mg 及び 75 mg の安全性及び有効性の評価（SFY6913）

試験の標題	脳梗塞症患者に対する硫酸クロピドグレル 50 mg 及び硫酸クロピドグレル 75 mg の安全性及び有効性の評価 (多施設、無作為化、二重盲検、比較試験)
試験実施医療機関数	国内 118 施設
試験実施期間	試験開始日：2006 年 9 月 4 日 試験終了日：2008 年 12 月 12 日
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、比較試験、第IV相
評価対象症例数	安全性：1110 例（50 mg 群 558 例、75 mg 群 552 例） その他の安全性解析：1108 例（50 mg 群 556 例、75 mg 群 552 例） 有効性：1110 例（50 mg 群 558 例、75 mg 群 552 例）
	試験薬投与期間：52 週（364 日） 観察期間：52 週

主要評価項目及び主な副次評価項目

安全性：

主要評価項目

出血性有害事象

主な副次評価項目

- 重篤な有害事象
- 重篤な出血性有害事象
- 有害事象（白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、肝機能障害）

結果

安全性：

主要評価項目（intent-to treat [ITT] 集団）

- 出血性有害事象の累積発現率は、75 mg 群と 50 mg 群で有意差はみられなかった（ $p=0.2274$, Log-rank 検定）。52 週目時点の出血性有害事象の累積発現率（点推定値）は、50 mg 群 14.0%、75 mg 群 16.5%であり、75 mg 群に対する 50 mg 群の出血性有害事象のハザード比は 0.831（95% CI, 0.615 to 1.124）であった。

主な副次評価項目（ITT 集団）

- 重篤な有害事象
重篤な有害事象の累積発現率は、50 mg 群と 75 mg 群で有意差はみられなかった（ $p=0.5035$, Log-rank 検定）。52 週目時点の重篤な有害事象の累積発現率（点推定値）は、50 mg 群 8.6%、75 mg 群 9.5%であり、75 mg 群に対する 50 mg 群の重篤な有害事象のハザード比は 0.877（95% CI, 0.597 to 1.289）であった。
- 重篤な出血性有害事象
重篤な出血性有害事象の累積発現率は、50 mg 群と 75 mg 群で有意差はみられなかった（ $p=0.6496$, Log-rank 検定）。52 週目時点の重篤な出血性有害事象の累積発現率（点推定値）は、50 mg 群 1.7%、75 mg 群 1.5%であり、75 mg 群に対する 50 mg 群の重篤な出血性有害事象のハザード比は 1.240（95% CI, 0.489 to 3.142）であった。
- 有害事象（白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、肝機能障害）
有害事象（白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、肝機能障害）の累積発現率は、50 mg 群と 75 mg 群で有意差はみられなかった（ $p=0.5834$, Log-rank 検定）。52 週目時点の有害事象（白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、肝機能障害）の累積発現率（点推定値）は、50 mg 群 22.4%、75 mg 群 23.8%であり、75 mg 群に対する 50 mg 群のハザード比は 0.935（95% CI, 0.735 to 1.190）であった。
有害事象（白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、肝機能障害）を構成する各事象を個別にみた場合、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、及び肝機能障害の発現率に投与群間で有意差は認められなかった。

その他の安全性評価項目（all treated 集団）

- TEAE には投与群間で有意差は認められなかった。
- 重篤な TEAE の発現割合には投与群間で有意差は認められなかった。

6.1.3 副作用・感染症報告（国内市販後）

本剤の既承認の効能・効果である「虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制」の承認以降 2010年11月30日までの期間において、独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ報告した重篤な副作用は1342件であった。最も多く報告された器官別大分類は、「血液およびリンパ系障害」207件（193例）であった（表26）。

表 26 - 副作用・感染症症例報告における発現状況一覧表（国内市販後）

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例件数						備考
	2006/1/23 ～ 2006/11/30	2006/12/1 ～ 2007/5/31	2007/6/1 ～ 2007/11/30	2007/12/1 ～ 2008/11/30	2008/12/1 ～ 2009/11/30	2009/12/1 ～ 2010/11/30	
感染症および寄生虫症（例数）	3	0	3	11	6	7	
*細気管支炎	0	0	0	0	0	1	
*感染	0	0	0	1	0	0	
*鼻咽頭炎	0	0	1	0	0	0	
*日和見感染	0	0	0	1	0	0	
*肺炎	1	0	1	4	2	3	
*偽膜性大腸炎	0	0	1	0	0	0	
腎盂腎炎	1	0	0	0	0	0	B
*急性腎盂腎炎	0	0	0	0	1	0	BE
*膿胸	0	0	0	0	0	1	
*膿疱性皮疹	0	0	0	0	1	0	
*敗血症	0	0	0	1	2	1	
*熱性感染症	0	0	0	1	0	0	
*腸球菌性敗血症	1	0	0	0	0	0	
*ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	1	0	2	
*ブドウ球菌感染	0	0	0	1	0	0	
*ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0	0	0	1	0	0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（例数）	0	0	0	3	1	4	
*胃癌	0	0	0	1	0	1	
*食道癌	0	0	0	1	0	1	
*腎癌	0	0	0	0	1	0	
*貪食細胞性組織球症	0	0	0	0	0	1	
腫瘍出血	0	0	0	0	0	1	A
*小腸癌	0	0	0	1	0	0	

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例件数						備考
	2006/1/23 ～ 2006/11/30	2006/12/1 ～ 2007/5/31	2007/6/1 ～ 2007/11/30	2007/12/1 ～ 2008/11/30	2008/12/1 ～ 2009/11/30	2009/12/1 ～ 2010/11/30	
血液およびリンパ系障害（例数）	3	7	17	52	50	64	
*無顆粒球症	0	0	0	1	1	0	AE
無顆粒球症	1	3	3	17	8	12	A
*貧血	0	0	0	1	0	0	AE
貧血	0	3	1	7	6	6	A
*赤芽球癆	0	0	0	0	1	0	
再生不良性貧血	0	0	0	0	2	2	A
*播種性血管内凝固	0	0	2	1	1	1	
好酸球増加症	0	0	0	0	2	0	A
発熱性好中球減少症	0	0	1	0	0	0	A
*顆粒球減少症	0	0	0	0	0	1	AE
顆粒球減少症	0	0	2	4	4	1	A
特発性血小板減少性紫斑病	0	0	0	1	0	0	A
鉄欠乏性貧血	0	0	1	2	0	3	A
白血球減少症	0	1	0	1	2	1	A
小球性貧血	0	0	0	0	1	0	A
好中球減少症	0	0	0	2	3	2	A
*汎血球減少症	0	0	0	1	1	0	AE
汎血球減少症	1	0	3	4	4	8	A
*悪性貧血	0	0	0	0	1	0	
*血小板減少症	0	0	1	0	0	0	DE
血小板減少症	1	0	5	7	13	16	D
*血小板減少性紫斑病	0	0	0	0	0	1	DE
血小板減少性紫斑病	0	0	0	1	0	3	D
*血栓性血小板減少性紫斑病	0	0	1	1	1	2	AE
血栓性血小板減少性紫斑病	0	0	0	1	0	4	A
*好酸球増加症候群	0	0	0	0	1	0	
自己免疫性血小板減少症	0	0	0	0	1	0	A
二血球減少症	0	0	0	1	3	1	A
出血性素因	0	0	0	2	0	0	A
*骨髄機能不全	0	0	0	0	0	1	
骨髄機能不全	0	0	0	0	0	1	G
免疫系障害（例数）	0	0	1	1	2	1	
*アナフィラキシー反応	0	0	1	0	0	0	AE
アナフィラキシー反応	0	0	0	1	0	1	A

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例件数						備考
	2006/1/23 ～ 2006/11/30	2006/12/1 ～ 2007/5/31	2007/6/1 ～ 2007/11/30	2007/12/1 ～ 2008/11/30	2008/12/1 ～ 2009/11/30	2009/12/1 ～ 2010/11/30	
*アナフィラキシーショック	0	0	0	0	1	0	
過敏症	0	0	0	0	1	0	A
内分泌障害 (例数)	0	0	0	0	1	1	
*アジソン病	0	0	0	0	0	1	
*甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	1	0	
代謝および栄養障害 (例数)	1	0	4	5	9	6	
*脱水	0	0	1	0	1	0	
*糖尿病	0	0	0	0	1	2	
高血糖	0	0	1	0	0	0	A
*高カリウム血症	0	0	0	1	0	0	AE
高カリウム血症	0	0	0	0	1	2	A
*高乳酸血症	0	0	0	0	1	0	
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	1	A
低クロール血症	0	0	1	0	0	0	A
*低血糖症	0	0	0	0	1	0	
低カリウム血症	0	0	0	0	1	0	A
低ナトリウム血症	0	0	1	0	3	2	B
低蛋白血症	0	0	0	2	0	0	A
*マクロアミラーゼ血症	1	0	0	0	0	0	
*代謝性アシドーシス	0	0	0	1	0	0	
食欲減退	0	0	1	1	0	0	B
精神障害 (例数)	0	0	2	0	0	1	
*譫妄	0	0	0	0	0	1	
不眠症	0	0	1	0	0	0	A
*精神障害	0	0	1	0	0	0	
神経系障害 (例数)	8	24	22	31	28	35	
*意識変容状態	0	0	1	0	0	0	AE
*脳幹出血	0	1	0	1	1	0	AE
脳幹出血	0	1	1	1	0	0	A
小脳出血	0	0	0	0	4	2	A
*脳循環不全	0	0	0	0	1	0	
*脳出血	1	1	2	3	3	4	AE
脳出血	1	6	8	9	8	7	A
*脳梗塞	0	1	1	2	0	4	
意識レベルの低下	0	0	0	1	0	0	A

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例件数						備考
	2006/1/23 ～ 2006/11/30	2006/12/1 ～ 2007/5/31	2007/6/1 ～ 2007/11/30	2007/12/1 ～ 2008/11/30	2008/12/1 ～ 2009/11/30	2009/12/1 ～ 2010/11/30	
*浮動性めまい	0	0	1	1	0	0	AE
浮動性めまい	0	0	0	0	1	0	A
味覚異常	0	1	0	0	0	0	B
*てんかん	0	1	1	0	0	0	AE
てんかん	0	0	0	1	0	0	A
*頭蓋内出血	0	0	0	1	0	0	AE
頭蓋内出血	1	1	1	0	0	0	A
*出血性脳梗塞	0	0	0	1	0	0	AE
出血性脳梗塞	0	1	1	0	1	2	A
*頭痛	0	0	0	1	0	0	AE
知覚過敏	0	0	0	0	0	1	A
*感覚鈍麻	0	0	0	1	0	0	AE
*脳室内出血	1	0	0	0	0	0	AE
脳室内出血	2	0	0	0	0	0	A
意識消失	0	0	1	0	0	0	A
*破裂性脳動脈瘤	0	0	1	0	0	0	AE
破裂性脳動脈瘤	0	0	0	0	0	1	A
*くも膜下出血	0	1	1	1	0	1	AE
くも膜下出血	0	0	0	3	2	3	A
*一過性脳虚血発作	0	1	0	1	0	0	
*振戦	0	1	0	0	0	0	
*起立障害	0	0	0	1	0	0	
脳血腫	0	0	0	0	0	1	A
卒中の出血性変化	1	1	0	0	1	0	A
*視床出血	0	0	0	0	1	1	AE
視床出血	1	2	2	3	3	3	A
*被殻出血	1	0	0	0	0	2	AE
被殻出血	0	3	2	1	0	3	A
*虚血性脳梗塞	0	0	0	1	2	1	
*運動機能障害	0	1	0	0	0	0	
脳微小出血	0	0	0	1	0	0	A
眼障害 (例数)	1	1	4	7	4	6	
*一過性失明	0	0	0	1	0	0	
*白内障	0	0	1	0	0	0	
結膜出血	0	0	0	0	0	1	A

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例件数						備考
	2006/1/23 ～ 2006/11/30	2006/12/1 ～ 2007/5/31	2007/6/1 ～ 2007/11/30	2007/12/1 ～ 2008/11/30	2008/12/1 ～ 2009/11/30	2009/12/1 ～ 2010/11/30	
眼出血	0	0	1	0	1	0	A
*緑内障	0	0	1	0	0	0	
前房出血	0	0	0	1	0	0	A
網膜出血	1	1	1	5	2	3	A
硝子体出血	0	0	0	1	1	2	A
角膜出血	0	0	1	0	0	0	A
耳および迷路障害（例数）	0	0	0	0	0	1	
回転性めまい	0	0	0	0	0	1	A
心臓障害（例数）	0	0	1	6	12	28	
*急性心筋梗塞	0	0	0	0	2	12	
*狭心症	0	0	0	0	4	9	
不整脈	0	0	0	1	0	0	A
*心房細動	0	0	0	1	1	1	
*完全房室ブロック	0	0	0	0	1	0	
*第二度房室ブロック	0	0	0	0	0	1	
徐脈	0	0	1	0	1	0	B
*心停止	0	0	0	0	0	1	
*心不全	0	0	0	1	0	1	
*急性心不全	0	0	0	1	0	0	
*うっ血性心不全	0	0	0	1	0	1	
*心タンポナーデ	0	0	0	0	0	1	
*心原性ショック	0	0	0	0	0	1	
*心室中隔破裂	0	0	0	0	1	0	
*心筋梗塞	0	0	0	2	1	0	
*心筋断裂	0	0	0	0	1	0	
上室性頻脈	0	0	0	1	0	0	A
*心室性頻脈	0	0	0	0	1	0	AE
*心臓内血栓	0	0	0	0	0	1	
*頻脈性不整脈	0	0	0	0	1	0	AE
冠動脈出血	0	0	0	0	0	1	A
血管障害（例数）	2	0	0	5	5	11	
大動脈瘤破裂	0	0	0	1	0	0	A
*大動脈解離	0	0	0	0	0	2	
血腫	0	0	0	1	2	1	A
*高血圧	1	0	0	0	0	0	AE

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例件数						備考
	2006/1/23 ～ 2006/11/30	2006/12/1 ～ 2007/5/31	2007/6/1 ～ 2007/11/30	2007/12/1 ～ 2008/11/30	2008/12/1 ～ 2009/11/30	2009/12/1 ～ 2010/11/30	
高血圧	1	0	0	0	0	1	A
低血圧	0	0	0	0	0	1	A
*血栓症	0	0	0	1	0	0	
*出血性ショック	0	0	0	0	2	0	
出血	0	0	0	1	1	2	A
動脈出血	0	0	0	0	0	2	A
*末梢血管塞栓症	0	0	0	1	0	0	
*末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0	1	
*閉塞性動脈硬化症	0	0	0	0	0	1	
呼吸器、胸郭および縦隔障害（例数）	0	1	3	28	29	25	
*急性呼吸不全	0	0	0	0	1	0	
*喘息	0	0	1	0	0	0	
*呼吸困難	0	0	1	0	0	0	
*好酸球性肺炎	0	0	0	0	3	0	
*鼻出血	0	0	0	0	1	0	AE
鼻出血	0	0	0	3	0	1	A
喀血	0	0	1	1	0	1	A
*間質性肺疾患	0	0	0	3	0	0	CE
間質性肺疾患	0	0	0	19	23	19	C
胸水	0	1	0	0	0	0	A
肺胞出血	0	0	0	2	0	1	A
*肺塞栓症	0	0	0	0	0	1	
肺出血	0	0	0	0	1	1	A
気管支出血	0	0	0	2	0	0	A
器質化肺炎	0	0	0	0	0	1	C
胃腸障害（例数）	6	8	15	41	39	57	
上腹部痛	0	0	1	0	0	0	A
*盲腸炎	0	0	0	0	0	1	
下痢	0	0	0	1	0	0	A
出血性腸憩室	1	0	0	2	1	4	A
十二指腸潰瘍	1	0	1	1	0	1	A
出血性十二指腸潰瘍	0	1	3	0	2	5	A
変色便	0	1	0	0	1	0	A
胃出血	0	0	1	2	6	5	A
*胃潰瘍	0	0	0	1	0	0	AE

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例件数						備考
	2006/1/23 ～ 2006/11/30	2006/12/1 ～ 2007/5/31	2007/6/1 ～ 2007/11/30	2007/12/1 ～ 2008/11/30	2008/12/1 ～ 2009/11/30	2009/12/1 ～ 2010/11/30	
胃潰瘍	0	0	1	1	0	1	A
*出血性胃潰瘍	1	0	0	2	2	2	AE
出血性胃潰瘍	1	1	1	7	9	2	A
萎縮性胃炎	0	0	0	0	0	1	A
びらん性胃炎	0	0	1	0	0	0	A
出血性胃炎	0	0	1	1	0	1	A
*胃腸出血	0	1	0	2	0	1	AE
胃腸出血	0	1	0	6	12	11	A
歯肉出血	0	0	0	1	0	0	A
吐血	0	0	1	1	0	2	A
血便排泄	0	0	0	0	1	0	A
*回腸潰瘍	0	0	0	1	0	0	
*イレウス	0	0	1	0	0	0	
メレナ	2	0	2	4	4	2	A
口腔内出血	0	0	1	1	1	0	A
食道出血	0	0	0	0	0	1	A
*食道潰瘍	0	0	0	0	0	1	
*食道潰瘍出血	0	0	0	0	0	1	
食道炎	0	0	0	0	0	1	A
*口腔内痛	0	0	0	0	0	1	
*直腸潰瘍	0	0	0	0	0	1	
*出血性直腸潰瘍	0	0	0	2	0	1	
出血性直腸潰瘍	0	0	0	0	0	1	H
後腹膜出血	0	0	0	0	1	2	A
口内炎	0	0	0	1	0	0	A
上部消化管出血	0	2	1	1	0	1	A
嘔吐	0	0	1	0	0	0	A
肛門出血	0	0	0	0	0	1	A
下部消化管出血	0	0	0	1	0	3	A
*機械的イレウス	0	0	0	1	0	0	
大腸出血	0	0	1	1	1	5	A
小腸出血	0	1	0	0	0	3	A
胃十二指腸出血	0	0	0	1	0	0	A
後腹膜血腫	0	0	0	0	1	0	A
出血性小腸潰瘍	0	0	0	0	0	1	H

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例件数						備考
	2006/1/23 ～ 2006/11/30	2006/12/1 ～ 2007/5/31	2007/6/1 ～ 2007/11/30	2007/12/1 ～ 2008/11/30	2008/12/1 ～ 2009/11/30	2009/12/1 ～ 2010/11/30	
肝胆道系障害（例数）	4	11	16	49	65	49	
*急性肝不全	0	0	0	0	1	0	AE
急性肝不全	0	0	0	2	1	0	A
胆管結石	0	0	0	0	1	0	A
*胆管炎	0	0	0	0	0	1	
*急性胆管炎	0	0	0	0	0	1	
胆嚢炎	1	0	0	1	0	0	A
急性胆嚢炎	0	0	0	0	1	0	A
胆石症	0	0	0	0	1	0	A
胆汁うっ滞	0	0	2	7	14	0	A
*肝硬変	0	0	0	0	0	1	
*肝臓うっ血	0	0	0	0	0	1	
肝機能異常	1	1	6	5	4	12	A
肝出血	0	0	0	0	0	1	A
*肝壊死	0	0	1	0	0	0	
*脂肪肝	0	0	0	0	1	0	
肝炎	0	0	1	0	0	0	A
急性肝炎	0	0	0	0	1	0	A
*胆汁うっ滞性肝炎	0	0	0	0	1	0	AE
胆汁うっ滞性肝炎	1	4	1	0	1	0	A
*劇症肝炎	0	0	0	1	1	2	
肝細胞損傷	0	4	4	25	28	13	A
*高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	1	AE
高ビリルビン血症	0	0	1	0	0	0	A
黄疸	0	0	0	1	0	0	A
*胆汁うっ滞性黄疸	0	0	0	0	1	0	AE
肝障害	0	0	0	2	1	4	A
肝細胞融解性肝炎	1	4	1	0	0	0	A
混合型肝損傷	0	0	0	6	7	9	A
肝損傷	0	0	1	0	3	1	A
胆汁うっ滞性肝損傷	0	0	0	0	0	3	A
皮膚および皮下組織障害（例数）	3	4	16	27	17	22	
血管浮腫	0	0	1	2	1	0	A
水疱性皮膚炎	0	0	0	1	0	0	A
*剥脱性皮膚炎	0	0	1	1	0	0	

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例件数						備考
	2006/1/23 ～ 2006/11/30	2006/12/1 ～ 2007/5/31	2007/6/1 ～ 2007/11/30	2007/12/1 ～ 2008/11/30	2008/12/1 ～ 2009/11/30	2009/12/1 ～ 2010/11/30	
薬疹	0	0	2	3	1	4	A
湿疹	0	0	0	0	1	0	A
多形紅斑	2	0	3	7	3	4	A
皮下出血	0	0	1	1	0	1	A
皮膚粘膜眼症候群	0	0	1	0	0	0	A
光線過敏性反応	0	0	0	1	0	0	A
紫斑	0	0	1	0	0	0	A
*発疹	0	0	0	1	0	0	AE
発疹	1	1	2	2	2	2	A
全身性皮疹	0	1	1	1	2	0	A
斑状丘疹状皮疹	0	1	1	0	0	2	A
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	1	A
そう痒性皮疹	0	0	0	0	1	1	A
*猩紅熱様発疹	0	0	0	0	1	0	I
猩紅熱様発疹	0	0	1	0	1	0	A
*皮膚剥脱	1	0	0	0	1	0	
スティーブンス・ジョンソン症候群	0	1	0	4	0	0	A
*中毒性表皮壊死融解症	0	0	0	1	0	0	AE
中毒性表皮壊死融解症	0	0	0	0	0	1	A
蕁麻疹	0	0	2	0	2	2	A
*急性汎発性発疹性膿疱症	0	0	0	1	0	1	
全身紅斑	0	0	1	0	0	0	A
中毒性皮疹	0	0	0	1	1	0	A
*好酸球増加と全身症状を伴う薬疹	0	0	0	0	2	3	
筋骨格系および結合組織障害（例数）	0	0	0	8	6	8	
関節痛	0	0	0	0	0	1	A
関節炎	0	0	0	0	1	0	A
筋肉内出血	0	0	0	0	0	1	A
*筋骨格痛	0	0	0	0	1	0	
筋肉痛	0	0	0	0	0	1	A
*横紋筋融解	0	0	0	0	1	0	DE
横紋筋融解	0	0	0	8	3	5	D
*ループス様症候群	0	0	0	0	0	1	

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例件数						備考
	2006/1/23 ～ 2006/11/30	2006/12/1 ～ 2007/5/31	2007/6/1 ～ 2007/11/30	2007/12/1 ～ 2008/11/30	2008/12/1 ～ 2009/11/30	2009/12/1 ～ 2010/11/30	
腎および尿路障害（例数）	0	1	0	7	14	7	
*急性腎前性腎不全	0	0	0	0	1	0	AE
出血性膀胱炎	0	0	0	0	1	0	A
血尿	0	1	0	0	1	0	A
*腎不全	0	0	0	1	1	2	AE
*急性腎不全	0	0	0	0	1	0	AE
急性腎不全	0	0	0	0	5	0	A
*慢性腎不全	0	0	0	2	0	0	
膀胱出血	0	0	0	0	3	1	A
*尿閉	0	0	0	0	1	0	AE
尿道出血	0	0	0	0	0	1	A
*腎機能障害	0	0	0	1	1	0	AE/J
腎機能障害	0	0	0	3	0	3	A
*非感染性膀胱炎	0	0	0	0	1	0	
生殖系および乳房障害（例数）	0	0	0	0	1	0	
前立腺出血	0	0	0	0	1	0	A
一般・全身障害および投与部位の状態（例数）	1	2	5	7	18	19	
*胸部不快感	0	0	0	1	0	0	AE
胸痛	0	0	0	1	0	0	A
*悪寒	0	1	0	0	0	1	
*死亡	0	0	2	0	2	2	
*溺死	0	0	0	0	1	0	
*薬物相互作用	0	0	1	0	0	0	
熱感	1	0	0	0	0	0	A
全身性浮腫	0	0	0	1	0	0	A
*倦怠感	0	0	0	1	0	0	AE
倦怠感	0	0	1	0	0	0	A
*多臓器不全	0	0	0	0	2	0	
*発熱	0	0	0	1	1	0	AE
発熱	0	0	1	1	3	5	A
*突然死	0	0	0	1	2	2	
*全身健康状態低下	0	0	1	0	0	0	
*心臓死	0	0	0	0	1	2	
カテーテル留置部位出血	0	0	0	0	1	0	A
穿刺部位出血	0	0	0	0	3	2	A

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例件数						備考
	2006/1/23 ～ 2006/11/30	2006/12/1 ～ 2007/5/31	2007/6/1 ～ 2007/11/30	2007/12/1 ～ 2008/11/30	2008/12/1 ～ 2009/11/30	2009/12/1 ～ 2010/11/30	
*潰瘍性出血	0	1	0	0	0	0	AE
*医療機器内血栓	0	0	0	1	3	3	
医療機器内血栓	0	0	0	0	0	1	F
*口腔内泡沫	1	0	0	0	0	0	
血管穿刺部位血腫	0	0	0	0	0	1	A
臨床検査（例数）	3	4	7	21	10	14	
*活性化部分トロンボラスチン時間 延長	0	0	0	0	0	1	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ 増加	0	0	0	2	1	0	A
アスパラギン酸アミノトランスフェラ ーゼ増加	0	0	0	1	1	0	A
血中アミラーゼ増加	0	0	0	0	1	0	A
血中ビリルビン増加	0	0	0	1	1	0	A
血中コレステロール増加	0	0	0	1	0	0	A
*血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	1	AE
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0	0	3	0	1	A
血中クレアチニン増加	0	0	0	2	1	0	A
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	1	1	0	A
血中カリウム増加	0	0	0	1	0	0	A
*血圧低下	0	0	0	1	0	0	AE
血圧上昇	0	0	0	1	0	0	A
収縮期血圧上昇	1	0	0	0	0	0	A
血中トリグリセリド増加	0	0	0	1	0	0	A
血中尿素増加	0	0	0	3	0	0	A
C-反応性蛋白増加	0	0	1	0	0	0	B
*心電図QT延長	0	0	0	1	1	0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増 加	0	0	0	1	1	0	A
顆粒球数減少	0	0	0	0	0	1	A
ヘマトクリット減少	0	0	0	1	0	1	A
ヘモグロビン減少	0	0	0	1	0	1	A
*INR増加	0	0	1	0	0	0	
肝機能検査異常	0	1	0	0	0	3	A
*好中球数減少	0	0	0	0	1	0	J
好中球数減少	0	0	0	0	1	0	A
血小板数減少	0	0	1	2	2	2	D

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例件数						備考
	2006/1/23 ～ 2006/11/30	2006/12/1 ～ 2007/5/31	2007/6/1 ～ 2007/11/30	2007/12/1 ～ 2008/11/30	2008/12/1 ～ 2009/11/30	2009/12/1 ～ 2010/11/30	
赤血球数減少	0	0	0	1	0	1	A
白血球数減少	0	0	0	1	1	2	A
*白血球数増加	0	0	1	0	0	0	
トランスアミナーゼ上昇	1	2	0	2	0	0	A
肝酵素上昇	0	1	3	0	1	1	A
肝酵素異常	0	0	0	0	0	1	A
傷害、中毒および処置合併症（例数）	1	1	4	7	11	28	
*吻合部潰瘍	0	0	1	0	0	0	
*外傷性脳出血	0	0	0	0	0	1	AE
外傷性脳出血	0	0	0	0	1	2	A
硬膜外血腫	0	0	0	2	2	4	A
*転倒	1	0	0	1	0	0	
*脂肪塞栓症	0	0	0	0	0	1	
*骨折	0	0	0	1	0	0	
術中出血	0	0	0	0	1	0	A
皮下血腫	0	0	0	0	0	1	A
*硬膜下血腫	0	0	0	0	1	2	AE
硬膜下血腫	0	0	3	3	2	1	A
*血管偽動脈瘤	0	0	0	0	0	1	K
血管偽動脈瘤	0	0	0	0	0	1	
*処置後出血	0	0	0	0	0	1	AE
処置後出血	0	0	0	1	2	8	A
創傷出血	0	0	0	0	0	1	A
*外傷性出血	0	0	0	0	0	1	AE
血管偽動脈瘤破裂	0	0	0	0	1	0	A
処置後血腫	0	1	0	0	0	0	A
*ステント内冠動脈再狭窄	0	0	0	0	1	4	

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

副作用等の種類		副作用・感染症の症例報告を行った症例件数						備考
		2006/1/23 ～ 2006/11/30	2006/12/1 ～ 2007/5/31	2007/6/1 ～ 2007/11/30	2007/12/1 ～ 2008/11/30	2008/12/1 ～ 2009/11/30	2009/12/1 ～ 2010/11/30	
出荷数量	25mg 錠	■	■	■	■	■	■	
	75mg 錠	■	■	■	■	■	■	
	クロピドグレル硫酸塩として	■	■	■	■	■	■	

副作用は「ICH 国際医薬品用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.13.1」に基づき分類した。

器官別大分類は副作用・感染症発現症例数を記載した。

基本語別は副作用・感染症発現件数を記載した。

*: 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

A: 承認時記載済み。

B: 2007年10月適応追加承認時記載済み。

C: 2008年3月に「重大な副作用」の項に記載済み。

D: 2010年4月に「重大な副作用」の項に記載済み。

E: 重篤性により予測できない事象と判断した。

F: オメプラゾールとの相互作用による本剤の作用減弱は2010年4月に記載済み。

G: 報告された症状から予測できる事象と判断した。

H: 出血事象であると報告されており、予測できる事象と判断した。

I: 「発疹」は承認時記載済みであるが、「紅皮症」との症状より予測できない事象と判断した。

J: 承認時記載済みであるが、相互作用の項に記載のない薬剤との相互作用が疑われたため、予測できない事象と判断した。

K: 偽動脈瘤形成の原因が不明であるため、予測できない事象と判断した。

6.2 海外市販後における安全性情報

本項には本剤の発売開始（1997年11月17日）から2009年10月31日までの期間において、サノフィ社にて蓄積された本剤の市販後の安全性データの要約（[Module 5.3.6-1] 参照）、及びそれ以降 PSUR No.23（[Module 5.3.6-3] 参照）の集積期間（2009年11月1日～2010年11月30日）における安全性情報の要約を記載した。

6.2.1 海外市販後安全性の概要

6.2.1.1 市販後の安全性データの要約（1997年11月17日～2009年10月31日）

クロピドグレルの安全性プロファイルは、主として市販後自発報告に基づいている。本剤の発売開始（1997年11月17日）から2009年10月31日までに、全世界で約1億人以上の患者がクロピドグレルの投与を受けたと推定される。

1997年11月17日から2009年10月31日まで、総計36,643例（そのうち医学的に確認された症例21,880例）がサノフィ社又はブリストル・マイヤーズ・スクイブ社に報告された。これら医学的に確認された21,880例において、40,345件の副作用が報告され、そのうち24,749件が重篤であった。

2.7.4 臨床的安全性 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

副作用の重篤性に関わらず、医学的に確認された副作用（出血性副作用も含む）の器官別大分類を件数の多い順に以下に示す。

- 胃腸障害（6163 件）
- 皮膚および皮下組織障害（6040 件）
- 血液およびリンパ系障害（4123 件）
- 一般・全身障害および投与部位の状態（4047 件）
- 神経系障害（3589 件）
- 臨床検査（3192 件）

器官別大分類別に頻度の高い重篤な副作用（出血性副作用及び薬効欠如を除く）は以下の通りであった。

- 血液およびリンパ系障害：貧血 NOS（1133 件）、血小板減少症／自己免疫性血小板減少症／血小板減少性紫斑病／特発性血小板減少性紫斑病（872 件）、無顆粒球症（267 件）
- 胃腸障害：嘔吐／悪心／レッチング（259 件）、腹痛 NOS／上腹部痛／下腹部痛（173 件）、胃潰瘍／十二指腸潰瘍（178 件）、下痢（141 件）
- 一般・全身障害および投与部位の状態：発熱／高熱／異常高熱（251 件）、無力症／疲労（236 件）
- 肝胆道系障害：肝炎（NOS、急性、胆汁うっ滞性、劇症、肝細胞融解性、中毒性）（156 件）、肝細胞損傷（140 件）、肝機能異常（95 件）、黄疸 NOS（85 件）
- 免疫系障害：過敏症／薬物過敏症（107 件）、アナフィラキシー反応／アナフィラキシー様反応又はアナフィラキシーショック／アナフィラキシー様ショック（67 件）、血清病（19 件）
- 臨床検査：ヘモグロビン減少（375 件）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（104 件）やアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（95 件）などの肝機能異常、血小板数減少（120 件）
- 代謝および栄養障害：食欲減退（56 件）、低ナトリウム血症（27 件）
- 筋骨格系および結合組織障害：関節痛（115 件）や関節炎／単関節炎／多発性関節炎（59 件）などの関節障害、筋肉痛（63 件）
- 神経系障害：頭痛／緊張性頭痛（144 件）、浮動性めまい／体位性めまい（143 件）、脳血管発作 NOS／進行性脳卒中（135 件）

2.7.4 臨床的安全性

SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

- 精神障害：錯乱状態（118件）、幻視／幻聴／入眠時幻覚／混合性幻覚／幻覚 NOS（66件）
- 腎および尿路障害：腎不全（80件）、急性腎不全（68件）、腎機能障害（33件）
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害：呼吸困難／安静時呼吸困難／労作性呼吸困難（204件）
- 皮膚および皮下組織障害：血管浮腫（229件）、発疹 NOS（169件）、蕁麻疹 NOS／慢性蕁麻疹（169件）、そう痒症 NOS／全身性そう痒症（161件）
- 血管障害：低血圧（107件）

([\[Module 5.3.6-1\]](#))

6.2.1.2 PSUR No.23 における安全性情報の要約

市販後安全性データのカットオフ日（2009年10月31日）以降、PSUR No.23の集積期間（2009年11月1日～2010年11月30日）における安全性情報のまとめについて述べる。

全世界における当該期間中の推定使用患者数は17,707,604人であった。

当該期間中、5081例の自発報告症例が新規に報告され、そのうち2631例が医学的に確認された症例、2450例が消費者からの報告であった。

副作用の重篤性に関わらず、医学的に確認された副作用（出血性副作用も含む）の器官別大分類を件数の多い順に以下に示す。

- 皮膚および皮下組織障害（431件）
- 胃腸障害（417件）
- 傷害、中毒および処置合併症（256件）
- 神経系障害（227件）
- 一般・全身障害および投与部位の状態（208件）
- 血液およびリンパ系障害（197件）

器官別大分類別に頻度の高い重篤な副作用（出血性副作用及び薬効欠如を除く）は以下の通りであった。

- 血液およびリンパ系障害：貧血（176件）、血小板減少症/血小板減少性紫斑病/特発性血小板減少症（95件）、無顆粒球症（38件）、好中球減少症（28件）
- 胃腸障害：腹痛 NOS/上腹部痛/下腹部痛（57件）、嘔吐/悪心（47件）、下痢（34件）

2.7.4 臨床的安全性

SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

- 一般・全身障害および投与部位の状態：発熱/異常高熱（51件）、脱力/疲労（75件）、医療機器内血栓（58件）、倦怠感（33件）、胸痛（30件）、死亡（30件）
- 免疫系障害：過敏症/薬物過敏症（46件）
- 臨床検査：血小板数減少（41件）、ヘモグロビン減少（36件）、INR増加（26件）
- 筋骨格系および結合組織障害：関節炎（25件）
- 神経系障害：浮動性めまい（55件）、頭痛（43件）、脳血管発作 NOS（26件）
- 精神障害：錯乱状態（24件）
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害：呼吸困難/労作性呼吸困難（41件）
- 皮膚および皮下組織障害：発疹 NOS（134件）、そう痒症 NOS/全身性そう痒症（80件）、蕁麻疹 NOS/慢性蕁麻疹（55件）、紅斑（30件）、血管浮腫（29件）
- 血管障害：低血圧（28件）

PSUR No.23 の集積期間（2009年11月1日～2010年11月30日）に得られた市販後安全性データの検討の結果、従来の本剤の市販後使用経験から知られている情報と変わるものではなく、出血事象が最も多く認められた（[Module 5.3.6-3]）。

6.2.2 出血性副作用（血小板減少症を除く）

出血性副作用は、もっとも頻繁に報告された重篤な副作用であった。1997年11月17日から2009年10月31日までの集積期間における安全性情報について、血小板減少症を除く出血性事象の事象名と件数を以下の表（表 27）に示す。

発現件数の多い器官別大分類は順に Gastrointestinal disorders（胃腸障害、43%）、Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症、15%）、Nervous system disorders（神経系障害、14%）であった（[Module 5.3.6-1]）。

市販後安全性データの cutoff 日（2009年10月31日）以降、PSUR No.23 の集積期間（2009年11月1日～2010年11月30日）における出血性事象（血小板減少症を除く）は、器官別大分類で発現率の高い順に：Gastrointestinal disorders（胃腸障害、34%）、Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症、12.6%）、Nervous system disorders（神経系障害、9.5%）であった（[Module 5.3.6-3]）。

表 27 -出血性副作用（血小板減少症を除く）（1997年11月17日～2009年10月31日）

MedDRA SOC	Preferred term	Non Serious	Serious		Total
			Fatal	Non Fatal	
血液およびリンパ系障害	出血性貧血	1	5	82	88
	出血性素因	52		16	68
	出血性障害	1	2	1	4
	血小板非減少性紫斑病	3		4	7
	脾臓出血			3	3
	特発性血腫	15		8	23
	Subtotal of reactions		72	7	114
Subtotal of cases		72	7	114	193
心臓障害	心タンポナーデ		1	6	7
	冠動脈出血			1	1
	心嚢内出血		4	9	13
	Subtotal of reactions		5	16	21
	Subtotal of cases		4	15	19
先天性、家族性および遺伝性障害	出血性胃腸管血管異形成			8	8
	出血性動静脈奇形			1	1
	Subtotal of reactions			9	9
	Subtotal of cases			9	9
耳および迷路障害	耳出血	6	3	5	14
	Subtotal of reactions	6	3	5	14
	Subtotal of cases	6	3	5	14
内分泌障害	下垂体出血			3	3
	甲状腺出血	1		1	2
	Subtotal of reactions	1		4	5
	Subtotal of cases	1		4	5
眼障害	結膜出血	61		16	77
	角膜出血			1	1
	眼出血	12		72	84
	眼瞼出血	2			2
	眼球後出血			1	1
	網膜出血	2		82	84

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

MedDRA SOC	Preferred term	Non Serious	Serious		Total
			Fatal	Non Fatal	
	出血性網膜症			1	1
	強膜出血	2		2	4
	硝子体出血	2		24	26
	Subtotal of reactions	81		199	280
	Subtotal of cases	81		194	275
胃腸障害	腹壁血腫			4	4
	腹壁出血			1	1
	肛門出血	3		5	8
	慢性胃腸出血			1	1
	結腸血腫			1	1
	血性下痢	2		22	24
	出血性腸憩室炎			15	15
	出血性腸憩室	1		40	41
	出血性十二指腸潰瘍		3	102	105
	出血性十二指腸炎			1	1
	出血性腸炎			15	15
	胃出血		8	88	96
	出血性胃潰瘍		4	148	152
	胃静脈瘤出血		1		1
	出血性胃炎		3	46	49
	胃十二指腸出血			5	5
	出血性胃十二指腸炎			3	3
	胃腸出血	9	54	594	657
	出血性胃腸潰瘍			26	26
	歯肉出血	85		17	102
	吐血	2	30	288	320
	血便排泄	21		57	78
	出血性びらん性胃炎			3	3
腸出血			15	15	
腹腔内血腫	2	2	21	25	
腹腔内出血		7	11	18	

MedDRA SOC	Preferred term	Non Serious	Serious		Total
			Fatal	Non Fatal	
	大腸出血			13	13
	出血性大腸潰瘍			1	1
	口唇出血	4			4
	下部消化管出血	1	1	26	28
	マロリー・ワイス症候群		2	11	13
	メレナ	10	18	467	495
	口腔内出血	13	3	14	30
	食道出血			12	12
	食道潰瘍出血			8	8
	食道静脈瘤出血		1	6	7
	出血性食道炎			9	9
	脾臓出血		1		1
	出血性消化性潰瘍		2	20	22
	腹膜血腫		1		1
	腹膜出血		2	12	14
	出血性直腸炎	1			1
	直腸出血	59	8	288	355
	出血性直腸潰瘍			3	3
	後腹膜血腫		6	18	24
	後腹膜出血		20	36	56
	小腸出血		3	14	17
	出血性小腸潰瘍			3	3
	舌血腫			3	3
	舌出血	4		4	8
	上部消化管出血		7	71	78
	Subtotal of reactions	217	187	2568	2972
	Subtotal of cases	212	155	2072	2439

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

MedDRA SOC	Preferred term	Non Serious	Serious		Total
			Fatal	Non Fatal	
全身障害および投与 局所様態	血性分泌物	1			1
	カテーテル留置部位血腫	1	1	9	11
	カテーテル留置部位出血			11	11
	注射部位血腫	1		9	10
	注射部位出血	5		3	8
	粘膜出血	1			1
	穿刺部位出血	3	3	3	9
	潰瘍性出血		2	17	19
	血管穿刺部位血腫			3	3
	血管穿刺部位出血		1	3	4
		Subtotal of reactions	12	7	58
	Subtotal of cases	12	7	56	75
肝胆道系障害	血性胆汁			2	2
	肝出血		2	2	4
			2	4	6
			2	4	6
感染症および寄生虫 症	血腫感染	1			1
		1			1
		1			1
傷害、中毒および処 置合併症	副腎血腫			1	1
	出血性吻合部潰瘍			3	3
	動静脈瘻部位出血	1			1
	耳介血腫			1	1
	脳挫傷		2	1	3
	外傷性脳出血		17	21	38
	挫傷	597	5	167	769
	硬膜外血腫		3	28	31
	外傷性血尿	1		4	5
	肝血腫			3	3
	切開部位血腫			1	1
	切開部位出血	2		1	3

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

MedDRA SOC	Preferred term	Non Serious	Serious		Total
			Fatal	Non Fatal	
	術中出血	6	8	28	42
	眼窩周囲血腫	6		2	8
	腎周囲血腫			3	3
	処置後血腫	12	1	31	44
	処置後出血	30	20	126	176
	腎血腫	1		5	6
	陰囊血腫			1	1
	脾血腫			2	2
	皮下血腫	35	1	16	52
	硬膜下血腫		65	253	318
	硬膜下出血		8	18	26
	外傷性血腫	23	9	34	66
	外傷性出血	4	5	8	17
	外傷性頭蓋内出血		11	23	34
	創傷出血	7	2	17	26
	Subtotal of reactions	725	157	798	1680
	Subtotal of cases	718	150	770	1638
臨床検査	出血時間延長	52	1	22	75
	尿中血陽性	27		8	35
	血中ミオグロビン増加			1	1
	便潜血	1		2	3
	便潜血陽性	6		12	18
	Subtotal of reactions	86	1	45	132
	Subtotal of cases	85	1	45	131
筋骨格系および結合 組織障害	出血性関節症	15		24	39
	筋肉内出血	5	8	52	65
	軟部組織出血	2	1	2	5
	Subtotal of reactions	22	9	78	109
	Subtotal of cases	22	9	78	109

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

MedDRA SOC	Preferred term	Non Serious	Serious		Total
			Fatal	Non Fatal	
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）	出血性腫瘍壊死			1	1
	頭蓋内腫瘍出血			2	2
	腫瘍出血			13	13
	Subtotal of reactions			16	16
	Subtotal of cases			16	16
神経系障害	脳幹出血		6	2	8
	小脳血腫			4	4
	小脳出血		2	20	22
	脳血腫		24	47	71
	脳出血		191	188	379
	脳微小出血			1	1
	頭蓋内出血		56	86	142
	出血性脳梗塞		2	12	14
	出血性卒中		32	50	82
	卒中での出血性変化		2	10	12
	頭蓋内血腫		2	8	10
	脳室内出血		10	7	17
	髄膜出血		3	9	12
	被殻出血		1	6	7
	脊髄出血			10	10
	脊髄硬膜外出血			8	8
	脊髄血腫		1	6	7
	くも膜下出血		22	45	67
	視床出血		2	9	11
	Subtotal of reactions		356	528	884
	Subtotal of cases		346	518	864

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

MedDRA SOC	Preferred term	Non Serious	Serious		Total
			Fatal	Non Fatal	
腎および尿路障害	出血性膀胱炎	1		1	2
	血尿	125	6	150	281
	尿路出血	3	1	13	17
	腎出血		2	7	9
	膀胱出血	4		12	16
	尿生殖器出血			1	1
	Subtotal of reactions		133	9	184
	Subtotal of cases	133	8	179	320
生殖系および乳房障害	乳房血腫			1	1
	乳房出血	1		1	2
	性器出血	4		1	5
	血精液症	12		2	14
	出血性卵巣嚢胞			1	1
	機能性子宮出血			3	3
	月経過多	36		5	41
	不正子宮出血	5		7	12
	卵巣血腫			1	1
	骨盤血腫	1		4	5
	骨盤内出血			1	1
	閉経後出血	8		4	12
	前立腺出血			3	3
	子宮血腫			1	1
	子宮出血	11		3	14
	膣出血	15	1	6	22
Subtotal of reactions		93	1	44	138
	Subtotal of cases	91	1	43	135
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	382	11	223	616
	喀血	13	3	84	100
	血胸		2	15	17
	咽頭出血	3		3	6
	胸腔内出血		1	1	2

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

MedDRA SOC	Preferred term	Non Serious	Serious		Total
			Fatal	Non Fatal	
	肺胞出血		3	10	13
	肺出血	1	9	26	36
	気道出血		1	4	5
	胸郭出血			1	1
	Subtotal of reactions	399	30	367	796
	Subtotal of cases	398	27	349	774
皮膚および皮下組織 障害	血性水疱	12		1	13
	斑状出血	172	1	60	233
	皮下出血	96	1	9	106
	出血性蕁麻疹			1	1
	挫傷発生の増加傾向	61		25	86
	触知可能紫斑病	1			1
	点状出血	86	6	28	120
	紫斑	155	4	48	207
	老人性紫斑	3			3
	皮膚出血	29		10	39
	血管性紫斑病	1		10	11
	Subtotal of reactions	616	12	192	820
	Subtotal of cases	605	10	188	803
血管障害	動脈出血		1	3	4
	出血性静脈瘤	3		2	5
	失血	1			1
	血瘤			1	1
	血腫	435	17	153	605
	出血	176	47	125	348
	出血性ショック		9	50	59
	Subtotal of reactions	615	74	334	1023
	Subtotal of cases	608	70	327	1005
Total number of reactions		3079	860	5563	9502
Total number of cases		2741	713	4452	7906

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

参考文献

なし

7 付録

7.1 人口統計学的特性及びその他の特性

表 28 - 人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性－安全性解析対象集団、DV7314-23

	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)	All (N=1155)
Age (years)			
Number	575	580	1155
Mean (SD)	64.3 (9.4)	64.7 (9.2)	64.5 (9.3)
Median	66.0	66.0	66.0
Min : Max	27 : 80	25 : 80	25 : 80
Age category (years) [n (%)]			
Number	575	580	1155
<65	254 (44.2%)	251 (43.3%)	505 (43.7%)
[65-75[249 (43.3%)	252 (43.4%)	501 (43.4%)
≥75	72 (12.5%)	77 (13.3%)	149 (12.9%)
Sex [n (%)]			
Number	575	580	1155
Male	415 (72.2%)	429 (74.0%)	844 (73.1%)
Female	160 (27.8%)	151 (26.0%)	311 (26.9%)
Weight (kg)			
Number	574	580	1154
Mean (SD)	61.03 (9.84)	60.57 (9.78)	60.80 (9.81)
Median	60.00	60.00	60.00
Min : Max	32.0 : 109.7	32.1 : 95.2	32.0 : 109.7
Weight category (kg) [n (%)]			
Number	574	580	1154
<50	64 (11.1%)	75 (12.9%)	139 (12.0%)
[50-70[402 (70.0%)	397 (68.4%)	799 (69.2%)
≥70	108 (18.8%)	108 (18.6%)	216 (18.7%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)	All (N=1155)
BMI (kg/m²)			
Number	573	579	1152
Mean (SD)	23.95 (3.06)	23.56 (2.86)	23.76 (2.97)
Median	23.74	23.42	23.63
Min : Max	14.8 : 36.3	15.7 : 33.3	14.8 : 36.3
BMI category (kg/m²) [n (%)]			
Number	573	579	1152
<25	385 (67.2%)	402 (69.4%)	787 (68.3%)
[25-30[164 (28.6%)	165 (28.5%)	329 (28.6%)
≥ 30	24 (4.2%)	12 (2.1%)	36 (3.1%)
Tobacco use [n (%)]			
Number	574	580	1154
Never	230 (40.1%)	194 (33.4%)	424 (36.7%)
Current	130 (22.6%)	150 (25.9%)	280 (24.3%)
Former	214 (37.3%)	236 (40.7%)	450 (39.0%)

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_dem_demo_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_dem_demo_s_t_i.rtf (07SEP2011 - 15:42)

表 29 -人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性—Randomized and treated population、CAPRIE
(PAD 集団)

	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)	All (N=6439)
Age (years)			
Number	3218	3221	6439
Mean (SD)	64.2 (9.6)	64.4 (9.7)	64.3 (9.7)
Median	65.0	66.0	65.0
Min : Max	28 : 90	27 : 93	27 : 93
Age category (years) [n (%)]			
Number	3218	3221	6439
<65	1500 (46.6%)	1485 (46.1%)	2985 (46.4%)
[65-75[1304 (40.5%)	1280 (39.7%)	2584 (40.1%)
≥75	414 (12.9%)	456 (14.2%)	870 (13.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)	All (N=6439)
Sex [n (%)]			
Number	3218	3221	6439
Male	2339 (72.7%)	2320 (72.0%)	4659 (72.4%)
Female	879 (27.3%)	901 (28.0%)	1780 (27.6%)
Weight (kg)			
Number	3217	3221	6438
Mean (SD)	74.86 (13.68)	74.38 (13.76)	74.62 (13.72)
Median	74.00	73.90	74.00
Min : Max	29.0 : 156.0	27.2 : 176.0	27.2 : 176.0
Weight category (kg) [n (%)]			
Number	3217	3221	6438
<50	76 (2.4%)	56 (1.7%)	132 (2.1%)
[50-70[1041 (32.4%)	1154 (35.8%)	2195 (34.1%)
≥70	2100 (65.3%)	2011 (62.4%)	4111 (63.9%)
BMI (kg/m²)			
Number	3216	3221	6437
Mean (SD)	25.86 (4.05)	25.76 (4.13)	25.81 (4.09)
Median	25.51	25.39	25.44
Min : Max	9.7 : 60.0	11.2 : 60.9	9.7 : 60.9
BMI category (kg/m²) [n (%)]			
Number	3216	3221	6437
<25	1436 (44.7%)	1464 (45.5%)	2900 (45.1%)
[25-30[1354 (42.1%)	1341 (41.6%)	2695 (41.9%)
≥ 30	426 (13.2%)	416 (12.9%)	842 (13.1%)
Race [n (%)]			
Number	3218	3221	6439
Caucasian/White	3139 (97.5%)	3143 (97.6%)	6282 (97.6%)
Black	59 (1.8%)	47 (1.5%)	106 (1.6%)
Asian/Oriental	3 (<0.1%)	5 (0.2%)	8 (0.1%)
Other	17 (0.5%)	26 (0.8%)	43 (0.7%)
Tobacco use [n (%)]			
Number	3218	3221	6439
Never	270 (8.4%)	302 (9.4%)	572 (8.9%)
Current	1231 (38.3%)	1232 (38.2%)	2463 (38.3%)
Former	1717 (53.4%)	1687 (52.4%)	3404 (52.9%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)	All (N=6439)
Alcohol use [n (%)]			
Number	3218	3221	6439
None/Occasional (light)	2578 (80.1%)	2595 (80.6%)	5173 (80.3%)
Regular	640 (19.9%)	626 (19.4%)	1266 (19.7%)

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_dem_demo_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_dem_demo_s_t_i.rtf (04NOV2011 - 16:17)

表 30 - 原疾患の内訳－安全性解析対象集団、DV7314-23

	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
Time from last stroke ^a (days)		
Number	575	580
Mean (SD)	886.8 (1512.4)	773.0 (1265.2)
Median	243.0	213.5
Min : Max	8 : 10495	8 : 9217
Time from last stroke (weeks) [n(%)]		
< 4	114 (19.8%)	106 (18.3%)
[4-12[98 (17.0%)	114 (19.7%)
[12-26[57 (9.9%)	59 (10.2%)
[26-52[51 (8.9%)	62 (10.7%)
≥52	255 (44.3%)	239 (41.2%)
Type of last stroke		
アテローム血栓性梗塞	172 (29.9%)	171 (29.5%)
ラクナ梗塞	390 (67.8%)	397 (68.4%)
病型不明	13 (2.3%)	12 (2.1%)

^a From last stroke to start of study treatment.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_dem_disease_chara_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_dem_disease_chara_s_t_i.rtf (07SEP2011 - 15:50)

表 31 - 最終の脳梗塞以前に発現した脳血管障害の既往歴－安全性解析対象集団、DV7314-23

	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)	All (N=1155)
脳梗塞症	73 (12.7%)	66 (11.4%)	139 (12.0%)
アテローム血栓性梗塞	13 (2.3%)	15 (2.6%)	28 (2.4%)
ラクナ梗塞	55 (9.6%)	51 (8.8%)	106 (9.2%)
その他	7 (1.2%)	3 (0.5%)	10 (0.9%)
TIA	25 (4.3%)	26 (4.5%)	51 (4.4%)
一過性黒内障	1 (0.2%)	2 (0.3%)	3 (0.3%)
その他	4 (0.7%)	0	4 (0.3%)

Note: A patient can be counted in several categories.

PGM=PRODOPSI\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_dem_medhist_cerebrovasc_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_dem_medhist_cerebrovasc_s_t.i.rtf (07SEP2011 - 15:53)

表 32 - その他の既往歴－安全性解析対象集団、DV7314-23

	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)	All (N=1155)
狭心症	6 (1.0%)	5 (0.9%)	11 (1.0%)
うっ血性心不全	0	0	0
慢性動脈閉塞症	3 (0.5%)	3 (0.5%)	6 (0.5%)
消化性潰瘍	55 (9.6%)	66 (11.4%)	121 (10.5%)
心筋梗塞症	8 (1.4%)	6 (1.0%)	14 (1.2%)
その他	379 (65.9%)	375 (64.7%)	754 (65.3%)

Note: A patient can be counted in several categories.

PGM=PRODOPSI\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_dem_medhist_other_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_dem_medhist_other_s_t.i.rtf (07SEP2011 - 15:56)

表 33 - 合併症－安全性解析対象集団、DV7314-23

	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)	All (N=1155)
重篤でない狭心症	15 (2.6%)	12 (2.1%)	27 (2.3%)
重篤でないうっ血性心不全	3 (0.5%)	1 (0.2%)	4 (0.3%)
慢性動脈閉塞症	7 (1.2%)	4 (0.7%)	11 (1.0%)
コントロール可能な高血圧症	398 (69.2%)	385 (66.4%)	783 (67.8%)
糖尿病	107 (18.6%)	116 (20.0%)	223 (19.3%)
高脂血症	217 (37.7%)	219 (37.8%)	436 (37.7%)
肥満	13 (2.3%)	8 (1.4%)	21 (1.8%)
不眠	85 (14.8%)	77 (13.3%)	162 (14.0%)
便秘	128 (22.3%)	104 (17.9%)	232 (20.1%)
その他	419 (72.9%)	406 (70.0%)	825 (71.4%)

Note: A patient can be counted in several categories.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_dem_medhist_concomitant_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_dem_medhist_concomitant_s_t_i.rtf (07SEP2011 - 16:02)

表 34 - アテローム血栓症の既往歴－Randomized and treated population、CAPRIE (PAD 集団)

	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)	All (N=6439)
Amaurosis fugax	69 (2.1%)	64 (2.0%)	133 (2.1%)
Transient ischemic attacks	203 (6.3%)	212 (6.6%)	415 (6.4%)
Reversible ischemic neurologic deficit	44 (1.4%)	41 (1.3%)	85 (1.3%)
Previous IS	187 (5.8%)	197 (6.1%)	384 (6.0%)
Previous MI	683 (21.2%)	679 (21.1%)	1362 (21.2%)

Note: A patient can be counted in several categories.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_dem_prior_atherothrom_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_dem_prior_atherothrom_s_t_i.rtf (04NOV2011 - 16:18)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 35 - 主な既往歴・合併症及び手術歴—Randomized and treated population、CAPRIE (PAD 集団)

	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)	All (N=6439)
Atrial fibrillation	142 (4.4%)	119 (3.7%)	261 (4.1%)
Congestive heart failure	187 (5.8%)	181 (5.6%)	368 (5.7%)
Cardiomegaly	131 (4.1%)	142 (4.4%)	273 (4.2%)
Cardiac surgery	365 (11.3%)	333 (10.3%)	698 (10.8%)
Cardiac valve disease	128 (4.0%)	137 (4.3%)	265 (4.1%)
Diabetes mellitus	667 (20.7%)	663 (20.6%)	1330 (20.7%)
Hypercholesterolemia	1436 (44.6%)	1433 (44.5%)	2869 (44.6%)
Hypertension	1650 (51.3%)	1628 (50.5%)	3278 (50.9%)
Other cardiac arrhythmia	322 (10.0%)	260 (8.1%)	582 (9.0%)
Stable angina	842 (26.2%)	860 (26.7%)	1702 (26.4%)
Unstable angina	208 (6.5%)	189 (5.9%)	397 (6.2%)

Note: A patient can be counted in several categories.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_dem_medhist_interest_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_dem_medhist_interest_s_t_i.rtf (04NOV2011 - 16:42)

表 36 - 抗血小板薬の前治療—安全性解析対象集団、DV7314-23

Generic name	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
Any prior antiplatelet medications	25 (4.3%)	23 (4.0%)
Alprostadil	1 (0.2%)	0
Aspirin	2 (0.3%)	1 (0.2%)
Beraprost	3 (0.5%)	1 (0.2%)
Dilazep	2 (0.3%)	0
Eicosapentaenoic acid	11 (1.9%)	17 (2.9%)
Limaprost	2 (0.3%)	3 (0.5%)
Ozagrel	1 (0.2%)	0
Sarpogrelate	2 (0.3%)	0
Ticlopidine	0	1 (0.2%)
Trapidil	1 (0.2%)	0

Prior medications are those the patient used prior to first IP intake.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_dem_prevmed_antiplate_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_dem_prevmed_antiplate_s_t_i.rtf (07SEP2011 - 16:05)

表 37 - 抗血小板薬の前治療 - Randomized and treated population、CAPRIE (PAD 集団)

Generic name	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
Any prior antiplatelet medications	2197 (68.3%)	2166 (67.2%)
Alprostadil	2 (<0.1%)	5 (0.2%)
Aspirin	2059 (64.0%)	2039 (63.3%)
Cilostazol	0	1 (<0.1%)
Dipyridamole	144 (4.5%)	134 (4.2%)
Dipyridamole+aspirin	15 (0.5%)	14 (0.4%)
Other	81 (2.5%)	76 (2.4%)
Ticlopidine	30 (0.9%)	32 (1.0%)
Trapidil	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)

Prior medications are those the patient used prior to randomization.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_dem_prevmed_antiplate_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_dem_prevmed_antiplate_s_t_i.rtf (04NOV2011 - 16:25)

表 38 - 併用薬 (全期間 : 52 週間) - All treated population、SFY10810

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Any concomitant medications	214 (99.5%)	214 (99.1%)
ACE inhibitors	19 (8.8%)	14 (6.5%)
Angiotensin II receptor antagonists	89 (41.4%)	85 (39.4%)
Antidiabetic therapy	58 (27.0%)	51 (23.6%)
Antiepileptic therapy	4 (1.9%)	1 (0.5%)
Antiinflammatory products	88 (40.9%)	73 (33.8%)
Antithrombotic drugs	137 (63.7%)	139 (64.4%)
Anticoagulant	13 (6.0%)	14 (6.5%)
Antiplatelet	135 (62.8%)	134 (62.0%)
Beta blocking agents	31 (14.4%)	29 (13.4%)
Calcium antagonists	132 (61.4%)	115 (53.2%)
Cholesterol reducers	98 (45.6%)	92 (42.6%)
HMG CoA reductase inhibitors	82 (38.1%)	76 (35.2%)
Other	29 (13.5%)	32 (14.8%)
Coronary vasodilators	21 (9.8%)	17 (7.9%)
Digitalis glycosides	2 (0.9%)	3 (1.4%)
Diuretics	30 (14.0%)	19 (8.8%)
Hormone therapy	7 (3.3%)	5 (2.3%)
Estrogen	1 (0.5%)	0
Other	6 (2.8%)	5 (2.3%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Peripheral vasodilators	111 (51.6%)	106 (49.1%)

Concomitant medications are those the patient used at any time from first IP intake up to the last IP intake

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_dem_concmed_52w_s_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_dem_concmed_52w_s_t_i.rtf (29JUL2011 - 15:51)

表 39 - 併用薬（52 週間）－安全性解析対象集団、DV7314-23

	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
Any concomitant medications	563 (97.9%)	566 (97.6%)
ACE inhibitors	82 (14.3%)	93 (16.0%)
Angiotensin II receptor antagonists	121 (21.0%)	136 (23.4%)
Antidiabetic therapy	69 (12.0%)	83 (14.3%)
Antiepileptic therapy	26 (4.5%)	36 (6.2%)
Antiinflammatory products	182 (31.7%)	164 (28.3%)
Antithrombotic drugs	70 (12.2%)	61 (10.5%)
Anticoagulant	17 (3.0%)	16 (2.8%)
Antiplatelet	55 (9.6%)	46 (7.9%)
Beta blocking agents	38 (6.6%)	57 (9.8%)
Calcium antagonists	281 (48.9%)	270 (46.6%)
Cholesterol reducers	155 (27.0%)	173 (29.8%)
HMG CoA reductase inhibitors	115 (20.0%)	116 (20.0%)
Other	53 (9.2%)	79 (13.6%)
Coronary vasodilators	26 (4.5%)	19 (3.3%)
Digitalis glycosides	0	1 (0.2%)
Diuretics	23 (4.0%)	16 (2.8%)
Hormone therapy	8 (1.4%)	5 (0.9%)
Estrogen	3 (0.5%)	1 (0.2%)
Other	8 (1.4%)	4 (0.7%)
Peripheral vasodilators	85 (14.8%)	85 (14.7%)

Concomitant medications are those the patient used at any time from first IP intake up to the last IP intake

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_dem_concmed_s_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_dem_concmed_s_t_i.rtf (13SEP2011 - 13:54)

表 40 - 併用薬（全期間：最大 3 年間）－Randomized and treated population、CAPRIE（PAD 集団）

	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
Any concomitant medications	3005 (93.4%)	3025 (93.9%)
ACE inhibitors	784 (24.4%)	790 (24.5%)
Antidiabetic therapy	612 (19.0%)	592 (18.4%)
Antiepileptic therapy	81 (2.5%)	108 (3.4%)
Antiinflammatory products	500 (15.5%)	473 (14.7%)
Antithrombotic drugs	904 (28.1%)	995 (30.9%)
Anticoagulant	489 (15.2%)	573 (17.8%)
Antiplatelet	621 (19.3%)	691 (21.5%)
Beta blocking agents	719 (22.3%)	742 (23.0%)
Calcium antagonists	1158 (36.0%)	1208 (37.5%)
Cholesterol reducers	791 (24.6%)	750 (23.3%)
HMG CoA reductase inhibitors	571 (17.7%)	561 (17.4%)
Other	293 (9.1%)	257 (8.0%)
Coronary vasodilators	818 (25.4%)	858 (26.6%)
Digitalis glycosides	291 (9.0%)	275 (8.5%)
Diuretics	948 (29.5%)	968 (30.1%)
Hormone therapy	137 (4.3%)	141 (4.4%)
Estrogen	108 (3.4%)	118 (3.7%)
Other	53 (1.6%)	45 (1.4%)
Peripheral vasodilators	408 (12.7%)	387 (12.0%)

Concomitant medications are those the patient used at any time after randomization.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_dem_concmed_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_dem_concmed_s_t_i.rtf (04NOV2011 - 16:33)

表 41 - 抗血小板薬の併用（全期間：最大 3 年間）－Randomized and treated population、CAPRIE（PAD 集団）

Generic name	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
Any concomitant antiplatelet medications	621 (19.3%)	691 (21.5%)
Alprostadil	4 (0.1%)	8 (0.2%)
Aspirin	553 (17.2%)	607 (18.8%)
Clopidogrel	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Dipyridamole	47 (1.5%)	53 (1.6%)
Dipyridamole+aspirin	0	1 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Generic name	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
Other	62 (1.9%)	59 (1.8%)
Ticlopidine	16 (0.5%)	24 (0.7%)

Note: A patient can be counted in several categories.

Concomitant antiplatelet medications are those the patient used at any time after randomization.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_dem_concomit_antiplate_s_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_dem_concomit_antiplate_s_t_i.rtf (07NOV2011 - 16:25)

7.2 安全性イベント

表 42 - 初発の安全性イベント(重大な出血)の解析結果(第1期:12週間) – All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Number of events, n (%)	0	1 (0.5%)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 4	0.000 (0.000 to 0.000)	0.000 (0.000 to 0.000)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 8	0.000 (0.000 to 0.000)	0.005 (0.000 to 0.014)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 12	0.000 (0.000 to 0.000)	0.005 (0.000 to 0.014)
Stratified Log-rank test p-value ^b	0.3017	-
Adjusted Hazard ratio (95% CI) ^c	0.000 (0.000 to NC)	-
Un-stratified Log-rank test p-value ^d	0.3173	-
Un-adjusted Hazard ratio (95% CI) ^e	0.000 (0.000 to NC)	-

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

^b Log-rank test for treatment group with background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus at baseline as stratum, ^c Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group, background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus as factors

^d Unstratified Log-rank test for treatment group ^e Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a factor

NC = Not calculated

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_t_km_logrank_hr_bleed_r_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t_km_logrank_hr_bleed_r_t_i.rtf (21JUN2011 - 18:01)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 22)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 43 - 初発の安全性イベント（血液障害）の解析結果（第 1 期：12 週間）— All randomized population、
SFY10810

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Number of events, n (%)	2 (0.9%)	5 (2.3%)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 4	0.005 (0.000 to 0.014)	0.014 (0.000 to 0.030)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 8	0.005 (0.000 to 0.014)	0.023 (0.003 to 0.044)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 12	0.009 (0.000 to 0.022)	0.023 (0.003 to 0.044)
Stratified Log-rank test p-value ^b	0.3005	-
Adjusted Hazard ratio (95% CI) ^c	0.431 (0.083 to 2.226)	-
Un-stratified Log-rank test p-value ^d	0.2541	-
Un-adjusted Hazard ratio (95% CI) ^e	0.398 (0.077 to 2.053)	-

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

^b Log-rank test for treatment group with background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus at baseline as stratum, ^c Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group, background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus as factors

^d Unstratified Log-rank test for treatment group ^e Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a factor

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_t_km_logrank_hr_blood_r_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t_km_logrank_hr_blood_r_t_i.rtf (08JUN2011 - 15:43)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 23)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 44 - 初発の安全性イベント（肝機能障害）の解析結果（第 1 期：12 週間）— All randomized population、
SFY10810

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Number of events, n (%)	4 (1.9%)	24 (11.1%)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 4	0.005 (0.000 to 0.014)	0.023 (0.003 to 0.044)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 8	0.005 (0.000 to 0.014)	0.089 (0.051 to 0.128)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 12	0.019 (0.001 to 0.037)	0.108 (0.066 to 0.150)
Stratified Log-rank test p-value ^b	0.0001	-
Adjusted Hazard ratio (95% CI) ^c	0.160 (0.056 to 0.462)	-
Un-stratified Log-rank test p-value ^d	<0.0001	-
Un-adjusted Hazard ratio (95% CI) ^e	0.160 (0.056 to 0.462)	-

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

^b Log-rank test for treatment group with background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus at baseline as stratum, ^c Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group, background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus as factors

^d Unstratified Log-rank test for treatment group ^e Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a factor

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_t_km_logrank_hr_liver_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t_km_logrank_hr_liver_r_t_i.rtf (08JUN2011 - 15:44)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 24)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 45 - 初発の安全性イベント（その他の重篤な副作用）の解析結果（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Number of events, n (%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 4	0.000 (0.000 to 0.000)	0.000 (0.000 to 0.000)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 8	0.000 (0.000 to 0.000)	0.005 (0.000 to 0.014)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 12	0.005 (0.000 to 0.014)	0.005 (0.000 to 0.014)
Stratified Log-rank test p-value ^b	0.9778	-
Adjusted Hazard ratio (95% CI) ^c	0.961 (0.060 to 15.37)	-
Un-stratified Log-rank test p-value ^d	0.9987	-
Un-adjusted Hazard ratio (95% CI) ^e	0.998 (0.062 to 15.95)	-

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

^b Log-rank test for treatment group with background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus at baseline as stratum, ^c Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group, background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus as factors

^d Unstratified Log-rank test for treatment group ^e Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a factor

Note: Other serious adverse drug reactions are serious adverse events for which causal relationship cannot be ruled out and meet the following criteria, Results in death or, Life-threatening or, Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization or, Results in persistent or significant disability/incapacity

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_t_km_logrank_hr_osadr_r_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t_km_logrank_hr_osadr_r_t_i.rtf (08JUN2011 - 15:46)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 25)

表 46 - 肝疾患（既往歴・合併症）の有無別の安全性イベント（肝機能障害）の発現状況（第 1 期：12 週間）－All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel		Ticlopidine	
	Presence (N=11)	Absence (N=204)	Presence (N=22)	Absence (N=194)
Hepatic dysfunction	0	4 (2.0%)	2 (9.1%)	22 (11.3%)

Note: Percentages are calculated using the number of patient with/without history of hepatic function disorder.

PGM=PRODOPS/SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_eff_liver_by_histhepa_r_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_eff_liver_by_histhepa_r_t_i.rtf (09NOV2011 - 13:37)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 47 - 初発の安全性イベントの解析結果（全期間：52 週間）—All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Overall		
Number censored, n (%)	205 (95.3%)	179 (82.9%)
Number of events, n (%)	10 (4.7%)	37 (17.1%)
Week 2		
Number at risk	215	216
Number censored	1	3
Number of events	2	2
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.009 (0.000 to 0.022)	0.009 (0.000 to 0.022)
Week 4		
Number at risk	211	211
Number censored	2	3
Number of events	2	8
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.009 (0.000 to 0.022)	0.037 (0.012 to 0.063)
Week 6		
Number at risk	211	203
Number censored	2	3
Number of events	2	17
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.009 (0.000 to 0.022)	0.080 (0.043 to 0.116)
Week 8		
Number at risk	211	191
Number censored	3	4
Number of events	2	25
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.009 (0.000 to 0.022)	0.117 (0.074 to 0.161)
Week 12		
Number at risk	207	187
Number censored	6	4
Number of events	5	29
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.024 (0.003 to 0.044)	0.136 (0.090 to 0.182)
Week 20		
Number at risk	203	176
Number censored	7	9
Number of events	5	31

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.024 (0.003 to 0.044)	0.146 (0.098 to 0.193)
Week 28		
Number at risk	201	172
Number censored	9	10
Number of events	5	34
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.024 (0.003 to 0.044)	0.160 (0.111 to 0.210)
Week 36		
Number at risk	197	172
Number censored	14	11
Number of events	7	34
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.033 (0.009 to 0.058)	0.160 (0.111 to 0.210)
Week 44		
Number at risk	192	166
Number censored	14	16
Number of events	10	36
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.048 (0.019 to 0.078)	0.170 (0.120 to 0.221)
Week 52		
Number at risk	190	160
Number censored	153	135
Number of events	10	37
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.048 (0.019 to 0.078)	0.175 (0.124 to 0.227)

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_t_km_lt_saf_w52_r_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t_km_lt_saf_w52_r_t_i.rtf (08JUN2011 - 16:18)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 32)

表 48 - 初発の安全性イベントの分類別発現状況 (全期間: 52週間) – All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Any safety event of interest	10 (4.7%)	37 (17.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Clinically significant bleeding	2 (0.9%)	2 (0.9%)
Blood disorder	2 (0.9%)	5 (2.3%)
Hepatic dysfunction	5 (2.3%)	28 (13.0%)
Other serious adverse drug reaction ^a	1 (0.5%)	3 (1.4%)

^a Met the criteria; Results in death, or Life-threatening or, Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization or, Results in persistent or significant disability/incapacity.

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_t_event_comp_saf_w52_r_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t_event_comp_saf_w52_r_t_i.rtf (17JUN2011 - 11:37)

SFY10810 総括報告書 (Module 5.3.5.1-1) Table 73 を改変

表 49 - 初発の安全性イベントの解析結果 (52 週間) - FAS、DV7314-23

	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
Number of events, n (%)	40 (7.0%)	87 (15.1%)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 2	0.004 (0.000 to 0.008)	0.014 (0.004 to 0.024)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 4	0.007 (0.000 to 0.014)	0.033 (0.018 to 0.047)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 6	0.014 (0.004 to 0.024)	0.069 (0.048 to 0.091)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 8	0.025 (0.012 to 0.038)	0.110 (0.084 to 0.137)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 12	0.031 (0.016 to 0.045)	0.123 (0.094 to 0.151)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 20	0.041 (0.024 to 0.057)	0.135 (0.106 to 0.165)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 28	0.053 (0.034 to 0.072)	0.157 (0.125 to 0.189)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 36	0.061 (0.041 to 0.082)	0.162 (0.129 to 0.194)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 44	0.072 (0.050 to 0.095)	0.169 (0.136 to 0.202)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 52	0.079 (0.056 to 0.103)	0.176 (0.142 to 0.210)
Log-rank test p-value ^b	<0.0001	-
Hazard ratio (95% CI) ^c	0.401 (0.276 to 0.583)	-

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

^b Log-rank test for treatment group, ^c Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a factor

PGM=PRODOPS/SR25990/OVERALL/CTD_2011_01/REPORT/PGM/dv23_eff_safety_main_f_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/dv23_eff_safety_main_f_t_i.rtf (11AUG2011 - 16:39)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 50 -初発の安全性イベント（血液障害）の解析結果（52 週間）－FAS、DV7314-23

	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
Number of events, n (%)	6 (1.0%)	14 (2.4%)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 2	0.000 (0.000 to 0.000)	0.007 (0.000 to 0.014)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 4	0.002 (0.000 to 0.005)	0.009 (0.001 to 0.017)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 6	0.004 (0.000 to 0.009)	0.013 (0.003 to 0.022)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 8	0.005 (0.000 to 0.012)	0.017 (0.006 to 0.028)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 12	0.009 (0.001 to 0.017)	0.019 (0.007 to 0.031)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 20	0.009 (0.001 to 0.017)	0.019 (0.007 to 0.031)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 28	0.009 (0.001 to 0.017)	0.027 (0.012 to 0.041)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 36	0.009 (0.001 to 0.017)	0.027 (0.012 to 0.041)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 44	0.012 (0.002 to 0.021)	0.027 (0.012 to 0.041)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 52	0.012 (0.002 to 0.021)	0.030 (0.014 to 0.047)
Log-rank test p-value ^b	0.0429	-
Hazard ratio (95% CI) ^c	0.386 (0.148 to 1.005)	-

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

^b Log-rank test for treatment group, ^c Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a factor
PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_eff_blood_dis_main_f_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_eff_blood_dis_main_f_t_i.rtf (25AUG2011 - 15:10)

表 51 - 初発の安全性イベント（肝機能障害）の解析結果（52 週間）－FAS、DV7314-23

	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
Number of events, n (%)	24 (4.2%)	69 (11.9%)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 2	0.002 (0.000 to 0.005)	0.007 (0.000 to 0.014)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 4	0.004 (0.000 to 0.008)	0.024 (0.011 to 0.036)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 6	0.007 (0.000 to 0.014)	0.057 (0.037 to 0.076)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 8	0.016 (0.006 to 0.027)	0.092 (0.067 to 0.117)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 12	0.020 (0.008 to 0.032)	0.107 (0.080 to 0.134)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 20	0.028 (0.014 to 0.042)	0.117 (0.089 to 0.145)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 28	0.034 (0.019 to 0.050)	0.129 (0.099 to 0.158)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 36	0.041 (0.024 to 0.058)	0.133 (0.103 to 0.163)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 44	0.045 (0.027 to 0.063)	0.136 (0.105 to 0.166)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 52	0.048 (0.029 to 0.067)	0.139 (0.108 to 0.170)
Log-rank test p-value ^b	<0.0001	-
Hazard ratio (95% CI) ^c	0.305 (0.192 to 0.486)	-

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

^b Log-rank test for treatment group, ^c Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a factor

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_eff_liver_main_f_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_eff_liver_main_f_t_i.rtf (25AUG2011 - 15:12)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 52 - 初発の安全性イベント（非外傷性重篤出血）の解析結果（52 週間）－FAS、DV7314-23

	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
Number of events, n (%)	8 (1.4%)	5 (0.9%)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 2	0.000 (0.000 to 0.000)	0.000 (0.000 to 0.000)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 4	0.000 (0.000 to 0.000)	0.000 (0.000 to 0.000)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 6	0.000 (0.000 to 0.000)	0.000 (0.000 to 0.000)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 8	0.000 (0.000 to 0.000)	0.000 (0.000 to 0.000)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 12	0.000 (0.000 to 0.000)	0.000 (0.000 to 0.000)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 20	0.000 (0.000 to 0.000)	0.002 (0.000 to 0.007)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 28	0.006 (0.000 to 0.013)	0.007 (0.000 to 0.016)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 36	0.008 (0.000 to 0.017)	0.007 (0.000 to 0.016)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 44	0.013 (0.003 to 0.023)	0.013 (0.002 to 0.024)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 52	0.018 (0.006 to 0.030)	0.013 (0.002 to 0.024)
Log-rank test p-value ^b	0.6042	-
Hazard ratio (95% CI) ^c	1.342 (0.439 to 4.104)	-

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

^b Log-rank test for treatment group, ^c Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a factor

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_eff_haemo_main_f_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_eff_haemo_main_f_t_i.rtf (25AUG2011 - 15:11)

表 53 - 初発の安全性イベント（その他の重篤な副作用）の解析結果（52 週間）－FAS、DV7314-23

	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
Number of events, n (%)	5 (0.9%)	1 (0.2%)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 2	0.002 (0.000 to 0.005)	0.000 (0.000 to 0.000)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 4	0.002 (0.000 to 0.005)	0.000 (0.000 to 0.000)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 6	0.004 (0.000 to 0.009)	0.000 (0.000 to 0.000)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 8	0.004 (0.000 to 0.009)	0.002 (0.000 to 0.006)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 12	0.004 (0.000 to 0.009)	0.002 (0.000 to 0.006)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 20	0.006 (0.000 to 0.012)	0.002 (0.000 to 0.006)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 28	0.006 (0.000 to 0.012)	0.002 (0.000 to 0.006)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 36	0.006 (0.000 to 0.012)	0.002 (0.000 to 0.006)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 44	0.008 (0.000 to 0.015)	0.002 (0.000 to 0.006)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 52	0.010 (0.001 to 0.019)	0.002 (0.000 to 0.006)
Log-rank test p-value ^b	0.1369	-
Hazard ratio (95% CI) ^c	4.432 (0.517 to 37.96)	-

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

^b Log-rank test for treatment group, ^c Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a factor
PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_eff_osadr_main_f_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_eff_osadr_main_f_t_i.rtf (25AUG2011 - 15:10)

7.3 出血性有害事象

表 54 - 初発の出血性有害事象の解析結果（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Overall		
Number censored, n (%)	175 (81.4%)	175 (81.0%)
Number of events, n (%)	40 (18.6%)	41 (19.0%)
Week 2		
Number at risk	210	211
Number censored	1	3
Number of events	5	6
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.023 (0.003 to 0.043)	0.028 (0.006 to 0.050)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Week 4		
Number at risk	203	205
Number censored	2	3
Number of events	10	8
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.047 (0.018 to 0.075)	0.037 (0.012 to 0.062)
Week 6		
Number at risk	201	202
Number censored	2	3
Number of events	12	11
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.056 (0.025 to 0.087)	0.051 (0.022 to 0.081)
Week 8		
Number at risk	199	201
Number censored	3	4
Number of events	14	11
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.065 (0.032 to 0.099)	0.051 (0.022 to 0.081)
Week 12		
Number at risk	192	197
Number censored	5	4
Number of events	18	15
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.084 (0.047 to 0.122)	0.070 (0.036 to 0.104)
Week 20		
Number at risk	187	187
Number censored	5	9
Number of events	23	21
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.108 (0.067 to 0.150)	0.099 (0.059 to 0.139)
Week 28		
Number at risk	181	179
Number censored	7	11
Number of events	28	27
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.132 (0.087 to 0.178)	0.128 (0.083 to 0.174)
Week 36		
Number at risk	174	173
Number censored	9	12
Number of events	32	33
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.152 (0.103 to 0.200)	0.158 (0.108 to 0.207)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Week 44		
Number at risk	168	163
Number censored	9	17
Number of events	38	37
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.181 (0.129 to 0.233)	0.178 (0.126 to 0.230)
Week 52		
Number at risk	165	155
Number censored	127	134
Number of events	40	41
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.191 (0.138 to 0.244)	0.198 (0.144 to 0.253)

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_t_km_lt_bae_w52_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t_km_lt_bae_w52_r_t_i.rtf (08JUN2011 - 16:19)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 30)

表 55 - 初発の出血性有害事象の分類別発現状況 (全期間 : 52 週間) — All randomized population、
SFY10810

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Any bleeding adverse event	40 (18.6%)	41 (19.0%)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.5%)
感染性表皮嚢胞	0	1 (0.5%)
神経系障害	0	1 (0.5%)
卒中の出血性変化	0	1 (0.5%)
眼障害	5 (2.3%)	3 (1.4%)
結膜出血	1 (0.5%)	2 (0.9%)
視神経乳頭出血	0	1 (0.5%)
網膜出血	4 (1.9%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (3.7%)	5 (2.3%)
鼻出血	6 (2.8%)	3 (1.4%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
咯血	2 (0.9%)	2 (0.9%)
胃腸障害	7 (3.3%)	10 (4.6%)
裂肛	0	1 (0.5%)
肛門出血	0	2 (0.9%)
出血性胃炎	0	1 (0.5%)
胃腸出血	1 (0.5%)	2 (0.9%)
歯肉出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)
血便排泄	0	1 (0.5%)
痔出血	3 (1.4%)	1 (0.5%)
メレナ	0	1 (0.5%)
口腔内出血	2 (0.9%)	0
皮膚および皮下組織障害	5 (2.3%)	10 (4.6%)
皮下出血	3 (1.4%)	8 (3.7%)
紫斑	2 (0.9%)	0
皮膚出血	0	2 (0.9%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.5%)
出血性関節症	0	1 (0.5%)
腎および尿路障害	1 (0.5%)	2 (0.9%)
血尿	0	2 (0.9%)
尿道出血	1 (0.5%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5%)	0
血管穿刺部位出血	1 (0.5%)	0
臨床検査	4 (1.9%)	2 (0.9%)
尿中血陽性	3 (1.4%)	2 (0.9%)
便潜血陽性	1 (0.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	9 (4.2%)	7 (3.2%)
挫傷	0	1 (0.5%)
擦過傷	1 (0.5%)	0
裂傷	1 (0.5%)	4 (1.9%)
処置後出血	2 (0.9%)	0
皮下血腫	0	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
硬膜下血腫	2 (0.9%)	0
外傷性出血	3 (1.4%)	1 (0.5%)

SOC: System organ class, PT: Preferred term

MEDDRA 14.0

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.

Event composition is summarized by primary SOC and PT.

PGM=PRODOPSI\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_eff_t_event_cmp_bae_w52_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_eff_t_event_cmp_bae_w52_r_t_j_i.rtf (25AUG2011 - 13:24)

表 56 -初発の出血性有害事象の解析結果 (52 週間) –FAS、DV7314-23

	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
Number of events, n (%)	169 (29.5%)	153 (26.5%)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 2	0.051 (0.033 to 0.069)	0.044 (0.027 to 0.060)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 4	0.095 (0.071 to 0.120)	0.075 (0.053 to 0.096)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 6	0.126 (0.099 to 0.154)	0.092 (0.068 to 0.116)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 8	0.141 (0.112 to 0.170)	0.120 (0.093 to 0.148)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 12	0.179 (0.147 to 0.211)	0.146 (0.116 to 0.176)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 20	0.218 (0.183 to 0.252)	0.196 (0.161 to 0.231)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 28	0.256 (0.219 to 0.293)	0.241 (0.203 to 0.280)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 36	0.286 (0.247 to 0.325)	0.276 (0.235 to 0.317)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 44	0.308 (0.268 to 0.347)	0.312 (0.269 to 0.355)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 52	0.321 (0.281 to 0.362)	0.331 (0.287 to 0.375)
Log-rank test p-value ^b	0.9020	-
Hazard ratio (95% CI) ^c	1.014 (0.815 to 1.262)	-

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

^b Log-rank test for treatment group, ^c Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a factor

PGM=PRODOPSI\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_eff_bleedingae_main_f_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_eff_bleedingae_main_f_t_i.rtf (11AUG2011 - 17:07)

表 57 - 初発の出血性有害事象の分類別発現状況（52 週間）－FAS、DV7314-23

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
Any bleeding event	169 (29.5%)	153 (26.5%)
感染症および寄生虫症	2 (0.3%)	2 (0.3%)
気管支炎	1 (0.2%)	0
膀胱炎	1 (0.2%)	0
感染性表皮嚢胞	0	1 (0.2%)
鼻咽頭炎	0	1 (0.2%)
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）	1 (0.2%)	0
膀胱新生物	1 (0.2%)	0
神経系障害	4 (0.7%)	1 (0.2%)
脳出血	2 (0.3%)	1 (0.2%)
頭蓋内出血	1 (0.2%)	0
視床出血	1 (0.2%)	0
眼障害	16 (2.8%)	10 (1.7%)
結膜出血	10 (1.7%)	5 (0.9%)
糖尿病網膜症	0	1 (0.2%)
網膜出血	4 (0.7%)	4 (0.7%)
網膜静脈閉塞	1 (0.2%)	0
硝子体出血	1 (0.2%)	0
耳および迷路障害	0	1 (0.2%)
耳出血	0	1 (0.2%)
血管障害	2 (0.3%)	2 (0.3%)
大動脈瘤破裂	1 (0.2%)	0
血腫	1 (0.2%)	0
出血	0	2 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	35 (6.1%)	33 (5.7%)
鼻出血	32 (5.6%)	33 (5.7%)
喀血	4 (0.7%)	0
胃腸障害	25 (4.4%)	27 (4.7%)
肛門出血	1 (0.2%)	3 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
齦歯	0	1 (0.2%)
胃出血	3 (0.5%)	0
胃潰瘍	0	1 (0.2%)
歯肉出血	9 (1.6%)	5 (0.9%)
歯肉炎	0	1 (0.2%)
痔出血	8 (1.4%)	3 (0.5%)
痔核	1 (0.2%)	1 (0.2%)
弛緩歯	0	1 (0.2%)
メレナ	2 (0.3%)	3 (0.5%)
口腔内出血	1 (0.2%)	5 (0.9%)
歯周炎	0	1 (0.2%)
舌出血	0	1 (0.2%)
歯の脱落	0	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	47 (8.2%)	47 (8.1%)
皮下出血	43 (7.5%)	42 (7.3%)
そう痒症	1 (0.2%)	0
紫斑	2 (0.3%)	5 (0.9%)
皮膚剥脱	1 (0.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)
出血性関節症	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腎および尿路障害	3 (0.5%)	4 (0.7%)
尿管結石	1 (0.2%)	0
出血性膀胱炎	0	1 (0.2%)
血尿	2 (0.3%)	3 (0.5%)
生殖系および乳房障害	2 (0.3%)	4 (0.7%)
性器出血	0	1 (0.2%)
月経過多	1 (0.2%)	3 (0.5%)
不正子宮出血	1 (0.2%)	0
臨床検査	8 (1.4%)	1 (0.2%)
出血時間延長	8 (1.4%)	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	23 (4.0%)	25 (4.3%)
挫傷	7 (1.2%)	6 (1.0%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
耳部損傷	1 (0.2%)	0
擦過傷	1 (0.2%)	6 (1.0%)
足骨折	1 (0.2%)	0
関節脱臼	0	1 (0.2%)
裂傷	10 (1.7%)	9 (1.6%)
口腔内損傷	0	1 (0.2%)
爪裂離	0	1 (0.2%)
術中出血	0	1 (0.2%)
処置による疼痛	1 (0.2%)	0
外傷性出血	2 (0.3%)	1 (0.2%)
外科および内科処置	1 (0.2%)	0
抜歯	1 (0.2%)	0

SOC: System organ class, PT: Preferred term

MEDDRA 14.0

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.

Event composition is summarized by primary SOC and PT.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_eff_bleedingae_comp_f_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_eff_bleedingae_comp_f_t_j_i.rtf (26AUG2011 - 11:56)

7.4 重篤な有害事象

表 58 - 初発の重篤な有害事象の解析結果（第 1 期：12 週間）—All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Number of events, n (%)	8 (3.7%)	10 (4.6%)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 4	0.014 (0.000 to 0.030)	0.005 (0.000 to 0.014)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 8	0.028 (0.006 to 0.050)	0.019 (0.001 to 0.037)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 12	0.038 (0.012 to 0.063)	0.047 (0.019 to 0.075)
Stratified Log-rank test p-value ^b	0.6805	-
Adjusted Hazard ratio (95% CI) ^c	0.822 (0.323 to 2.092)	-
Un-stratified Log-rank test p-value ^d	0.6482	-
Un-adjusted Hazard ratio (95% CI) ^e	0.806 (0.318 to 2.042)	-

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

^b Log-rank test for treatment group with background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus at baseline as stratum, ^c Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group, background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus as factors

^d Unstratified Log-rank test for treatment group ^e Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a factor

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_t_km_logrank_hr_sae_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t_km_logrank_hr_sae_r_t.i.rtf (08JUN2011 - 15:47)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 27)

表 59 - 初発の重篤な有害事象の解析結果（全期間：52 週間）—All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Overall		
Number censored, n (%)	180 (83.7%)	176 (81.5%)
Number of events, n (%)	35 (16.3%)	40 (18.5%)
Week 2		
Number at risk	214	216
Number censored	1	3
Number of events	2	1
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.009 (0.000 to 0.022)	0.005 (0.000 to 0.014)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Week 4		
Number at risk	211	212
Number censored	2	3
Number of events	3	1
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.014 (0.000 to 0.030)	0.005 (0.000 to 0.014)
Week 6		
Number at risk	208	209
Number censored	2	3
Number of events	5	4
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.023 (0.003 to 0.044)	0.019 (0.001 to 0.037)
Week 8		
Number at risk	207	208
Number censored	3	4
Number of events	6	4
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.028 (0.006 to 0.050)	0.019 (0.001 to 0.037)
Week 12		
Number at risk	203	203
Number censored	4	4
Number of events	8	10
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.038 (0.012 to 0.063)	0.047 (0.019 to 0.075)
Week 20		
Number at risk	199	197
Number censored	4	6
Number of events	12	14
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.056 (0.025 to 0.088)	0.066 (0.033 to 0.099)
Week 28		
Number at risk	193	186
Number censored	6	6
Number of events	16	26
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.075 (0.040 to 0.111)	0.123 (0.079 to 0.168)
Week 36		
Number at risk	185	179
Number censored	8	6
Number of events	22	31

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.104 (0.063 to 0.146)	0.147 (0.099 to 0.195)
Week 44		
Number at risk	179	173
Number censored	8	9
Number of events	28	36
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.134 (0.087 to 0.180)	0.171 (0.120 to 0.222)
Week 52		
Number at risk	171	166
Number censored	132	133
Number of events	35	40
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.167 (0.117 to 0.218)	0.190 (0.137 to 0.244)

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_t_km_lt_sae_w52_r_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t_km_lt_sae_w52_r_t_i.rtf (08JUN2011 - 16:20)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 31)

表 60 - 初発の重篤な有害事象の分類別発現状況 (全期間 : 52 週間) — All randomized population, SFY10810

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Any serious adverse event	35 (16.3%)	40 (18.5%)
感染症および寄生虫症	4 (1.9%)	5 (2.3%)
穿孔性虫垂炎	0	1 (0.5%)
憩室炎	1 (0.5%)	0
感染性腸炎	0	1 (0.5%)
喉頭蓋炎	0	1 (0.5%)
丹毒	0	1 (0.5%)
带状疱疹	1 (0.5%)	0
大葉性肺炎	1 (0.5%)	0
扁桃周囲膿瘍	0	1 (0.5%)
細菌性肺炎	1 (0.5%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
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）	7 (3.3%)	2 (0.9%)
膀胱癌	1 (0.5%)	0
結腸癌	2 (0.9%)	0
頭蓋咽頭腫	1 (0.5%)	0
胃癌	1 (0.5%)	0
肺腺癌	0	1 (0.5%)
肺の悪性新生物	1 (0.5%)	0
食道癌	1 (0.5%)	0
転移性膵癌	0	1 (0.5%)
代謝および栄養障害	1 (0.5%)	0
低血糖性意識消失	1 (0.5%)	0
精神障害	1 (0.5%)	0
うつ病	1 (0.5%)	0
神経系障害	1 (0.5%)	6 (2.8%)
意識変容状態	0	1 (0.5%)
脳梗塞	0	1 (0.5%)
塞栓性脳梗塞	0	1 (0.5%)
ラクナ梗塞	0	1 (0.5%)
血栓性脳梗塞	0	1 (0.5%)
一過性脳虚血発作	1 (0.5%)	1 (0.5%)
眼障害	0	2 (0.9%)
白内障	0	2 (0.9%)
耳および迷路障害	1 (0.5%)	0
回転性めまい	1 (0.5%)	0
心臓障害	6 (2.8%)	7 (3.2%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.5%)
狭心症	2 (0.9%)	1 (0.5%)
不安定狭心症	1 (0.5%)	0
心房細動	0	1 (0.5%)
心不全	0	1 (0.5%)
冠動脈閉塞	0	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
冠動脈狭窄	1 (0.5%)	0
洞不全症候群	0	1 (0.5%)
洞性徐脈	1 (0.5%)	0
上室性頻脈	1 (0.5%)	0
心室性頻脈	0	1 (0.5%)
血管障害	2 (0.9%)	2 (0.9%)
大動脈解離	0	1 (0.5%)
閉塞性動脈硬化症	0	1 (0.5%)
腸骨動脈狭窄	2 (0.9%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (1.4%)
喘息	0	1 (0.5%)
間質性肺疾患	0	2 (0.9%)
胃腸障害	8 (3.7%)	5 (2.3%)
肛門出血	0	1 (0.5%)
びらん性大腸炎	0	1 (0.5%)
結腸ポリープ	2 (0.9%)	2 (0.9%)
胃腸出血	1 (0.5%)	0
血便排泄	0	1 (0.5%)
痔核	1 (0.5%)	0
鼠径ヘルニア	2 (0.9%)	0
腸閉塞	1 (0.5%)	0
メレナ	0	1 (0.5%)
急性膵炎	1 (0.5%)	0
肝胆道系障害	3 (1.4%)	1 (0.5%)
胆管炎	1 (0.5%)	0
胆石症	1 (0.5%)	0
肝嚢胞	1 (0.5%)	0
肝障害	0	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5%)	2 (0.9%)
骨炎	0	1 (0.5%)
横紋筋融解症	1 (0.5%)	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
腎および尿路障害	1 (0.5%)	0
ネフローゼ症候群	1 (0.5%)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (0.5%)
良性前立腺肥大症	0	1 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (0.9%)
疲労	0	1 (0.5%)
心突然死	0	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.9%)	3 (1.4%)
筋損傷	0	1 (0.5%)
脊椎圧迫骨折	1 (0.5%)	0
移植血管閉塞	1 (0.5%)	1 (0.5%)
血管偽動脈瘤	0	1 (0.5%)

SOC: System organ class, PT: Preferred term

MEDDRA 14.0

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.

Event composition is summarized by primary SOC and PT.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_eff_t_event_cmp_sae_w52_r_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_eff_t_event_cmp_sae_w52_r_t_j_i.rtf (25AUG2011 - 13:32)

表 61 - 初発の重篤な有害事象の解析結果（52 週間）－FAS、DV7314-23

	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
Number of events, n (%)	75 (13.1%)	54 (9.3%)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 2	0.012 (0.003 to 0.021)	0.012 (0.003 to 0.021)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 4	0.019 (0.008 to 0.031)	0.020 (0.008 to 0.031)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 6	0.025 (0.012 to 0.038)	0.025 (0.012 to 0.039)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 8	0.032 (0.017 to 0.047)	0.034 (0.018 to 0.049)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 12	0.043 (0.026 to 0.060)	0.049 (0.030 to 0.067)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 20	0.060 (0.040 to 0.081)	0.065 (0.043 to 0.086)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 28	0.092 (0.068 to 0.117)	0.086 (0.061 to 0.111)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 36	0.105 (0.078 to 0.131)	0.103 (0.075 to 0.131)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 44	0.123 (0.095 to 0.152)	0.114 (0.084 to 0.143)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 52	0.147 (0.116 to 0.178)	0.119 (0.089 to 0.149)
Log-rank test p-value ^b	0.2995	-
Hazard ratio (95% CI) ^c	1.203 (0.848 to 1.707)	-

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

^b Log-rank test for treatment group, ^c Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a factor

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_eff_sae_main_f_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_eff_sae_main_f_t_i.rtf (26AUG2011 - 11:16)

表 62 - 初発の重篤な有害事象の分類別発現状況（52 週間）－FAS、DV7314-23

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
Any serious adverse event	75 (13.1%)	54 (9.3%)
感染症および寄生虫症	6 (1.0%)	2 (0.3%)
虫垂炎	2 (0.3%)	0
蜂巣炎	1 (0.2%)	0
憩室炎	1 (0.2%)	0
真菌性食道炎	0	1 (0.2%)
胃腸炎	0	1 (0.2%)
細菌性角膜炎	1 (0.2%)	0
肺炎	1 (0.2%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	9 (1.6%)	3 (0.5%)
膀胱癌	1 (0.2%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
膀胱新生物	2 (0.3%)	0
胆嚢癌	1 (0.2%)	0
胃癌	2 (0.3%)	0
下咽頭癌	0	1 (0.2%)
膝癌	1 (0.2%)	0
咽頭癌、病期不明	0	1 (0.2%)
直腸癌	1 (0.2%)	1 (0.2%)
舌の悪性新生物、病期不明	1 (0.2%)	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.2%)	0
血小板減少症	1 (0.2%)	0
代謝および栄養障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)
食欲減退	1 (0.2%)	0
痛風	0	1 (0.2%)
精神障害	1 (0.2%)	2 (0.3%)
自殺既遂	1 (0.2%)	0
自殺企図	0	2 (0.3%)
神経系障害	28 (4.9%)	19 (3.3%)
脳出血	2 (0.3%)	1 (0.2%)
脳梗塞	16 (2.8%)	14 (2.4%)
脳虚血	1 (0.2%)	1 (0.2%)
浮動性めまい	3 (0.5%)	1 (0.2%)
体位性めまい	1 (0.2%)	0
てんかん	1 (0.2%)	1 (0.2%)
頭蓋内出血	1 (0.2%)	0
意識消失	1 (0.2%)	0
視床出血	1 (0.2%)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.2%)	1 (0.2%)
眼障害	3 (0.5%)	2 (0.3%)
白内障	0	2 (0.3%)
網膜出血	1 (0.2%)	0
潰瘍性角膜炎	1 (0.2%)	0
硝子体出血	1 (0.2%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
耳および迷路障害	0	1 (0.2%)
頭位性回転性めまい	0	1 (0.2%)
心臓障害	4 (0.7%)	2 (0.3%)
急性心筋梗塞	1 (0.2%)	0
狭心症	2 (0.3%)	2 (0.3%)
心房細動	1 (0.2%)	0
血管障害	1 (0.2%)	3 (0.5%)
大動脈瘤破裂	1 (0.2%)	0
高血圧	0	2 (0.3%)
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2%)	3 (0.5%)
鼻出血	0	2 (0.3%)
鼻腔腫瘍	0	1 (0.2%)
胸水	1 (0.2%)	0
胃腸障害	6 (1.0%)	3 (0.5%)
腹痛	0	1 (0.2%)
結腸ポリープ	1 (0.2%)	0
腸炎	1 (0.2%)	0
胃出血	1 (0.2%)	0
胃潰瘍	0	1 (0.2%)
胃十二指腸炎	1 (0.2%)	0
メレナ	2 (0.3%)	1 (0.2%)
肝胆道系障害	1 (0.2%)	2 (0.3%)
急性胆管炎	0	1 (0.2%)
肝機能異常	0	1 (0.2%)
黄疸	1 (0.2%)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚囊腫	1 (0.2%)	0
発疹	0	1 (0.2%)
皮膚腫瘍	1 (0.2%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
筋骨格系および結合組織障害	4 (0.7%)	4 (0.7%)
関節炎	1 (0.2%)	0
背部痛	0	1 (0.2%)
腰部脊柱管狭窄症	2 (0.3%)	0
脊柱管狭窄症	0	1 (0.2%)
変形性脊椎症	1 (0.2%)	1 (0.2%)
脊椎すべり症	1 (0.2%)	0
腱炎	0	1 (0.2%)
腎および尿路障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)
尿管結石	0	1 (0.2%)
急性腎不全	1 (0.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.3%)	0
胸部不快感	1 (0.2%)	0
胸痛	1 (0.2%)	0
臨床検査	1 (0.2%)	2 (0.3%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.2%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	5 (0.9%)	3 (0.5%)
化学物質中毒	1 (0.2%)	0
大腿骨骨折	0	1 (0.2%)
足骨折	1 (0.2%)	0
裂傷	0	1 (0.2%)
肋骨骨折	1 (0.2%)	0
交通事故	1 (0.2%)	1 (0.2%)
脊椎圧迫骨折	1 (0.2%)	0

SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 14.0

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.
Event composition is summarized by primary SOC and PT.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_eff_sae_comp_f_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_eff_sae_comp_f_t_j_i.rtf (26AUG2011 - 11:58)

7.5 有害事象

表 63 - 初発の有害事象の解析結果（第 1 期：12 週間）—All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Number of events, n (%)	150 (69.8%)	171 (79.2%)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 4	0.392 (0.327 to 0.458)	0.542 (0.475 to 0.609)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 8	0.567 (0.500 to 0.633)	0.726 (0.666 to 0.786)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 12	0.688 (0.625 to 0.750)	0.797 (0.743 to 0.851)
Stratified Log-rank test p-value ^b	0.0026	-
Adjusted Hazard ratio (95% CI) ^c	0.719 (0.576 to 0.898)	-
Un-stratified Log-rank test p-value ^d	0.0021	-
Un-adjusted Hazard ratio (95% CI) ^e	0.717 (0.575 to 0.893)	-

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

^b Log-rank test for treatment group with background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus at baseline as stratum, ^c Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group, background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus as factors

^d Unstratified Log-rank test for treatment group ^e Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a factor

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_t_km_logrank_hr_ae_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t_km_logrank_hr_ae_r_t_i.rtf (08JUN2011 - 15:48)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 28)

表 64 - 初発の有害事象の分類別発現状況（第 1 期：12 週間）—All randomized population、SFY10810

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Any adverse event	150 (69.8%)	171 (79.2%)
感染症および寄生虫症	26 (12.1%)	13 (6.0%)
ダニ皮膚炎	1 (0.5%)	0
気管支炎	1 (0.5%)	0
膀胱炎	1 (0.5%)	0
皮膚真菌感染	1 (0.5%)	0
胃腸炎	1 (0.5%)	0
帯状疱疹	0	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
感染性表皮嚢胞	0	1 (0.5%)
大葉性肺炎	1 (0.5%)	0
鼻咽頭炎	17 (7.9%)	8 (3.7%)
爪囲炎	1 (0.5%)	0
咽頭炎	1 (0.5%)	0
皮膚細菌感染	1 (0.5%)	0
足部白癬	0	2 (0.9%)
上気道感染	0	1 (0.5%)
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）	2 (0.9%)	1 (0.5%)
肺扁平上皮癌、病期不明	1 (0.5%)	0
食道癌	1 (0.5%)	0
転移性膵癌	0	1 (0.5%)
血液およびリンパ系障害	0	3 (1.4%)
貧血	0	2 (0.9%)
好酸球増加症	0	1 (0.5%)
内分泌障害	0	1 (0.5%)
高プロラクチン血症	0	1 (0.5%)
代謝および栄養障害	3 (1.4%)	10 (4.6%)
食欲減退	1 (0.5%)	0
糖尿病	0	2 (0.9%)
脂質異常症	0	2 (0.9%)
痛風	0	1 (0.5%)
高コレステロール血症	0	1 (0.5%)
高脂血症	2 (0.9%)	3 (1.4%)
高尿酸血症	0	1 (0.5%)
精神障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)
不眠症	1 (0.5%)	1 (0.5%)
神経系障害	6 (2.8%)	6 (2.8%)
脳梗塞	0	1 (0.5%)
浮動性めまい	1 (0.5%)	0
体位性めまい	0	1 (0.5%)
頭痛	0	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
感覚鈍麻	0	2 (0.9%)
錯感覚	1 (0.5%)	0
坐骨神経痛	1 (0.5%)	0
傾眠	1 (0.5%)	1 (0.5%)
緊張性頭痛	0	1 (0.5%)
一過性脳虚血発作	1 (0.5%)	0
中枢神経系に起因する回転性めまい	1 (0.5%)	0
眼障害	3 (1.4%)	2 (0.9%)
結膜炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)
眼瞼そう痒症	0	1 (0.5%)
眼部不快感	1 (0.5%)	0
硝子体浮遊物	1 (0.5%)	0
耳および迷路障害	1 (0.5%)	2 (0.9%)
感音性難聴	0	1 (0.5%)
回転性めまい	0	1 (0.5%)
頭位性回転性めまい	1 (0.5%)	0
心臓障害	4 (1.9%)	4 (1.9%)
狭心症	0	1 (0.5%)
冠動脈閉塞	0	1 (0.5%)
洞不全症候群	0	1 (0.5%)
洞性徐脈	1 (0.5%)	0
洞性頻脈	0	1 (0.5%)
上室性頻脈	1 (0.5%)	0
頻脈	2 (0.9%)	0
血管障害	0	6 (2.8%)
大腿動脈狭窄	0	1 (0.5%)
ほてり	0	1 (0.5%)
高血圧	0	3 (1.4%)
間欠性跛行	0	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (2.3%)	3 (1.4%)
気管支拡張症	1 (0.5%)	0
咳嗽	0	1 (0.5%)
鼻出血	2 (0.9%)	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
咯血	1 (0.5%)	0
上気道の炎症	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胃腸障害	15 (7.0%)	18 (8.3%)
腹部不快感	1 (0.5%)	1 (0.5%)
異常便	0	1 (0.5%)
びらん性大腸炎	0	1 (0.5%)
齲歯	1 (0.5%)	1 (0.5%)
下痢	6 (2.8%)	3 (1.4%)
消化不良	0	1 (0.5%)
心窩部不快感	0	1 (0.5%)
食中毒	0	1 (0.5%)
歯肉出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)
歯肉炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)
舌炎	1 (0.5%)	0
血便排泄	0	1 (0.5%)
痔核	0	1 (0.5%)
歯周病	1 (0.5%)	1 (0.5%)
歯周炎	2 (0.9%)	2 (0.9%)
口内炎	0	1 (0.5%)
歯痛	1 (0.5%)	0
嘔吐	1 (0.5%)	2 (0.9%)
肝胆道系障害	0	4 (1.9%)
肝機能異常	0	3 (1.4%)
胆汁うっ滞性肝炎	0	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	11 (5.1%)	20 (9.3%)
円形脱毛症	0	1 (0.5%)
皮脂欠乏症	1 (0.5%)	0
皮膚炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)
薬疹	1 (0.5%)	2 (0.9%)
湿疹	1 (0.5%)	0
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.5%)
紅斑	0	1 (0.5%)
皮下出血	1 (0.5%)	2 (0.9%)
過角化	0	1 (0.5%)
嵌入爪	2 (0.9%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
そう痒症	1 (0.5%)	2 (0.9%)
全身性そう痒症	0	3 (1.4%)
紫斑	1 (0.5%)	0
発疹	1 (0.5%)	3 (1.4%)
紅斑性皮疹	0	1 (0.5%)
老人性そう痒症	1 (0.5%)	0
皮膚出血	0	1 (0.5%)
蕁麻疹	0	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	10 (4.7%)	7 (3.2%)
関節痛	0	1 (0.5%)
背部痛	4 (1.9%)	1 (0.5%)
椎間板突出	1 (0.5%)	0
筋骨格痛	1 (0.5%)	0
筋骨格硬直	1 (0.5%)	0
筋肉痛	0	1 (0.5%)
変形性関節症	1 (0.5%)	1 (0.5%)
四肢痛	2 (0.9%)	0
関節周囲炎	0	1 (0.5%)
リウマチ性多発筋痛	0	1 (0.5%)
顎関節症候群	1 (0.5%)	0
腱鞘炎	0	1 (0.5%)
腎および尿路障害	1 (0.5%)	3 (1.4%)
排尿困難	0	1 (0.5%)
ネフローゼ症候群	1 (0.5%)	0
腎機能障害	0	2 (0.9%)
生殖系および乳房障害	1 (0.5%)	0
良性前立腺肥大症	1 (0.5%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.4%)	1 (0.5%)
体温変動感	1 (0.5%)	0
末梢性浮腫	2 (0.9%)	0
発熱	0	1 (0.5%)
臨床検査	52 (24.2%)	74 (34.3%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9%)	5 (2.3%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
足関節／上腕血圧指数減少	2 (0.9%)	3 (1.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	5 (2.3%)
好塩基球数増加	1 (0.5%)	0
好塩基球百分率増加	0	1 (0.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5%)	5 (2.3%)
血中コレステロール増加	1 (0.5%)	2 (0.9%)
血中クレアチニン増加	1 (0.5%)	4 (1.9%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	2 (0.9%)
血中カリウム増加	0	2 (0.9%)
拡張期血圧上昇	1 (0.5%)	0
血中トリグリセリド増加	17 (7.9%)	12 (5.6%)
好酸球数増加	0	3 (1.4%)
好酸球百分率増加	1 (0.5%)	4 (1.9%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (3.3%)	19 (8.8%)
尿中ブドウ糖陽性	2 (0.9%)	2 (0.9%)
高比重リポ蛋白減少	3 (1.4%)	2 (0.9%)
低比重リポ蛋白減少	1 (0.5%)	2 (0.9%)
低比重リポ蛋白増加	2 (0.9%)	1 (0.5%)
リンパ球数減少	2 (0.9%)	2 (0.9%)
リンパ球百分率減少	4 (1.9%)	3 (1.4%)
リンパ球百分率増加	0	1 (0.5%)
単球数増加	3 (1.4%)	3 (1.4%)
単球百分率増加	4 (1.9%)	1 (0.5%)
好中球数減少	1 (0.5%)	7 (3.2%)
好中球百分率増加	1 (0.5%)	0
尿中蛋白陽性	1 (0.5%)	0
白血球数減少	1 (0.5%)	2 (0.9%)
尿中白血球陽性	1 (0.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	9 (4.2%)	5 (2.3%)
偶発的過量投与	4 (1.9%)	2 (0.9%)
動物咬傷	1 (0.5%)	0
関節捻挫	0	1 (0.5%)
裂傷	0	1 (0.5%)
脊椎圧迫骨折	2 (0.9%)	0
硬膜下血腫	1 (0.5%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS	Clopidogrel	Ticlopidine
Preferred Term n(%)	(N=215)	(N=216)
眼の擦過傷	0	1 (0.5%)
外傷性出血	1 (0.5%)	0

SOC: System organ class, PT: Preferred term

MEDDRA 14.0

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event. Event composition is summarized by primary SOC and PT.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_eff_t_event_cmp_ae_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_eff_t_event_cmp_ae_r_t_j_i.rtf (25AUG2011 - 13:40)

表 65 - 初発の有害事象の解析結果（全期間：52 週間）—All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel	Ticlopidine
	(CLOP-CLOP)	(TIC-CLOP)
	(N=215)	(N=216)
Overall		
Number censored, n (%)	23 (10.7%)	16 (7.4%)
Number of events, n (%)	192 (89.3%)	200 (92.6%)
Week 2		
Number at risk	180	174
Number censored	1	3
Number of events	49	66
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.228 (0.172 to 0.284)	0.306 (0.244 to 0.367)
Week 4		
Number at risk	148	124
Number censored	2	3
Number of events	84	116
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.392 (0.327 to 0.458)	0.542 (0.475 to 0.609)
Week 6		
Number at risk	120	79
Number censored	2	3
Number of events	98	139
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.458 (0.392 to 0.525)	0.650 (0.586 to 0.714)
Week 8		
Number at risk	105	70
Number censored	3	3
Number of events	121	155
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.567 (0.500 to 0.633)	0.726 (0.666 to 0.786)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Week 12		
Number at risk	75	49
Number censored	4	3
Number of events	146	170
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.687 (0.624 to 0.750)	0.797 (0.743 to 0.851)
Week 20		
Number at risk	50	35
Number censored	4	4
Number of events	163	179
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.769 (0.712 to 0.826)	0.840 (0.791 to 0.890)
Week 28		
Number at risk	40	26
Number censored	4	4
Number of events	174	188
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.822 (0.770 to 0.874)	0.884 (0.840 to 0.927)
Week 36		
Number at risk	31	21
Number censored	4	4
Number of events	183	192
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.865 (0.819 to 0.911)	0.903 (0.863 to 0.943)
Week 44		
Number at risk	23	19
Number censored	4	4
Number of events	191	193
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.904 (0.864 to 0.944)	0.908 (0.869 to 0.947)
Week 52		
Number at risk	19	13
Number censored	17	15
Number of events	192	200
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.908 (0.869 to 0.948)	0.942 (0.910 to 0.974)

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_t_km_lt_ae_w52_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t_km_lt_ae_w52_r_t.i.rtf (08JUN2011 - 16:22)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 33)

表 66 - 初発の有害事象の分類別発現状況（全期間：52 週間）—All randomized population、SFY10810

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Any adverse event	192 (89.3%)	200 (92.6%)
感染症および寄生虫症	33 (15.3%)	17 (7.9%)
ダニ皮膚炎	1 (0.5%)	0
気管支炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)
膀胱炎	1 (0.5%)	0
皮膚真菌感染	1 (0.5%)	0
胃腸炎	1 (0.5%)	0
帯状疱疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)
膿痂疹	0	1 (0.5%)
感染性表皮嚢胞	0	2 (0.9%)
大葉性肺炎	1 (0.5%)	0
鼻咽頭炎	21 (9.8%)	9 (4.2%)
口腔ヘルペス	1 (0.5%)	0
爪囲炎	1 (0.5%)	0
咽頭炎	1 (0.5%)	0
細菌性肺炎	1 (0.5%)	0
皮膚細菌感染	1 (0.5%)	0
足部白癬	0	2 (0.9%)
上気道感染	0	1 (0.5%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.4%)	1 (0.5%)
肺扁平上皮癌、病期不明	1 (0.5%)	0
食道癌	1 (0.5%)	0
転移性膵癌	0	1 (0.5%)
脂漏性角化症	1 (0.5%)	0
皮膚乳頭腫	1 (0.5%)	0
血液およびリンパ系障害	0	3 (1.4%)
貧血	0	2 (0.9%)
好酸球増加症	0	1 (0.5%)
内分泌障害	0	1 (0.5%)
高プロラクチン血症	0	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
代謝および栄養障害	4 (1.9%)	10 (4.6%)
食欲減退	1 (0.5%)	0
糖尿病	0	2 (0.9%)
脂質異常症	0	2 (0.9%)
痛風	0	1 (0.5%)
高コレステロール血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)
高脂血症	2 (0.9%)	3 (1.4%)
高尿酸血症	0	1 (0.5%)
精神障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)
不眠症	1 (0.5%)	1 (0.5%)
神経系障害	7 (3.3%)	7 (3.2%)
頸動脈狭窄	0	1 (0.5%)
脳梗塞	0	1 (0.5%)
浮動性めまい	2 (0.9%)	0
体位性めまい	0	1 (0.5%)
頭痛	0	1 (0.5%)
感覚鈍麻	0	2 (0.9%)
錯感覚	1 (0.5%)	0
坐骨神経痛	1 (0.5%)	0
傾眠	1 (0.5%)	1 (0.5%)
緊張性頭痛	0	1 (0.5%)
一過性脳虚血発作	1 (0.5%)	0
中枢神経系に起因する回転性めまい	1 (0.5%)	0
眼障害	5 (2.3%)	2 (0.9%)
白内障	1 (0.5%)	0
結膜炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)
眼瞼そう痒症	0	1 (0.5%)
緑内障	1 (0.5%)	0
眼部不快感	1 (0.5%)	0
硝子体浮遊物	1 (0.5%)	0
耳および迷路障害	2 (0.9%)	2 (0.9%)
感音性難聴	1 (0.5%)	1 (0.5%)
回転性めまい	0	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
頭位性回転性めまい	1 (0.5%)	0
心臓障害	5 (2.3%)	6 (2.8%)
狭心症	1 (0.5%)	2 (0.9%)
冠動脈閉塞	0	1 (0.5%)
心筋梗塞	0	1 (0.5%)
動悸	0	1 (0.5%)
洞不全症候群	0	1 (0.5%)
洞性徐脈	1 (0.5%)	0
洞性頻脈	0	1 (0.5%)
上室性頻脈	1 (0.5%)	0
頻脈	2 (0.9%)	0
血管障害	4 (1.9%)	7 (3.2%)
大動脈解離	0	1 (0.5%)
大動脈狭窄	1 (0.5%)	0
閉塞性動脈硬化症	1 (0.5%)	0
大腿動脈狭窄	0	1 (0.5%)
ほてり	0	1 (0.5%)
高血圧	2 (0.9%)	3 (1.4%)
間欠性跛行	0	1 (0.5%)
末梢動脈解離	0	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (2.3%)	3 (1.4%)
気管支拡張症	1 (0.5%)	0
咳嗽	0	1 (0.5%)
鼻出血	2 (0.9%)	1 (0.5%)
喀血	1 (0.5%)	0
上気道の炎症	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胃腸障害	24 (11.2%)	23 (10.6%)
腹部不快感	1 (0.5%)	1 (0.5%)
上腹部痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)
異常便	0	1 (0.5%)
肛門出血	0	1 (0.5%)
口唇炎	0	1 (0.5%)
びらん性大腸炎	0	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
虚血性大腸炎	0	1 (0.5%)
結腸ポリープ	1 (0.5%)	0
齲歯	2 (0.9%)	1 (0.5%)
下痢	6 (2.8%)	3 (1.4%)
消化不良	0	1 (0.5%)
心窩部不快感	0	1 (0.5%)
食中毒	0	1 (0.5%)
胃炎	0	1 (0.5%)
歯肉出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)
歯肉炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)
舌炎	1 (0.5%)	0
血便排泄	0	1 (0.5%)
痔核	0	1 (0.5%)
鼠径ヘルニア	2 (0.9%)	0
歯周病	1 (0.5%)	1 (0.5%)
歯周炎	4 (1.9%)	2 (0.9%)
口内炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)
歯の脱落	1 (0.5%)	0
歯痛	2 (0.9%)	0
嘔吐	1 (0.5%)	2 (0.9%)
肝胆道系障害	1 (0.5%)	4 (1.9%)
胆石症	1 (0.5%)	0
肝機能異常	0	3 (1.4%)
胆汁うっ滞性肝炎	0	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	14 (6.5%)	23 (10.6%)
円形脱毛症	0	1 (0.5%)
皮脂欠乏症	1 (0.5%)	0
皮膚炎	2 (0.9%)	1 (0.5%)
接触性皮膚炎	1 (0.5%)	0
薬疹	1 (0.5%)	2 (0.9%)
湿疹	1 (0.5%)	2 (0.9%)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.5%)
紅斑	0	1 (0.5%)
皮下出血	1 (0.5%)	2 (0.9%)
過角化	0	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
嵌入爪	2 (0.9%)	0
そう痒症	1 (0.5%)	2 (0.9%)
全身性そう痒症	0	3 (1.4%)
紫斑	2 (0.9%)	0
発疹	1 (0.5%)	3 (1.4%)
紅斑性皮疹	0	1 (0.5%)
老人性そう痒症	1 (0.5%)	0
皮膚出血	0	1 (0.5%)
蕁麻疹	0	2 (0.9%)
筋骨格系および結合組織障害	14 (6.5%)	11 (5.1%)
関節痛	0	1 (0.5%)
背部痛	6 (2.8%)	2 (0.9%)
椎間板突出	1 (0.5%)	0
筋肉疲労	0	1 (0.5%)
筋痙縮	0	1 (0.5%)
筋骨格痛	1 (0.5%)	0
筋骨格硬直	1 (0.5%)	0
筋肉痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)
骨炎	0	1 (0.5%)
変形性関節症	1 (0.5%)	1 (0.5%)
四肢痛	2 (0.9%)	0
関節周囲炎	0	1 (0.5%)
リウマチ性多発筋痛	0	1 (0.5%)
顎関節症候群	1 (0.5%)	0
腱鞘炎	0	1 (0.5%)
弾発指	1 (0.5%)	0
腎および尿路障害	2 (0.9%)	3 (1.4%)
排尿困難	0	1 (0.5%)
ネフローゼ症候群	1 (0.5%)	0
腎機能障害	1 (0.5%)	2 (0.9%)
生殖系および乳房障害	1 (0.5%)	0
良性前立腺肥大症	1 (0.5%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.4%)	2 (0.9%)
体温変動感	1 (0.5%)	0
末梢性浮腫	2 (0.9%)	0
発熱	0	1 (0.5%)
心突然死	0	1 (0.5%)
臨床検査	61 (28.4%)	81 (37.5%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9%)	5 (2.3%)
足関節/上腕血圧指数減少	3 (1.4%)	3 (1.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9%)	5 (2.3%)
好塩基球数増加	1 (0.5%)	0
好塩基球百分率増加	0	1 (0.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5%)	5 (2.3%)
血中コレステロール増加	1 (0.5%)	2 (0.9%)
血中クレアチニン増加	2 (0.9%)	4 (1.9%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	2 (0.9%)
血中カリウム増加	1 (0.5%)	2 (0.9%)
拡張期血圧上昇	1 (0.5%)	0
血圧上昇	0	1 (0.5%)
血中トリグリセリド増加	18 (8.4%)	13 (6.0%)
血中尿素増加	1 (0.5%)	0
C-反応性蛋白増加	1 (0.5%)	0
好酸球数増加	1 (0.5%)	3 (1.4%)
好酸球百分率増加	1 (0.5%)	4 (1.9%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (3.3%)	19 (8.8%)
尿中ブドウ糖陽性	2 (0.9%)	3 (1.4%)
高比重リポ蛋白減少	3 (1.4%)	2 (0.9%)
低比重リポ蛋白減少	1 (0.5%)	2 (0.9%)
低比重リポ蛋白増加	2 (0.9%)	1 (0.5%)
リンパ球数減少	2 (0.9%)	2 (0.9%)
リンパ球百分率減少	4 (1.9%)	3 (1.4%)
リンパ球百分率増加	0	1 (0.5%)
単球数増加	4 (1.9%)	5 (2.3%)
単球百分率増加	4 (1.9%)	1 (0.5%)
好中球数減少	1 (0.5%)	7 (3.2%)
好中球百分率増加	1 (0.5%)	0
尿中蛋白陽性	1 (0.5%)	2 (0.9%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
白血球数減少	1 (0.5%)	2 (0.9%)
尿中白血球陽性	1 (0.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	9 (4.2%)	6 (2.8%)
偶発的過量投与	4 (1.9%)	2 (0.9%)
動物咬傷	1 (0.5%)	0
関節捻挫	0	1 (0.5%)
裂傷	0	2 (0.9%)
脊椎圧迫骨折	2 (0.9%)	0
硬膜下血腫	1 (0.5%)	0
眼の擦過傷	0	1 (0.5%)
外傷性出血	1 (0.5%)	0

SOC: System organ class, PT: Preferred term

MEDDRA 14.0

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.

Event composition is summarized by primary SOC and PT.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_eff_t_event_cmp_ae_w52_r_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_eff_t_event_cmp_ae_w52_r_t_j_i.rtf (25AUG2011 - 13:17)

表 67 - 初発の有害事象の解析結果 (52 週間) - FAS、DV7314-23

	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
Number of events, n (%)	543 (94.8%)	553 (95.7%)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 2	0.376 (0.336 to 0.415)	0.441 (0.400 to 0.481)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 4	0.546 (0.505 to 0.587)	0.659 (0.620 to 0.698)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 6	0.661 (0.622 to 0.699)	0.754 (0.718 to 0.789)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 8	0.720 (0.683 to 0.757)	0.822 (0.791 to 0.854)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 12	0.794 (0.761 to 0.827)	0.888 (0.862 to 0.914)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 20	0.865 (0.837 to 0.893)	0.925 (0.903 to 0.947)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 28	0.900 (0.876 to 0.925)	0.942 (0.922 to 0.961)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 36	0.924 (0.902 to 0.945)	0.961 (0.944 to 0.977)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 44	0.943 (0.924 to 0.962)	0.970 (0.956 to 0.984)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 52	0.956 (0.939 to 0.974)	0.970 (0.956 to 0.984)
Log-rank test p-value ^b	<0.0001	-
Hazard ratio (95% CI) ^c	0.781 (0.693 to 0.879)	-

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

^b Log-rank test for treatment group, ^c Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a factor
PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_eff_ae_main_f_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_eff_ae_main_f_t.i.rtf (26AUG2011 - 11:15)

表 68 - 初発の有害事象の分類別発現状況 (52 週間) - FAS、DV7314-23

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
Any adverse event	543 (94.8%)	553 (95.7%)
感染症および寄生虫症	78 (13.6%)	59 (10.2%)
膿瘍	1 (0.2%)	0
ダニ皮膚炎	1 (0.2%)	0
気管支炎	1 (0.2%)	0
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.2%)
真菌性食道炎	0	1 (0.2%)
胃腸炎	2 (0.3%)	2 (0.3%)
単純ヘルペス	0	1 (0.2%)
鼻咽頭炎	61 (10.6%)	45 (7.8%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
爪真菌症	1 (0.2%)	0
口腔ヘルペス	1 (0.2%)	1 (0.2%)
外耳炎	1 (0.2%)	0
咽頭炎	1 (0.2%)	3 (0.5%)
肺炎	1 (0.2%)	0
鼻炎	1 (0.2%)	2 (0.3%)
股部白癬	0	1 (0.2%)
白癬感染	1 (0.2%)	0
足部白癬	3 (0.5%)	0
歯膿瘍	1 (0.2%)	0
上気道感染	0	1 (0.2%)
尿路感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)
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）	2 (0.3%)	1 (0.2%)
膀胱新生物	1 (0.2%)	0
下咽頭癌	0	1 (0.2%)
脾癌	1 (0.2%)	0
代謝および栄養障害	7 (1.2%)	11 (1.9%)
食欲減退	3 (0.5%)	6 (1.0%)
脱水	0	1 (0.2%)
糖尿病	0	1 (0.2%)
痛風	3 (0.5%)	0
高血糖	1 (0.2%)	0
高脂血症	0	2 (0.3%)
低カリウム血症	0	1 (0.2%)
精神障害	11 (1.9%)	5 (0.9%)
無為	1 (0.2%)	0
感情不安定	0	1 (0.2%)
不安	2 (0.3%)	1 (0.2%)
抑うつ症状	1 (0.2%)	0
不眠症	6 (1.0%)	1 (0.2%)
神経過敏	1 (0.2%)	0
神経症	0	1 (0.2%)
自殺企図	0	1 (0.2%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
神経系障害	39 (6.8%)	47 (8.1%)
自律神経失調	0	1 (0.2%)
脳梗塞	4 (0.7%)	2 (0.3%)
意識レベルの低下	1 (0.2%)	1 (0.2%)
浮動性めまい	7 (1.2%)	12 (2.1%)
体位性めまい	2 (0.3%)	3 (0.5%)
味覚異常	2 (0.3%)	1 (0.2%)
顔面痙攣	0	1 (0.2%)
頭部不快感	0	1 (0.2%)
頭痛	13 (2.3%)	15 (2.6%)
感覚鈍麻	6 (1.0%)	5 (0.9%)
神経痛	1 (0.2%)	0
錯感覚	1 (0.2%)	0
坐骨神経痛	1 (0.2%)	0
傾眠	0	1 (0.2%)
緊張性頭痛	0	2 (0.3%)
一過性脳虚血発作	1 (0.2%)	1 (0.2%)
声帯麻痺	0	1 (0.2%)
眼障害	9 (1.6%)	9 (1.6%)
眼瞼炎	1 (0.2%)	3 (0.5%)
白内障	1 (0.2%)	3 (0.5%)
結膜出血	3 (0.5%)	0
結膜炎	2 (0.3%)	2 (0.3%)
アレルギー性結膜炎	2 (0.3%)	0
糖尿病網膜症	0	1 (0.2%)
眼そう痒症	1 (0.2%)	0
眼充血	1 (0.2%)	0
高眼圧症	0	1 (0.2%)
網膜出血	0	1 (0.2%)
耳および迷路障害	1 (0.2%)	7 (1.2%)
耳垢栓塞	0	1 (0.2%)
耳痛	0	1 (0.2%)
メニエール病	0	1 (0.2%)
耳鳴	0	3 (0.5%)
回転性めまい	1 (0.2%)	0
頭位性回転性めまい	0	1 (0.2%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
心臓障害	8 (1.4%)	8 (1.4%)
狭心症	1 (0.2%)	1 (0.2%)
不整脈	1 (0.2%)	0
心房細動	1 (0.2%)	0
右脚ブロック	1 (0.2%)	0
動悸	2 (0.3%)	7 (1.2%)
洞性徐脈	1 (0.2%)	0
上室性期外収縮	1 (0.2%)	0
頻脈	1 (0.2%)	0
血管障害	5 (0.9%)	7 (1.2%)
潮紅	0	1 (0.2%)
出血	0	1 (0.2%)
ほてり	1 (0.2%)	0
高血圧	3 (0.5%)	5 (0.9%)
起立性低血圧	1 (0.2%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	31 (5.4%)	22 (3.8%)
咳嗽	8 (1.4%)	4 (0.7%)
鼻出血	13 (2.3%)	7 (1.2%)
喀血	1 (0.2%)	0
鼻閉	1 (0.2%)	0
鼻部不快感	0	1 (0.2%)
口腔咽頭不快感	0	1 (0.2%)
口腔咽頭痛	0	1 (0.2%)
胸水	1 (0.2%)	0
アレルギー性鼻炎	0	2 (0.3%)
鼻漏	3 (0.5%)	2 (0.3%)
上気道の炎症	4 (0.7%)	4 (0.7%)
胃腸障害	68 (11.9%)	102 (17.6%)
腹部不快感	13 (2.3%)	20 (3.5%)
腹部膨満	1 (0.2%)	6 (1.0%)
腹痛	0	4 (0.7%)
上腹部痛	4 (0.7%)	6 (1.0%)
肛門出血	1 (0.2%)	3 (0.5%)
口唇炎	2 (0.3%)	1 (0.2%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
結腸ポリープ	1 (0.2%)	0
便秘	10 (1.7%)	9 (1.6%)
齦菌	3 (0.5%)	0
下痢	3 (0.5%)	19 (3.3%)
消化不良	2 (0.3%)	3 (0.5%)
腸炎	0	1 (0.2%)
心窩部不快感	0	1 (0.2%)
便失禁	0	1 (0.2%)
胃炎	2 (0.3%)	4 (0.7%)
胃十二指腸炎	1 (0.2%)	0
胃腸障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)
歯肉出血	4 (0.7%)	2 (0.3%)
歯肉腫脹	1 (0.2%)	1 (0.2%)
痔出血	3 (0.5%)	0
痔核	1 (0.2%)	1 (0.2%)
口の感覚鈍麻	0	1 (0.2%)
口唇腫脹	1 (0.2%)	0
メレナ	1 (0.2%)	2 (0.3%)
口腔内出血	0	2 (0.3%)
悪心	3 (0.5%)	9 (1.6%)
食道炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)
歯周炎	2 (0.3%)	2 (0.3%)
流涎過多	0	1 (0.2%)
口内炎	5 (0.9%)	1 (0.2%)
歯痛	2 (0.3%)	3 (0.5%)
嘔吐	2 (0.3%)	3 (0.5%)
肝胆道系障害	0	3 (0.5%)
肝機能異常	0	2 (0.3%)
脂肪肝	0	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	60 (10.5%)	69 (11.9%)
皮膚囊腫	2 (0.3%)	1 (0.2%)
接触性皮膚炎	2 (0.3%)	2 (0.3%)
薬疹	1 (0.2%)	0
皮膚乾燥	1 (0.2%)	0
湿疹	9 (1.6%)	6 (1.0%)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.2%)	2 (0.3%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
紅斑	1 (0.2%)	2 (0.3%)
多形紅斑	0	1 (0.2%)
皮下出血	14 (2.4%)	13 (2.2%)
紅色汗疹	0	1 (0.2%)
過角化	3 (0.5%)	0
顔面感覚鈍麻	1 (0.2%)	0
白斑症	1 (0.2%)	0
痒疹	1 (0.2%)	0
そう痒症	7 (1.2%)	10 (1.7%)
全身性そう痒症	0	1 (0.2%)
紫斑	0	3 (0.5%)
発疹	11 (1.9%)	13 (2.2%)
丘疹性皮疹	0	1 (0.2%)
老人性そう痒症	0	1 (0.2%)
皮膚びらん	1 (0.2%)	0
中毒性皮疹	0	1 (0.2%)
蕁麻疹	3 (0.5%)	11 (1.9%)
乾皮症	1 (0.2%)	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	44 (7.7%)	29 (5.0%)
関節痛	5 (0.9%)	6 (1.0%)
関節炎	3 (0.5%)	0
背部痛	6 (1.0%)	6 (1.0%)
滑液包炎	1 (0.2%)	0
出血性関節症	0	1 (0.2%)
椎間板突出	1 (0.2%)	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.2%)	1 (0.2%)
筋緊張	0	1 (0.2%)
筋骨格不快感	1 (0.2%)	0
筋骨格痛	2 (0.3%)	2 (0.3%)
筋骨格硬直	4 (0.7%)	3 (0.5%)
筋肉痛	5 (0.9%)	1 (0.2%)
筋硬化症	0	1 (0.2%)
頸部痛	2 (0.3%)	0
変形性関節症	3 (0.5%)	0
四肢痛	5 (0.9%)	2 (0.3%)
顎痛	1 (0.2%)	0
関節周囲炎	1 (0.2%)	2 (0.3%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
関節リウマチ	0	1 (0.2%)
変形性脊椎症	3 (0.5%)	2 (0.3%)
腱炎	2 (0.3%)	0
腎および尿路障害	8 (1.4%)	1 (0.2%)
尿管結石	1 (0.2%)	0
排尿困難	3 (0.5%)	0
血尿	0	1 (0.2%)
乏尿	1 (0.2%)	0
頻尿	2 (0.3%)	0
尿閉	2 (0.3%)	0
生殖系および乳房障害	3 (0.5%)	5 (0.9%)
良性前立腺肥大症	1 (0.2%)	1 (0.2%)
性器出血	0	1 (0.2%)
月経過多	1 (0.2%)	2 (0.3%)
卵巣腫瘍	0	1 (0.2%)
前立腺炎	1 (0.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (3.0%)	13 (2.2%)
胸部不快感	1 (0.2%)	1 (0.2%)
胸痛	0	1 (0.2%)
疲労	1 (0.2%)	1 (0.2%)
異常感	1 (0.2%)	0
歩行障害	1 (0.2%)	0
空腹	1 (0.2%)	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.2%)	1 (0.2%)
倦怠感	4 (0.7%)	6 (1.0%)
末梢性浮腫	1 (0.2%)	0
発熱	3 (0.5%)	2 (0.3%)
口渇	3 (0.5%)	1 (0.2%)
臨床検査	188 (32.8%)	208 (36.0%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	29 (5.1%)	35 (6.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (3.1%)	24 (4.2%)
好塩基球数増加	1 (0.2%)	3 (0.5%)
出血時間延長	4 (0.7%)	0
血中アルブミン減少	1 (0.2%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
血中アルカリホスファターゼ増加	12 (2.1%)	23 (4.0%)
血中ビリルビン増加	2 (0.3%)	0
血中クロール増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)
血中コレステロール増加	5 (0.9%)	4 (0.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.2%)
血中クレアチニン増加	2 (0.3%)	10 (1.7%)
血中乳酸脱水素酵素減少	1 (0.2%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	8 (1.4%)	10 (1.7%)
血中カリウム減少	0	1 (0.2%)
血中カリウム増加	0	1 (0.2%)
血圧低下	1 (0.2%)	0
血圧上昇	8 (1.4%)	11 (1.9%)
血中トリグリセリド増加	42 (7.3%)	37 (6.4%)
血中尿素減少	1 (0.2%)	1 (0.2%)
血中尿素増加	12 (2.1%)	16 (2.8%)
血中尿酸増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)
尿中血陽性	1 (0.2%)	0
好酸球数減少	2 (0.3%)	0
好酸球数増加	8 (1.4%)	6 (1.0%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	21 (3.7%)	71 (12.3%)
尿中ブドウ糖陽性	11 (1.9%)	4 (0.7%)
ヘマトクリット減少	1 (0.2%)	1 (0.2%)
ヘモグロビン減少	3 (0.5%)	0
心拍数増加	0	1 (0.2%)
リンパ球数減少	7 (1.2%)	6 (1.0%)
リンパ球数増加	0	1 (0.2%)
リンパ球百分率増加	0	1 (0.2%)
単球数減少	1 (0.2%)	2 (0.3%)
単球数増加	8 (1.4%)	2 (0.3%)
単球百分率増加	0	1 (0.2%)
好中球数減少	0	4 (0.7%)
好中球数増加	3 (0.5%)	2 (0.3%)
好中球百分率減少	0	2 (0.3%)
便潜血	2 (0.3%)	0
血小板数減少	3 (0.5%)	1 (0.2%)
血小板数増加	3 (0.5%)	1 (0.2%)
尿中蛋白陽性	3 (0.5%)	2 (0.3%)
赤血球数減少	1 (0.2%)	2 (0.3%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
尿中赤血球陽性	3 (0.5%)	1 (0.2%)
尿円柱	0	2 (0.3%)
白血球数減少	8 (1.4%)	5 (0.9%)
白血球数増加	8 (1.4%)	7 (1.2%)
尿中白血球陽性	6 (1.0%)	3 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	16 (2.8%)	10 (1.7%)
足関節部骨折	0	1 (0.2%)
節足動物咬傷	1 (0.2%)	0
節足動物刺傷	0	1 (0.2%)
化学物質中毒	1 (0.2%)	0
挫傷	3 (0.5%)	2 (0.3%)
擦過傷	0	1 (0.2%)
足骨折	2 (0.3%)	0
前腕骨折	0	1 (0.2%)
関節捻挫	0	1 (0.2%)
裂傷	3 (0.5%)	1 (0.2%)
筋損傷	1 (0.2%)	0
肋骨骨折	0	1 (0.2%)
交通事故	1 (0.2%)	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.2%)	0
熱傷	3 (0.5%)	0
外傷性出血	0	1 (0.2%)

SOC: System organ class, PT: Preferred term

MEDDRA 14.0

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.

Event composition is summarized by primary SOC and PT.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_eff_ae_comp_f_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_eff_ae_comp_f_t_j_i.rtf (26AUG2011 - 12:03)

7.6 副作用

表 69 - 初発の副作用の解析結果（第 1 期：12 週間）— All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Number of events, n (%)	35 (16.3%)	77 (35.6%)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 4	0.075 (0.040 to 0.110)	0.196 (0.143 to 0.249)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 8	0.117 (0.074 to 0.160)	0.323 (0.260 to 0.386)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 12	0.155 (0.106 to 0.204)	0.356 (0.292 to 0.420)
Stratified Log-rank test p-value ^b	<0.0001	-
Adjusted Hazard ratio (95% CI) ^c	0.403 (0.270 to 0.603)	-
Un-stratified Log-rank test p-value ^d	<0.0001	-
Un-adjusted Hazard ratio (95% CI) ^e	0.401 (0.269 to 0.597)	-

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

^b Log-rank test for treatment group with background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus at baseline as stratum, ^c Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group, background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus as factors

^d Unstratified Log-rank test for treatment group ^e Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a factor

Adverse drug reactions are adverse events for which causal relationship cannot be ruled out

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_t_km_logrank_hr_adr_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t_km_logrank_hr_adr_r_t_i.rtf (08JUN2011 - 15:50)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 29)

表 70 - 初発の副作用の分類別発現状況（第 1 期：12 週間）— All randomized population、SFY10810

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Any adverse drug reaction	35 (16.3%)	77 (35.6%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.5%)	2 (0.9%)
貧血	0	1 (0.5%)
白血球減少症	1 (0.5%)	1 (0.5%)
好中球減少症	1 (0.5%)	1 (0.5%)
代謝および栄養障害	0	2 (0.9%)
食欲減退	0	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
高脂血症	0	1 (0.5%)
神経系障害	2 (0.9%)	3 (1.4%)
体位性めまい	0	1 (0.5%)
感覚鈍麻	0	1 (0.5%)
坐骨神経痛	1 (0.5%)	0
傾眠	0	1 (0.5%)
緊張性頭痛	0	1 (0.5%)
中枢神経系に起因する回転性めまい	1 (0.5%)	0
眼障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)
結膜出血	0	1 (0.5%)
糖尿病網膜症	1 (0.5%)	0
網膜出血	1 (0.5%)	0
耳および迷路障害	0	1 (0.5%)
感音性難聴	0	1 (0.5%)
血管障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)
高血圧	1 (0.5%)	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.9%)	2 (0.9%)
鼻出血	2 (0.9%)	1 (0.5%)
喀血	2 (0.9%)	0
しゃっくり	0	1 (0.5%)
胃腸障害	1 (0.5%)	3 (1.4%)
びらん性大腸炎	0	1 (0.5%)
心窩部不快感	0	1 (0.5%)
歯肉出血	1 (0.5%)	0
血便排泄	0	1 (0.5%)
口内炎	0	1 (0.5%)
肝胆道系障害	0	7 (3.2%)
肝機能異常	0	5 (2.3%)
胆汁うっ滞性肝炎	0	1 (0.5%)
肝障害	0	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
皮膚および皮下組織障害	6 (2.8%)	11 (5.1%)
薬疹	1 (0.5%)	3 (1.4%)
湿疹	1 (0.5%)	0
皮下出血	1 (0.5%)	2 (0.9%)
丘疹	1 (0.5%)	0
そう痒症	0	2 (0.9%)
全身性そう痒症	0	1 (0.5%)
紫斑	1 (0.5%)	0
発疹	0	1 (0.5%)
紅斑性皮疹	0	2 (0.9%)
全身性皮疹	1 (0.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)
関節痛	0	1 (0.5%)
横紋筋融解症	1 (0.5%)	0
腎および尿路障害	0	1 (0.5%)
腎機能障害	0	1 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.9%)	0
末梢性浮腫	2 (0.9%)	0
臨床検査	15 (7.0%)	43 (19.9%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.4%)	8 (3.7%)
足関節/上腕血圧指数減少	0	1 (0.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	8 (3.7%)
好塩基球数増加	1 (0.5%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5%)	6 (2.8%)
血中クレアチニン増加	1 (0.5%)	2 (0.9%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5%)	2 (0.9%)
血中カリウム増加	0	2 (0.9%)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.5%)
好酸球数増加	0	2 (0.9%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (2.3%)	23 (10.6%)
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (0.5%)
高比重リポ蛋白減少	1 (0.5%)	0
リンパ球数減少	1 (0.5%)	1 (0.5%)
単球数増加	2 (0.9%)	3 (1.4%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
好中球数減少	0	3 (1.4%)
尿中蛋白陽性	1 (0.5%)	0
白血球数減少	0	1 (0.5%)
尿中白血球陽性	1 (0.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5%)	0
硬膜下血腫	1 (0.5%)	0

SOC: System organ class, PT: Preferred term

MEDDRA 14.0

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event. Event composition is summarized by primary SOC and PT.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_eff_t_event_cmp_adr_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_eff_t_event_cmp_adr_r_t_j_i.rtf (25AUG2011 - 13:11)

表 71 - 初発の副作用の解析結果（全期間：52 週間）— All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Overall		
Number censored, n (%)	157 (73.0%)	120 (55.6%)
Number of events, n (%)	58 (27.0%)	96 (44.4%)
Week 2		
Number at risk	211	205
Number censored	1	3
Number of events	7	22
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.033 (0.009 to 0.056)	0.102 (0.062 to 0.142)
Week 4		
Number at risk	202	183
Number censored	2	3
Number of events	16	42
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.075 (0.040 to 0.110)	0.196 (0.143 to 0.249)
Week 6		
Number at risk	194	163
Number censored	2	3
Number of events	21	59
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.098 (0.058 to 0.138)	0.276 (0.216 to 0.336)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Week 8		
Number at risk	190	152
Number censored	3	3
Number of events	25	69
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.117 (0.074 to 0.160)	0.323 (0.260 to 0.386)
Week 12		
Number at risk	180	140
Number censored	6	3
Number of events	33	76
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.155 (0.106 to 0.204)	0.356 (0.292 to 0.420)
Week 20		
Number at risk	172	130
Number censored	6	6
Number of events	39	81
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.184 (0.132 to 0.236)	0.380 (0.314 to 0.445)
Week 28		
Number at risk	164	125
Number censored	8	7
Number of events	44	85
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.208 (0.153 to 0.263)	0.399 (0.333 to 0.465)
Week 36		
Number at risk	159	122
Number censored	10	7
Number of events	50	90
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.237 (0.180 to 0.295)	0.423 (0.357 to 0.490)
Week 44		
Number at risk	152	117
Number censored	10	9
Number of events	56	93
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.267 (0.207 to 0.327)	0.438 (0.371 to 0.505)
Week 52		
Number at risk	146	110
Number censored	114	91

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Number of events	58	96
Cumulative incidence (95% CI) ^a	0.277 (0.216 to 0.337)	0.453 (0.385 to 0.520)

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

Adverse drug reactions are adverse events for which causal relationship cannot be ruled out

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_t_km_lt_adr_w52_r_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t_km_lt_adr_w52_r_t_i.rtf (08JUN2011 - 16:24)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 34)

表 72 - 初発の副作用の分類別発現状況 (全期間 : 52 週間) – All randomized population、SFY10810

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Any adverse drug reaction	58 (27.0%)	96 (44.4%)
血液およびリンパ系障害		
貧血	1 (0.5%)	3 (1.4%)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.5%)
白血球減少症	1 (0.5%)	1 (0.5%)
好中球減少症	1 (0.5%)	1 (0.5%)
代謝および栄養障害		
食欲減退	1 (0.5%)	2 (0.9%)
高コレステロール血症	0	1 (0.5%)
高脂血症	1 (0.5%)	0
0	0	1 (0.5%)
神経系障害		
体位性めまい	2 (0.9%)	4 (1.9%)
0	0	1 (0.5%)
卒中の出血性変化	0	1 (0.5%)
感覚鈍麻	0	1 (0.5%)
坐骨神経痛	1 (0.5%)	0
傾眠	0	1 (0.5%)
緊張性頭痛	0	1 (0.5%)
中枢神経系に起因する回転性めまい	1 (0.5%)	0
眼障害		
3 (1.4%)	3 (1.4%)	2 (0.9%)
結膜出血	0	2 (0.9%)
糖尿病網膜症	2 (0.9%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
網膜出血	2 (0.9%)	0
耳および迷路障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)
感音性難聴	0	1 (0.5%)
回転性めまい	1 (0.5%)	0
心臓障害	1 (0.5%)	0
心房細動	1 (0.5%)	0
血管障害	2 (0.9%)	1 (0.5%)
高血圧	2 (0.9%)	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (2.8%)	3 (1.4%)
鼻出血	4 (1.9%)	2 (0.9%)
喀血	2 (0.9%)	0
しゃっくり	0	1 (0.5%)
胃腸障害	2 (0.9%)	4 (1.9%)
びらん性大腸炎	0	1 (0.5%)
心窩部不快感	0	1 (0.5%)
胃腸出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)
歯肉出血	1 (0.5%)	0
血便排泄	0	1 (0.5%)
口内炎	0	1 (0.5%)
肝胆道系障害	0	7 (3.2%)
肝機能異常	0	5 (2.3%)
胆汁うっ滞性肝炎	0	1 (0.5%)
肝障害	0	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	9 (4.2%)	15 (6.9%)
薬疹	1 (0.5%)	3 (1.4%)
湿疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)
皮下出血	1 (0.5%)	4 (1.9%)
爪の障害	1 (0.5%)	0
丘疹	1 (0.5%)	0
そう痒症	0	2 (0.9%)
全身性そう痒症	0	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
紫斑	2 (0.9%)	0
発疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)
紅斑性皮疹	0	2 (0.9%)
全身性皮疹	1 (0.5%)	0
蕁麻疹	0	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5%)	2 (0.9%)
関節痛	0	1 (0.5%)
筋骨格硬直	0	1 (0.5%)
横紋筋融解症	1 (0.5%)	0
腎および尿路障害	2 (0.9%)	2 (0.9%)
血尿	0	1 (0.5%)
腎機能障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)
尿道出血	1 (0.5%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.9%)	1 (0.5%)
末梢性浮腫	2 (0.9%)	0
心突然死	0	1 (0.5%)
臨床検査	23 (10.7%)	50 (23.1%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.9%)	9 (4.2%)
足関節/上腕血圧指数減少	0	1 (0.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.9%)	10 (4.6%)
好塩基球数増加	1 (0.5%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5%)	6 (2.8%)
血中クレアチニン増加	1 (0.5%)	4 (1.9%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5%)	2 (0.9%)
血中カリウム増加	0	3 (1.4%)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.5%)
好酸球数増加	1 (0.5%)	3 (1.4%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (3.3%)	23 (10.6%)
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (0.5%)
高比重リポ蛋白減少	1 (0.5%)	0
リンパ球数減少	1 (0.5%)	1 (0.5%)
単球数増加	3 (1.4%)	4 (1.9%)
好中球数減少	0	3 (1.4%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
血小板数減少	1 (0.5%)	0
尿中蛋白陽性	1 (0.5%)	1 (0.5%)
白血球数減少	0	1 (0.5%)
尿中白血球陽性	1 (0.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.9%)	0
硬膜下血腫	2 (0.9%)	0

SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 14.0

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.
Event composition is summarized by primary SOC and PT.

PGM=PRODOPSI\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_eff_t_event_cmp_adr_w52_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_eff_t_event_cmp_adr_w52_r_t_j_i.rtf (25AUG2011 - 13:36)

表 73 - 初発の副作用の解析結果（52 週間）－FAS、DV7314-23

	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
Number of events, n (%)	200 (34.9%)	276 (47.8%)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 2	0.082 (0.060 to 0.105)	0.168 (0.137 to 0.198)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 4	0.157 (0.127 to 0.187)	0.286 (0.249 to 0.324)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 6	0.194 (0.162 to 0.227)	0.361 (0.321 to 0.400)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 8	0.219 (0.185 to 0.254)	0.396 (0.355 to 0.436)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 12	0.263 (0.227 to 0.300)	0.421 (0.380 to 0.462)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 20	0.289 (0.252 to 0.327)	0.440 (0.399 to 0.482)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 28	0.320 (0.281 to 0.359)	0.466 (0.424 to 0.508)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 36	0.333 (0.294 to 0.373)	0.482 (0.440 to 0.524)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 44	0.351 (0.311 to 0.391)	0.493 (0.450 to 0.535)
Cumulative incidence (95% CI) ^a at Week 52	0.365 (0.324 to 0.406)	0.501 (0.458 to 0.543)
Log-rank test p-value ^b	<0.0001	-
Hazard ratio (95% CI) ^c	0.610 (0.509 to 0.732)	-

^a Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

^b Log-rank test for treatment group, ^c Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a factor
PGM=PRODOPSI\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_eff_adr_main_f_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_eff_adr_main_f_t_i.rtf (26AUG2011 - 11:15)

表 74 - 初発の副作用の分類別発現状況（52 週間） - FAS、DV7314-23

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
Any adverse event	200 (34.9%)	276 (47.8%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.2%)
脂漏性角化症	0	1 (0.2%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.2%)
貧血	0	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	0	5 (0.9%)
食欲減退	0	3 (0.5%)
糖尿病	0	1 (0.2%)
低カリウム血症	0	1 (0.2%)
精神障害	1 (0.2%)	0
不眠症	1 (0.2%)	0
神経系障害	8 (1.4%)	11 (1.9%)
脳出血	1 (0.2%)	1 (0.2%)
意識レベルの低下	1 (0.2%)	0
浮動性めまい	1 (0.2%)	3 (0.5%)
体位性めまい	0	1 (0.2%)
頭蓋内出血	1 (0.2%)	0
頭痛	2 (0.3%)	4 (0.7%)
感覚鈍麻	0	1 (0.2%)
味覚減退	1 (0.2%)	0
傾眠	0	1 (0.2%)
視床出血	1 (0.2%)	0
眼障害	9 (1.6%)	4 (0.7%)
眼瞼炎	1 (0.2%)	0
結膜出血	5 (0.9%)	2 (0.3%)
アレルギー性結膜炎	1 (0.2%)	0
眼出血	1 (0.2%)	0
涙液分泌低下	0	1 (0.2%)
網膜出血	1 (0.2%)	1 (0.2%)
硝子体出血	1 (0.2%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
耳および迷路障害	0	1 (0.2%)
耳痛	0	1 (0.2%)
心臓障害	0	1 (0.2%)
動悸	0	1 (0.2%)
血管障害	3 (0.5%)	4 (0.7%)
潮紅	0	1 (0.2%)
血腫	1 (0.2%)	0
出血	0	1 (0.2%)
ほてり	1 (0.2%)	0
高血圧	1 (0.2%)	2 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (3.0%)	11 (1.9%)
鼻出血	14 (2.4%)	11 (1.9%)
喀血	2 (0.3%)	0
胸水	1 (0.2%)	0
胃腸障害	21 (3.7%)	37 (6.4%)
腹部不快感	3 (0.5%)	11 (1.9%)
腹部膨満	0	3 (0.5%)
上腹部痛	0	1 (0.2%)
肛門出血	0	3 (0.5%)
結腸ポリープ	0	1 (0.2%)
便秘	3 (0.5%)	1 (0.2%)
下痢	0	2 (0.3%)
消化不良	0	2 (0.3%)
心窩部不快感	0	1 (0.2%)
胃出血	2 (0.3%)	0
胃潰瘍	0	1 (0.2%)
胃炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)
びらん性胃炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)
胃十二指腸炎	1 (0.2%)	0
胃腸障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)
歯肉出血	4 (0.7%)	0
痔核	0	1 (0.2%)
メレナ	0	1 (0.2%)
口腔内出血	1 (0.2%)	2 (0.3%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
悪心	0	6 (1.0%)
食道炎	1 (0.2%)	0
逆流性食道炎	1 (0.2%)	0
流涎過多	1 (0.2%)	0
口内炎	1 (0.2%)	0
嘔吐	1 (0.2%)	0
肝胆道系障害	1 (0.2%)	2 (0.3%)
肝機能異常	0	2 (0.3%)
黄疸	1 (0.2%)	0
皮膚および皮下組織障害	32 (5.6%)	48 (8.3%)
薬疹	1 (0.2%)	2 (0.3%)
湿疹	1 (0.2%)	1 (0.2%)
紅斑	1 (0.2%)	0
皮下出血	19 (3.3%)	21 (3.6%)
光線過敏性反応	1 (0.2%)	0
そう痒症	3 (0.5%)	2 (0.3%)
全身性そう痒症	0	1 (0.2%)
紫斑	2 (0.3%)	3 (0.5%)
発疹	3 (0.5%)	8 (1.4%)
中毒性皮疹	0	1 (0.2%)
蕁麻疹	1 (0.2%)	9 (1.6%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.3%)	1 (0.2%)
関節痛	0	1 (0.2%)
関節炎	1 (0.2%)	0
出血性関節症	1 (0.2%)	0
腎および尿路障害	0	1 (0.2%)
血尿	0	1 (0.2%)
生殖系および乳房障害	1 (0.2%)	3 (0.5%)
月経過多	1 (0.2%)	3 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (0.5%)
発熱	0	1 (0.2%)
口渇	0	2 (0.3%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
臨床検査	108 (18.8%)	162 (28.0%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	24 (4.2%)	43 (7.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (2.8%)	30 (5.2%)
好塩基球数増加	0	2 (0.3%)
出血時間延長	9 (1.6%)	1 (0.2%)
血中アルブミン減少	1 (0.2%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	15 (2.6%)	30 (5.2%)
血中アミラーゼ増加	1 (0.2%)	0
血中ビリルビン増加	2 (0.3%)	0
血中コレステロール増加	1 (0.2%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.2%)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.2%)	4 (0.7%)
血中乳酸脱水素酵素増加	5 (0.9%)	7 (1.2%)
血中カリウム減少	0	1 (0.2%)
血圧上昇	2 (0.3%)	2 (0.3%)
血中トリグリセリド増加	6 (1.0%)	9 (1.6%)
血中尿素増加	4 (0.7%)	4 (0.7%)
尿中血陽性	1 (0.2%)	0
好酸球数減少	1 (0.2%)	0
好酸球数増加	3 (0.5%)	5 (0.9%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	28 (4.9%)	84 (14.5%)
尿中ブドウ糖陽性	2 (0.3%)	1 (0.2%)
ヘマトクリット減少	2 (0.3%)	3 (0.5%)
ヘモグロビン減少	6 (1.0%)	2 (0.3%)
リンパ球数減少	1 (0.2%)	1 (0.2%)
リンパ球数増加	0	2 (0.3%)
単球数増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)
好中球数減少	3 (0.5%)	9 (1.6%)
血小板数減少	2 (0.3%)	2 (0.3%)
血小板数増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)
赤血球数減少	4 (0.7%)	4 (0.7%)
尿中赤血球陽性	1 (0.2%)	2 (0.3%)
白血球数減少	9 (1.6%)	12 (2.1%)
尿中白血球陽性	2 (0.3%)	1 (0.2%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=573)	Ticlopidine (N=578)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2%)	0
裂傷	1 (0.2%)	0

SOC: System organ class, PT: Preferred term

MEDDRA 14.0

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.

Event composition is summarized by primary SOC and PT.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_eff_adr_comp_f_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_eff_adr_comp_f_t_j_i.rtf (26AUG2011 - 12:01)

7.7 TEAE

表 75 - すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE (第 1 期 : 12 週間) — All treated population、SFY10810

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)		Ticlopidine (N=216)	
	All	Related	All	Related
Any class	150 (69.8%)	35 (16.3%)	171 (79.2%)	77 (35.6%)
感染症および寄生虫症	34 (15.8%)	0	24 (11.1%)	1 (0.5%)
鼻咽頭炎	21 (9.8%)	0	12 (5.6%)	0
带状疱疹	0	0	1 (0.5%)	0
膀胱炎	3 (1.4%)	0	0	0
胃腸炎	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
鼻炎	1 (0.5%)	0	0	0
気管支炎	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
咽頭炎	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	0
足部白癬	0	0	2 (0.9%)	0
尿路感染	1 (0.5%)	0	0	0
ダニ皮膚炎	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.5%)	0	0	0
感染性表皮嚢胞	0	0	1 (0.5%)	0
大葉性肺炎	1 (0.5%)	0	0	0
爪囲炎	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚細菌感染	1 (0.5%)	0	0	0
感染性腸炎	0	0	1 (0.5%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)		Ticlopidine (N=216)	
	All	Related	All	Related
ウイルス性腸炎	0	0	1 (0.5%)	0
喉頭蓋炎	0	0	1 (0.5%)	0
丹毒	0	0	1 (0.5%)	0
上気道感染	0	0	1 (0.5%)	0
良性、悪性および詳細不明の新 生物(嚢胞およびポリープを含 む)	3 (1.4%)	0	3 (1.4%)	0
胃癌	0	0	1 (0.5%)	0
頭蓋咽頭腫	1 (0.5%)	0	0	0
肺扁平上皮癌、病期不明	1 (0.5%)	0	0	0
食道癌	1 (0.5%)	0	0	0
転移性膵癌	0	0	1 (0.5%)	0
甲状腺癌	0	0	1 (0.5%)	0
血液およびリンパ系障害	2 (0.9%)	1 (0.5%)	5 (2.3%)	3 (1.4%)
白血球減少症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
好中球減少症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
赤血球増加症	1 (0.5%)	0	0	0
貧血	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
好酸球増加症	0	0	1 (0.5%)	0
免疫系障害	1 (0.5%)	0	0	0
季節性アレルギー	1 (0.5%)	0	0	0
内分泌障害	0	0	1 (0.5%)	0
高プロラクチン血症	0	0	1 (0.5%)	0
代謝および栄養障害	5 (2.3%)	0	17 (7.9%)	2 (0.9%)
高脂血症	3 (1.4%)	0	8 (3.7%)	1 (0.5%)
食欲減退	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
糖尿病	0	0	2 (0.9%)	0
低血糖症	0	0	1 (0.5%)	0
高コレステロール血症	0	0	1 (0.5%)	0
高カリウム血症	1 (0.5%)	0	0	0
脂質異常症	0	0	2 (0.9%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)		Ticlopidine (N=216)	
	All	Related	All	Related
痛風	0	0	1 (0.5%)	0
高尿酸血症	0	0	1 (0.5%)	0
精神障害	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
不眠症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
神経系障害	7 (3.3%)	2 (0.9%)	8 (3.7%)	3 (1.4%)
浮動性めまい	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
頭痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
坐骨神経痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.5%)	0	0	0
脳梗塞	0	0	1 (0.5%)	0
体位性めまい	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
錯感覚	1 (0.5%)	0	0	0
傾眠	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
緊張性頭痛	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
中枢神経系に起因する回転性めまい	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
味覚異常	0	0	1 (0.5%)	0
感覚鈍麻	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
眼障害	5 (2.3%)	1 (0.5%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)
糖尿病網膜症	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0
白内障	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
結膜炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
網膜出血	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0
動脈硬化性網膜症	1 (0.5%)	0	0	0
結膜出血	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
眼部不快感	1 (0.5%)	0	0	0
硝子体浮遊物	1 (0.5%)	0	0	0
眼瞼そう痒症	0	0	1 (0.5%)	0
耳および迷路障害	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
回転性めまい	0	0	1 (0.5%)	0
頭位性回転性めまい	1 (0.5%)	0	0	0
感音性難聴	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)		Ticlopidine (N=216)	
	All	Related	All	Related
耳鳴	1 (0.5%)	0	0	0
心臓障害	6 (2.8%)	0	11 (5.1%)	0
頻脈	2 (0.9%)	0	0	0
心房細動	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
狭心症	0	0	3 (1.4%)	0
動悸	1 (0.5%)	0	0	0
心房粗動	1 (0.5%)	0	0	0
洞性徐脈	1 (0.5%)	0	0	0
上室性頻脈	1 (0.5%)	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.5%)	0
不整脈	0	0	1 (0.5%)	0
冠動脈閉塞	0	0	1 (0.5%)	0
心筋出血	0	0	1 (0.5%)	0
洞不全症候群	0	0	1 (0.5%)	0
洞性頻脈	0	0	2 (0.9%)	0
血管障害	3 (1.4%)	1 (0.5%)	11 (5.1%)	1 (0.5%)
高血圧	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)
閉塞性動脈硬化症	0	0	2 (0.9%)	0
腸骨動脈狭窄	1 (0.5%)	0	0	0
間欠性跛行	0	0	1 (0.5%)	0
ほてり	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
大腿動脈狭窄	0	0	1 (0.5%)	0
大腿動脈閉塞	0	0	1 (0.5%)	0
表在性静脈炎	0	0	1 (0.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (4.7%)	4 (1.9%)	7 (3.2%)	4 (1.9%)
鼻出血	5 (2.3%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
上気道の炎症	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
喀血	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
気管支拡張症	1 (0.5%)	0	0	0
咳嗽	0	0	1 (0.5%)	0
しゃっくり	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
喀痰増加	0	0	1 (0.5%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)		Ticlopidine (N=216)	
	All	Related	All	Related
胃腸障害	21 (9.8%)	1 (0.5%)	29 (13.4%)	3 (1.4%)
下痢	7 (3.3%)	0	7 (3.2%)	0
歯周炎	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)	0
便秘	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
歯周病	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)	0
結腸ポリープ	0	0	1 (0.5%)	0
口内炎	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
齦歯	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
歯肉炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
痔出血	2 (0.9%)	0	0	0
腹部膨満	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
上腹部痛	0	0	1 (0.5%)	0
胃炎	0	0	1 (0.5%)	0
痔核	0	0	1 (0.5%)	0
歯痛	1 (0.5%)	0	0	0
嘔吐	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	0
腹部不快感	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
腹痛	1 (0.5%)	0	0	0
腸憩室	0	0	1 (0.5%)	0
歯肉出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
舌炎	1 (0.5%)	0	0	0
異常便	0	0	1 (0.5%)	0
肛門出血	0	0	1 (0.5%)	0
大腸炎	0	0	1 (0.5%)	0
びらん性大腸炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
虚血性大腸炎	0	0	1 (0.5%)	0
消化不良	0	0	2 (0.9%)	0
嚥下障害	0	0	1 (0.5%)	0
心窩部不快感	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
食中毒	0	0	1 (0.5%)	0
萎縮性胃炎	0	0	1 (0.5%)	0
血便排泄	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
肝胆道系障害	0	0	11 (5.1%)	9 (4.2%)
肝臓うっ血	0	0	1 (0.5%)	0
肝機能異常	0	0	8 (3.7%)	7 (3.2%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)		Ticlopidine (N=216)	
	All	Related	All	Related
胆汁うっ滞性肝炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
肝障害	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	16 (7.4%)	6 (2.8%)	28 (13.0%)	13 (6.0%)
湿疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0
皮下出血	2 (0.9%)	1 (0.5%)	4 (1.9%)	3 (1.4%)
そう痒症	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)
発疹	1 (0.5%)	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)
皮膚炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (0.5%)	0
過角化	0	0	1 (0.5%)	0
嵌入爪	2 (0.9%)	0	0	0
紫斑	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
蕁麻疹	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
円形脱毛症	0	0	1 (0.5%)	0
皮脂欠乏症	1 (0.5%)	0	0	0
水疱	1 (0.5%)	0	0	0
薬疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (1.9%)	3 (1.4%)
紅斑	0	0	1 (0.5%)	0
丘疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
全身性皮疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
老人性そう痒症	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.5%)	0	0	0
発汗障害	0	0	1 (0.5%)	0
全身性そう痒症	0	0	4 (1.9%)	1 (0.5%)
紅斑性皮疹	0	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)
皮膚出血	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	19 (8.8%)	1 (0.5%)	11 (5.1%)	2 (0.9%)
背部痛	6 (2.8%)	0	1 (0.5%)	0
四肢痛	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
筋骨格硬直	3 (1.4%)	0	0	0
変形性脊椎症	2 (0.9%)	0	0	0
関節周囲炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
椎間板突出	1 (0.5%)	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.5%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)		Ticlopidine (N=216)	
	All	Related	All	Related
筋痙縮	1 (0.5%)	0	0	0
筋骨格痛	1 (0.5%)	0	0	0
筋肉痛	0	0	1 (0.5%)	0
変形性関節症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
横紋筋融解症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
顎関節症候群	1 (0.5%)	0	0	0
関節痛	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
四肢不快感	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
リウマチ性多発筋痛	0	0	1 (0.5%)	0
腱鞘炎	0	0	1 (0.5%)	0
腎および尿路障害	1 (0.5%)	0	6 (2.8%)	2 (0.9%)
腎機能障害	0	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)
ネフローゼ症候群	1 (0.5%)	0	0	0
排尿困難	0	0	1 (0.5%)	0
腎硬化症	0	0	1 (0.5%)	0
頻尿	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
生殖系および乳房障害	3 (1.4%)	0	0	0
良性前立腺肥大症	2 (0.9%)	0	0	0
子宮脱	1 (0.5%)	0	0	0
膀胱瘤	1 (0.5%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位 の状態	8 (3.7%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0
末梢性浮腫	5 (2.3%)	2 (0.9%)	0	0
異常感	1 (0.5%)	0	0	0
体温変動感	1 (0.5%)	0	0	0
血管穿刺部位出血	1 (0.5%)	0	0	0
疲労	0	0	1 (0.5%)	0
発熱	0	0	1 (0.5%)	0
臨床検査	82 (38.1%)	17 (7.9%)	103 (47.7%)	47 (21.8%)
血中トリグリセリド増加	30 (14.0%)	1 (0.5%)	17 (7.9%)	1 (0.5%)
尿中ブドウ糖陽性	9 (4.2%)	0	9 (4.2%)	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)		Ticlopidine (N=216)	
	All	Related	All	Related
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12 (5.6%)	5 (2.3%)	33 (15.3%)	28 (13.0%)
高比重リポ蛋白減少	10 (4.7%)	1 (0.5%)	6 (2.8%)	0
単球百分率増加	8 (3.7%)	0	5 (2.3%)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9 (4.2%)	5 (2.3%)	12 (5.6%)	10 (4.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.8%)	3 (1.4%)	12 (5.6%)	9 (4.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1.4%)	1 (0.5%)	10 (4.6%)	10 (4.6%)
単球数増加	5 (2.3%)	3 (1.4%)	6 (2.8%)	4 (1.9%)
尿中蛋白陽性	3 (1.4%)	1 (0.5%)	3 (1.4%)	0
低比重リポ蛋白増加	2 (0.9%)	0	3 (1.4%)	0
リンパ球数減少	5 (2.3%)	2 (0.9%)	5 (2.3%)	2 (0.9%)
リンパ球百分率減少	6 (2.8%)	0	5 (2.3%)	0
足関節/上腕血圧指数減少	3 (1.4%)	0	4 (1.9%)	1 (0.5%)
血中クレアチニン増加	2 (0.9%)	1 (0.5%)	8 (3.7%)	2 (0.9%)
好酸球数増加	2 (0.9%)	1 (0.5%)	6 (2.8%)	3 (1.4%)
低比重リポ蛋白減少	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	0
血中カリウム増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (1.9%)	2 (0.9%)
血中尿素増加	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
好酸球百分率増加	2 (0.9%)	0	5 (2.3%)	1 (0.5%)
好塩基球百分率増加	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	0
血中コレステロール減少	1 (0.5%)	0	0	0
血中コレステロール増加	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	0
尿中白血球陽性	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (1.9%)	3 (1.4%)
リンパ球数増加	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0
好中球数減少	1 (0.5%)	0	8 (3.7%)	3 (1.4%)
血小板数減少	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
好塩基球数増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
血圧低下	1 (0.5%)	0	0	0
拡張期血圧上昇	1 (0.5%)	0	0	0
好中球百分率増加	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
白血球数減少	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
血中アルブミン減少	0	0	1 (0.5%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)		Ticlopidine (N=216)	
	All	Related	All	Related
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	2 (0.9%)	0
血中カリウム減少	0	0	1 (0.5%)	0
リンパ球百分率増加	0	0	1 (0.5%)	0
好中球数増加	0	0	1 (0.5%)	0
白血球数増加	0	0	1 (0.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	15 (7.0%)	1 (0.5%)	10 (4.6%)	0
偶発的過量投与	6 (2.8%)	0	3 (1.4%)	0
歯牙破折	1 (0.5%)	0	0	0
外傷性出血	1 (0.5%)	0	0	0
関節捻挫	0	0	2 (0.9%)	0
脊椎圧迫骨折	2 (0.9%)	0	0	0
硬膜下血腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
動物咬傷	1 (0.5%)	0	0	0
足骨折	0	0	1 (0.5%)	0
頭部損傷	1 (0.5%)	0	0	0
裂傷	0	0	1 (0.5%)	0
処置による疼痛	1 (0.5%)	0	0	0
皮下血腫	1 (0.5%)	0	0	0
舌損傷	1 (0.5%)	0	0	0
節足動物咬傷	0	0	1 (0.5%)	0
眼の擦過傷	0	0	1 (0.5%)	0
歯の完全脱臼	0	0	1 (0.5%)	0

IP: Investigational product, TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 14.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT to all TEAE summary in Clopidogrel group for all periods on all treated population

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_ae_socpt_relation_1st_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_ae_socpt_relation_1st_s_t_j_i.rtf (02AUG2011 - 15:39)

表 76 - すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE (全期間 : 52 週間) - All treated population、SFY10810

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	All	Related	All	Related
Any class	192 (89.3%)	58 (27.0%)	200 (92.6%)	96 (44.4%)
感染症および寄生虫症	73 (34.0%)	0	59 (27.3%)	1 (0.5%)
鼻咽頭炎	45 (20.9%)	0	34 (15.7%)	0
帯状疱疹	5 (2.3%)	0	3 (1.4%)	0
膀胱炎	4 (1.9%)	0	0	0
胃腸炎	3 (1.4%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
鼻炎	3 (1.4%)	0	1 (0.5%)	0
気管支炎	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)	0
蜂巣炎	2 (0.9%)	0	0	0
口腔ヘルペス	2 (0.9%)	0	0	0
咽頭炎	2 (0.9%)	0	5 (2.3%)	0
足部白癬	2 (0.9%)	0	4 (1.9%)	0
尿路感染	2 (0.9%)	0	0	0
口腔膿瘍	1 (0.5%)	0	0	0
ダニ皮膚炎	1 (0.5%)	0	0	0
虫垂炎	1 (0.5%)	0	0	0
憩室炎	1 (0.5%)	0	0	0
毛包炎	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.5%)	0	0	0
歯肉膿瘍	1 (0.5%)	0	0	0
麦粒腫	1 (0.5%)	0	0	0
感染性表皮嚢胞	1 (0.5%)	0	3 (1.4%)	0
感染	1 (0.5%)	0	0	0
大葉性肺炎	1 (0.5%)	0	0	0
爪真菌症	1 (0.5%)	0	0	0
外耳炎	1 (0.5%)	0	0	0
爪囲炎	1 (0.5%)	0	0	0
耳下腺炎	1 (0.5%)	0	0	0
肺炎	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	0
細菌性肺炎	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚細菌感染	1 (0.5%)	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	All	Related	All	Related
歯膿瘍	1 (0.5%)	0	0	0
トリコフィトン感染症	1 (0.5%)	0	0	0
穿孔性虫垂炎	0	0	1 (0.5%)	0
カンジダ症	0	0	1 (0.5%)	0
膿痂疹性湿疹	0	0	1 (0.5%)	0
感染性腸炎	0	0	1 (0.5%)	0
ウイルス性腸炎	0	0	1 (0.5%)	0
喉頭蓋炎	0	0	1 (0.5%)	0
丹毒	0	0	1 (0.5%)	0
単純ヘルペス	0	0	1 (0.5%)	0
膿痂疹	0	0	1 (0.5%)	0
扁桃周囲膿瘍	0	0	1 (0.5%)	0
歯髄炎	0	0	1 (0.5%)	0
股部白癬	0	0	1 (0.5%)	0
白癬感染	0	0	1 (0.5%)	0
上気道感染	0	0	1 (0.5%)	0
良性、悪性および詳細不明の新 生物(嚢胞およびポリープを含 む)	11 (5.1%)	0	7 (3.2%)	0
結腸癌	2 (0.9%)	0	0	0
胃癌	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
副腎腺腫	1 (0.5%)	0	0	0
膀胱癌	1 (0.5%)	0	0	0
頭蓋咽頭腫	1 (0.5%)	0	0	0
肺の悪性新生物	1 (0.5%)	0	0	0
肺扁平上皮癌、病期不明	1 (0.5%)	0	0	0
食道癌	1 (0.5%)	0	0	0
前立腺癌	1 (0.5%)	0	0	0
脂漏性角化症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
皮膚乳頭腫	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
胃腺腫	0	0	1 (0.5%)	0
多発性骨髄腫	0	0	1 (0.5%)	0
転移性膵癌	0	0	1 (0.5%)	0
直腸癌	0	0	1 (0.5%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	All	Related	All	Related
甲状腺癌	0	0	1 (0.5%)	0
血液およびリンパ系障害	3 (1.4%)	1 (0.5%)	9 (4.2%)	5 (2.3%)
鉄欠乏性貧血	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
白血球減少症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
好中球減少症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
赤血球増加症	1 (0.5%)	0	0	0
貧血	0	0	5 (2.3%)	2 (0.9%)
好酸球増加症	0	0	1 (0.5%)	0
免疫系障害	1 (0.5%)	0	0	0
季節性アレルギー	1 (0.5%)	0	0	0
内分泌障害	0	0	1 (0.5%)	0
高プロラクチン血症	0	0	1 (0.5%)	0
代謝および栄養障害	14 (6.5%)	1 (0.5%)	22 (10.2%)	2 (0.9%)
高脂血症	4 (1.9%)	0	8 (3.7%)	1 (0.5%)
食欲減退	3 (1.4%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
糖尿病	3 (1.4%)	0	6 (2.8%)	0
低血糖症	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
高コレステロール血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
高カリウム血症	1 (0.5%)	0	0	0
低血糖性意識消失	1 (0.5%)	0	0	0
石灰沈着性関節周囲炎	1 (0.5%)	0	0	0
脂質異常症	0	0	2 (0.9%)	0
痛風	0	0	1 (0.5%)	0
高トリグリセリド血症	0	0	1 (0.5%)	0
高尿酸血症	0	0	1 (0.5%)	0
精神障害	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
うつ病	1 (0.5%)	0	0	0
不眠症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	All	Related	All	Related
神経系障害	22 (10.2%)	4 (1.9%)	19 (8.8%)	4 (1.9%)
浮動性めまい	4 (1.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
頭痛	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)	0
坐骨神経痛	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
一過性脳虚血発作	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
意識変容状態	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
頸動脈狭窄	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
頸動脈血栓症	1 (0.5%)	0	0	0
小脳梗塞	1 (0.5%)	0	0	0
脳梗塞	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
頸腕症候群	1 (0.5%)	0	0	0
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.5%)	0	0	0
体位性めまい	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
神経痛	1 (0.5%)	0	0	0
錯感覚	1 (0.5%)	0	0	0
ヘルペス後神経痛	1 (0.5%)	0	0	0
傾眠	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
緊張性頭痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
中枢神経系に起因する回轉性めまい	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
味覚異常	0	0	1 (0.5%)	0
塞栓性脳梗塞	0	0	1 (0.5%)	0
卒中の出血性変化	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
感覚鈍麻	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
ラクナ梗塞	0	0	2 (0.9%)	0
血栓性脳梗塞	0	0	1 (0.5%)	0
視野欠損	0	0	1 (0.5%)	0
眼障害	19 (8.8%)	3 (1.4%)	13 (6.0%)	2 (0.9%)
糖尿病網膜症	5 (2.3%)	2 (0.9%)	0	0
白内障	4 (1.9%)	0	3 (1.4%)	0
結膜炎	4 (1.9%)	0	3 (1.4%)	0
網膜出血	4 (1.9%)	2 (0.9%)	0	0
動脈硬化性網膜症	1 (0.5%)	0	0	0
眼瞼炎	1 (0.5%)	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	All	Related	All	Related
結膜出血	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)
緑内障	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
虹彩炎	1 (0.5%)	0	0	0
眼部不快感	1 (0.5%)	0	0	0
眼充血	1 (0.5%)	0	0	0
網膜裂孔	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
硝子体浮遊物	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
眼瞼そう痒症	0	0	1 (0.5%)	0
角膜炎	0	0	1 (0.5%)	0
視神経乳頭出血	0	0	1 (0.5%)	0
点状角膜炎	0	0	1 (0.5%)	0
硝子体出血	0	0	1 (0.5%)	0
耳および迷路障害	7 (3.3%)	1 (0.5%)	5 (2.3%)	1 (0.5%)
回転性めまい	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
頭位性回転性めまい	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)	0
感音性難聴	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
メニエール病	1 (0.5%)	0	0	0
耳鳴	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
心臓障害	19 (8.8%)	2 (0.9%)	23 (10.6%)	1 (0.5%)
頻脈	4 (1.9%)	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)
心房細動	3 (1.4%)	1 (0.5%)	4 (1.9%)	0
狭心症	2 (0.9%)	0	4 (1.9%)	0
不安定狭心症	2 (0.9%)	0	0	0
動悸	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
上室性不整脈	1 (0.5%)	0	0	0
心房粗動	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
第二度房室ブロック	1 (0.5%)	0	0	0
右脚ブロック	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
心不全	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	0
冠動脈狭窄	1 (0.5%)	0	0	0
心筋虚血	1 (0.5%)	0	0	0
洞性徐脈	1 (0.5%)	0	0	0
上室性期外収縮	1 (0.5%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	All	Related	All	Related
上室性頻脈	1 (0.5%)	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	0
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.5%)	0
不整脈	0	0	1 (0.5%)	0
冠動脈閉塞	0	0	1 (0.5%)	0
肥大型心筋症	0	0	1 (0.5%)	0
心筋出血	0	0	1 (0.5%)	0
心筋梗塞	0	0	1 (0.5%)	0
洞不全症候群	0	0	1 (0.5%)	0
洞性頻脈	0	0	2 (0.9%)	0
血管障害	21 (9.8%)	3 (1.4%)	14 (6.5%)	1 (0.5%)
高血圧	8 (3.7%)	3 (1.4%)	5 (2.3%)	1 (0.5%)
閉塞性動脈硬化症	4 (1.9%)	0	2 (0.9%)	0
腸骨動脈狭窄	2 (0.9%)	0	0	0
間欠性跛行	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
大動脈瘤	1 (0.5%)	0	0	0
大動脈狭窄	1 (0.5%)	0	0	0
青趾症候群	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
ほてり	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
血栓性静脈炎	1 (0.5%)	0	0	0
大動脈解離	0	0	1 (0.5%)	0
大腿動脈狭窄	0	0	1 (0.5%)	0
大腿動脈閉塞	0	0	1 (0.5%)	0
末梢動脈解離	0	0	1 (0.5%)	0
表在性静脈炎	0	0	1 (0.5%)	0
鎖骨下動脈狭窄	0	0	1 (0.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (9.8%)	6 (2.8%)	19 (8.8%)	6 (2.8%)
鼻出血	8 (3.7%)	4 (1.9%)	3 (1.4%)	2 (0.9%)
上気道の炎症	5 (2.3%)	0	2 (0.9%)	0
喀血	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
気管支拡張症	1 (0.5%)	0	0	0
咳嗽	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	0
肺気腫	1 (0.5%)	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	All	Related	All	Related
口腔咽頭水疱形成	1 (0.5%)	0	0	0
口腔咽頭不快感	1 (0.5%)	0	0	0
咽頭の炎症	1 (0.5%)	0	0	0
肺臓炎	1 (0.5%)	0	0	0
喘息	0	0	2 (0.9%)	0
しゃっくり	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
間質性肺疾患	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
気胸	0	0	1 (0.5%)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	2 (0.9%)	0
季節性鼻炎	0	0	1 (0.5%)	0
鼻漏	0	0	1 (0.5%)	0
喀痰増加	0	0	1 (0.5%)	0
血管運動性鼻炎	0	0	1 (0.5%)	0
胃腸障害	54 (25.1%)	2 (0.9%)	52 (24.1%)	5 (2.3%)
下痢	11 (5.1%)	0	9 (4.2%)	0
歯周炎	9 (4.2%)	0	5 (2.3%)	0
便秘	8 (3.7%)	0	3 (1.4%)	0
歯周病	5 (2.3%)	0	4 (1.9%)	0
結腸ポリープ	4 (1.9%)	0	5 (2.3%)	0
口内炎	4 (1.9%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
齦菌	3 (1.4%)	0	1 (0.5%)	0
歯肉炎	3 (1.4%)	0	4 (1.9%)	0
痔出血	3 (1.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
腹部膨満	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
上腹部痛	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)	0
胃炎	2 (0.9%)	0	3 (1.4%)	0
痔核	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)	0
鼠径ヘルニア	2 (0.9%)	0	0	0
口腔内出血	2 (0.9%)	0	0	0
歯の脱落	2 (0.9%)	0	0	0
歯痛	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
嘔吐	2 (0.9%)	0	4 (1.9%)	0
腹部不快感	1 (0.5%)	0	4 (1.9%)	0
腹痛	1 (0.5%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	All	Related	All	Related
腸憩室	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
胃粘膜病変	1 (0.5%)	0	0	0
胃潰瘍	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
胃腸出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
歯肉出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
舌炎	1 (0.5%)	0	0	0
腸閉塞	1 (0.5%)	0	0	0
結腸メラノーシス	1 (0.5%)	0	0	0
急性膵炎	1 (0.5%)	0	0	0
逆流性食道炎	1 (0.5%)	0	0	0
下腹部痛	0	0	1 (0.5%)	0
異常便	0	0	1 (0.5%)	0
肛門出血	0	0	2 (0.9%)	0
口唇炎	0	0	1 (0.5%)	0
大腸炎	0	0	1 (0.5%)	0
びらん性大腸炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
虚血性大腸炎	0	0	2 (0.9%)	0
消化不良	0	0	2 (0.9%)	0
嚥下障害	0	0	1 (0.5%)	0
心窩部不快感	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
食中毒	0	0	1 (0.5%)	0
萎縮性胃炎	0	0	1 (0.5%)	0
血便排泄	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
メレナ	0	0	1 (0.5%)	0
肝胆道系障害	6 (2.8%)	1 (0.5%)	14 (6.5%)	10 (4.6%)
アルコール性肝疾患	1 (0.5%)	0	0	0
胆管炎	1 (0.5%)	0	0	0
胆石症	1 (0.5%)	0	0	0
肝嚢胞	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
脂肪肝	1 (0.5%)	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
胆嚢炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
肝臓うっ血	0	0	1 (0.5%)	0
肝機能異常	0	0	8 (3.7%)	7 (3.2%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	All	Related	All	Related
胆汁うっ滞性肝炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
肝障害	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	36 (16.7%)	9 (4.2%)	48 (22.2%)	18 (8.3%)
接触性皮膚炎	4 (1.9%)	0	2 (0.9%)	0
湿疹	4 (1.9%)	1 (0.5%)	8 (3.7%)	1 (0.5%)
皮下出血	3 (1.4%)	2 (0.9%)	8 (3.7%)	6 (2.8%)
そう痒症	3 (1.4%)	0	3 (1.4%)	2 (0.9%)
発疹	3 (1.4%)	1 (0.5%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)
皮膚炎	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
皮脂欠乏性湿疹	2 (0.9%)	0	3 (1.4%)	0
過角化	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
嵌入爪	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
紫斑	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0
脂漏性皮膚炎	2 (0.9%)	0	0	0
蕁麻疹	2 (0.9%)	0	3 (1.4%)	2 (0.9%)
脱毛症	1 (0.5%)	0	0	0
円形脱毛症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
皮脂欠乏症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
水疱	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚囊腫	1 (0.5%)	0	0	0
薬疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (1.9%)	3 (1.4%)
皮膚乾燥	1 (0.5%)	0	0	0
紅斑	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
爪の障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
丘疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
色素沈着障害	1 (0.5%)	0	0	0
糝糠疹	1 (0.5%)	0	0	0
全身性皮疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
老人性そう痒症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
皮膚潰瘍	1 (0.5%)	0	0	0
乾皮症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.5%)	0
発汗障害	0	0	1 (0.5%)	0
貨幣状湿疹	0	0	1 (0.5%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	All	Related	All	Related
全身性そう痒症	0	0	4 (1.9%)	1 (0.5%)
紅斑性皮疹	0	0	3 (1.4%)	3 (1.4%)
皮膚出血	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
皮膚硬結	0	0	1 (0.5%)	0
温熱蕁麻疹	0	0	1 (0.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害	39 (18.1%)	1 (0.5%)	35 (16.2%)	4 (1.9%)
背部痛	19 (8.8%)	0	5 (2.3%)	0
四肢痛	4 (1.9%)	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)
筋骨格硬直	3 (1.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
変形性脊椎症	3 (1.4%)	0	2 (0.9%)	0
関節周囲炎	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
椎間板突出	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.5%)	0	3 (1.4%)	0
筋痙縮	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
筋骨格痛	1 (0.5%)	0	0	0
筋肉痛	1 (0.5%)	0	4 (1.9%)	0
頸部痛	1 (0.5%)	0	0	0
変形性関節症	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	0
横紋筋融解症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
顎関節症候群	1 (0.5%)	0	0	0
狭窄性腱鞘炎	1 (0.5%)	0	0	0
弾発指	1 (0.5%)	0	0	0
関節痛	0	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)
関節炎	0	0	1 (0.5%)	0
滑液包炎	0	0	1 (0.5%)	0
関節腫脹	0	0	2 (0.9%)	0
四肢不快感	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
筋肉疲労	0	0	1 (0.5%)	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.5%)	0
骨炎	0	0	1 (0.5%)	0
リウマチ性多発筋痛	0	0	1 (0.5%)	0
脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.5%)	0
腱鞘炎	0	0	2 (0.9%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	All	Related	All	Related
腎および尿路障害	6 (2.8%)	2 (0.9%)	10 (4.6%)	3 (1.4%)
腎機能障害	2 (0.9%)	1 (0.5%)	5 (2.3%)	1 (0.5%)
血尿	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
ネフローゼ症候群	1 (0.5%)	0	0	0
腎不全	1 (0.5%)	0	0	0
尿道出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
排尿困難	0	0	1 (0.5%)	0
腎硬化症	0	0	1 (0.5%)	0
頻尿	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
生殖系および乳房障害	9 (4.2%)	0	2 (0.9%)	0
良性前立腺肥大症	3 (1.4%)	0	2 (0.9%)	0
前立腺炎	3 (1.4%)	0	0	0
子宮脱	2 (0.9%)	0	0	0
萎縮性外陰腔炎	1 (0.5%)	0	0	0
膀胱瘤	1 (0.5%)	0	0	0
膣出血	1 (0.5%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位 の状態	9 (4.2%)	2 (0.9%)	6 (2.8%)	1 (0.5%)
末梢性浮腫	5 (2.3%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0
異常感	1 (0.5%)	0	0	0
体温変動感	1 (0.5%)	0	0	0
倦怠感	1 (0.5%)	0	0	0
血管穿刺部位出血	1 (0.5%)	0	0	0
胸部不快感	0	0	1 (0.5%)	0
廃用症候群	0	0	1 (0.5%)	0
疲労	0	0	1 (0.5%)	0
全身性浮腫	0	0	1 (0.5%)	0
発熱	0	0	2 (0.9%)	0
心突然死	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
臨床検査	118 (54.9%)	27 (12.6%)	135 (62.5%)	56 (25.9%)
血中トリグリセリド増加	45 (20.9%)	2 (0.9%)	28 (13.0%)	2 (0.9%)
尿中ブドウ糖陽性	21 (9.8%)	1 (0.5%)	16 (7.4%)	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	All	Related	All	Related
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	20 (9.3%)	8 (3.7%)	37 (17.1%)	28 (13.0%)
高比重リポ蛋白減少	15 (7.0%)	1 (0.5%)	8 (3.7%)	0
単球百分率増加	15 (7.0%)	2 (0.9%)	11 (5.1%)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	14 (6.5%)	7 (3.3%)	17 (7.9%)	12 (5.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (6.0%)	6 (2.8%)	15 (6.9%)	12 (5.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (4.2%)	1 (0.5%)	12 (5.6%)	10 (4.6%)
単球数増加	7 (3.3%)	4 (1.9%)	11 (5.1%)	5 (2.3%)
尿中蛋白陽性	7 (3.3%)	1 (0.5%)	6 (2.8%)	1 (0.5%)
低比重リポ蛋白増加	6 (2.8%)	0	3 (1.4%)	0
リンパ球数減少	6 (2.8%)	3 (1.4%)	8 (3.7%)	4 (1.9%)
リンパ球百分率減少	6 (2.8%)	0	7 (3.2%)	0
足関節/上腕血圧指数減少	5 (2.3%)	0	5 (2.3%)	1 (0.5%)
血中クレアチニン増加	5 (2.3%)	1 (0.5%)	13 (6.0%)	4 (1.9%)
好酸球数増加	5 (2.3%)	2 (0.9%)	9 (4.2%)	4 (1.9%)
低比重リポ蛋白減少	5 (2.3%)	0	4 (1.9%)	1 (0.5%)
血中カリウム増加	4 (1.9%)	1 (0.5%)	5 (2.3%)	3 (1.4%)
血中尿素増加	4 (1.9%)	0	7 (3.2%)	0
好酸球百分率増加	4 (1.9%)	1 (0.5%)	5 (2.3%)	1 (0.5%)
好塩基球百分率増加	3 (1.4%)	0	2 (0.9%)	0
血中コレステロール減少	3 (1.4%)	0	1 (0.5%)	0
血中コレステロール増加	3 (1.4%)	0	3 (1.4%)	0
尿中血陽性	3 (1.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
尿中白血球陽性	3 (1.4%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.9%)	1 (0.5%)	5 (2.3%)	3 (1.4%)
リンパ球数増加	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0
好中球数減少	2 (0.9%)	0	8 (3.7%)	3 (1.4%)
血小板数減少	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
好塩基球数増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
血中ビリルビン増加	1 (0.5%)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.5%)	0	0	0
血圧低下	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	All	Related	All	Related
拡張期血圧上昇	1 (0.5%)	0	0	0
C-反応性蛋白増加	1 (0.5%)	0	0	0
好中球百分率増加	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
便潜血陽性	1 (0.5%)	0	0	0
体重減少	1 (0.5%)	0	0	0
白血球数減少	1 (0.5%)	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)
血中アルブミン減少	0	0	2 (0.9%)	0
血中クレアチンホスホキナー ゼ増加	0	0	2 (0.9%)	0
血中クレアチニン減少	0	0	1 (0.5%)	0
血中カリウム減少	0	0	1 (0.5%)	0
血圧上昇	0	0	1 (0.5%)	0
心電図QT延長	0	0	1 (0.5%)	0
ヘマトクリット減少	0	0	1 (0.5%)	0
ヘマトクリット増加	0	0	1 (0.5%)	0
リンパ球百分率増加	0	0	1 (0.5%)	0
単球百分率減少	0	0	1 (0.5%)	0
好中球数増加	0	0	2 (0.9%)	0
好中球百分率減少	0	0	2 (0.9%)	0
総蛋白減少	0	0	1 (0.5%)	0
尿沈渣陽性	0	0	1 (0.5%)	0
白血球数増加	0	0	3 (1.4%)	0
傷害、中毒および処置合併症	33 (15.3%)	3 (1.4%)	26 (12.0%)	0
偶発的過量投与	9 (4.2%)	0	3 (1.4%)	0
歯牙破折	4 (1.9%)	0	0	0
挫傷	3 (1.4%)	0	2 (0.9%)	0
外傷性出血	3 (1.4%)	0	1 (0.5%)	0
関節捻挫	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)	0
処置後出血	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0
脊椎圧迫骨折	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
硬膜下血腫	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0
動物咬傷	1 (0.5%)	0	0	0
節足動物刺傷	1 (0.5%)	0	0	0
上顎炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	All	Related	All	Related
足骨折	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	0
頭部損傷	1 (0.5%)	0	0	0
裂傷	1 (0.5%)	0	4 (1.9%)	0
外傷後疼痛	1 (0.5%)	0	0	0
処置による疼痛	1 (0.5%)	0	0	0
肋骨骨折	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
皮下血腫	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
舌損傷	1 (0.5%)	0	0	0
歯牙損傷	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
移植血管閉塞	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
節足動物咬傷	0	0	1 (0.5%)	0
一酸化炭素中毒	0	0	1 (0.5%)	0
転倒	0	0	1 (0.5%)	0
熱中症	0	0	1 (0.5%)	0
筋損傷	0	0	1 (0.5%)	0
骨格損傷	0	0	1 (0.5%)	0
眼の擦過傷	0	0	1 (0.5%)	0
腱損傷	0	0	1 (0.5%)	0
熱傷	0	0	1 (0.5%)	0
歯の完全脱臼	0	0	1 (0.5%)	0
血管偽動脈瘤	0	0	1 (0.5%)	0
創傷	0	0	1 (0.5%)	0

IP: Investigational product, TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 14.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT to all TEAE summary in Clopidogrel group for all periods on all treated population

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_ae_socpt_relation_52w_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_ae_socpt_relation_52w_s_t_j_i.rtf (02AUG2011 - 16:50)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 77 - 発現時期別の TEAE（全期間：52 週間）—All treated population、SFY10810

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
Any TEAE	192 (89.3%)	136 (63.3%)	114 (55.9%)	100 (51.0%)	95 (52.2%)	200 (92.6%)	164 (75.9%)	93 (52.0%)	88 (54.3%)	87 (58.4%)
Any TEAE leading to death	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	5 (2.3%)	2 (0.9%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0
Any SAE other than death	34 (15.8%)	8 (3.7%)	8 (3.9%)	8 (4.1%)	13 (7.1%)	32 (14.8%)	8 (3.7%)	9 (5.0%)	9 (5.6%)	7 (4.7%)
Any TEAE leading to treatment discontinuation	34 (15.8%)	11 (5.1%)	7 (3.4%)	12 (6.1%)	7 (3.8%)	59 (27.3%)	40 (18.5%)	6 (3.4%)	7 (4.3%)	6 (4.0%)
感染症および寄生虫症	73 (34.0%)	31 (14.4%)	22 (10.8%)	27 (13.8%)	17 (9.3%)	59 (27.3%)	24 (11.1%)	13 (7.3%)	16 (9.9%)	16 (10.7%)
鼻咽頭炎	45 (20.9%)	21 (9.8%)	12 (5.9%)	15 (7.7%)	11 (6.0%)	34 (15.7%)	12 (5.6%)	10 (5.6%)	10 (6.2%)	8 (5.4%)
带状疱疹	5 (2.3%)	0	4 (2.0%)	0	1 (0.5%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0	2 (1.3%)
膀胱炎	4 (1.9%)	3 (1.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0
鼻炎	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
気管支炎	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
蜂巣炎	2 (0.9%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	5 (2.3%)	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)
足部白癬	2 (0.9%)	0	0	0	2 (1.1%)	4 (1.9%)	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)
尿路感染	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
口腔膿瘍	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
ダニ皮膚炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
虫垂炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
憩室炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
毛包炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉膿瘍	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
感染性表皮嚢胞	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)
感染	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
大葉性肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
爪真菌症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
外耳炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
爪囲炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
耳下腺炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
肺炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0	0	0	2 (1.3%)
細菌性肺炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
皮膚細菌感染	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
トリコフィトン感染症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
穿孔性虫垂炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
カンジダ症	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
膿痂疹性湿疹	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
感染性腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
ウイルス性腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
喉頭蓋炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
丹毒	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
膿痂疹	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
扁桃周囲膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
歯髄炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
股部白癬	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
白癬感染	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
上気道感染	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新 生物（嚢胞およびポリープを 含む）	11 (5.1%)	3 (1.4%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	7 (3.8%)	7 (3.2%)	2 (0.9%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)
結腸癌	2 (0.9%)	0	0	0	2 (1.1%)	0	0	0	0	0
胃癌	2 (0.9%)	0	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
副腎腺腫	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
膀胱癌	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
頭蓋咽頭腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
肺の悪性新生物	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
肺扁平上皮癌、病期不明	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
食道癌	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺癌	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
脂漏性角化症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
皮膚乳頭腫	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
胃腺腫	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
多発性骨髄腫	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
転移性膀胱癌	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
直腸癌	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
甲状腺癌	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (1.4%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	9 (4.2%)	5 (2.3%)	0	1 (0.6%)	3 (2.0%)
鉄欠乏性貧血	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
白血球減少症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0
好中球減少症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0
赤血球増加症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
貧血	0	0	0	0	0	5 (2.3%)	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)
好酸球増加症	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
免疫系障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
高プロラクチン血症	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
代謝および栄養障害	14 (6.5%)	4 (1.9%)	4 (2.0%)	4 (2.0%)	4 (2.2%)	22 (10.2%)	14 (6.5%)	6 (3.4%)	3 (1.9%)	0
高脂血症	4 (1.9%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	8 (3.7%)	7 (3.2%)	1 (0.6%)	0	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
食欲減退	3 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0
糖尿病	3 (1.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	6 (2.8%)	0	4 (2.2%)	2 (1.2%)	0
低血糖症	2 (0.9%)	0	0	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
高コレステロール血症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
高カリウム血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
低血糖性意識消失	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
石灰沈着性関節周囲炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
脂質異常症	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0
痛風	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
高尿酸血症	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
精神障害	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
うつ病	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
神経系障害	22 (10.2%)	7 (3.3%)	7 (3.4%)	4 (2.0%)	7 (3.8%)	19 (8.8%)	7 (3.2%)	5 (2.8%)	2 (1.2%)	6 (4.0%)
浮動性めまい	4 (1.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
頭痛	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)
坐骨神経痛	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
一過性脳虚血発作	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
意識変容状態	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
頸動脈狭窄	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
頸動脈血栓症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
小脳梗塞	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
脳梗塞	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
頸腕症候群	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
体位性めまい	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)
神経痛	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
錯感覚	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
緊張性頭痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
中枢神経系に起因する回 転性めまい	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
塞栓性脳梗塞	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
卒中の出血性変化	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0
ラクナ梗塞	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)
血栓性脳梗塞	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
視野欠損	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
眼障害	19 (8.8%)	4 (1.9%)	4 (2.0%)	5 (2.6%)	7 (3.8%)	13 (6.0%)	3 (1.4%)	2 (1.1%)	5 (3.1%)	4 (2.7%)
糖尿病網膜症	5 (2.3%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	2 (1.1%)	0	0	0	0	0
白内障	4 (1.9%)	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
結膜炎	4 (1.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)
網膜出血	4 (1.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)	0	0	0	0	0
動脈硬化性網膜症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
結膜出血	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0
緑内障	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
虹彩炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
眼部不快感	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼充血	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
網膜裂孔	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
硝子体浮遊物	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
眼瞼そう痒症	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
角膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
視神経乳頭出血	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
点状角膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
硝子体出血	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
耳および迷路障害	7 (3.3%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	5 (2.3%)	2 (0.9%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0
回転性めまい	2 (0.9%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
頭位性回転性めまい	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.9%)	0	0	2 (1.2%)	0
感音性難聴	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
メニエール病	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
心臓障害	19 (8.8%)	6 (2.8%)	5 (2.5%)	5 (2.6%)	8 (4.4%)	23 (10.6%)	9 (4.2%)	5 (2.8%)	7 (4.3%)	8 (5.4%)
頻脈	4 (1.9%)	2 (0.9%)	0	0	2 (1.1%)	3 (1.4%)	0	0	2 (1.2%)	2 (1.3%)
心房細動	3 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	4 (1.9%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)
狭心症	2 (0.9%)	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	4 (1.9%)	3 (1.4%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
不安定狭心症	2 (0.9%)	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
動悸	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
上室性不整脈	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
心房粗動	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
第二度房室ブロック	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
右脚ブロック	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
心不全	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)
冠動脈狭窄	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
心筋虚血	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
洞性徐脈	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
上室性期外収縮	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
上室性頻脈	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
不整脈	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
冠動脈閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
肥大型心筋症	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
心筋出血	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
心筋梗塞	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
洞不全症候群	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
洞性頻脈	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0
血管障害	21 (9.8%)	3 (1.4%)	5 (2.5%)	6 (3.1%)	7 (3.8%)	14 (6.5%)	8 (3.7%)	5 (2.8%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)
高血圧	8 (3.7%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (2.0%)	2 (1.1%)	5 (2.3%)	3 (1.4%)	2 (1.1%)	0	0
閉塞性動脈硬化症	4 (1.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
腸骨動脈狭窄	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
間欠性跛行	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
大動脈瘤	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
大動脈狭窄	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
青趾症候群	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
ほてり	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
血栓性静脈炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
大動脈解離	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
大腿動脈狭窄	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
大腿動脈閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
末梢動脈解離	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
表在性静脈炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
鎖骨下動脈狭窄	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (9.8%)	10 (4.7%)	3 (1.5%)	6 (3.1%)	2 (1.1%)	19 (8.8%)	7 (3.2%)	7 (3.9%)	5 (3.1%)	3 (2.0%)
鼻出血	8 (3.7%)	5 (2.3%)	0	3 (1.5%)	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0
上気道の炎症	5 (2.3%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)
喀血	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0
気管支拡張症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
肺気腫	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
口腔咽頭水疱形成	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
咽頭の炎症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
肺臓炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
喘息	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0
しゃっくり	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
気胸	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
季節性鼻炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
鼻漏	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
喀痰増加	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
血管運動性鼻炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
胃腸障害	54 (25.1%)	21 (9.8%)	19 (9.3%)	14 (7.1%)	20 (11.0%)	52 (24.1%)	28 (13.0%)	10 (5.6%)	12 (7.4%)	10 (6.7%)
下痢	11 (5.1%)	7 (3.3%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	9 (4.2%)	6 (2.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)
歯周炎	9 (4.2%)	2 (0.9%)	4 (2.0%)	4 (2.0%)	1 (0.5%)	5 (2.3%)	2 (0.9%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)
便秘	8 (3.7%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)
歯周病	5 (2.3%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	4 (1.9%)	2 (0.9%)	0	0	2 (1.3%)
結腸ポリープ	4 (1.9%)	0	0	0	4 (2.2%)	5 (2.3%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)
口内炎	4 (1.9%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0
齲蝕	3 (1.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
歯肉炎	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)
痔出血	3 (1.4%)	2 (0.9%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
腹部膨満	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
上腹部痛	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
胃炎	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
痔核	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0
鼠径ヘルニア	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
口腔内出血	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
歯の脱落	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
歯痛	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
嘔吐	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	4 (1.9%)	2 (0.9%)	0	2 (1.2%)	0
腹部不快感	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	4 (1.9%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	1 (0.7%)
腹痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腸憩室	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
胃粘膜病変	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
胃腸出血	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
歯肉出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
舌炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腸閉塞	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
結腸メラノーシス	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
急性膵炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
逆流性食道炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
異常便	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
肛門出血	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
口唇炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
大腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
びらん性大腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
虚血性大腸炎	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.7%)
消化不良	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
心窩部不快感	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0
食中毒	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
萎縮性胃炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
血便排泄	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
メレナ	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
肝胆道系障害	6 (2.8%)	0	2 (1.0%)	3 (1.5%)	2 (1.1%)	14 (6.5%)	10 (4.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)
アルコール性肝疾患	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
胆管炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
胆石症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
肝嚢胞	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
脂肪肝	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
胆嚢炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
肝臓うっ血	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
肝機能異常	0	0	0	0	0	8 (3.7%)	8 (3.7%)	0	1 (0.6%)	0
胆汁うっ滞性肝炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
肝障害	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	36 (16.7%)	15 (7.0%)	15 (7.4%)	9 (4.6%)	8 (4.4%)	48 (22.2%)	28 (13.0%)	6 (3.4%)	12 (7.4%)	11 (7.4%)
接触性皮膚炎	4 (1.9%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	2 (0.9%)	0	0	2 (1.2%)	0
湿疹	4 (1.9%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	2 (1.1%)	8 (3.7%)	2 (0.9%)	2 (1.1%)	3 (1.9%)	1 (0.7%)
皮下出血	3 (1.4%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	8 (3.7%)	4 (1.9%)	1 (0.6%)	3 (1.9%)	1 (0.7%)
そう痒症	3 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	3 (1.4%)	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)
発疹	3 (1.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0	0	0
皮膚炎	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)
過角化	2 (0.9%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
嵌入爪	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
紫斑	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)
脱毛症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
円形脱毛症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
皮脂欠乏症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
水疱	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
皮膚囊腫	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
薬疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	4 (1.9%)	4 (1.9%)	0	1 (0.6%)	0
皮膚乾燥	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
爪の障害	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
丘疹	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
色素沈着障害	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
皰糠疹	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
全身性皮疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
老人性そう痒症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
皮膚潰瘍	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
乾皮症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
発汗障害	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
貨幣状湿疹	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	4 (1.9%)	4 (1.9%)	0	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	3 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0
皮膚出血	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0
皮膚硬結	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
温熱蕁麻疹	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
筋骨格系および結合組織障害	39 (18.1%)	17 (7.9%)	12 (5.9%)	7 (3.6%)	5 (2.7%)	35 (16.2%)	11 (5.1%)	10 (5.6%)	8 (4.9%)	9 (6.0%)
背部痛	19 (8.8%)	6 (2.8%)	4 (2.0%)	6 (3.1%)	4 (2.2%)	5 (2.3%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	2 (1.3%)
四肢痛	4 (1.9%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	0
筋骨格硬直	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
変形性脊椎症	3 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)
関節周囲炎	2 (0.9%)	0	2 (1.0%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
椎間板突出	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)
筋痙縮	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
筋骨格痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	4 (1.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)
頸部痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
変形性関節症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0
横紋筋融解症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
顎関節症候群	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
狭窄性腱鞘炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
弾発指	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	3 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0
関節炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
滑液包炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
関節腫脹	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)
四肢不快感	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
筋肉疲労	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
骨炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
リウマチ性多発筋痛	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
腱鞘炎	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
腎および尿路障害	6 (2.8%)	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	4 (2.2%)	10 (4.6%)	5 (2.3%)	2 (1.1%)	0	2 (1.3%)
腎機能障害	2 (0.9%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	5 (2.3%)	3 (1.4%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)
血尿	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)
ネフローゼ症候群	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
腎不全	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
尿道出血	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
腎硬化症	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
頻尿	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	9 (4.2%)	3 (1.4%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)
良性前立腺肥大症	3 (1.4%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
前立腺炎	3 (1.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
子宮脱	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
萎縮性外陰陰炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
膀胱瘤	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腔出血	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位 の状態	9 (4.2%)	8 (3.7%)	0	0	2 (1.1%)	6 (2.8%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)
末梢性浮腫	5 (2.3%)	5 (2.3%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
異常感	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
体温変動感	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
血管穿刺部位出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
廃用症候群	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
疲労	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
全身性浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
発熱	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
心突然死	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
臨床検査	118 (54.9%)	58 (27.0%)	59 (28.9%)	46 (23.5%)	36 (19.8%)	135 (62.5%)	91 (42.1%)	46 (25.7%)	40 (24.7%)	41 (27.5%)
血中トリグリセリド増加	45 (20.9%)	22 (10.2%)	19 (9.3%)	16 (8.2%)	9 (4.9%)	28 (13.0%)	14 (6.5%)	9 (5.0%)	10 (6.2%)	5 (3.4%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
尿中ブドウ糖陽性	21 (9.8%)	1 (0.5%)	8 (3.9%)	5 (2.6%)	8 (4.4%)	16 (7.4%)	2 (0.9%)	7 (3.9%)	3 (1.9%)	6 (4.0%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	20 (9.3%)	9 (4.2%)	5 (2.5%)	5 (2.6%)	2 (1.1%)	37 (17.1%)	32 (14.8%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	3 (2.0%)
高比重リポ蛋白減少	15 (7.0%)	7 (3.3%)	5 (2.5%)	4 (2.0%)	3 (1.6%)	8 (3.7%)	6 (2.8%)	1 (0.6%)	0	3 (2.0%)
単球百分率増加	15 (7.0%)	6 (2.8%)	6 (2.9%)	6 (3.1%)	4 (2.2%)	11 (5.1%)	4 (1.9%)	3 (1.7%)	3 (1.9%)	4 (2.7%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	14 (6.5%)	8 (3.7%)	2 (1.0%)	4 (2.0%)	1 (0.5%)	17 (7.9%)	10 (4.6%)	7 (3.9%)	2 (1.2%)	3 (2.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (6.0%)	4 (1.9%)	4 (2.0%)	3 (1.5%)	2 (1.1%)	15 (6.9%)	11 (5.1%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (4.2%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	4 (2.0%)	2 (1.1%)	12 (5.6%)	9 (4.2%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)
単球数増加	7 (3.3%)	4 (1.9%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	11 (5.1%)	5 (2.3%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	5 (3.4%)
尿中蛋白陽性	7 (3.3%)	0	3 (1.5%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	6 (2.8%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	3 (2.0%)
低比重リポ蛋白増加	6 (2.8%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	1 (0.7%)
リンパ球数減少	6 (2.8%)	5 (2.3%)	0	1 (0.5%)	0	8 (3.7%)	4 (1.9%)	1 (0.6%)	4 (2.5%)	0
リンパ球百分率減少	6 (2.8%)	5 (2.3%)	2 (1.0%)	0	0	7 (3.2%)	5 (2.3%)	0	2 (1.2%)	2 (1.3%)
足関節/上腕血圧指数減少	5 (2.3%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)	0	1 (0.5%)	5 (2.3%)	2 (0.9%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0
血中クレアチニン増加	5 (2.3%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	13 (6.0%)	7 (3.2%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)
好酸球数増加	5 (2.3%)	2 (0.9%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	9 (4.2%)	6 (2.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)
低比重リポ蛋白減少	5 (2.3%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	4 (1.9%)	2 (0.9%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)
血中カリウム増加	4 (1.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	5 (2.3%)	3 (1.4%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
血中尿素増加	4 (1.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)	0	7 (3.2%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	5 (3.4%)
好酸球百分率増加	4 (1.9%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)	0	0	5 (2.3%)	5 (2.3%)	0	1 (0.6%)	0
好塩基球百分率増加	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0	2 (1.1%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0
血中コレステロール減少	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
血中コレステロール増加	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0	3 (1.4%)	2 (0.9%)	0	0	1 (0.7%)
尿中血陽性	3 (1.4%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
尿中白血球陽性	3 (1.4%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	5 (2.3%)	3 (1.4%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
リンパ球数増加	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	8 (3.7%)	8 (3.7%)	1 (0.6%)	0	0
血小板数減少	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)
好塩基球数増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
血中ビリルビン増加	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
血圧低下	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
拡張期血圧上昇	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
C-反応性蛋白増加	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
好中球百分率増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
便潜血陽性	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
体重減少	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.4%)	2 (0.9%)	0	0	1 (0.7%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
血中アルブミン減少	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
血中クレアチニン減少	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
心電図QT延長	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
ヘマトクリット増加	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
リンパ球百分率増加	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
単球百分率減少	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
好中球数増加	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0
好中球百分率減少	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)
総蛋白減少	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
尿沈渣陽性	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
白血球数増加	0	0	0	0	0	3 (1.4%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)
傷害、中毒および処置合併症	33 (15.3%)	15 (7.0%)	9 (4.4%)	9 (4.6%)	4 (2.2%)	26 (12.0%)	9 (4.2%)	7 (3.9%)	7 (4.3%)	5 (3.4%)
偶発的過量投与	9 (4.2%)	6 (2.8%)	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0
歯牙破折	4 (1.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
挫傷	3 (1.4%)	0	3 (1.5%)	0	0	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)
外傷性出血	3 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
関節捻挫	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0
処置後出血	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
硬膜下血腫	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
動物咬傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
上顎炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
足骨折	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
頭部損傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
裂傷	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	4 (1.9%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)
外傷後疼痛	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
皮下血腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
舌損傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
歯牙損傷	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
移植血管閉塞	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
一酸化炭素中毒	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
転倒	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
熱中症	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
筋損傷	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
骨格損傷	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
眼の擦過傷	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
腱損傷	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
熱傷	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
歯の完全脱臼	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
血管偽動脈瘤	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
創傷	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

MEDDRA 14.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT in Clopidogrel group for all periods on all treated population

The recurrent events occurring in a subsequent interval are counted once in the numerator for the corresponding subsequent interval

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_ae_each_onset_w52_s_t.sas OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_ae_each_onset_w52_s_t_j.i.rtf (13SEP2011 - 15:35)

2.7.4 臨床的安全性

SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 78 - 発現時期別の治験薬との因果関係の否定できない有害事象 (TEAE) (全期間 : 52 週間) - All treated population、SFY10810

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
Any class	58 (27.0%)	30 (14.0%)	17 (8.3%)	16 (8.2%)	15 (8.2%)	96 (44.4%)	73 (33.8%)	16 (8.9%)	17 (10.5%)	11 (7.4%)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	5 (2.3%)	3 (1.4%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
白血球減少症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0
好中球減少症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0
貧血	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0
代謝および栄養障害	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0
高脂血症	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
食欲減退	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
高コレステロール血症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
神経系障害	4 (1.9%)	2 (0.9%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	4 (1.9%)	3 (1.4%)	1 (0.6%)	0	0
浮動性めまい	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
脳梗塞	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
体位性めまい	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
緊張性頭痛	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
中枢神経系に起因する回転性めまい	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
卒中の出血性変化	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
眼障害	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0	2 (1.1%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0
糖尿病網膜症	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
網膜出血	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
結膜出血	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0
耳および迷路障害	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
回転性めまい	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
感音性難聴	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
心臓障害	2 (0.9%)	0	2 (1.0%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)
頻脈	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)
心房細動	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
動悸	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	3 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
高血圧	3 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (2.8%)	4 (1.9%)	0	2 (1.0%)	0	6 (2.8%)	4 (1.9%)	3 (1.7%)	0	0
鼻出血	4 (1.9%)	2 (0.9%)	0	2 (1.0%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
喀血	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0
しゃっくり	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
胃腸障害	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	5 (2.3%)	3 (1.4%)	0	2 (1.2%)	0
口内炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
痔出血	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
胃腸出血	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
歯肉出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
びらん性大腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
心窩部不快感	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
血便排泄	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	10 (4.6%)	9 (4.2%)	0	0	1 (0.7%)
高ビリルビン血症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
胆嚢炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
肝機能異常	0	0	0	0	0	7 (3.2%)	7 (3.2%)	0	0	0
胆汁うっ滞性肝炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
肝障害	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	9 (4.2%)	5 (2.3%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	18 (8.3%)	13 (6.0%)	1 (0.6%)	3 (1.9%)	3 (2.0%)
湿疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
皮下出血	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	6 (2.8%)	3 (1.4%)	0	3 (1.9%)	1 (0.7%)
そう痒症	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0
発疹	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
紫斑	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)
薬疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
爪の障害	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
丘疹	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
全身性皮疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	3 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0
皮膚出血	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	4 (1.9%)	2 (0.9%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
四肢痛	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
横紋筋融解症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
四肢不快感	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
腎および尿路障害	2 (0.9%)	0	0	0	2 (1.1%)	3 (1.4%)	2 (0.9%)	0	0	1 (0.7%)
腎機能障害	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
血尿	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
尿道出血	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
頻尿	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
末梢性浮腫	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
心突然死	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
臨床検査	27 (12.6%)	13 (6.0%)	11 (5.4%)	7 (3.6%)	4 (2.2%)	56 (25.9%)	43 (19.9%)	9 (5.0%)	8 (4.9%)	5 (3.4%)
血中トリグリセリド増加	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (3.7%)	3 (1.4%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	0	28 (13.0%)	27 (12.5%)	1 (0.6%)	0	0
高比重リポ蛋白減少	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
単球百分率増加	2 (0.9%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7 (3.3%)	4 (1.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	12 (5.6%)	9 (4.2%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.8%)	2 (0.9%)	3 (1.5%)	0	1 (0.5%)	12 (5.6%)	8 (3.7%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	10 (4.6%)	9 (4.2%)	1 (0.6%)	0	0
単球数増加	4 (1.9%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	5 (2.3%)	3 (1.4%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
尿中蛋白陽性	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
リンパ球数減少	3 (1.4%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	4 (1.9%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	3 (1.9%)	0
足関節/上腕血圧指数減少	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	4 (1.9%)	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All (N=215)	1-84 days (N=215)	85-182 days (N=204)	183-273 days (N=196)	>273 days (N=182)	All (N=216)	1-84 days (N=216)	85-182 days (N=179)	183-273 days (N=162)	>273 days (N=149)
好酸球数増加	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	4 (1.9%)	3 (1.4%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
低比重リポ蛋白減少	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
血中カリウム増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.4%)	2 (0.9%)	0	0	1 (0.7%)
好酸球百分率増加	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
尿中血陽性	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0
尿中白血球陽性	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	3 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0
リンパ球数増加	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	0	0	0	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0	0	0
血小板数減少	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
好塩基球数増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)
白血球数減少	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP)					Ticlopidine (TIC-CLOP)				
	All	1-84 days	85-182 days	183-273 days	>273 days	All	1-84 days	85-182 days	183-273 days	>273 days
	(N=215)	(N=215)	(N=204)	(N=196)	(N=182)	(N=216)	(N=216)	(N=179)	(N=162)	(N=149)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
処置後出血	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

MEDDRA 14.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one possibly related TEAE

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT in Clopidogrel group for all periods on all treated population

The recurrent events occurring in a subsequent interval are counted once in the numerator for the corresponding subsequent interval

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_ae_each_onset_rel_w52_s_t.sas OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_ae_each_onset_rel_w52_s_t_j_i.rtf
(14SEP2011 - 10:40)

表 79 -発現割合が 2%以上の TEAE (52 週間) - 安全性解析対象集団、DV7314-23

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
Any class	545 (94.8%)	554 (95.5%)
感染症および寄生虫症	259 (45.0%)	238 (41.0%)
鼻咽頭炎	207 (36.0%)	194 (33.4%)
代謝および栄養障害	27 (4.7%)	29 (5.0%)
食欲減退	6 (1.0%)	12 (2.1%)
精神障害	34 (5.9%)	34 (5.9%)
不眠症	18 (3.1%)	22 (3.8%)
神経系障害	152 (26.4%)	159 (27.4%)
頭痛	43 (7.5%)	51 (8.8%)
浮動性めまい	37 (6.4%)	39 (6.7%)
感覚鈍麻	21 (3.7%)	20 (3.4%)
脳梗塞	17 (3.0%)	16 (2.8%)
眼障害	61 (10.6%)	73 (12.6%)
結膜出血	13 (2.3%)	8 (1.4%)
結膜炎	10 (1.7%)	14 (2.4%)
血管障害	26 (4.5%)	28 (4.8%)
高血圧	16 (2.8%)	20 (3.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	101 (17.6%)	110 (19.0%)
鼻出血	34 (5.9%)	38 (6.6%)
上気道の炎症	29 (5.0%)	38 (6.6%)
咳嗽	18 (3.1%)	18 (3.1%)
胃腸障害	198 (34.4%)	213 (36.7%)
便秘	33 (5.7%)	31 (5.3%)
腹部不快感	23 (4.0%)	36 (6.2%)
下痢	21 (3.7%)	35 (6.0%)
悪心	18 (3.1%)	16 (2.8%)
口内炎	18 (3.1%)	6 (1.0%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
齦歯	13 (2.3%)	15 (2.6%)
歯肉出血	13 (2.3%)	6 (1.0%)
上腹部痛	12 (2.1%)	15 (2.6%)
胃炎	11 (1.9%)	14 (2.4%)
皮膚および皮下組織障害	171 (29.7%)	188 (32.4%)
皮下出血	53 (9.2%)	51 (8.8%)
湿疹	33 (5.7%)	23 (4.0%)
発疹	22 (3.8%)	35 (6.0%)
そう痒症	15 (2.6%)	32 (5.5%)
接触性皮膚炎	14 (2.4%)	8 (1.4%)
蕁麻疹	10 (1.7%)	19 (3.3%)
筋骨格系および結合組織障害	144 (25.0%)	116 (20.0%)
背部痛	40 (7.0%)	29 (5.0%)
関節痛	19 (3.3%)	17 (2.9%)
筋骨格硬直	16 (2.8%)	13 (2.2%)
筋肉痛	15 (2.6%)	13 (2.2%)
四肢痛	15 (2.6%)	11 (1.9%)
筋骨格痛	14 (2.4%)	15 (2.6%)
変形性関節症	13 (2.3%)	3 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	65 (11.3%)	65 (11.2%)
倦怠感	13 (2.3%)	15 (2.6%)
臨床検査	357 (62.1%)	416 (71.7%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	102 (17.7%)	137 (23.6%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	98 (17.0%)	199 (34.3%)
血中トリグリセリド増加	87 (15.1%)	84 (14.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	77 (13.4%)	101 (17.4%)
尿中ブドウ糖陽性	49 (8.5%)	41 (7.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	48 (8.3%)	75 (12.9%)
血中乳酸脱水素酵素増加	46 (8.0%)	49 (8.4%)
尿中白血球陽性	45 (7.8%)	34 (5.9%)
血中尿素増加	43 (7.5%)	40 (6.9%)
白血球数増加	41 (7.1%)	48 (8.3%)
血圧上昇	36 (6.3%)	37 (6.4%)
血中コレステロール増加	30 (5.2%)	38 (6.6%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
尿中赤血球陽性	27 (4.7%)	21 (3.6%)
リンパ球数減少	23 (4.0%)	26 (4.5%)
好酸球数増加	21 (3.7%)	25 (4.3%)
ヘモグロビン減少	20 (3.5%)	14 (2.4%)
好中球数増加	20 (3.5%)	22 (3.8%)
血中ビリルビン増加	19 (3.3%)	3 (0.5%)
尿円柱	19 (3.3%)	16 (2.8%)
白血球数減少	18 (3.1%)	34 (5.9%)
ヘマトクリット減少	17 (3.0%)	13 (2.2%)
尿中蛋白陽性	17 (3.0%)	33 (5.7%)
赤血球数減少	17 (3.0%)	14 (2.4%)
血中クレアチニン増加	16 (2.8%)	21 (3.6%)
単球数増加	15 (2.6%)	14 (2.4%)
血小板数増加	15 (2.6%)	8 (1.4%)
出血時間延長	12 (2.1%)	2 (0.3%)
好中球数減少	6 (1.0%)	19 (3.3%)
傷害、中毒および処置合併症	81 (14.1%)	74 (12.8%)
挫傷	28 (4.9%)	19 (3.3%)
裂傷	13 (2.3%)	13 (2.2%)
擦過傷	4 (0.7%)	12 (2.1%)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

MEDDRA 14.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT to all TEAE summary in Clopidogrel group on safety population

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_ae_socpt2_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_ae_socpt2_s_t_j.i.rtf (29JUL2011 - 17:13)

表 80 - すべての TEAE (52 週間) - 安全性解析対象集団、DV7314-23

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
Any class	545 (94.8%)	554 (95.5%)
感染症および寄生虫症	259 (45.0%)	238 (41.0%)
鼻咽喉炎	207 (36.0%)	194 (33.4%)
気管支炎	8 (1.4%)	3 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
胃腸炎	8 (1.4%)	4 (0.7%)
足部白癬	8 (1.4%)	1 (0.2%)
尿路感染	8 (1.4%)	6 (1.0%)
咽頭炎	6 (1.0%)	11 (1.9%)
膀胱炎	5 (0.9%)	3 (0.5%)
帯状疱疹	3 (0.5%)	6 (1.0%)
麦粒腫	3 (0.5%)	1 (0.2%)
インフルエンザ	3 (0.5%)	4 (0.7%)
爪真菌症	3 (0.5%)	3 (0.5%)
口腔ヘルペス	3 (0.5%)	2 (0.3%)
外耳炎	3 (0.5%)	2 (0.3%)
中耳炎	3 (0.5%)	3 (0.5%)
肺炎	3 (0.5%)	0
鼻炎	3 (0.5%)	4 (0.7%)
副鼻腔炎	3 (0.5%)	3 (0.5%)
ダニ皮膚炎	2 (0.3%)	0
急性副鼻腔炎	2 (0.3%)	0
虫垂炎	2 (0.3%)	0
細菌尿	2 (0.3%)	0
蜂巣炎	2 (0.3%)	1 (0.2%)
慢性副鼻腔炎	2 (0.3%)	1 (0.2%)
憩室炎	2 (0.3%)	0
毛包炎	2 (0.3%)	1 (0.2%)
消化管感染	2 (0.3%)	0
単純ヘルペス	2 (0.3%)	1 (0.2%)
白癬感染	2 (0.3%)	3 (0.5%)
膿瘍	1 (0.2%)	0
気管支肺炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)
ウイルス性腸炎	1 (0.2%)	0
皮膚真菌感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)
歯肉膿瘍	1 (0.2%)	0
細菌性角膜炎	1 (0.2%)	0
喉頭炎	1 (0.2%)	0
大葉性肺炎	1 (0.2%)	0
中咽頭アスペルギルス症	1 (0.2%)	0
ブドウ球菌性肺炎	1 (0.2%)	0
歯髄炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)
皮膚感染	1 (0.2%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
扁桃炎	1 (0.2%)	0
歯膿瘍	1 (0.2%)	0
上気道感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)
外陰部腔カンジダ症	1 (0.2%)	0
カンジダ症	0	1 (0.2%)
細菌性結膜炎	0	1 (0.2%)
感染性腸炎	0	2 (0.3%)
真菌性食道炎	0	1 (0.2%)
C型肝炎	0	1 (0.2%)
感染性表皮嚢胞	0	3 (0.5%)
鼻前庭炎	0	1 (0.2%)
慢性中耳炎	0	1 (0.2%)
爪囲炎	0	1 (0.2%)
化膿	0	1 (0.2%)
皮膚カンジダ	0	1 (0.2%)
股部白癬	0	1 (0.2%)
トリコモナス症	0	1 (0.2%)
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）	12 (2.1%)	11 (1.9%)
胃癌	2 (0.3%)	1 (0.2%)
消化器の良性新生物	1 (0.2%)	0
膀胱癌	1 (0.2%)	0
膀胱新生物	1 (0.2%)	0
胆嚢癌	1 (0.2%)	0
脂肪腫	1 (0.2%)	1 (0.2%)
膵癌	1 (0.2%)	0
直腸癌	1 (0.2%)	1 (0.2%)
脂漏性角化症	1 (0.2%)	1 (0.2%)
甲状腺新生物	1 (0.2%)	0
舌の悪性新生物、病期不明	1 (0.2%)	0
胃腺腫	0	1 (0.2%)
血管腫	0	2 (0.3%)
肝臓血管腫	0	1 (0.2%)
下咽頭癌	0	1 (0.2%)
肺の悪性新生物	0	1 (0.2%)
皮膚の新生物	0	1 (0.2%)
咽頭癌、病期不明	0	1 (0.2%)
皮膚乳頭腫	0	1 (0.2%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
胸腺腫	0	1 (0.2%)
血液およびリンパ系障害	4 (0.7%)	4 (0.7%)
貧血	1 (0.2%)	1 (0.2%)
鉄欠乏性貧血	1 (0.2%)	0
リンパ節症	1 (0.2%)	1 (0.2%)
血小板減少症	1 (0.2%)	0
リンパ節炎	0	1 (0.2%)
赤血球増加症	0	1 (0.2%)
免疫系障害	4 (0.7%)	2 (0.3%)
季節性アレルギー	4 (0.7%)	2 (0.3%)
内分泌障害	0	1 (0.2%)
亜急性甲状腺炎	0	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	27 (4.7%)	29 (5.0%)
痛風	7 (1.2%)	2 (0.3%)
食欲減退	6 (1.0%)	12 (2.1%)
糖尿病	6 (1.0%)	3 (0.5%)
脱水	3 (0.5%)	2 (0.3%)
高血糖	1 (0.2%)	0
高脂血症	1 (0.2%)	5 (0.9%)
高尿酸血症	1 (0.2%)	1 (0.2%)
低カリウム血症	1 (0.2%)	1 (0.2%)
ビタミンB群欠乏	1 (0.2%)	0
コントロール不良の糖尿病	0	1 (0.2%)
低血糖症	0	2 (0.3%)
精神障害	34 (5.9%)	34 (5.9%)
不眠症	18 (3.1%)	22 (3.8%)
抑うつ症状	5 (0.9%)	1 (0.2%)
不安	3 (0.5%)	4 (0.7%)
無為	1 (0.2%)	0
感情不安定	1 (0.2%)	1 (0.2%)
燃え尽き症候群	1 (0.2%)	0
自殺既遂	1 (0.2%)	0
うつ病	1 (0.2%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
躁病	1 (0.2%)	0
神経過敏	1 (0.2%)	0
睡眠障害	1 (0.2%)	0
不安障害	0	1 (0.2%)
失明当識	0	1 (0.2%)
神経症	0	2 (0.3%)
自殺企図	0	2 (0.3%)
神経系障害	152 (26.4%)	159 (27.4%)
頭痛	43 (7.5%)	51 (8.8%)
浮動性めまい	37 (6.4%)	39 (6.7%)
感覚鈍麻	21 (3.7%)	20 (3.4%)
脳梗塞	17 (3.0%)	16 (2.8%)
体位性めまい	11 (1.9%)	7 (1.2%)
神経痛	7 (1.2%)	3 (0.5%)
坐骨神経痛	4 (0.7%)	2 (0.3%)
緊張性頭痛	4 (0.7%)	6 (1.0%)
脳出血	3 (0.5%)	1 (0.2%)
てんかん	3 (0.5%)	2 (0.3%)
錯感覚	3 (0.5%)	0
頸腕症候群	2 (0.3%)	3 (0.5%)
味覚異常	2 (0.3%)	4 (0.7%)
意識消失	2 (0.3%)	0
一過性脳虚血発作	2 (0.3%)	3 (0.5%)
手根管症候群	1 (0.2%)	1 (0.2%)
脳虚血	1 (0.2%)	1 (0.2%)
痙攣	1 (0.2%)	0
認知症	1 (0.2%)	0
意識レベルの低下	1 (0.2%)	1 (0.2%)
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.2%)	0
頭蓋内出血	1 (0.2%)	0
味覚減退	1 (0.2%)	1 (0.2%)
第3脳神経麻痺	1 (0.2%)	0
頭蓋内動脈瘤	1 (0.2%)	0
記憶障害	1 (0.2%)	0
視神経炎	1 (0.2%)	0
感覚障害	1 (0.2%)	0
傾眠	1 (0.2%)	4 (0.7%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
視床出血	1 (0.2%)	0
咬舌	1 (0.2%)	0
健忘障害	0	1 (0.2%)
自律神経失調	0	4 (0.7%)
頸動脈狭窄	0	1 (0.2%)
中枢痛症候群	0	1 (0.2%)
認知障害	0	1 (0.2%)
注意力障害	0	1 (0.2%)
錐体外路障害	0	1 (0.2%)
顔面痙攣	0	1 (0.2%)
頭部不快感	0	4 (0.7%)
筋緊張亢進	0	1 (0.2%)
肋間神経痛	0	1 (0.2%)
片頭痛	0	1 (0.2%)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.2%)
強直性痙攣	0	1 (0.2%)
振戦	0	1 (0.2%)
第7脳神経麻痺	0	2 (0.3%)
声帯麻痺	0	1 (0.2%)
眼障害	61 (10.6%)	73 (12.6%)
結膜出血	13 (2.3%)	8 (1.4%)
結膜炎	10 (1.7%)	14 (2.4%)
白内障	6 (1.0%)	11 (1.9%)
眼精疲労	5 (0.9%)	2 (0.3%)
結膜充血	5 (0.9%)	2 (0.3%)
アレルギー性結膜炎	4 (0.7%)	3 (0.5%)
網膜出血	4 (0.7%)	5 (0.9%)
眼痛	3 (0.5%)	1 (0.2%)
眼充血	3 (0.5%)	5 (0.9%)
眼乾燥	2 (0.3%)	1 (0.2%)
眼の異常感	1 (0.2%)	1 (0.2%)
眼瞼炎	1 (0.2%)	3 (0.5%)
糖尿病網膜症	1 (0.2%)	5 (0.9%)
複視	1 (0.2%)	0
眼脂	1 (0.2%)	1 (0.2%)
眼出血	1 (0.2%)	0
眼そう痒症	1 (0.2%)	2 (0.3%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
眼瞼浮腫	1 (0.2%)	1 (0.2%)
緑内障	1 (0.2%)	2 (0.3%)
角膜炎	1 (0.2%)	0
流涙増加	1 (0.2%)	0
視神経萎縮	1 (0.2%)	0
網膜静脈閉塞	1 (0.2%)	1 (0.2%)
高血圧性網膜症	1 (0.2%)	0
潰瘍性角膜炎	1 (0.2%)	0
霧視	1 (0.2%)	0
硝子体浮遊物	1 (0.2%)	0
硝子体出血	1 (0.2%)	0
乱視	0	1 (0.2%)
角膜障害	0	1 (0.2%)
眼瞼湿疹	0	1 (0.2%)
眼瞼痛	0	1 (0.2%)
涙液分泌低下	0	1 (0.2%)
黄斑変性	0	1 (0.2%)
高眼圧症	0	1 (0.2%)
翼状片	0	1 (0.2%)
網膜滲出物	0	1 (0.2%)
強膜充血	0	1 (0.2%)
睫毛乱生	0	1 (0.2%)
視力障害	0	2 (0.3%)
眼球乾燥	0	1 (0.2%)
耳および迷路障害	14 (2.4%)	23 (4.0%)
耳鳴	5 (0.9%)	7 (1.2%)
回転性めまい	4 (0.7%)	1 (0.2%)
外耳道びらん	1 (0.2%)	0
片耳難聴	1 (0.2%)	2 (0.3%)
メニエール病	1 (0.2%)	1 (0.2%)
突発難聴	1 (0.2%)	0
頭位性回転性めまい	1 (0.2%)	2 (0.3%)
耳垢栓塞	0	2 (0.3%)
難聴	0	2 (0.3%)
耳不快感	0	1 (0.2%)
耳出血	0	1 (0.2%)
耳痛	0	1 (0.2%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
耳管機能障害	0	1 (0.2%)
耳管閉塞	0	1 (0.2%)
耳漏	0	1 (0.2%)
心臓障害	21 (3.7%)	25 (4.3%)
動悸	11 (1.9%)	10 (1.7%)
狭心症	4 (0.7%)	4 (0.7%)
不整脈	2 (0.3%)	3 (0.5%)
上室性期外収縮	2 (0.3%)	1 (0.2%)
心房細動	1 (0.2%)	3 (0.5%)
右脚ブロック	1 (0.2%)	0
心不全	1 (0.2%)	0
期外収縮	1 (0.2%)	0
洞性徐脈	1 (0.2%)	0
頻脈	1 (0.2%)	0
心臓内血栓	0	1 (0.2%)
上室性頻脈	0	1 (0.2%)
心室性期外収縮	0	3 (0.5%)
血管障害	26 (4.5%)	28 (4.8%)
高血圧	16 (2.8%)	20 (3.4%)
ほてり	2 (0.3%)	1 (0.2%)
起立性低血圧	2 (0.3%)	1 (0.2%)
血管障害	1 (0.2%)	0
大動脈瘤破裂	1 (0.2%)	0
コントロール不良の血圧	1 (0.2%)	0
血腫	1 (0.2%)	0
低血圧	1 (0.2%)	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.2%)	1 (0.2%)
潮紅	0	2 (0.3%)
出血	0	2 (0.3%)
リンパ浮腫	0	1 (0.2%)
末梢冷感	0	1 (0.2%)
血管拡張	0	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	101 (17.6%)	110 (19.0%)
鼻出血	34 (5.9%)	38 (6.6%)
上気道の炎症	29 (5.0%)	38 (6.6%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
咳嗽	18 (3.1%)	18 (3.1%)
鼻漏	7 (1.2%)	4 (0.7%)
口腔咽頭痛	6 (1.0%)	6 (1.0%)
喀血	5 (0.9%)	0
口腔咽頭不快感	3 (0.5%)	5 (0.9%)
湿性咳嗽	3 (0.5%)	1 (0.2%)
アレルギー性鼻炎	3 (0.5%)	6 (1.0%)
喘息	2 (0.3%)	0
呼吸困難	2 (0.3%)	0
鼻閉	2 (0.3%)	1 (0.2%)
慢性気管支炎	1 (0.2%)	0
口腔咽頭水疱形成	1 (0.2%)	0
胸水	1 (0.2%)	0
喀痰増加	1 (0.2%)	0
発声障害	0	1 (0.2%)
異物誤嚥	0	1 (0.2%)
しゃっくり	0	2 (0.3%)
鼻腔腫瘍	0	1 (0.2%)
鼻部不快感	0	1 (0.2%)
胸膜炎	0	1 (0.2%)
痰貯留	0	1 (0.2%)
声帯ポリープ	0	1 (0.2%)
胃腸障害	198 (34.4%)	213 (36.7%)
便秘	33 (5.7%)	31 (5.3%)
腹部不快感	23 (4.0%)	36 (6.2%)
下痢	21 (3.7%)	35 (6.0%)
悪心	18 (3.1%)	16 (2.8%)
口内炎	18 (3.1%)	6 (1.0%)
齲蝕	13 (2.3%)	15 (2.6%)
歯肉出血	13 (2.3%)	6 (1.0%)
上腹部痛	12 (2.1%)	15 (2.6%)
胃炎	11 (1.9%)	14 (2.4%)
歯痛	11 (1.9%)	5 (0.9%)
嘔吐	11 (1.9%)	10 (1.7%)
痔出血	10 (1.7%)	5 (0.9%)
歯周炎	8 (1.4%)	11 (1.9%)
結腸ポリープ	7 (1.2%)	2 (0.3%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
腹痛	5 (0.9%)	9 (1.6%)
消化不良	5 (0.9%)	8 (1.4%)
歯肉炎	5 (0.9%)	9 (1.6%)
腸炎	4 (0.7%)	4 (0.7%)
胃出血	3 (0.5%)	0
痔核	3 (0.5%)	3 (0.5%)
メレナ	3 (0.5%)	3 (0.5%)
歯周病	3 (0.5%)	2 (0.3%)
下腹部痛	2 (0.3%)	1 (0.2%)
口唇炎	2 (0.3%)	3 (0.5%)
びらん性胃炎	2 (0.3%)	2 (0.3%)
口の感覚鈍麻	2 (0.3%)	3 (0.5%)
口唇水疱	2 (0.3%)	0
逆流性食道炎	2 (0.3%)	2 (0.3%)
腹部膨満	1 (0.2%)	10 (1.7%)
肛門出血	1 (0.2%)	3 (0.5%)
アフタ性口内炎	1 (0.2%)	3 (0.5%)
歯不快感	1 (0.2%)	0
十二指腸潰瘍	1 (0.2%)	0
嚥下障害	1 (0.2%)	0
心窩部不快感	1 (0.2%)	1 (0.2%)
胃ポリープ	1 (0.2%)	0
胃潰瘍	1 (0.2%)	1 (0.2%)
胃十二指腸炎	1 (0.2%)	0
胃腸障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.2%)	0
歯肉腫脹	1 (0.2%)	2 (0.3%)
舌炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)
口唇腫脹	1 (0.2%)	0
口腔内出血	1 (0.2%)	6 (1.0%)
食道炎	1 (0.2%)	2 (0.3%)
肛門周囲痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)
直腸ポリープ	1 (0.2%)	1 (0.2%)
唾液腺痛	1 (0.2%)	0
流涎過多	1 (0.2%)	1 (0.2%)
舌潰瘍	1 (0.2%)	0
歯の脱落	1 (0.2%)	3 (0.5%)
腹部圧痛	0	1 (0.2%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
肛門直腸不快感	0	1 (0.2%)
便失禁	0	1 (0.2%)
胃腸出血	0	1 (0.2%)
舌痛	0	1 (0.2%)
弛緩歯	0	1 (0.2%)
急性膵炎	0	1 (0.2%)
口の錯感覚	0	1 (0.2%)
肛門周囲炎	0	1 (0.2%)
舌出血	0	1 (0.2%)
肝胆道系障害	6 (1.0%)	11 (1.9%)
胆石症	2 (0.3%)	1 (0.2%)
胆嚢炎	1 (0.2%)	0
肝石灰化	1 (0.2%)	0
肝嚢胞	1 (0.2%)	1 (0.2%)
脂肪肝	1 (0.2%)	4 (0.7%)
黄疸	1 (0.2%)	1 (0.2%)
急性胆管炎	0	1 (0.2%)
肝機能異常	0	5 (0.9%)
皮膚および皮下組織障害	171 (29.7%)	188 (32.4%)
皮下出血	53 (9.2%)	51 (8.8%)
湿疹	33 (5.7%)	23 (4.0%)
発疹	22 (3.8%)	35 (6.0%)
そう痒症	15 (2.6%)	32 (5.5%)
接触性皮膚炎	14 (2.4%)	8 (1.4%)
紅斑	10 (1.7%)	6 (1.0%)
蕁麻疹	10 (1.7%)	19 (3.3%)
過角化	7 (1.2%)	2 (0.3%)
皮膚炎	6 (1.0%)	2 (0.3%)
皮脂欠乏性湿疹	6 (1.0%)	6 (1.0%)
紫斑	5 (0.9%)	6 (1.0%)
皮膚乾燥	4 (0.7%)	3 (0.5%)
脂漏性皮膚炎	3 (0.5%)	3 (0.5%)
老人性そう痒症	3 (0.5%)	2 (0.3%)
皮膚びらん	3 (0.5%)	0
皮脂欠乏症	2 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚嚢腫	2 (0.3%)	2 (0.3%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
全身性そう痒症	2 (0.3%)	2 (0.3%)
紅斑性皮疹	2 (0.3%)	3 (0.5%)
皮膚剥脱	2 (0.3%)	2 (0.3%)
乾皮症	2 (0.3%)	1 (0.2%)
脱毛症	1 (0.2%)	1 (0.2%)
褥瘡性潰瘍	1 (0.2%)	1 (0.2%)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2%)	0
薬疹	1 (0.2%)	2 (0.3%)
多汗症	1 (0.2%)	0
顔面感覚鈍麻	1 (0.2%)	0
嵌入爪	1 (0.2%)	1 (0.2%)
白斑症	1 (0.2%)	0
苔癬様角化症	1 (0.2%)	0
点状出血	1 (0.2%)	0
光線過敏性反応	1 (0.2%)	0
痒疹	1 (0.2%)	2 (0.3%)
そう痒性皮疹	1 (0.2%)	1 (0.2%)
皮膚腫瘍	1 (0.2%)	0
中毒性皮疹	1 (0.2%)	2 (0.3%)
ざ瘡	0	1 (0.2%)
水疱	0	1 (0.2%)
水疱性皮膚炎	0	1 (0.2%)
多形紅斑	0	1 (0.2%)
結節性紅斑	0	1 (0.2%)
紅色汗疹	0	2 (0.3%)
扁平苔癬	0	1 (0.2%)
手掌紅斑	0	1 (0.2%)
丘疹	0	1 (0.2%)
丘疹性皮疹	0	1 (0.2%)
顔面腫脹	0	2 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	144 (25.0%)	116 (20.0%)
背部痛	40 (7.0%)	29 (5.0%)
関節痛	19 (3.3%)	17 (2.9%)
筋骨格硬直	16 (2.8%)	13 (2.2%)
筋肉痛	15 (2.6%)	13 (2.2%)
四肢痛	15 (2.6%)	11 (1.9%)
筋骨格痛	14 (2.4%)	15 (2.6%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
変形性関節症	13 (2.3%)	3 (0.5%)
変形性脊椎症	8 (1.4%)	8 (1.4%)
頸部痛	7 (1.2%)	4 (0.7%)
関節周囲炎	5 (0.9%)	5 (0.9%)
椎間板突出	4 (0.7%)	1 (0.2%)
関節炎	3 (0.5%)	2 (0.3%)
腱鞘炎	3 (0.5%)	4 (0.7%)
滑液包炎	2 (0.3%)	1 (0.2%)
四肢不快感	2 (0.3%)	0
腰部脊柱管狭窄症	2 (0.3%)	1 (0.2%)
筋痙縮	2 (0.3%)	3 (0.5%)
筋緊張	2 (0.3%)	1 (0.2%)
筋力低下	2 (0.3%)	2 (0.3%)
骨炎	2 (0.3%)	0
腱炎	2 (0.3%)	1 (0.2%)
頸部脊柱管狭窄症	1 (0.2%)	0
デュピトラン拘縮	1 (0.2%)	0
椎間関節症候群	1 (0.2%)	0
側腹部痛	1 (0.2%)	2 (0.3%)
出血性関節症	1 (0.2%)	1 (0.2%)
筋骨格系胸痛	1 (0.2%)	0
筋骨格不快感	1 (0.2%)	0
骨粗鬆症	1 (0.2%)	1 (0.2%)
顎痛	1 (0.2%)	0
重感	1 (0.2%)	1 (0.2%)
脊椎すべり症	1 (0.2%)	0
脊椎分離	1 (0.2%)	0
関節拘縮	0	1 (0.2%)
筋硬化症	0	1 (0.2%)
関節リウマチ	0	1 (0.2%)
脊柱管狭窄症	0	1 (0.2%)
腎および尿路障害	27 (4.7%)	24 (4.1%)
頻尿	7 (1.2%)	3 (0.5%)
排尿困難	6 (1.0%)	1 (0.2%)
尿閉	4 (0.7%)	3 (0.5%)
血尿	3 (0.5%)	3 (0.5%)
膀胱憩室	1 (0.2%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
尿管結石	1 (0.2%)	2 (0.3%)
着色尿	1 (0.2%)	0
出血性膀胱炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)
夜間頻尿	1 (0.2%)	0
乏尿	1 (0.2%)	0
腎不全	1 (0.2%)	0
急性腎不全	1 (0.2%)	0
腎機能障害	1 (0.2%)	0
尿路結石	0	1 (0.2%)
腎結石症	0	1 (0.2%)
神経因性膀胱	0	1 (0.2%)
腎嚢胞	0	3 (0.5%)
切迫性尿失禁	0	3 (0.5%)
尿失禁	0	1 (0.2%)
尿流量減少	0	1 (0.2%)
生殖系および乳房障害	14 (2.4%)	12 (2.1%)
良性前立腺肥大症	6 (1.0%)	4 (0.7%)
前立腺炎	4 (0.7%)	0
乳房腫脹	1 (0.2%)	0
女性化乳房	1 (0.2%)	1 (0.2%)
月経過多	1 (0.2%)	3 (0.5%)
不正子宮出血	1 (0.2%)	0
膣の炎症	1 (0.2%)	1 (0.2%)
勃起不全	0	1 (0.2%)
性器出血	0	1 (0.2%)
卵巣腫瘍	0	1 (0.2%)
陰部そう痒症	0	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	65 (11.3%)	65 (11.2%)
倦怠感	13 (2.3%)	15 (2.6%)
末梢性浮腫	10 (1.7%)	6 (1.0%)
胸痛	9 (1.6%)	7 (1.2%)
発熱	8 (1.4%)	10 (1.7%)
インフルエンザ様疾患	6 (1.0%)	3 (0.5%)
胸部不快感	5 (0.9%)	5 (0.9%)
口渇	5 (0.9%)	6 (1.0%)
疲労	4 (0.7%)	2 (0.3%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
異常感	3 (0.5%)	5 (0.9%)
悪寒	2 (0.3%)	1 (0.2%)
無力症	1 (0.2%)	1 (0.2%)
顔面浮腫	1 (0.2%)	0
顔面痛	1 (0.2%)	0
歩行障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)
空腹	1 (0.2%)	0
腫瘤	1 (0.2%)	0
医療機器不快感	1 (0.2%)	0
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.2%)
熱感	0	1 (0.2%)
治癒不良	0	1 (0.2%)
限局性浮腫	0	1 (0.2%)
疼痛	0	1 (0.2%)
腫脹	0	1 (0.2%)
臨床検査	357 (62.1%)	416 (71.7%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	102 (17.7%)	137 (23.6%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	98 (17.0%)	199 (34.3%)
血中トリグリセリド増加	87 (15.1%)	84 (14.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	77 (13.4%)	101 (17.4%)
尿中ブドウ糖陽性	49 (8.5%)	41 (7.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	48 (8.3%)	75 (12.9%)
血中乳酸脱水素酵素増加	46 (8.0%)	49 (8.4%)
尿中白血球陽性	45 (7.8%)	34 (5.9%)
血中尿素増加	43 (7.5%)	40 (6.9%)
白血球数増加	41 (7.1%)	48 (8.3%)
血圧上昇	36 (6.3%)	37 (6.4%)
血中コレステロール増加	30 (5.2%)	38 (6.6%)
尿中赤血球陽性	27 (4.7%)	21 (3.6%)
リンパ球数減少	23 (4.0%)	26 (4.5%)
好酸球数増加	21 (3.7%)	25 (4.3%)
ヘモグロビン減少	20 (3.5%)	14 (2.4%)
好中球数増加	20 (3.5%)	22 (3.8%)
血中ビリルビン増加	19 (3.3%)	3 (0.5%)
尿円柱	19 (3.3%)	16 (2.8%)
白血球数減少	18 (3.1%)	34 (5.9%)
ヘマトクリット減少	17 (3.0%)	13 (2.2%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
尿中蛋白陽性	17 (3.0%)	33 (5.7%)
赤血球数減少	17 (3.0%)	14 (2.4%)
血中クレアチニン増加	16 (2.8%)	21 (3.6%)
単球数増加	15 (2.6%)	14 (2.4%)
血小板数増加	15 (2.6%)	8 (1.4%)
出血時間延長	12 (2.1%)	2 (0.3%)
好塩基球数増加	10 (1.7%)	7 (1.2%)
血中カリウム増加	9 (1.6%)	8 (1.4%)
好酸球数減少	9 (1.6%)	6 (1.0%)
尿中血陽性	8 (1.4%)	0
血中アルブミン減少	7 (1.2%)	3 (0.5%)
好中球数減少	6 (1.0%)	19 (3.3%)
総蛋白減少	6 (1.0%)	4 (0.7%)
体重増加	6 (1.0%)	0
血中コレステロール減少	5 (0.9%)	0
血小板数減少	5 (0.9%)	4 (0.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (0.7%)	2 (0.3%)
リンパ球数増加	4 (0.7%)	4 (0.7%)
血中尿素減少	3 (0.5%)	2 (0.3%)
血中クロール増加	2 (0.3%)	1 (0.2%)
血中乳酸脱水素酵素減少	2 (0.3%)	1 (0.2%)
血圧低下	2 (0.3%)	2 (0.3%)
血中尿酸増加	2 (0.3%)	1 (0.2%)
単球数減少	2 (0.3%)	4 (0.7%)
便潜血	2 (0.3%)	1 (0.2%)
血中アルカリホスファターゼ減少	1 (0.2%)	0
血中アミラーゼ増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)
血中ビリルビン減少	1 (0.2%)	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)
血中カリウム減少	1 (0.2%)	3 (0.5%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.2%)	0
血中トリグリセリド減少	1 (0.2%)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ減少	1 (0.2%)	0
握力低下	1 (0.2%)	0
単球百分率増加	1 (0.2%)	3 (0.5%)
血小板凝集低下	1 (0.2%)	0
総蛋白増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)
好塩基球数減少	0	1 (0.2%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
尿中ビリルビン	0	1 (0.2%)
血中アルブミン増加	0	1 (0.2%)
血中クレアチニン減少	0	1 (0.2%)
C-反応性蛋白増加	0	2 (0.3%)
頸動脈雑音	0	1 (0.2%)
好酸球百分率減少	0	1 (0.2%)
好酸球百分率増加	0	3 (0.5%)
心拍数増加	0	1 (0.2%)
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	0	1 (0.2%)
リンパ球百分率減少	0	1 (0.2%)
リンパ球百分率増加	0	3 (0.5%)
好中球百分率減少	0	3 (0.5%)
好中球百分率増加	0	1 (0.2%)
赤血球数増加	0	1 (0.2%)
体重減少	0	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	81 (14.1%)	74 (12.8%)
挫傷	28 (4.9%)	19 (3.3%)
裂傷	13 (2.3%)	13 (2.2%)
節足動物刺傷	5 (0.9%)	6 (1.0%)
擦過傷	4 (0.7%)	12 (2.1%)
肋骨骨折	4 (0.7%)	2 (0.3%)
足骨折	3 (0.5%)	2 (0.3%)
熱傷	3 (0.5%)	5 (0.9%)
歯牙破折	3 (0.5%)	0
転倒	2 (0.3%)	1 (0.2%)
肉離れ	2 (0.3%)	1 (0.2%)
交通事故	2 (0.3%)	1 (0.2%)
脊椎圧迫骨折	2 (0.3%)	2 (0.3%)
外傷性出血	2 (0.3%)	1 (0.2%)
肛門損傷	1 (0.2%)	0
節足動物咬傷	1 (0.2%)	0
化学物質中毒	1 (0.2%)	0
鎖骨骨折	1 (0.2%)	0
耳部損傷	1 (0.2%)	0
眼外傷	1 (0.2%)	1 (0.2%)
体内異物	1 (0.2%)	0
手骨折	1 (0.2%)	1 (0.2%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
関節脱臼	1 (0.2%)	1 (0.2%)
関節捻挫	1 (0.2%)	4 (0.7%)
筋損傷	1 (0.2%)	1 (0.2%)
筋断裂	1 (0.2%)	0
眼窩周囲血腫	1 (0.2%)	0
処置による疼痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)
橈骨骨折	1 (0.2%)	0
皮膚損傷	1 (0.2%)	1 (0.2%)
上肢骨折	1 (0.2%)	0
創傷	1 (0.2%)	0
手首関節骨折	1 (0.2%)	0
足関節部骨折	0	1 (0.2%)
凍瘡	0	2 (0.3%)
大腿骨骨折	0	1 (0.2%)
前腕骨折	0	1 (0.2%)
靭帯損傷	0	1 (0.2%)
口腔内損傷	0	1 (0.2%)
爪裂離	0	1 (0.2%)
術中出血	0	1 (0.2%)
外科および内科処置	1 (0.2%)	0
抜歯	1 (0.2%)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

MEDDRA 14.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT to all TEAE summary in Clopidogrel group on safety population

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_ae_socpt_s_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_ae_socpt_s_t_j_i.rtf (29JUL2011 - 17:29)

表 81 - すべての TEAE (全期間 : 最大 3 年間) – Randomized and treated population、CAPRIE (PAD 集団)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
Any class	2745 (85.3%)	2721 (84.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
感染症および寄生虫症	990 (30.8%)	976 (30.3%)
上気道感染	314 (9.8%)	303 (9.4%)
感染	171 (5.3%)	153 (4.8%)
鼻炎	131 (4.1%)	128 (4.0%)
気管支炎	130 (4.0%)	121 (3.8%)
尿路感染	76 (2.4%)	103 (3.2%)
肺炎	69 (2.1%)	80 (2.5%)
副鼻腔炎	67 (2.1%)	54 (1.7%)
咽頭炎	40 (1.2%)	41 (1.3%)
带状疱疹	30 (0.9%)	24 (0.7%)
蜂巣炎	28 (0.9%)	25 (0.8%)
膿瘍	27 (0.8%)	20 (0.6%)
膀胱炎	26 (0.8%)	27 (0.8%)
ウイルス感染	22 (0.7%)	30 (0.9%)
胃腸炎	19 (0.6%)	29 (0.9%)
真菌感染	18 (0.6%)	25 (0.8%)
細菌感染	17 (0.5%)	21 (0.7%)
憩室炎	14 (0.4%)	27 (0.8%)
中耳炎	14 (0.4%)	22 (0.7%)
単純ヘルペス	13 (0.4%)	7 (0.2%)
壊疽	11 (0.3%)	9 (0.3%)
敗血症	9 (0.3%)	5 (0.2%)
大葉性肺炎	7 (0.2%)	3 (<0.1%)
せつ	5 (0.2%)	6 (0.2%)
外耳炎	5 (0.2%)	3 (<0.1%)
喉頭炎	4 (0.1%)	10 (0.3%)
腎盂腎炎	4 (0.1%)	4 (0.1%)
皮膚真菌感染	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
唾液腺炎	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)
カンジダ症	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
毛包炎	2 (<0.1%)	0
感染性肝炎	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
歯周破壊	2 (<0.1%)	5 (0.2%)
膣感染	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
乳腺炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
精巣炎	1 (<0.1%)	4 (0.1%)
骨髓炎	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
膿疱性皮疹	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
創傷感染	1 (<0.1%)	0
心内膜炎	0	1 (<0.1%)
偽膜性大腸炎	0	1 (<0.1%)
結核	0	2 (<0.1%)
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）	206 (6.4%)	216 (6.7%)
新生物	40 (1.2%)	38 (1.2%)
肺の悪性新生物	38 (1.2%)	41 (1.3%)
腺癌	16 (0.5%)	17 (0.5%)
基底細胞癌	16 (0.5%)	15 (0.5%)
悪性新生物	16 (0.5%)	24 (0.7%)
膀胱癌	12 (0.4%)	11 (0.3%)
結腸癌	10 (0.3%)	4 (0.1%)
皮膚癌	10 (0.3%)	7 (0.2%)
脂肪腫	6 (0.2%)	7 (0.2%)
腎癌	5 (0.2%)	4 (0.1%)
女性乳癌	4 (0.1%)	3 (<0.1%)
悪性黒色腫	4 (0.1%)	1 (<0.1%)
メラノサイト性母斑	4 (0.1%)	4 (0.1%)
乳房新生物	3 (<0.1%)	4 (0.1%)
喉頭癌	3 (<0.1%)	5 (0.2%)
神経腫	3 (<0.1%)	0
皮膚乳頭腫	3 (<0.1%)	9 (0.3%)
喉頭の良性新生物	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
胆管癌	2 (<0.1%)	0
膀胱乳頭腫	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
子宮内膜癌	2 (<0.1%)	0
顆粒球白血病	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
隣癌	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
偽リンパ腫	2 (<0.1%)	0
脳の良性新生物	1 (<0.1%)	0
脳の悪性新生物	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
子宮頸部癌	1 (<0.1%)	0
胃癌	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
肝新生物	1 (<0.1%)	0
リンパ腫	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
食道癌	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
口腔の良性新生物	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
咽頭癌、病期不明	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
直腸癌	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
子宮平滑筋腫	1 (<0.1%)	0
急性白血病	0	1 (<0.1%)
乳房の良性新生物	0	1 (<0.1%)
腔の良性新生物	0	1 (<0.1%)
乳腺線維腺腫	0	3 (<0.1%)
肝の悪性新生物	0	1 (<0.1%)
リンパ性白血病	0	1 (<0.1%)
悪性卵巣嚢腫	0	2 (<0.1%)
多発性骨髄腫	0	2 (<0.1%)
胸膜中皮腫	0	1 (<0.1%)
血液およびリンパ系障害	155 (4.8%)	169 (5.2%)
貧血	67 (2.1%)	79 (2.5%)
白血球増加症	26 (0.8%)	31 (1.0%)
白血球減少症	24 (0.7%)	18 (0.6%)
リンパ球減少症	10 (0.3%)	5 (0.2%)
リンパ節症	9 (0.3%)	8 (0.2%)
血小板増加症	9 (0.3%)	9 (0.3%)
血小板減少症	8 (0.2%)	12 (0.4%)
好酸球増加症	7 (0.2%)	8 (0.2%)
赤血球増加症	6 (0.2%)	2 (<0.1%)
白血球障害	5 (0.2%)	3 (<0.1%)
顆粒球減少症	3 (<0.1%)	5 (0.2%)
顆粒球増加症	3 (<0.1%)	5 (0.2%)
低色素性貧血	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
単球増加症	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
網状赤血球増加症	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
ビタミンB12欠乏性貧血	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
血液障害	1 (<0.1%)	0
凝血異常	1 (<0.1%)	0
ヘモグロビン血症	1 (<0.1%)	0
小球性貧血	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
血小板障害	1 (<0.1%)	0
赤血球異常	1 (<0.1%)	0
脾臓障害	1 (<0.1%)	0
リンパ球増加症	0	5 (0.2%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
免疫系障害	38 (1.2%)	30 (0.9%)
過敏症	38 (1.2%)	29 (0.9%)
アナフィラキシー様反応	0	1 (<0.1%)
内分泌障害	18 (0.6%)	13 (0.4%)
甲状腺腫	6 (0.2%)	0
甲状腺機能低下症	5 (0.2%)	8 (0.2%)
甲状腺機能亢進症	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)
先端巨大症	1 (<0.1%)	0
副甲状腺機能亢進症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
甲状腺嚢腫	1 (<0.1%)	0
甲状腺障害	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
内分泌障害	0	1 (<0.1%)
代謝および栄養障害	317 (9.9%)	285 (8.8%)
痛風	69 (2.1%)	43 (1.3%)
高コレステロール血症	63 (2.0%)	64 (2.0%)
糖尿病	58 (1.8%)	56 (1.7%)
高血糖	30 (0.9%)	39 (1.2%)
高尿酸血症	26 (0.8%)	33 (1.0%)
高トリグリセリド血症	25 (0.8%)	13 (0.4%)
食欲減退	16 (0.5%)	14 (0.4%)
高脂血症	11 (0.3%)	5 (0.2%)
低血糖症	11 (0.3%)	10 (0.3%)
低カリウム血症	9 (0.3%)	6 (0.2%)
低ナトリウム血症	9 (0.3%)	9 (0.3%)
低蛋白血症	5 (0.2%)	5 (0.2%)
アルコール不耐性	4 (0.1%)	3 (<0.1%)
脱水	4 (0.1%)	3 (<0.1%)
高カルシウム血症	4 (0.1%)	3 (<0.1%)
悪液質	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
電解質失調	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
高カリウム血症	1 (<0.1%)	6 (0.2%)
高ナトリウム血症	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
低カルシウム血症	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
低コレステロール血症	1 (<0.1%)	0
低尿酸血症	1 (<0.1%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
食欲亢進	1 (<0.1%)	4 (0.1%)
酵素異常	0	1 (<0.1%)
低リン酸血症	0	1 (<0.1%)
脂質代謝障害	0	1 (<0.1%)
亜鉛欠乏	0	1 (<0.1%)
精神障害	138 (4.3%)	124 (3.8%)
うつ病	53 (1.6%)	45 (1.4%)
不眠症	36 (1.1%)	25 (0.8%)
不安	18 (0.6%)	23 (0.7%)
錯乱状態	10 (0.3%)	10 (0.3%)
神経過敏	6 (0.2%)	7 (0.2%)
悪夢	4 (0.1%)	3 (<0.1%)
睡眠障害	4 (0.1%)	2 (<0.1%)
異常な夢	2 (<0.1%)	0
譫妄	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
リビドー減退	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
自殺企図	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
離脱症候群	2 (<0.1%)	0
感情不安定	1 (<0.1%)	0
離人症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
幻覚	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
妄想症	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
人格障害	1 (<0.1%)	0
精神病性障害	1 (<0.1%)	0
思考異常	1 (<0.1%)	4 (0.1%)
激越	0	1 (<0.1%)
無感情	0	1 (<0.1%)
薬物乱用	0	1 (<0.1%)
薬物依存	0	1 (<0.1%)
躁病	0	1 (<0.1%)
神経症	0	2 (<0.1%)
神経系障害	534 (16.6%)	572 (17.8%)
頭痛	180 (5.6%)	159 (4.9%)
浮動性めまい	134 (4.2%)	145 (4.5%)
感覚鈍麻	41 (1.3%)	53 (1.6%)
脳血管障害	37 (1.1%)	44 (1.4%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
錯感覚	37 (1.1%)	60 (1.9%)
神経痛	34 (1.1%)	40 (1.2%)
失神	33 (1.0%)	24 (0.7%)
傾眠	28 (0.9%)	13 (0.4%)
末梢性ニューロパチー	18 (0.6%)	21 (0.7%)
手根管症候群	15 (0.5%)	11 (0.3%)
健忘	14 (0.4%)	14 (0.4%)
筋緊張亢進	11 (0.3%)	10 (0.3%)
不随意性筋収縮	11 (0.3%)	13 (0.4%)
運動失調	10 (0.3%)	5 (0.2%)
痙攣	9 (0.3%)	17 (0.5%)
昏睡	6 (0.2%)	2 (<0.1%)
運動過多	6 (0.2%)	1 (<0.1%)
振戦	6 (0.2%)	9 (0.3%)
認知症	4 (0.1%)	0
片頭痛	4 (0.1%)	5 (0.2%)
頸動脈血栓症	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
脳出血	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)
味覚異常	2 (<0.1%)	4 (0.1%)
錐体外路障害	2 (<0.1%)	5 (0.2%)
頭蓋内出血	2 (<0.1%)	6 (0.2%)
麻痺	2 (<0.1%)	8 (0.2%)
脳血栓症	1 (<0.1%)	0
大発作痙攣	1 (<0.1%)	4 (0.1%)
多発性硬化症	1 (<0.1%)	0
神経根病変	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
神経炎	1 (<0.1%)	7 (0.2%)
不全麻痺	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
感覚障害	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
くも膜下出血	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
三叉神経痛	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
味覚消失	0	2 (<0.1%)
失語症	0	3 (<0.1%)
大脳動脈血栓症	0	1 (<0.1%)
局在性痙攣	0	1 (<0.1%)
脳神経障害	0	1 (<0.1%)
ジストニー	0	1 (<0.1%)
不全片麻痺	0	1 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
知覚過敏	0	2 (<0.1%)
第3脳神経麻痺	0	2 (<0.1%)
脊髄炎	0	1 (<0.1%)
対麻痺	0	1 (<0.1%)
昏迷	0	1 (<0.1%)
視野欠損	0	1 (<0.1%)
眼障害	209 (6.5%)	206 (6.4%)
白内障	89 (2.8%)	73 (2.3%)
視力障害	40 (1.2%)	33 (1.0%)
結膜炎	20 (0.6%)	31 (1.0%)
眼の障害	14 (0.4%)	9 (0.3%)
緑内障	11 (0.3%)	26 (0.8%)
結膜出血	8 (0.2%)	8 (0.2%)
眼出血	8 (0.2%)	2 (<0.1%)
網膜障害	6 (0.2%)	3 (<0.1%)
一過性失明	5 (0.2%)	5 (0.2%)
前房出血	5 (0.2%)	3 (<0.1%)
眼瞼下垂	4 (0.1%)	3 (<0.1%)
失明	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)
複視	3 (<0.1%)	5 (0.2%)
眼球乾燥	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)
眼瞼炎	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
眼痛	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
虹彩炎	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
網膜動脈血栓症	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
網膜出血	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
後天性涙道狭窄	1 (<0.1%)	0
眼瞼後退	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
涙器障害	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
黄斑変性	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
眼窩周囲浮腫	1 (<0.1%)	0
光視症	1 (<0.1%)	0
網膜静脈血栓症	1 (<0.1%)	0
角膜混濁	0	1 (<0.1%)
網膜剥離	0	2 (<0.1%)
暗点	0	1 (<0.1%)
潰瘍性角膜炎	0	1 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
ブドウ膜炎	0	1 (<0.1%)
硝子体剥離	0	1 (<0.1%)
耳および迷路障害	91 (2.8%)	91 (2.8%)
回転性めまい	40 (1.2%)	42 (1.3%)
耳鳴	19 (0.6%)	15 (0.5%)
聴力低下	13 (0.4%)	7 (0.2%)
耳痛	12 (0.4%)	14 (0.4%)
耳の障害	5 (0.2%)	9 (0.3%)
前庭障害	5 (0.2%)	5 (0.2%)
難聴	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
心臓障害	418 (13.0%)	435 (13.5%)
狭心症	180 (5.6%)	201 (6.2%)
心不全	85 (2.6%)	79 (2.5%)
冠動脈疾患	65 (2.0%)	57 (1.8%)
心房細動	34 (1.1%)	44 (1.4%)
動悸	26 (0.8%)	20 (0.6%)
不整脈	23 (0.7%)	26 (0.8%)
心筋虚血	22 (0.7%)	16 (0.5%)
左室不全	14 (0.4%)	15 (0.5%)
頻脈	7 (0.2%)	16 (0.5%)
心障害	5 (0.2%)	2 (<0.1%)
心室性頻脈	5 (0.2%)	4 (0.1%)
徐脈	4 (0.1%)	7 (0.2%)
心拡大	4 (0.1%)	4 (0.1%)
冠動脈血栓症	4 (0.1%)	3 (<0.1%)
心膜炎	4 (0.1%)	1 (<0.1%)
心室性不整脈	4 (0.1%)	6 (0.2%)
心停止	3 (<0.1%)	9 (0.3%)
心臓弁膜疾患	3 (<0.1%)	4 (0.1%)
上室性頻脈	3 (<0.1%)	7 (0.2%)
上室性不整脈	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
房室ブロック	1 (<0.1%)	4 (0.1%)
脚ブロック	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
チアノーゼ	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
右室不全	1 (<0.1%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
洞房ブロック	1 (<0.1%)	0
上室性期外収縮	1 (<0.1%)	0
心室細動	1 (<0.1%)	5 (0.2%)
完全房室ブロック	0	1 (<0.1%)
心細動	0	1 (<0.1%)
期外収縮	0	3 (<0.1%)
心嚢液貯留	0	1 (<0.1%)
血管障害	767 (23.8%)	818 (25.4%)
間欠性跛行	305 (9.5%)	287 (8.9%)
末梢性虚血	207 (6.4%)	238 (7.4%)
高血圧	117 (3.6%)	125 (3.9%)
動脈硬化症	72 (2.2%)	89 (2.8%)
血腫	62 (1.9%)	58 (1.8%)
四肢動脈血栓症	42 (1.3%)	49 (1.5%)
動脈瘤	20 (0.6%)	32 (1.0%)
出血	17 (0.5%)	14 (0.4%)
潮紅	11 (0.3%)	11 (0.3%)
ほてり	9 (0.3%)	12 (0.4%)
静脈炎	9 (0.3%)	15 (0.5%)
深部静脈血栓症	8 (0.2%)	12 (0.4%)
虚血性壊死	7 (0.2%)	6 (0.2%)
血栓性静脈炎	7 (0.2%)	7 (0.2%)
起立性低血圧	6 (0.2%)	4 (0.1%)
静脈瘤	6 (0.2%)	5 (0.2%)
循環虚脱	5 (0.2%)	10 (0.3%)
表在性静脈炎	4 (0.1%)	0
血管障害	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)
動脈炎	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
表在性血栓性静脈炎	3 (<0.1%)	5 (0.2%)
血管拡張	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)
動脈塞栓症	2 (<0.1%)	0
血栓症	2 (<0.1%)	12 (0.4%)
大動脈狭窄	1 (<0.1%)	0
動脈血栓症	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
塞栓症	1 (<0.1%)	0
低血圧	1 (<0.1%)	10 (0.3%)
リンパ浮腫	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
末梢血管塞栓症	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
静脈障害	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
血管痙攣	0	2 (<0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	354 (11.0%)	319 (9.9%)
呼吸困難	94 (2.9%)	103 (3.2%)
咳嗽	82 (2.5%)	60 (1.9%)
鼻出血	81 (2.5%)	68 (2.1%)
呼吸障害	34 (1.1%)	31 (1.0%)
喘息	21 (0.7%)	10 (0.3%)
喀血	13 (0.4%)	15 (0.5%)
肺水腫	7 (0.2%)	15 (0.5%)
胸膜炎	6 (0.2%)	3 (<0.1%)
呼吸不全	6 (0.2%)	6 (0.2%)
発声障害	5 (0.2%)	3 (<0.1%)
しゃっくり	5 (0.2%)	0
無呼吸	4 (0.1%)	3 (<0.1%)
気管支痙攣	4 (0.1%)	6 (0.2%)
胸水	4 (0.1%)	4 (0.1%)
喀痰増加	4 (0.1%)	3 (<0.1%)
肺臓炎	3 (<0.1%)	4 (0.1%)
肺塞栓症	3 (<0.1%)	4 (0.1%)
無気肺	2 (<0.1%)	4 (0.1%)
肺気腫	2 (<0.1%)	5 (0.2%)
過換気	2 (<0.1%)	0
胸膜痛	2 (<0.1%)	0
気胸	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
誤嚥	1 (<0.1%)	0
血胸	1 (<0.1%)	0
喉頭浮腫	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
肺浸潤	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
鼻茸	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
肺線維症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
肺肉芽腫	1 (<0.1%)	0
肺出血	1 (<0.1%)	0
呼吸抑制	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
低酸素症	0	1 (<0.1%)
肺高血圧症	0	1 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
胃腸障害	842 (26.2%)	919 (28.5%)
消化不良	195 (6.1%)	198 (6.1%)
腹痛	181 (5.6%)	215 (6.7%)
下痢	134 (4.2%)	100 (3.1%)
悪心	114 (3.5%)	119 (3.7%)
便秘	58 (1.8%)	85 (2.6%)
歯の障害	58 (1.8%)	56 (1.7%)
嘔吐	40 (1.2%)	44 (1.4%)
鼓腸	39 (1.2%)	43 (1.3%)
胃腸障害	30 (0.9%)	37 (1.1%)
歯痛	27 (0.8%)	15 (0.5%)
痔核	26 (0.8%)	27 (0.8%)
胃炎	24 (0.7%)	31 (1.0%)
直腸出血	19 (0.6%)	24 (0.7%)
胃食道逆流性疾患	18 (0.6%)	19 (0.6%)
嚥下障害	14 (0.4%)	10 (0.3%)
メレナ	13 (0.4%)	26 (0.8%)
齲歯	11 (0.3%)	8 (0.2%)
口内乾燥	11 (0.3%)	14 (0.4%)
歯肉炎	11 (0.3%)	12 (0.4%)
肛門直腸障害	10 (0.3%)	7 (0.2%)
腸閉塞	10 (0.3%)	7 (0.2%)
胃腸出血	9 (0.3%)	13 (0.4%)
口腔内潰瘍形成	7 (0.2%)	5 (0.2%)
胃潰瘍	6 (0.2%)	14 (0.4%)
おくび	5 (0.2%)	3 (<0.1%)
十二指腸潰瘍	4 (0.1%)	12 (0.4%)
歯肉出血	4 (0.1%)	3 (<0.1%)
吐血	4 (0.1%)	7 (0.2%)
腭炎	4 (0.1%)	6 (0.2%)
口内炎	4 (0.1%)	1 (<0.1%)
腹部膨満	3 (<0.1%)	4 (0.1%)
便失禁	3 (<0.1%)	0
イレウス	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)
食道潰瘍出血	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)
肛門そう痒症	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
呼気臭	2 (<0.1%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
血性下痢	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
出血性十二指腸潰瘍	2 (<0.1%)	6 (0.2%)
腸管虚血	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
腸管穿孔	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
消化性潰瘍	2 (<0.1%)	5 (0.2%)
唾液腺腫大	2 (<0.1%)	0
流涎過多	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
脂肪便	2 (<0.1%)	0
腹水	1 (<0.1%)	0
頬粘膜のあれ	1 (<0.1%)	0
大腸炎	1 (<0.1%)	4 (0.1%)
潰瘍性大腸炎	1 (<0.1%)	0
十二指腸炎	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
小腸炎	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
出血性胃潰瘍	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
出血性胃炎	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
内臓ヘルニア	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
回腸炎	1 (<0.1%)	0
口腔内出血	1 (<0.1%)	0
食道潰瘍	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
直腸炎	1 (<0.1%)	0
直腸しぶり	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
唾液管閉塞	1 (<0.1%)	0
腸間膜血栓症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
舌浮腫	1 (<0.1%)	0
変色歯	1 (<0.1%)	0
腸炎	0	1 (<0.1%)
穿孔性胃潰瘍	0	1 (<0.1%)
舌炎	0	2 (<0.1%)
腸管狭窄	0	2 (<0.1%)
食道障害	0	2 (<0.1%)
食道穿孔	0	1 (<0.1%)
食道痙攣	0	1 (<0.1%)
食道狭窄	0	1 (<0.1%)
腹膜炎	0	1 (<0.1%)
唾液腺痛	0	1 (<0.1%)
食道静脈瘤	0	1 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
肝胆道系障害	45 (1.4%)	49 (1.5%)
胆石症	21 (0.7%)	19 (0.6%)
胆嚢炎	10 (0.3%)	19 (0.6%)
肝機能異常	7 (0.2%)	3 (<0.1%)
高ビリルビン血症	6 (0.2%)	4 (0.1%)
胆嚢障害	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
脂肪肝	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
肝炎	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
肝細胞損傷	1 (<0.1%)	0
肝腫大	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
肝硬変	0	1 (<0.1%)
胆汁うっ滞性肝炎	0	2 (<0.1%)
肝脾腫大	0	1 (<0.1%)
黄疸	0	1 (<0.1%)
皮膚および皮下組織障害	654 (20.3%)	511 (15.9%)
紫斑	175 (5.4%)	117 (3.6%)
そう痒症	122 (3.8%)	52 (1.6%)
発疹	122 (3.8%)	102 (3.2%)
皮膚潰瘍	60 (1.9%)	69 (2.1%)
皮膚障害	50 (1.6%)	43 (1.3%)
湿疹	33 (1.0%)	30 (0.9%)
蕁麻疹	27 (0.8%)	12 (0.4%)
紅斑性皮疹	25 (0.8%)	21 (0.7%)
皮膚炎	21 (0.7%)	11 (0.3%)
爪の障害	18 (0.6%)	19 (0.6%)
多汗症	16 (0.5%)	22 (0.7%)
脱毛症	14 (0.4%)	7 (0.2%)
水疱性皮膚炎	12 (0.4%)	7 (0.2%)
皮膚乾燥	11 (0.3%)	13 (0.4%)
過角化	11 (0.3%)	16 (0.5%)
皮膚変色	11 (0.3%)	10 (0.3%)
乾癬	10 (0.3%)	13 (0.4%)
斑状丘疹状皮疹	10 (0.3%)	2 (<0.1%)
皮膚腫瘍	8 (0.2%)	7 (0.2%)
脂漏	6 (0.2%)	8 (0.2%)
皮膚剥脱	5 (0.2%)	2 (<0.1%)
ざ瘡	4 (0.1%)	5 (0.2%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
皮膚肥厚	4 (0.1%)	8 (0.2%)
乾癬様皮膚炎	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
血管浮腫	2 (<0.1%)	4 (0.1%)
皮膚異常臭	2 (<0.1%)	0
接触性皮膚炎	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
結節性紅斑	1 (<0.1%)	0
毛質異常	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
苔癬様角化症	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
メラノーシス	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
酒さ	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
皮膚色素脱失	1 (<0.1%)	0
全身性エリテマトーデス皮疹	1 (<0.1%)	0
黄色腫症	1 (<0.1%)	0
多毛症	0	1 (<0.1%)
光線過敏性反応	0	1 (<0.1%)
皮膚壊死	0	1 (<0.1%)
毛細血管拡張症	0	1 (<0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	624 (19.4%)	595 (18.5%)
関節痛	195 (6.1%)	187 (5.8%)
背部痛	190 (5.9%)	190 (5.9%)
関節炎	88 (2.7%)	68 (2.1%)
変形性関節症	55 (1.7%)	60 (1.9%)
筋痙縮	46 (1.4%)	55 (1.7%)
滑液包炎	28 (0.9%)	21 (0.7%)
腱炎	26 (0.8%)	34 (1.1%)
筋肉痛	24 (0.7%)	41 (1.3%)
骨障害	13 (0.4%)	6 (0.2%)
筋力低下	13 (0.4%)	9 (0.3%)
関節障害	7 (0.2%)	3 (<0.1%)
腱障害	7 (0.2%)	7 (0.2%)
デュプイトラン拘縮	5 (0.2%)	4 (0.1%)
骨痛	4 (0.1%)	4 (0.1%)
骨粗鬆症	4 (0.1%)	3 (<0.1%)
病的骨折	4 (0.1%)	1 (<0.1%)
関節リウマチ	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)
骨発育異常	2 (<0.1%)	0
ミオパチー	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
筋炎	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
腱鞘炎	2 (<0.1%)	4 (0.1%)
骨壊死	1 (<0.1%)	0
リウマチ性多発筋痛	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
多発性筋炎	1 (<0.1%)	0
滑膜炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
斜頸	1 (<0.1%)	0
筋萎縮	0	1 (<0.1%)
筋壊死	0	1 (<0.1%)
強皮症	0	1 (<0.1%)
全身性エリテマトーデス	0	1 (<0.1%)
腎および尿路障害	126 (3.9%)	127 (3.9%)
血尿	19 (0.6%)	32 (1.0%)
腎結石症	15 (0.5%)	12 (0.4%)
頻尿	14 (0.4%)	13 (0.4%)
腎機能障害	11 (0.3%)	12 (0.4%)
夜間頻尿	9 (0.3%)	4 (0.1%)
急性腎不全	9 (0.3%)	6 (0.2%)
腎臓痛	9 (0.3%)	4 (0.1%)
尿閉	9 (0.3%)	10 (0.3%)
排尿異常	8 (0.2%)	8 (0.2%)
排尿困難	6 (0.2%)	7 (0.2%)
尿道障害	6 (0.2%)	4 (0.1%)
尿失禁	6 (0.2%)	12 (0.4%)
腎嚢胞	4 (0.1%)	4 (0.1%)
アルブミン尿	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
膀胱結石	2 (<0.1%)	0
多尿	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
出血性膀胱炎	1 (<0.1%)	0
糖尿	1 (<0.1%)	0
ミオグロビン尿	1 (<0.1%)	0
腎硬化症	1 (<0.1%)	0
腎の動脈硬化症	1 (<0.1%)	0
尿細管間質性腎炎	1 (<0.1%)	0
高窒素血症	0	5 (0.2%)
水腎症	0	1 (<0.1%)
腎炎	0	2 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
ネフローゼ症候群	0	1 (<0.1%)
腎尿細管壊死	0	1 (<0.1%)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (<0.1%)	0
予定外妊娠	1 (<0.1%)	0
生殖系および乳房障害	116 (3.6%)	143 (4.4%)
前立腺障害	60 (1.9%)	72 (2.2%)
勃起不全	20 (0.6%)	19 (0.6%)
月経障害	6 (0.2%)	8 (0.2%)
精巣障害	6 (0.2%)	6 (0.2%)
子宮障害	4 (0.1%)	3 (<0.1%)
乳房痛	3 (<0.1%)	7 (0.2%)
精巣上体炎	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
女性化乳房	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)
不正子宮出血	3 (<0.1%)	0
閉経期症状	2 (<0.1%)	0
陰茎障害	2 (<0.1%)	4 (0.1%)
膣出血	2 (<0.1%)	7 (0.2%)
萎縮性外陰膣炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
亀頭包皮炎	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
性器分泌物	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
月経過多	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
会陰痛	1 (<0.1%)	0
陰部そう痒症	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
子宮の炎症	1 (<0.1%)	0
無月経	0	1 (<0.1%)
乳房うっ滞	0	1 (<0.1%)
乳房腫大	0	1 (<0.1%)
子宮頸管ポリープ	0	1 (<0.1%)
性器浮腫	0	2 (<0.1%)
卵巣嚢胞	0	1 (<0.1%)
子宮弛緩	0	1 (<0.1%)
先天性、家族性および遺伝性障害	16 (0.5%)	10 (0.3%)
軟骨異栄養症	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)
先天性動脈奇形	3 (<0.1%)	0
先天性手奇形	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
脊椎奇形	3 (<0.1%)	0
先天性足奇形	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
先天性関節奇形	1 (<0.1%)	0
胃腸奇形	1 (<0.1%)	0
ポルフィリン症	1 (<0.1%)	0
先天性筋骨格異常	0	1 (<0.1%)
皮様囊腫	0	2 (<0.1%)
先天性ヘルニア	0	1 (<0.1%)
尿路奇形	0	1 (<0.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	845 (26.3%)	829 (25.7%)
インフルエンザ様疾患	248 (7.7%)	234 (7.3%)
疼痛	226 (7.0%)	235 (7.3%)
胸痛	169 (5.3%)	160 (5.0%)
疲労	73 (2.3%)	76 (2.4%)
ヘルニア	52 (1.6%)	61 (1.9%)
末梢性浮腫	50 (1.6%)	61 (1.9%)
死亡	31 (1.0%)	31 (1.0%)
無力症	29 (0.9%)	20 (0.6%)
重力性浮腫	24 (0.7%)	26 (0.8%)
倦怠感	22 (0.7%)	20 (0.6%)
浮腫	21 (0.7%)	37 (1.1%)
発熱	18 (0.6%)	16 (0.5%)
突然死	18 (0.6%)	19 (0.6%)
治癒不良	10 (0.3%)	13 (0.4%)
注射部位炎症	6 (0.2%)	2 (<0.1%)
全身性浮腫	5 (0.2%)	1 (<0.1%)
歩行障害	4 (0.1%)	10 (0.3%)
顔面浮腫	3 (<0.1%)	4 (0.1%)
口渇	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
石灰沈着症	2 (<0.1%)	0
悪寒	2 (<0.1%)	4 (0.1%)
肉芽腫	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
治療効果増強	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
有害事象	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
状態悪化	1 (<0.1%)	0
薬物耐性低下	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
注射部位反応	1 (<0.1%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
医療機器合併症	1 (<0.1%)	0
粘膜の炎症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
予想外の治療反応	1 (<0.1%)	0
評価不能の事象	0	1 (<0.1%)
臨床検査	240 (7.5%)	220 (6.8%)
血中尿素増加	52 (1.6%)	43 (1.3%)
出血時間延長	41 (1.3%)	26 (0.8%)
血小板数減少	33 (1.0%)	42 (1.3%)
肝酵素上昇	31 (1.0%)	25 (0.8%)
体重減少	28 (0.9%)	22 (0.7%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	22 (0.7%)	25 (0.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	22 (0.7%)	26 (0.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (0.5%)	21 (0.7%)
体重増加	13 (0.4%)	12 (0.4%)
好中球数減少	9 (0.3%)	7 (0.2%)
高比重リポ蛋白減少	5 (0.2%)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
尿検査異常	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
血中アミラーゼ増加	1 (<0.1%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (<0.1%)	0
血中鉄減少	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (<0.1%)	0
血中エストロゲン減少	1 (<0.1%)	0
毛細血管脆弱性試験値増加	1 (<0.1%)	0
結腸内視鏡検査	1 (<0.1%)	0
心電図異常	1 (<0.1%)	4 (0.1%)
免疫グロブリン増加	1 (<0.1%)	0
血沈亢進	1 (<0.1%)	0
抗核抗体陽性	0	1 (<0.1%)
凝固時間延長	0	1 (<0.1%)
リンパ球形態異常	0	1 (<0.1%)
精液検査異常	0	1 (<0.1%)
傷害、中毒および処置合併症	249 (7.7%)	207 (6.4%)
損傷	242 (7.5%)	195 (6.1%)
食道熱傷	7 (0.2%)	10 (0.3%)
体内異物	1 (<0.1%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
関節脱臼	1 (<0.1%)	0
処置後出血	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
石綿肺症	0	1 (<0.1%)
脊椎圧迫骨折	0	1 (<0.1%)
外科および内科処置	5 (0.2%)	5 (0.2%)
女性不妊手術	1 (<0.1%)	0
皮膚美容手技	1 (<0.1%)	0
不妊手術	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
足指手術	1 (<0.1%)	0
精管切除	1 (<0.1%)	0
心臓ペースメーカー置換	0	1 (<0.1%)
内臓除去術	0	1 (<0.1%)
入院	0	1 (<0.1%)
鼻中隔手術	0	1 (<0.1%)
社会環境	2 (<0.1%)	0
元タバコ使用者	1 (<0.1%)	0
プロテーゼ使用者	1 (<0.1%)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

MEDDRA 14.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT to all TEAE summary in Clopidogrel group up to end of study on randomized and treated population

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_ae_socpt_s_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_ae_socpt_s_t_j_i.rtf (29JUL2011 - 18:23)

7.8 死亡

表 82 - 死亡した症例の有害事象の一覧 - All treated population、SFY10810

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・	持続	因果	重症度	重篤	投与	転帰
						悪化日	期間 (日)					
CLOP-CLOP	011*	Asian/Oriental	M	75	大葉性肺炎 (E)	D27		No	Severe	No	No	
						D29	31	No	Severe	Yes	No	Recovered
					咯血 (E)	D28	8	Yes	Mild	No	No	Recovered
					心房細動 (E)	D30		No	Moderate	No	No	Recovering
					心房粗動 (E)	D30		No	Moderate	No	No	Recovering
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D34	5	No	Mild	No	No	Recovered
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D34	24	No	Mild	No	No	Recovered
					高カリウム血症 (E)	D34		No	Mild	No	No	Recovering
					心筋虚血 (E)	D108		No	Severe	Yes	Yes	Fatal
TIC-CLOP	102*	Asian/Oriental	M	66	嘔吐 (E)	D2		No	Mild	No	No	Not recovered
					下痢 (E)	D2		No	Mild	No	No	Not recovered
					腎機能障害 (E)	D53		No	Mild	No	No	Not recovered
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D56	33	Yes	Mild	No	No	Recovered
					高比重リポ蛋白減少 (E)	D56		No	Mild	No	No	Not recovered

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・ 悪化日	持続 期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤	投与 中止	転帰
					血中クレアチンホスホキ ナーゼ増加 (E)	D70	19	No	Mild	No	No	Recovered
					閉塞性動脈硬化症 (E)	D84		No	Moderate	Yes	No	Not recovered
					一酸化炭素中毒 (E)	D88		No	Severe	Yes	No	Fatal
					熱傷 (E)	D88		No	Moderate	No	No	Not recovered
TIC-CLOP	108*	Asian/Oriental	M	63	心突然死 (E)	D144		Yes	Severe	Yes	Yes	Fatal
TIC-CLOP	114*	Asian/Oriental	F	85	γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加 (E)	D16	183	Yes	Mild	No	No	Recovered
					不整脈 (E)	D55	32	No	Mild	No	No	Recovered
					坐骨神経痛 (E)	D139		No	Mild	No	No	Not recovered
					腹部不快感 (E)	D162	37	No	Mild	No	No	Recovered
					喘息 (E)	D223		No	Severe	No	No	
						D224		No	Severe	Yes	No	Not recovered
					心不全 (E)	D224		No	Severe	Yes	No	Fatal
					播種性血管内凝固 (P)	D274		No	Severe	Yes	No	Fatal
					多臓器不全 (P)	D274		No	Severe	Yes	No	Fatal
					ブドウ球菌感染 (P)	D275		No	Severe	Yes	No	Fatal
TIC-CLOP	119*	Asian/Oriental	M	83	脳梗塞 (E)	D71		No	Severe	No	Yes	
						D79		No	Severe	Yes	Yes	Fatal
					卒中の出血性変化 (E)	D90		Yes	Severe	Yes	No	Fatal
TIC-CLOP	126*	Asian/Oriental	F	72	転移性膵癌 (E)	D5		No	Moderate	No	Yes	
						D62		No	Moderate	Yes	Yes	Fatal

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・	持続	因果	重症度	重篤	投与	
						悪化日	期間 (日)				関係	中止
TIC-CLOP	132*	Asian/Oriental	M	71	甲状腺癌 (E)	D--		No	Mild	No	No	Not recovered
					肝臓うっ血 (E)	D--		No	Mild	No	No	Not recovered
					虚血性大腸炎 (E)	D--		No	Mild	No	No	Not recovered
					萎縮性胃炎 (E)	D--		No	Mild	No	No	Not recovered
					腎硬化症 (E)	D--		No	Mild	No	No	Not recovered
					心筋出血 (E)	D--		No	Mild	No	No	Not recovered
					歯周病 (E)	D15	33	No	Mild	No	No	Recovered
					一過性脳虚血発作 (E)	D123		No	Moderate	No	Yes	
						D138	72	No	Moderate	Yes	Yes	Recovered
					皮下出血 (E)	D148	3	No	Mild	No	No	Recovered
					脳過灌流症候群 (P)	D169	16	No	Mild	No	No	Recovered
					脳出血 (P)	D169	16	No	Mild	No	No	Recovered
					肺炎 (P)	D173	10	No	Moderate	No	No	Recovered
					尿中血陽性 (P)	D174	21	No	Mild	No	No	Recovered
					下痢 (P)	D175	9	No	Mild	No	No	Recovered
					肛門周囲炎 (P)	D175	20	No	Mild	No	No	Recovered
					ヘモグロビン減少 (P)	D184	74	No	Mild	No	No	Recovered
					ヘマトクリット減少 (P)	D184	74	No	Mild	No	No	Recovered
					筋肉痛 (P)	D189	<1	No	Mild	No	No	Recovered
					鼻出血 (P)	D190	<1	No	Mild	No	No	Recovered
					不眠症 (P)	D191		No	Mild	No	No	Not recovered
					閉塞性動脈硬化症 (P)	D194		No	Mild	No	No	Not recovered
					閉塞性動脈硬化症 (P)	D264	82	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					単球百分率増加 (P)	D194	64	No	Mild	No	No	Recovered

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・ 悪化日	持続 期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤	投与 中止	転帰
					血中トリグリセリド増加 (P)	D194	64	No	Mild	No	No	Recovered
					心筋梗塞 (P)	D--		No	Moderate	No	No	Not recovered
					転倒 (P)	D264	<1	No	Mild	No	No	Recovered
					挫傷 (P)	D274		No	Mild	No	No	Not recovered
					血栓性脳梗塞 (P)	D274		No	Moderate	Yes	No	Not recovered
					頸動脈狭窄 (P)	D285		No	Moderate	No	No	
						D288		No	Moderate	Yes	No	Not recovered
					血圧低下 (P)	D289		No	Mild	No	No	Not recovered
					びまん性肺胞障害 (P)	D304		No	Severe	Yes	No	Fatal

MEDDRA 14.0

D1 = the day of the first IP intake

^a Flags: E = Treatment-emergent AE, N = Pre-treatment AE, P = Post-treatment AE

D-- = 特定できず

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_ae_death_s_l.sas OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_ae_death_s_l_i.rtf (17AUG2011 - 13:01)

表 83 -死亡に至った TEAE (第 1 期 : 12 週間) -All treated population、SFY10810

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Any class	0	2 (0.9%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	1 (0.5%)
転移性膵癌	0	1 (0.5%)
神経系障害	0	1 (0.5%)
脳梗塞	0	1 (0.5%)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 14.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to death

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT to all TEAE summary in Clopidogrel group for all periods on all treated population

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_ae_socpt_death_1st_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_ae_socpt_death_1st_s_t_j_i.rtf (03AUG2011 - 9:17)

表 84 - 死亡に至った TEAE (全期間 : 52 週間) -All treated population、SFY10810

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Any class	1 (0.5%)	5 (2.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	1 (0.5%)
転移性膵癌	0	1 (0.5%)
神経系障害	0	1 (0.5%)
脳梗塞	0	1 (0.5%)
卒中の出血性変化	0	1 (0.5%)
心臓障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)
心不全	0	1 (0.5%)
心筋虚血	1 (0.5%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.5%)
心突然死	0	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.5%)
一酸化炭素中毒	0	1 (0.5%)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

MEDDRA 14.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to death

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT to all TEAE summary in Clopidogrel group for all periods on all treated population

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_ae_socpt_death_52w_s_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_ae_socpt_death_52w_s_t_j_i.rtf (03AUG2011 - 9:24)

表 85 - 観察期間中に死亡にした症例の有害事象一覧 - All treated population、DV7314-23

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
CLOP	077-4		M	49	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D3	29	なし	軽度	No	継続	回復
					感覚鈍麻 (E)	D121	72	なし	軽度	No	継続	回復
					尿円柱 (E)	D248		なし	軽度	No	継続	未回復
					自殺既遂 (E)	D334		なし	高度	Yes	中止	死亡
CLOP	109-3		F	73	単球数減少 (E)	D28	141	多分なし	軽度	No	継続	回復
					尿中白血球陽性 (E)	D56	113	多分なし	軽度	No	継続	回復
					好酸球数減少 (E)	D84	85	多分なし	軽度	No	継続	回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D168	92	多分なし	軽度	No	継続	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D264	2	多分なし	軽度	No	その他	回復
					頭蓋内出血 (E)	D264		可能性あり	高度	Yes	中止	死亡
CLOP	174-4		F	72	血中尿素増加 (E)	D28	287	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					血中トリグリセリド増加 (E)	D42		可能性あり	軽度	No	継続	未回復
					血中乳酸脱水素酵素増加 (E)	D313		多分なし	軽度	No	その他	軽快
					脳梗塞 (E)	D313				Yes		死亡
CLOP	221-1		M	75	好酸球数増加 (E)	D14		なし	軽度	No	継続	未回復
					血中乳酸脱水素酵素増加 (E)	D27	15	なし	軽度	No	継続	回復
					ヘマトクリット減少 (E)	D151		多分なし	軽度	No	その他	死亡
					ヘモグロビン減少 (E)	D151		多分なし	軽度	No	その他	死亡

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
					血中クレアチニン増加 (E)	D151		多分なし	中等度	No	その他	死亡
					血中ビリルビン減少 (E)	D151	2	多分なし	軽度	No	その他	回復
					赤血球数減少 (E)	D151		多分なし	軽度	No	その他	死亡
					総蛋白減少 (E)	D151		多分なし	軽度	No	その他	死亡
					大動脈瘤破裂 (E)	D151		多分なし	高度	Yes	中止	死亡
					尿中ブドウ糖陽性 (E)	D151		多分なし	軽度	No	その他	死亡
					尿中赤血球陽性 (E)	D151		多分なし	軽度	No	その他	死亡
					尿中白血球陽性 (E)	D151		多分なし	軽度	No	その他	死亡
					リンパ球数減少 (E)	D152		多分なし	軽度	No	その他	死亡
					血中尿素増加 (E)	D152		多分なし	中等度	No	その他	死亡
					好酸球数減少 (E)	D152		多分なし	軽度	No	その他	未回復
					好中球数増加 (E)	D152		多分なし	軽度	No	その他	死亡
					単球数減少 (E)	D152		多分なし	軽度	No	その他	死亡
					白血球数増加 (E)	D152		多分なし	軽度	No	その他	死亡
					血小板数減少 (E)	D153		多分なし	軽度	No	その他	死亡
					出血時間延長 (E)	D153		可能性あり	高度	Yes	その他	死亡
TIC	294-4		M	61	腹部膨満 (E)	D28	14	多分なし	軽度	No	継続	回復
					リンパ球数減少 (E)	D276		多分なし	軽度	No	その他	未回復
					好中球数増加 (E)	D276		多分なし	中等度	No	その他	未回復
					脳出血 (E)	D276		可能性あり	高度	Yes	中止	死亡
					白血球数増加 (E)	D276		多分なし	中等度	No	その他	未回復
					胃腸出血 (E)	D277		可能性あり	中等度	No	その他	未回復
					尿円柱 (E)	D277		多分なし	軽度	No	その他	未回復
					尿中ブドウ糖陽性 (E)	D277		多分なし	軽度	No	その他	未回復
					尿中赤血球陽性 (E)	D277		多分なし	軽度	No	その他	未回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・ 悪化日	持続 期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤	処置	転帰
					尿中蛋白陽性 (E)	D277		多分なし	軽度	No	その他	未回復
					尿中白血球陽性 (E)	D277		多分なし	軽度	No	その他	未回復

MEDDRA 14.0

D1 = the day of the first IP intake

^a Flags: E = Treatment-emergent AE, N = Pre-treatment AE, P = Post-treatment AE

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_death_a_i.sas OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_death_a_i.rtf (08SEP2011 - 10:23) <MODIFIED>

表 86 - 死亡に至った TEAE (52 週間) - 安全性解析対象集団、DV7314-23

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
Any class	6 (1.0%)	3 (0.5%)
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)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
膀胱癌	1 (0.2%)	0
肺の悪性新生物	0	1 (0.2%)
胸腺腫	0	1 (0.2%)
精神障害	1 (0.2%)	0
自殺既遂	1 (0.2%)	0
神経系障害	3 (0.5%)	1 (0.2%)
脳梗塞	1 (0.2%)	0
脳出血	1 (0.2%)	1 (0.2%)
頭蓋内出血	1 (0.2%)	0
血管障害	1 (0.2%)	0
大動脈瘤破裂	1 (0.2%)	0
臨床検査	1 (0.2%)	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.2%)	0
尿中白血球陽性	1 (0.2%)	0
血中尿素増加	1 (0.2%)	0
白血球数増加	1 (0.2%)	0
尿中赤血球陽性	1 (0.2%)	0
リンパ球数減少	1 (0.2%)	0
ヘモグロビン減少	1 (0.2%)	0
好中球数増加	1 (0.2%)	0
ヘマトクリット減少	1 (0.2%)	0
赤血球数減少	1 (0.2%)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.2%)	0
出血時間延長	1 (0.2%)	0
総蛋白減少	1 (0.2%)	0
血小板数減少	1 (0.2%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
単球数減少	1 (0.2%)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

MEDDRA 14.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to death

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT to all TEAE summary in Clopidogrel group on safety population

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_ae_socpt_death_s_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_ae_socpt_death_s_t_j_i.rtf (29JUL2011 - 17:04)

表 87 -死亡に至った TEAE (全期間: 最大 3 年間) – Randomized and treated population、CAPRIE (PAD 集団)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
Any class	129 (4.0%)	140 (4.3%)
感染症および寄生虫症	6 (0.2%)	7 (0.2%)
気管支炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
肺炎	2 (<0.1%)	5 (0.2%)
敗血症	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
大葉性肺炎	1 (<0.1%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	34 (1.1%)	41 (1.3%)
肺の悪性新生物	20 (0.6%)	19 (0.6%)
腺癌	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
悪性新生物	1 (<0.1%)	4 (0.1%)
膀胱癌	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
腎癌	0	1 (<0.1%)
喉頭癌	0	1 (<0.1%)
胆管癌	2 (<0.1%)	0
顆粒球白血病	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
膵癌	2 (<0.1%)	0
脳の悪性新生物	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
子宮頸部癌	1 (<0.1%)	0
胃癌	0	1 (<0.1%)
リンパ腫	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
食道癌	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
咽頭癌、病期不明	0	1 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
直腸癌	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
急性白血病	0	1 (<0.1%)
肝の悪性新生物	0	1 (<0.1%)
悪性卵巣嚢腫	0	1 (<0.1%)
多発性骨髄腫	0	2 (<0.1%)
胸膜中皮腫	0	1 (<0.1%)
代謝および栄養障害	1 (<0.1%)	0
高血糖	1 (<0.1%)	0
精神障害	1 (<0.1%)	0
譫妄	1 (<0.1%)	0
神経系障害	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)
脳出血	1 (<0.1%)	0
頭蓋内出血	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
くも膜下出血	1 (<0.1%)	0
心臓障害	25 (0.8%)	25 (0.8%)
狭心症	1 (<0.1%)	0
心不全	7 (0.2%)	10 (0.3%)
冠動脈疾患	2 (<0.1%)	0
不整脈	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
心筋虚血	7 (0.2%)	4 (0.1%)
左室不全	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
心室性頻脈	1 (<0.1%)	0
冠動脈血栓症	0	1 (<0.1%)
心停止	3 (<0.1%)	5 (0.2%)
右室不全	1 (<0.1%)	0
心室細動	0	1 (<0.1%)
血管障害	2 (<0.1%)	8 (0.2%)
間欠性跛行	0	1 (<0.1%)
末梢性虚血	0	2 (<0.1%)
動脈硬化症	0	1 (<0.1%)
動脈瘤	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
循環虚脱	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
血栓症	0	1 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
呼吸困難	0	1 (<0.1%)
呼吸障害	1 (<0.1%)	0
呼吸不全	0	2 (<0.1%)
呼吸抑制	1 (<0.1%)	0
胃腸障害	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
腸閉塞	1 (<0.1%)	0
胃腸出血	0	1 (<0.1%)
腸間膜血栓症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
肝胆道系障害	0	1 (<0.1%)
胆嚢炎	0	1 (<0.1%)
腎および尿路障害	0	2 (<0.1%)
高窒素血症	0	2 (<0.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	50 (1.6%)	50 (1.6%)
死亡	31 (1.0%)	31 (1.0%)
突然死	18 (0.6%)	19 (0.6%)
状態悪化	1 (<0.1%)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (<0.1%)	0
損傷	3 (<0.1%)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

MEDDRA 14.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to death

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT to all TEAE summary in Clopidogrel group up to end of study on randomized and treated population

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_ae_socpt_death_s_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_ae_socpt_death_s_t_j_i.rtf (29JUL2011 - 17:50)

7.9 Treatment emergent SAE

表 88 - Treatment emergent SAE (全期間 : 52 週間) – All treated population、SFY10810

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Any class	34 (15.8%)	35 (16.2%)
感染症および寄生虫症	5 (2.3%)	5 (2.3%)
帯状疱疹	1 (0.5%)	0
虫垂炎	1 (0.5%)	0
憩室炎	1 (0.5%)	0
大葉性肺炎	1 (0.5%)	0
細菌性肺炎	1 (0.5%)	0
穿孔性虫垂炎	0	1 (0.5%)
感染性腸炎	0	1 (0.5%)
喉頭蓋炎	0	1 (0.5%)
丹毒	0	1 (0.5%)
扁桃周囲膿瘍	0	1 (0.5%)
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)	8 (3.7%)	3 (1.4%)
結腸癌	2 (0.9%)	0
胃癌	2 (0.9%)	1 (0.5%)
膀胱癌	1 (0.5%)	0
頭蓋咽頭腫	1 (0.5%)	0
肺の悪性新生物	1 (0.5%)	0
食道癌	1 (0.5%)	0
多発性骨髄腫	0	1 (0.5%)
転移性膵癌	0	1 (0.5%)
代謝および栄養障害	1 (0.5%)	0
食欲減退	1 (0.5%)	0
低血糖症	1 (0.5%)	0
低血糖性意識消失	1 (0.5%)	0
精神障害	1 (0.5%)	0
うつ病	1 (0.5%)	0
神経系障害	2 (0.9%)	6 (2.8%)
一過性脳虚血発作	2 (0.9%)	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
意識変容状態	0	1 (0.5%)
脳梗塞	0	1 (0.5%)
塞栓性脳梗塞	0	1 (0.5%)
卒中出血性変化	0	1 (0.5%)
ラクナ梗塞	0	1 (0.5%)
血栓性脳梗塞	0	1 (0.5%)
眼障害	0	1 (0.5%)
白内障	0	1 (0.5%)
耳および迷路障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)
回転性めまい	1 (0.5%)	0
頭位性回転性めまい	0	1 (0.5%)
心臓障害	6 (2.8%)	5 (2.3%)
心房細動	0	1 (0.5%)
狭心症	1 (0.5%)	0
不安定狭心症	2 (0.9%)	0
心不全	0	1 (0.5%)
心筋虚血	1 (0.5%)	0
洞性徐脈	1 (0.5%)	0
上室性頻脈	1 (0.5%)	0
急性心筋梗塞	0	1 (0.5%)
冠動脈閉塞	0	1 (0.5%)
洞不全症候群	0	1 (0.5%)
血管障害	2 (0.9%)	2 (0.9%)
閉塞性動脈硬化症	0	1 (0.5%)
腸骨動脈狭窄	2 (0.9%)	0
大動脈解離	0	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (1.4%)
喘息	0	1 (0.5%)
間質性肺疾患	0	2 (0.9%)
胃腸障害	9 (4.2%)	4 (1.9%)
結腸ポリープ	2 (0.9%)	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
口内炎	1 (0.5%)	0
痔核	1 (0.5%)	0
鼠径ヘルニア	2 (0.9%)	0
胃腸出血	1 (0.5%)	0
腸閉塞	1 (0.5%)	0
急性膵炎	1 (0.5%)	0
肛門出血	0	1 (0.5%)
びらん性大腸炎	0	1 (0.5%)
血便排泄	0	1 (0.5%)
メレナ	0	1 (0.5%)
肝胆道系障害	3 (1.4%)	2 (0.9%)
胆管炎	1 (0.5%)	0
胆石症	1 (0.5%)	0
肝嚢胞	1 (0.5%)	0
肝障害	0	2 (0.9%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5%)	2 (0.9%)
横紋筋融解症	1 (0.5%)	1 (0.5%)
骨炎	0	1 (0.5%)
腎および尿路障害	1 (0.5%)	0
ネフローゼ症候群	1 (0.5%)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (0.5%)
良性前立腺肥大症	0	1 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (0.9%)
疲労	0	1 (0.5%)
心突然死	0	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.4%)	4 (1.9%)
脊椎圧迫骨折	1 (0.5%)	0
硬膜下血腫	1 (0.5%)	0
移植血管閉塞	1 (0.5%)	1 (0.5%)
一酸化炭素中毒	0	1 (0.5%)
筋損傷	0	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
血管偽動脈瘤	0	1 (0.5%)

SAE: Serious adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

MEDDRA 14.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment emergent SAE

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT to all TEAE summary in Clopidogrel group for all periods on all treated population

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_ae_socpt_serious_52w_s_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_ae_socpt_serious_52w_s_t_j_i.rtf (03AUG2011 - 9:58)

表 89 - Treatment emergent SAE を発現した症例の有害事象一覧（全期間：52 週間）－All treated population、SFY10810

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・	持続	因果	重症度	重篤	投与						
						悪化日	期間				関係	中止	転帰				
CLOP-CLOP	001*	Asian/Oriental	M	64	錯感覚 (E)	D14	2	No	Mild	No	No	Recovered					
					背部痛 (E)	D--		No	Mild	No	No	Recovered					
					結膜炎 (E)	D134		No	Mild	No	No	Recovering					
					糖尿病網膜症 (E)	D142		No	Mild	No	No	Not recovered					
					尿中ブドウ糖陽性 (E)	D197	121	No	Mild	No	No	Recovered					
					単球百分率増加 (E)	D197	57	No	Mild	No	No	Recovered					
					鼻咽頭炎 (E)	D252	3	No	Mild	No	No	Recovered					
					狭心症 (E)	D269		No	Moderate	No	No						
						D311	53	No	Moderate	Yes	No	Recovered					
					鼻咽頭炎 (E)	D304	8	No	Mild	No	No	Recovered					
CLOP-CLOP	002*	Asian/Oriental	M	80	上気道の炎症 (P)	D324	7	No	Mild	No	No	Recovered					
					ネフローゼ症候群 (E)	D27		No	Severe	No	Yes						
						D209		No	Severe	Yes	Yes	Not recovered					
					ほてり (E)	D31	42	No	Mild	No	No	Recovered					
					鼻出血 (E)	D42	<1	Yes	Mild	No	No	Recovered					
					末梢性浮腫 (E)	D72		No	Mild	No	No	Recovering					
					尿中ブドウ糖陽性 (E)	D85	113	No	Mild	No	No	Recovered					
					そう痒症 (E)	D187	26	No	Mild	No	No	Recovered					
					CLOP-CLOP	004*	Asian/Oriental	M	63	拡張期血圧上昇 (E)	D16	12	No	Mild	No	No	Recovered
										頻脈 (E)	D16	12	No	Mild	No	No	Recovered

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・ 悪化日	持続 期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤	投与 中止	転帰
					心房細動 (E)	D146		Yes	Mild	No	No	Recovering
					γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加 (E)	D198	57	No	Mild	No	No	Recovered
					好酸球数増加 (E)	D198	57	No	Mild	No	No	Recovered
					尿中ブドウ糖陽性 (E)	D198	169	No	Mild	No	No	Recovered
					単球数増加 (E)	D366	17	No	Mild	No	No	Recovered
					尿中蛋白陽性 (E)	D366	26	No	Mild	No	No	Recovered
					心不全 (E)	D380		No	Severe	No	No	
					心不全 (P)	D382		No	Severe	Yes	No	Recovering
					腎不全 (E)	D380		No	Severe	No	No	
					腎不全 (P)	D382	9	No	Severe	Yes	No	Recovered
					アルコール性肝疾患 (E)	D380	22	No	Moderate	No	No	Recovered
CLOP-CLOP	005*	Asian/Orie ntal	F	79	末梢性浮腫 (E)	D--		Yes	Mild	No	No	Recovered
					変形性関節症 (E)	D25	19	No	Mild	No	No	Recovered
					鼻出血 (E)	D36	<1	No	Mild	No	No	Recovered
					腹痛 (E)	D40	<1	No	Mild	No	No	Recovered
					子宮脱 (E)	D--		No	Mild	No	No	Not recovered
					膀胱瘤 (E)	D--		No	Mild	No	No	Not recovered
					腔出血 (E)	D148	7	No	Mild	No	No	Recovered
					末梢性浮腫 (E)	D--		Yes	Mild	No	No	Not recovered
					急性膵炎 (E)	D326		No	Moderate	No	Yes	
						D333	68	No	Moderate	Yes	Yes	Recovered
					胆管炎 (E)	D326		No	Moderate	No	Yes	
						D333	68	No	Moderate	Yes	Yes	Recovered

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・ 悪化日	持続 期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤	投与 中止	転帰
CLOP-CLOP	006*	Asian/Oriental	M	76	接触性皮膚炎 (E)	D334	35	No	Mild	No	No	Recovered
					喀血 (E)	D16	2	Yes	Mild	No	No	Recovered
					糖尿病性ニューロパチー (E)	D120		No	Mild	No	No	Not recovered
					低血糖性意識消失 (E)	D256	3	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					脳梗塞 (E)	D256		Yes	Mild	No	No	Not recovered
					食欲減退 (E)	D--		No	Severe	No	No	
CLOP-CLOP	007*	Asian/Oriental	M	73	低血糖症 (E)	D365		No	Severe	Yes	No	Not recovered
					低血糖症 (E)	D364		No	Moderate	No	No	
					低血糖症 (E)	D365	100	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					背部痛 (E)	D366		No	Moderate	No	No	Recovering
					高比重リポ蛋白減少 (E)	D92	106	No	Mild	No	No	Recovered
					憩室炎 (E)	D121		No	Moderate	No	No	
					憩室炎 (E)	D124	15	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					頸動脈血栓症 (E)	D294	58	No	Mild	No	No	Recovered
					口内炎 (E)	D311		No	Moderate	No	No	
					口内炎 (E)	D312	27	No	Moderate	Yes	No	Recovered
CLOP-CLOP	008*	Asian/Oriental	M	63	口腔内出血 (E)	D312	26	No	Mild	No	No	Recovered
					胆石症 (E)	D137		No	Moderate	Yes	No	Not recovered
					胃炎 (E)	D143		No	Mild	No	No	Not recovered
					一過性脳虚血発作 (E)	D157		No	Mild	Yes	No	Not recovered
					一過性脳虚血発作 (E)	D169	43	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					処置後出血 (E)	D185	<1	No	Moderate	No	No	Recovered

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・ 悪化日	持続 期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤	投与 中止	転帰
CLOP-CLOP	010*	Asian/Oriental	F	79	鼻出血 (E)	D186	<1	Yes	Mild	No	No	Recovered
					頭痛 (E)	D203	15	No	Mild	No	No	Recovered
					頭位性回転性めまい (E)	D16	130	No	Mild	No	No	Recovered
					筋骨格硬直 (E)	D24	20	No	Mild	No	No	Recovered
					膀胱炎 (E)	D66	8	No	Mild	No	No	Recovered
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D85	64	No	Mild	No	No	Recovered
					不安定狭心症 (E)	D252		No	Severe	No	No	
						D271	60	No	Severe	Yes	No	Recovered
					頸動脈狭窄 (E)	D274		No	Mild	No	No	Not recovered
					胸水 (P)	D300	5	No	Moderate	No	No	Recovered
CLOP-CLOP	011*	Asian/Oriental	M	75	洞性徐脈 (P)	D300	5	No	Moderate	No	No	Recovered
					末梢性浮腫 (P)	D305		No	Moderate	No	No	Recovering
					高比重リポ蛋白減少 (P)	D316	50	No	Mild	No	No	Recovered
					大葉性肺炎 (E)	D27		No	Severe	No	No	
						D29	31	No	Severe	Yes	No	Recovered
					喀血 (E)	D28	8	Yes	Mild	No	No	Recovered
					心房細動 (E)	D30		No	Moderate	No	No	Recovering
					心房粗動 (E)	D30		No	Moderate	No	No	Recovering
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D34	5	No	Mild	No	No	Recovered

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・ 悪化日	持続 期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤	投与 中止	転帰
CLOP-CLOP	012*	Asian/Oriental	M	66	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D34	24	No	Mild	No	No	Recovered
					高カリウム血症 (E)	D34		No	Mild	No	No	Recovering
					心筋虚血 (E)	D108		No	Severe	Yes	Yes	Fatal
					狭心症 (E)	D---		No	Moderate	No	Yes	
CLOP-CLOP	013*	Asian/Oriental	M	67	狭心症 (P)	D348		No	Moderate	Yes	Yes	Recovered
					糖尿病網膜症 (E)	D347		No	Mild	No	No	Not recovered
					血中トリグリセリド増加 (E)	D29	286	No	Mild	No	No	Recovered
					頭蓋咽頭腫 (E)	D84		No	Moderate	No	No	
CLOP-CLOP	014*	Asian/Oriental	M	74		D161		No	Moderate	Yes	No	Recovering
					高比重リポ蛋白減少 (E)	D141	50	No	Mild	No	No	Recovered
					高比重リポ蛋白減少 (E)	D253	55	No	Mild	No	No	Recovered
					硬膜下血腫 (E)	D303		Yes	Moderate	No	Yes	
						D310	15	Yes	Moderate	Yes	Yes	Recovered
					偶発的過量投与 (E)	D309	<1	No	Mild	No	No	Recovered
					血中トリグリセリド増加 (P)	D370		No	Mild	No	No	Not recovered
					高比重リポ蛋白減少 (P)	D370		No	Mild	No	No	Not recovered
					上腹部痛 (E)	D196		No	Mild	No	No	Recovering
					上気道の炎症 (E)	D252	8	No	Mild	No	No	Recovered

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・ 悪化日	持続 期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤	投与 中止	転帰
CLOP-CLOP	015*	Asian/Oriental	M	82	腸閉塞 (E)	D317	14	No	Severe	Yes	No	Recovered
					結腸ポリープ (E)	D322	100	No	Mild	No	No	Recovered
					洞性徐脈 (E)	D15	8	No	Moderate	Yes	No	Recovered
CLOP-CLOP	016*	Asian/Oriental	M	71	浮動性めまい (E)	D11	5	No	Mild	No	No	Recovered
CLOP-CLOP	017*	Asian/Oriental	M	82	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D29	169	Yes	Mild	No	No	Recovered
					高比重リポ蛋白減少 (E)	D29	57	Yes	Mild	No	No	Recovered
					歯膿瘍 (E)	D131	<1	No	Moderate	No	No	Recovered
					処置後出血 (E)	D131	<1	Yes	Moderate	No	No	Recovered
					リンパ球数減少 (E)	D197	64	Yes	Mild	No	No	Recovered
					下痢 (E)	D210	6	No	Mild	No	No	Recovered
					移植血管閉塞 (E)	D218		No	Moderate	No	Yes	
						D232	22	No	Moderate	Yes	Yes	Recovered
					不安定狭心症 (E)	D233		No	Moderate	No	No	
						D241	10	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					歯痛 (P)	D248	3	No	Mild	No	No	Recovered
					食道癌 (E)	D51		No	Moderate	No	Yes	
						D64		No	Moderate	Yes	Yes	Not recovered
					尿中ブドウ糖陽性 (E)	D57	29	No	Mild	No	No	Recovered
便秘 (E)	D67		No	Mild	No	No	Not recovered					
擦過傷 (P)	D79	2	No	Mild	No	No	Recovered					
食欲減退 (P)	D81		No	Mild	No	No	Not recovered					

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・ 悪化日	持続 期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤	投与 中止	転帰
CLOP-CLOP	018*	Asian/Oriental	M	69	下痢 (P)	D81	<1	No	Mild	No	No	Recovered
					血中コレステロール増加 (P)	D85		No	Mild	No	No	Not recovered
					低比重リポ蛋白増加 (P)	D85		No	Mild	No	No	Not recovered
					肺扁平上皮癌、病期不明 (E)	D29		No	Mild	No	Yes	Not recovered
					歯周病 (E)	D30	56	No	Moderate	No	No	Recovered
					膀胱癌 (E)	D134	53	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					血中トリグリセリド増加 (E)	D134	64	No	Mild	No	No	Recovered
CLOP-CLOP	019*	Asian/Oriental	M	66	歯牙損傷 (E)	D144	5	No	Moderate	No	No	Recovered
					口腔内出血 (E)	D144	<1	No	Mild	No	No	Recovered
					鼠径ヘルニア (E)	D95		No	Moderate	No	No	
					歯牙破折 (E)	D170	110	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					歯周炎 (E)	D170	29	No	Mild	No	No	Recovered
CLOP-CLOP	020*	Asian/Oriental	M	68	歯周炎 (E)	D186		No	Mild	No	No	Recovering
					下痢 (E)	D44		No	Mild	No	No	Recovering
					浮動性めまい (E)	D117	249	No	Mild	No	No	Recovered
					背部痛 (E)	D158	208	No	Mild	No	No	Recovered
CLOP-CLOP	021*	Asian/Oriental	M	83	回転性めまい (E)	D248	3	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					リンパ球数減少 (E)	D29	15	No	Mild	No	No	Recovered
					背部痛 (E)	D52	7	No	Mild	No	No	Recovered

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・ 悪化日	持続 期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤	投与 中止	転帰
CLOP-CLOP	022*	Asian/Oriental	M	70	血中尿素増加 (E)	D57	29	No	Mild	No	No	Recovered
					尿路感染 (E)	D85	140	No	Mild	No	No	Recovered
					冠動脈狭窄 (E)	D222		No	Mild	No	No	
					冠動脈狭窄 (P)	D244	51	No	Mild	Yes	No	Recovered
					血小板数減少 (P)	D252	8	No	Mild	No	No	Recovered
					血中アミラーゼ増加 (P)	D252	6	No	Mild	No	No	Recovered
					一過性脳虚血発作 (E)	D47	8	No	Moderate	Yes	No	Recovered
CLOP-CLOP	023*	Asian/Oriental	M	78	背部痛 (E)	D47	2	No	Mild	No	No	Recovered
					感染 (E)	D255	57	No	Mild	No	No	Recovered
					眼充血 (E)	D294	10	No	Mild	No	No	Recovered
					硝子体浮遊物 (E)	D4	3	No	Mild	No	No	Recovered
					横紋筋融解症 (E)	D58		Yes	Moderate	No	Yes	
						D61	28	Yes	Moderate	Yes	Yes	Recovered
					血小板数減少 (E)	D61	3	Yes	Mild	No	No	Recovered
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D61	13	Yes	Mild	No	Yes	Recovered
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D62	24	Yes	Mild	No	Yes	Recovered
					リンパ球数減少 (E)	D65	3	Yes	Mild	No	No	Recovered
					好酸球数増加 (E)	D65	21	Yes	Mild	No	No	Recovered
血管穿刺部位出血 (E)	D70	2	No	Mild	No	No	Recovered					
間欠性跛行 (P)	D85		No	Mild	No	No						
	D169	111	No	Mild	Yes	No	Recovered					

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・ 悪化日	持続 期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤	投与 中止	転帰
					鼻漏 (P)	D108	5	No	Mild	No	No	Recovered
					足骨折 (P)	D235	32	No	Mild	No	No	Recovered
					肺炎 (P)	D--		No	Moderate	No	No	
						D311		No	Moderate	Yes	No	Recovered
CLOP-CLOP	024*	Asian/Oriental	M	84	足関節／上腕血圧指数減少 (E)	D57		No	Mild	No	No	Not recovered
					胃癌 (E)	D314		No	Mild	No	No	
						D368		No	Mild	Yes	No	Recovering
CLOP-CLOP	025*	Asian/Oriental	M	70	動物咬傷 (E)	D13	17	No	Mild	No	No	Recovered
					頭部損傷 (E)	D28	16	No	Mild	No	No	Recovered
					糖尿病網膜症 (E)	D89		No	Mild	No	No	Not recovered
					網膜出血 (E)	D89	<1	No	Mild	No	No	Recovered
					胃潰瘍 (E)	D197		No	Mild	No	No	Not recovered
					尿中蛋白陽性 (E)	D201	165	No	Mild	No	No	Recovered
					逆流性食道炎 (E)	D203		No	Mild	No	No	Not recovered
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D253	61	No	Mild	No	Yes	Recovered
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D253	61	No	Mild	No	Yes	Recovered
					血中乳酸脱水素酵素増加 (E)	D253	49	No	Mild	No	No	Recovered
					血中アルカリホスファターゼ増加 (E)	D253	63	No	Mild	No	No	Recovered

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・ 悪化日	持続 期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤	投与 中止	転帰
CLOP-CLOP	026*	Asian/Oriental	M	69	血中コレステロール減少 (E)	D253	61	No	Mild	No	No	Recovered
					低比重リポ蛋白減少 (E)	D253	61	No	Mild	No	No	Recovered
					結腸癌 (E)	D285		No	Moderate	No	No	
						D292	44	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D285	31	No	Mild	No	No	Recovered
					低比重リポ蛋白増加 (E)	D313	53	No	Mild	No	No	Recovered
					高比重リポ蛋白減少 (E)	D29	57	No	Mild	No	No	Recovered
					血中トリグリセリド増加 (E)	D57	29	No	Mild	No	No	Recovered
					腸骨動脈狭窄 (E)	D141		No	Mild	No	No	
						D148	25	No	Mild	Yes	No	Recovered
CLOP-CLOP	027*	Asian/Oriental	M	58	高比重リポ蛋白減少 (E)	D197	57	No	Mild	No	No	Recovered
					血中トリグリセリド増加 (E)	D197	57	No	Mild	No	No	Recovered
					結腸ポリープ (E)	D295	2	No	Mild	Yes	No	Recovered
CLOP-CLOP	028*	Asian/Oriental	M	82	皮膚細菌感染 (E)	D90	8	No	Mild	No	No	Recovered
					血中乳酸脱水素酵素増加 (E)	D92	50	Yes	Mild	No	No	Recovered
					鼻咽頭炎 (E)	D133	8	No	Mild	No	No	Recovered

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・ 悪化日	持続 期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤	投与 中止	転帰
					背部痛 (E)	D177	16	No	Mild	No	No	Recovered
					鼻咽頭炎 (E)	D258	4	No	Mild	No	No	Recovered
					鼻咽頭炎 (E)	D289	8	No	Mild	No	No	Recovered
					肺の悪性新生物 (E)	D295		No	Severe	No	No	
						D321	60	No	Severe	Yes	No	Recovered
					浮動性めまい (E)	D297	5	Yes	Mild	No	No	Recovered
CLOP-CLOP	029*	Asian/Oriental	M	74	上室性頻脈 (E)	D14		No	Moderate	No	Yes	
						D37	37	No	Moderate	Yes	Yes	Recovered
CLOP-CLOP	030*	Asian/Oriental	M	75	帯状疱疹 (E)	D162		No	Mild	No	No	
						D166	49	No	Mild	Yes	No	Recovered
CLOP-CLOP	031*	Asian/Oriental	M	71	鼻出血 (E)	D3	<1	No	Mild	No	No	Recovered
					腸骨動脈狭窄 (E)	D21		No	Moderate	No	No	
						D36	19	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					皮下血腫 (E)	D38	20	No	Mild	No	No	Recovered
CLOP-CLOP	032*	Asian/Oriental	M	84	嵌爪 (E)	D3	11	No	Mild	No	No	Recovered
					気管支炎 (E)	D92	9	No	Mild	No	No	Recovered
					痔核 (E)	D152	18	No	Mild	No	No	Recovered
					上気道の炎症 (E)	D172	8	No	Mild	No	No	Recovered
					前立腺炎 (E)	D188	7	No	Mild	No	No	Recovered
					痔核 (E)	D224		No	Moderate	No	No	
						D230	14	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					咽頭炎 (E)	D288	13	No	Mild	No	No	Recovered

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・ 悪化日	持続	因果 関係	重症度	重篤	投与	
							期間 (日)				中止	転帰
CLOP-CLOP	034*	Asian/Orie ntal	M	75	蜂巣炎 (E)	D319	4	No	Mild	No	No	Recovered
					带状疱疹 (E)	D344	7	No	Mild	No	No	Recovered
					神経痛 (E)	D350		No	Mild	No	No	Recovering
					結腸ポリープ (E)	D368		No	Mild	No	No	Recovering
					腸憩室 (E)	D368		No	Mild	No	No	Not recovered
					結腸メラノーシス (E)	D368		No	Mild	No	No	Not recovered
					高血圧 (E)	D369		No	Mild	No	No	Recovering
					筋骨格硬直 (E)	D--		No	Mild	No	No	Not recovered
					末梢性浮腫 (E)	D--		No	Mild	No	No	Recovered
					血中トリグリセリド増加 (E)	D85	114	No	Mild	No	No	Recovered
					足関節/上腕血圧指数 減少 (E)	D85	114	No	Mild	No	No	Recovered
					便秘 (E)	D142		No	Mild	No	No	Not recovered
					低比重リポ蛋白減少 (E)	D142	57	No	Mild	No	No	Recovered
					腎機能障害 (E)	D198	169	No	Mild	No	No	Recovered
					歯周炎 (E)	D217	30	No	Mild	No	No	Recovered
					胃癌 (E)	D--		No	Severe	No	Yes	
						D310		No	Severe	Yes	Yes	Recovered
胃腸出血 (E)	D--		Yes	Severe	No	Yes						
	D310		Yes	Severe	Yes	Yes	Recovered					
低比重リポ蛋白減少 (E)	D247	120	No	Mild	No	No	Recovered					
虫垂炎 (E)	D315		No	Severe	No	No						

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 [*]	発現・ 悪化日	持続 期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤	投与 中止	転帰
						D316	16	No	Severe	Yes	No	Recovered
					心房細動 (E)	D318		No	Moderate	No	No	Recovering
					大腸癌 (P)	D334	53	No	Severe	Yes	No	Recovered
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (P)	D366	3	No	Mild	No	No	Recovered
CLOP-CLOP	035*	Asian/Oriental	M	66	血中トリグリセリド増加 (E)	D57	29	No	Mild	No	No	Recovered
					尿中ブドウ糖陽性 (E)	D85	113	No	Mild	No	No	Recovered
					血中トリグリセリド増加 (E)	D141	57	No	Mild	No	No	Recovered
					鉄欠乏性貧血 (E)	D197	169	No	Mild	No	No	Recovered
					便潜血陽性 (E)	D274	121	No	Mild	No	No	Recovered
					好塩基球百分率増加 (E)	D281	22	No	Mild	No	No	Recovered
					結腸ポリープ (E)	D295		No	Mild	No	No	
						D302	28	No	Mild	Yes	No	Recovered
					結腸癌 (E)	D295		No	Mild	No	No	
						D302	28	No	Mild	Yes	No	Recovered
					尿中ブドウ糖陽性 (E)	D365	30	No	Mild	No	No	Recovered
CLOP-CLOP	036*	Asian/Oriental	M	73	鼠径ヘルニア (E)	D236	18	No	Mild	No	No	Recovered
					鼠径ヘルニア (E)	D310	11	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					回転性めまい (E)	D348	18	Yes	Mild	No	No	Recovered
CLOP-CLOP	037*	Asian/Oriental	M	71	足関節/上腕血圧指数減少 (E)	D85	113	No	Mild	No	No	Recovered
					うつ病 (E)	D86		No	Moderate	No	No	

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	投与中止	転帰
CLOP-CLOP	038*	Asian/Oriental	M	76	歯肉出血 (E)	D97	110	No	Moderate	Yes	No	Recovered
						D9	258	Yes	Mild	No	No	Recovered
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D29	225	No	Mild	No	No	Recovered
					肝嚢胞 (E)	D134		No	Moderate	No	No	
						D220	129	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D244	10	No	Mild	No	No	Recovered
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D244	10	No	Mild	No	No	Recovered
					前立腺癌 (E)	D363		No	Mild	No	No	Not recovered
					血尿 (E)	D363	29	No	Mild	No	No	Recovered
					便秘 (E)	D364	6	No	Mild	No	No	Recovered
CLOP-CLOP	039*	Asian/Oriental	M	82	細菌性肺炎 (E)	D258		No	Moderate	No	No	
						D264	18	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					血中アルカリホスファターゼ増加 (E)	D262	105	No	Mild	No	No	Recovered
					血中ビリルビン増加 (E)	D262	7	No	Mild	No	No	Recovered
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D264	8	No	Mild	No	No	Recovered
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D264	40	No	Mild	No	No	Recovered

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・ 悪化日	持続 期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤	投与 中止	転帰
CLOP-CLOP	040*	Asian/Oriental	F	87	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D264	40	No	Mild	No	No	Recovered
					低比重リポ蛋白減少 (E)	D303	92	No	Mild	No	No	Recovered
					鼻咽頭炎 (E)	D341	12	No	Mild	No	No	Recovered
					脊椎圧迫骨折 (E)	D2		No	Moderate	No	No	
						D7	43	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					血中トリグリセリド増加 (E)	D17	15	No	Mild	No	No	Recovered
					血中アルカリホスファターゼ増加 (E)	D17	43	No	Mild	No	No	Recovered
TIC-CLOP	101*	Asian/Oriental	M	76	びらん性大腸炎 (E)	D32		Yes	Moderate	No	Yes	
						D33	30	Yes	Moderate	Yes	Yes	Recovered
					血便排泄 (E)	D32		Yes	Moderate	No	Yes	
						D33	7	Yes	Moderate	Yes	Yes	Recovered
TIC-CLOP	102*	Asian/Oriental	M	66	低血糖症 (E)	D35	<1	No	Mild	No	No	Recovered
					嘔吐 (E)	D2		No	Mild	No	No	Not recovered
					下痢 (E)	D2		No	Mild	No	No	Not recovered
					腎機能障害 (E)	D53		No	Mild	No	No	Not recovered
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D56	33	Yes	Mild	No	No	Recovered
高比重リポ蛋白減少 (E)	D56		No	Mild	No	No	Not recovered					

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・ 悪化日	持続 期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤	投与 中止	転帰
					血中クレアチンホスホキ ナーゼ増加 (E)	D70	19	No	Mild	No	No	Recovered
					閉塞性動脈硬化症 (E)	D84		No	Moderate	Yes	No	Not recovered
					一酸化炭素中毒 (E)	D88		No	Severe	Yes	No	Fatal
					熱傷 (E)	D88		No	Moderate	No	No	Not recovered
TIC-CLOP	103*	Asian/Orie ntal	M	78	単球百分率増加 (E)	D41	45	No	Mild	No	No	Recovered
					急性心筋梗塞 (E)	D72	33	No	Severe	Yes	Yes	Recovered
					血中カリウム増加 (E)	D85	15	No	Mild	No	No	Recovered
TIC-CLOP	104*	Asian/Orie ntal	M	74	尿中ブドウ糖陽性 (E)	D85		No	Mild	No	No	Not recovered
					白内障 (E)	D236		No	Moderate	No	No	
						D271	87	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					糖尿病 (E)	D251		No	Mild	No	No	Not recovered
TIC-CLOP	106*	Asian/Orie ntal	M	61	γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加 (E)	D15	183	Yes	Mild	No	Yes	Recovered
					血中アルカリホスファタ ーゼ増加 (E)	D85	113	Yes	Mild	No	No	Recovered
					アラニン・アミノトラン スフェラーゼ増加 (P)	D141	57	No	Mild	No	No	Recovered
					アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加 (P)	D141	57	No	Mild	No	No	Recovered
					歯周炎 (P)	D237	3	No	Mild	No	No	Recovered
					心室性頻脈 (P)	D301		No	Moderate	No	No	
						D303		No	Moderate	Yes	No	Recovering

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・ 悪化日	持続 期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤	投与 中止	転帰
TIC-CLOP	107*	Asian/Oriental	M	74	背部痛 (P)	D305	5	No	Mild	No	No	Recovered
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D29	120	Yes	Mild	No	Yes	Recovered
					肺腺癌 (P)	D155		No	Moderate	No	No	
TIC-CLOP	108*	Asian/Oriental	M	63	心突然死 (E)	D144		Yes	Severe	Yes	Yes	Fatal
						D197		No	Moderate	Yes	No	Not recovered
TIC-CLOP	110*	Asian/Oriental	M	66	口内炎 (E)	D15		Yes	Mild	No	No	Recovering
TIC-CLOP	111*	Asian/Oriental	M	80	表在性静脈炎 (E)	D26	40	No	Mild	No	No	Recovered
					丹毒 (E)	D37		No	Moderate	No	No	
						D40	29	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					便秘 (E)	D42	24	No	Mild	No	No	Recovered
					皮膚出血 (E)	D80	7	Yes	Mild	No	No	Recovered
					頭位性回転性めまい (E)	D185	62	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					血中トリグリセリド増加 (E)	D197	50	No	Mild	No	No	Recovered
					洞不全症候群 (E)	D28		No	Moderate	No	No	
						D174	219	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					肝機能異常 (E)	D43	43	No	Mild	No	No	Recovered
湿疹 (E)	D120	17	No	Mild	No	No	Recovered					
単純ヘルペス (E)	D--		No	Mild	No	No	Recovered					
気胸 (E)	D217	7	No	Mild	No	No	Recovered					
接触性皮膚炎 (E)	D218	29	No	Mild	No	No	Recovered					
視野欠損 (E)	D322	<1	No	Mild	No	No	Recovered					

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・ 悪化日	持続 期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤	投与 中止	転帰
TIC-CLOP	112*	Asian/Oriental	M	74	足関節／上腕血圧指数減少 (E)	D29	113	Yes	Mild	No	No	Recovered
					扁桃周囲膿瘍 (E)	D236		No	Severe	No	No	
						D241	18	No	Severe	Yes	No	Recovered
TIC-CLOP	113*	Asian/Oriental	M	84	関節痛 (E)	D--		Yes	Mild	No	No	Recovering
					頻尿 (E)	D43		Yes	Mild	No	No	Recovering
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D43	92	Yes	Mild	No	No	Recovered
					リンパ球数減少 (E)	D253	155	Yes	Mild	No	No	Recovered
					穿孔性虫垂炎 (E)	D301		No	Severe	No	Yes	
						D302	107	No	Severe	Yes	Yes	Recovered
TIC-CLOP	114*	Asian/Oriental	F	85	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D16	183	Yes	Mild	No	No	Recovered
					不整脈 (E)	D55	32	No	Mild	No	No	Recovered
					坐骨神経痛 (E)	D139		No	Mild	No	No	Not recovered
					腹部不快感 (E)	D162	37	No	Mild	No	No	Recovered
					喘息 (E)	D223		No	Severe	No	No	
						D224		No	Severe	Yes	No	Not recovered
					心不全 (E)	D224		No	Severe	Yes	No	Fatal
					播種性血管内凝固 (P)	D274		No	Severe	Yes	No	Fatal
					多臓器不全 (P)	D274		No	Severe	Yes	No	Fatal
					ブドウ球菌感染 (P)	D275		No	Severe	Yes	No	Fatal
TIC-CLOP	116*	Asian/Oriental	M	80	狭心症 (E)	D162		No	Moderate	No	No	
					狭心症 (P)	D163	17	No	Moderate	Yes	No	Recovered

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	投与中止	転帰
TIC-CLOP	117*	Asian/Oriental	M	69	心筋梗塞 (E)	D162		No	Mild	No	No	Not recovered
					網膜動脈閉塞 (P)	D345		No	Mild	No	No	Not recovered
					血中クレアチニン増加 (E)	D9	21	No	Mild	No	No	Recovered
					血中カリウム増加 (E)	D11	6	No	Mild	No	No	Recovered
					血栓性脳梗塞 (E)	D187		No	Moderate	No	Yes	
TIC-CLOP	118*	Asian/Oriental	M	68		D188		No	Moderate	Yes	Yes	Recovering
					ラクナ梗塞 (E)	D188		No	Mild	No	No	Not recovered
					大動脈解離 (E)	D168		No	Moderate	No	No	
TIC-CLOP	119*	Asian/Oriental	M	83		D170		No	Moderate	Yes	No	Recovering
					末梢動脈解離 (E)	D168	<1	No	Mild	No	No	Recovered
TIC-CLOP	119*	Asian/Oriental	M	83	脳梗塞 (E)	D71		No	Severe	No	Yes	
TIC-CLOP	121*	Asian/Oriental	M	61		D79		No	Severe	Yes	Yes	Fatal
					卒中の出血性変化 (E)	D90		Yes	Severe	Yes	No	Fatal
					血中クレアチニン増加 (E)	D29		Yes	Mild	No	No	Recovering
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D43	400	Yes	Mild	No	Yes	Recovered
					好酸球数増加 (E)	D43	43	No	Mild	No	No	Recovered
TIC-CLOP	122*	Asian/Oriental	M	78	足部白癬 (E)	D--		No	Mild	No	No	Not recovered
					血管偽動脈瘤 (E)	D316	56	No	Mild	Yes	No	Recovered
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D15	15	No	Mild	No	No	Recovered

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・ 悪化日	持続 期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤	投与 中止	転帰
					アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加 (E)	D15	15	No	Mild	No	No	Recovered
					狭心症 (E)	D29	15	No	Mild	No	No	Recovered
					アラニン・アミノトラン スフェラーゼ増加 (E)	D85	50	No	Mild	No	No	Recovered
					アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加 (E)	D85	50	No	Mild	No	No	Recovered
					心房細動 (E)	D--		No	Mild	No	No	Recovered
					心房細動 (E)	D281	20	No	Moderate	No	No	Recovered
					心不全 (E)	D283		No	Moderate	No	No	Recovering
					塞栓性脳梗塞 (E)	D283	153	No	Severe	Yes	Yes	Recovered
					肺炎 (E)	D284	8	No	Moderate	No	No	Recovered
					裂肛 (P)	D300	2	No	Mild	No	No	Recovered
					湿疹 (P)	D315	3	No	Mild	No	No	Recovered
TIC-CLOP	123*	Asian/Orie ntal	M	76	骨炎 (E)	D102	47	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					肝障害 (E)	D106		No	Mild	No	No	
						D109	22	No	Mild	Yes	No	Recovered
TIC-CLOP	124*	Asian/Orie ntal	M	71	上気道感染 (E)	D7	16	No	Mild	No	No	Recovered
					喉頭蓋炎 (E)	D15	8	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					リンパ球百分率減少 (E)	D15	15	No	Mild	No	No	Recovered
					嚥下障害 (E)	D29		No	Mild	No	No	Not recovered
					リンパ球百分率減少 (E)	D57	29	No	Mild	No	No	Recovered

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・ 悪化日	持続 期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤	投与 中止	転帰
					胃癌 (E)	D60		No	Moderate	No	No	
						D81	65	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					発熱 (E)	D117	8	No	Mild	No	No	Recovered
					胃腺腫 (E)	D123		No	Mild	No	No	Not recovered
					鼻咽頭炎 (E)	D134	23	No	Mild	No	No	Recovered
TIC-CLOP	125*	Asian/Oriental	M	80	腹部不快感 (E)	D1	2	No	Mild	No	No	Recovered
					意識変容状態 (E)	D197	3	No	Moderate	Yes	No	Recovered
TIC-CLOP	126*	Asian/Oriental	F	72	転移性膵癌 (E)	D5		No	Moderate	No	Yes	
						D62		No	Moderate	Yes	Yes	Fatal
TIC-CLOP	128*	Asian/Oriental	M	54	肛門出血 (E)	D--		No	Moderate	No	No	
						D141		No	Moderate	Yes	No	Recovered
TIC-CLOP	129*	Asian/Oriental	M	60	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D15		No	Mild	No	No	Recovering
					移植血管閉塞 (E)	D179	10	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					皮下血腫 (E)	D183	11	No	Mild	No	No	Recovered
					頻脈 (E)	D193	14	No	Mild	No	No	Recovered
					移植血管閉塞 (P)	D206	20	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					蜂巣炎 (P)	D208		No	Moderate	No	No	Recovering
					吻合部出血 (P)	D208	<1	No	Moderate	No	No	Recovered
TIC-CLOP	130*	Asian/Oriental	M	77	虚血性大腸炎 (E)	D335	27	No	Moderate	No	No	Recovered
					メレナ (E)	D340	2	No	Moderate	Yes	No	Recovered

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・ 悪化日	持続 期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤	投与 中止	転帰
TIC-CLOP	131*	Asian/Oriental	M	67	発熱 (E)	D10	2	No	Mild	No	No	Recovered
					紅斑性皮疹 (E)	D12	12	Yes	Mild	No	Yes	Recovered
					疲労 (E)	D27		No	Mild	No	No	
						D--	71	No	Mild	Yes	No	Recovered
TIC-CLOP	132*	Asian/Oriental	M	71	発熱 (P)	D29	4	No	Mild	No	No	Recovered
					甲状腺癌 (E)	D--		No	Mild	No	No	Not recovered
					肝臓うっ血 (E)	D--		No	Mild	No	No	Not recovered
					虚血性大腸炎 (E)	D--		No	Mild	No	No	Not recovered
					萎縮性胃炎 (E)	D--		No	Mild	No	No	Not recovered
					腎硬化症 (E)	D--		No	Mild	No	No	Not recovered
					心筋出血 (E)	D--		No	Mild	No	No	Not recovered
					歯周病 (E)	D15	33	No	Mild	No	No	Recovered
					一過性脳虚血発作 (E)	D123		No	Moderate	No	Yes	
						D138	72	No	Moderate	Yes	Yes	Recovered
					皮下出血 (E)	D148	3	No	Mild	No	No	Recovered
					脳過灌注症候群 (P)	D169	16	No	Mild	No	No	Recovered
					脳出血 (P)	D169	16	No	Mild	No	No	Recovered
					肺炎 (P)	D173	10	No	Moderate	No	No	Recovered
					尿中血陽性 (P)	D174	21	No	Mild	No	No	Recovered
					下痢 (P)	D175	9	No	Mild	No	No	Recovered
肛門周囲炎 (P)	D175	20	No	Mild	No	No	Recovered					
ヘモグロビン減少 (P)	D184	74	No	Mild	No	No	Recovered					
ヘマトクリット減少 (P)	D184	74	No	Mild	No	No	Recovered					

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・ 悪化日	持続 期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤	投与 中止	転帰
					筋肉痛 (P)	D189	<1	No	Mild	No	No	Recovered
					鼻出血 (P)	D190	<1	No	Mild	No	No	Recovered
					不眠症 (P)	D191		No	Mild	No	No	Not recovered
					閉塞性動脈硬化症 (P)	D194		No	Mild	No	No	Not recovered
					閉塞性動脈硬化症 (P)	D264	82	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					単球百分率増加 (P)	D194	64	No	Mild	No	No	Recovered
					血中トリグリセリド増加 (P)	D194	64	No	Mild	No	No	Recovered
					心筋梗塞 (P)	D--		No	Moderate	No	No	Not recovered
					転倒 (P)	D264	<1	No	Mild	No	No	Recovered
					挫傷 (P)	D274		No	Mild	No	No	Not recovered
					血栓性脳梗塞 (P)	D274		No	Moderate	Yes	No	Not recovered
					頸動脈狭窄 (P)	D285		No	Moderate	No	No	
						D288		No	Moderate	Yes	No	Not recovered
					血圧低下 (P)	D289		No	Mild	No	No	Not recovered
					びまん性肺胞障害 (P)	D304		No	Severe	Yes	No	Fatal
TIC-CLOP	134*	Asian/Oriental	M	65	不眠症 (E)	D30		No	Mild	No	No	Not recovered
					鼻咽頭炎 (E)	D82	15	No	Mild	No	No	Recovered
					アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加 (E)	D85	22	Yes	Mild	No	No	Recovered
					アラニン・アミノトラン スフェラーゼ増加 (E)	D85	57	Yes	Mild	No	Yes	Recovered
					結腸ポリープ (P)	D124		No	Moderate	No	No	
						D167	58	No	Moderate	Yes	No	Recovered

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・ 悪化日	持続 期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤	投与 中止	転帰
TIC-CLOP	136*	Asian/Oriental	M	75	便秘 (P)	D124		No	Mild	No	No	Not recovered
					胃潰瘍 (P)	D124		No	Mild	No	No	Not recovered
					口腔咽頭不快感 (P)	D164	48	No	Mild	No	No	Recovered
					痔核 (P)	D176		No	Mild	No	No	Not recovered
					腰部脊柱管狭窄症 (P)	D236		No	Moderate	No	No	
						D283	61	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					関節炎 (P)	D309		No	Mild	No	No	Not recovered
					貧血 (E)	D27		No	Mild	No	No	Recovering
					肝障害 (E)	D43		Yes	Mild	No	Yes	
						D64	78	Yes	Mild	Yes	Yes	Recovered
TIC-CLOP	137*	Asian/Oriental	M	65	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (P)	D309		No	Mild	No	No	Recovering
					感音性難聴 (E)	D64		Yes	Mild	No	No	Not recovered
					閉塞性動脈硬化症 (E)	D85		No	Mild	No	No	Not recovered
					筋損傷 (E)	D194	15	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					転倒 (E)	D194	<1	No	Mild	No	No	Recovered
					外傷性出血 (E)	D194	<1	No	Moderate	No	No	Recovered
					鎖骨下動脈狭窄 (E)	D309		No	Mild	No	No	Not recovered
					冠動脈閉塞 (E)	D84		No	Mild	No	No	
						D86	42	No	Mild	Yes	No	Recovered
					糖尿病 (P)	D101		No	Mild	No	No	Not recovered
TIC-CLOP	138*	Asian/Oriental	M	74	糖尿病網膜症 (P)	D101		No	Mild	No	No	Not recovered

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	投与中止	転帰
TIC-CLOP	140*	Asian/Oriental	M	74	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (P)	D143	57	No	Mild	No	No	Recovered
					便秘 (P)	D--		No	Mild	No	No	Not recovered
					食道潰瘍 (P)	D191		No	Moderate	No	No	Recovering
					胃潰瘍 (P)	D191		No	Moderate	No	No	Recovering
					関節痛 (P)	D--		No	Mild	No	No	Not recovered
					挫傷 (P)	D--		No	Mild	No	No	Recovered
					血中尿素増加 (P)	D309	57	No	Mild	No	No	Recovered
					回転性めまい (E)	D9	4	No	Mild	No	No	Recovered
					心窩部不快感 (E)	D35	298	No	Mild	No	No	Recovered
					血中トリグリセリド増加 (E)	D85	50	No	Mild	No	No	Recovered
TIC-CLOP	141*	Asian/Oriental	F	80	湿疹 (E)	D226		No	Mild	No	No	Recovering
					歯髄炎 (E)	D--		No	Mild	No	No	Recovered
					筋肉痛 (E)	D312		No	Mild	No	No	Recovering
					良性前立腺肥大症 (E)	D342		No	Moderate	No	No	
						D344		No	Moderate	Yes	No	Recovering
					血尿 (E)	D344	6	Yes	Mild	No	No	Recovered
					皮脂欠乏性湿疹 (E)	D5	137	No	Mild	No	No	Recovered
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D29	169	Yes	Mild	No	No	Recovered
					血中尿素増加 (E)	D57	29	No	Mild	No	No	Recovered
					腎機能障害 (E)	D141	113	No	Mild	No	No	Recovered
単球百分率増加 (E)	D197		No	Mild	No	No	Not recovered					

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・ 悪化日	持続 期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤	投与 中止	転帰
TIC-CLOP	142*	Asian/Oriental	M	75	心房細動 (E)	D229		No	Severe	Yes	No	Recovering
					嘔吐 (E)	D231	<1	No	Mild	No	No	Recovered
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D237		No	Mild	No	No	Not recovered
					多発性骨髄腫 (E)	D243		No	Mild	Yes	No	Not recovered
					膿痂疹 (E)	D187	34	No	Mild	No	No	Recovered
					全身性浮腫 (E)	D206		No	Mild	No	No	Not recovered
					間質性肺疾患 (E)	D217		No	Moderate	No	Yes	
						D220		No	Moderate	Yes	Yes	Recovering
					血小板数減少 (E)	D220	146	No	Mild	No	No	Recovered
					廃用症候群 (E)	D225		No	Moderate	No	No	Recovering
					カンジダ症 (E)	D233	23	No	Mild	No	No	Recovered
					糖尿病 (P)	D234		No	Mild	No	No	Not recovered
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (P)	D246	66	No	Mild	No	No	Recovered
TIC-CLOP	143*	Asian/Oriental	M	85	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (P)	D246		No	Mild	No	No	Not recovered
					胃腸出血 (P)	D256	27	No	Mild	No	No	Recovered
					紫斑 (P)	D295	71	No	Mild	No	No	Recovered
					尿中ブドウ糖陽性 (E)	D190		No	Mild	No	No	Not recovered
					ラクナ梗塞 (E)	D340	18	No	Severe	Yes	Yes	Recovered with sequelae

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	投与中止	転帰
TIC-CLOP	144*	Asian/Oriental	M	75	鼻咽頭炎 (E)	D12	8	No	Mild	No	No	Recovered
					鼻咽頭炎 (E)	D294	4	No	Mild	No	No	Recovered
					横紋筋融解症 (E)	D308		No	Severe	No	Yes	
						D309	21	No	Severe	Yes	Yes	Recovered
TIC-CLOP	145*	Asian/Oriental	M	84	肺炎 (E)	D308	21	No	Mild	No	No	Recovered
					リンパ球数減少 (E)	D10	17	No	Mild	No	No	Recovered
					好酸球数増加 (E)	D10	17	No	Mild	No	No	Recovered
					血中乳酸脱水素酵素増加 (E)	D10	17	No	Mild	No	No	Recovered
					大腸炎 (E)	D23	18	No	Mild	No	No	Recovered
					薬疹 (E)	D62	127	Yes	Mild	No	Yes	Recovered
					白内障 (P)	D209		No	Moderate	No	No	
						D218	37	No	Moderate	Yes	No	Recovered
TIC-CLOP	146*	Asian/Oriental	M	75	血中トリグリセリド増加 (P)	D253	57	No	Mild	No	No	Recovered
					引っかけ傷 (P)	D300	29	No	Mild	No	No	Recovered
					血中クレアチニン増加 (E)	D29	57	No	Mild	No	No	Recovered
					感染性腸炎 (E)	D39		No	Moderate	No	No	
						D62	54	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					高比重リポ蛋白減少 (E)	D57	29	No	Mild	No	No	Recovered
					結腸ポリープ (E)	D67	<1	No	Mild	No	No	Recovered
					皮脂欠乏性湿疹 (E)	D217		No	Mild	No	No	Recovering

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・ 悪化日	持続 期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤	投与 中止	転帰
TIC-CLOP	147*	Asian/Oriental	M	71	心室性期外収縮 (E)	D365	29	No	Mild	No	No	Recovered
					リウマチ性多発筋痛 (E)	D4	26	No	Mild	No	No	Recovered
					肝機能異常 (E)	D7	193	Yes	Mild	No	No	Recovered
					消化不良 (E)	D29	15	No	Mild	No	No	Recovered
					高脂血症 (E)	D29		No	Mild	No	No	Not recovered
					白血球数増加 (E)	D85	281	No	Mild	No	No	Recovered
					結腸ポリープ (E)	D138		No	Mild	No	No	
						D156	20	No	Mild	Yes	No	Recovered
					結腸ポリープ (E)	D138		No	Mild	No	No	
						D164	48	No	Mild	Yes	No	Recovered
					糖尿病 (E)	D143		No	Mild	No	No	Not recovered
					白内障 (E)	D--		No	Mild	No	No	Not recovered
					肝機能異常 (E)	D227		No	Mild	No	No	Not recovered
					挫傷 (E)	D308	16	No	Mild	No	No	Recovered
					挫傷 (E)	D308	16	No	Mild	No	No	Recovered
					挫傷 (E)	D308	16	No	Mild	No	No	Recovered
					点状角膜炎 (E)	D309		No	Mild	No	No	Not recovered
					便秘 (E)	D325	41	No	Mild	No	No	Recovered
					股部白癬 (E)	D334		No	Mild	No	No	Not recovered
					白癬感染 (E)	D334		No	Mild	No	No	Not recovered
末梢性浮腫 (E)	D368	12	No	Mild	No	No	Recovered					
帯状疱疹 (E)	D376		No	Mild	No	No	Not recovered					
創傷 (E)	D379	10	No	Mild	No	No	Recovered					

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	投与中止	転帰
TIC-CLOP	148*	Asian/Oriental	F	70	肝機能異常 (E)	D43	99	Yes	Mild	No	No	Recovered
					間質性肺疾患 (E)	D162		Yes	Mild	No	Yes	
						D166		Yes	Mild	Yes	Yes	Recovering
					好中球数増加 (E)	D183	127	No	Mild	No	No	Recovered
					白血球数増加 (E)	D183	127	No	Mild	No	No	Recovered
					逆流性食道炎 (P)	D222		No	Mild	No	No	Recovering
					舌痛 (P)	D257	25	No	Mild	No	No	Recovered

MEDDRA 14.0

D1 = the day of the first IP intake

^a Flags: E = Treatment-emergent AE, N = Pre-treatment AE, P = Post-treatment AE

D-- = 特定できず

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_ae_serious_s_i.sas OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_ae_serious_s_i.rtf (17AUG2011 - 12:54)

表 90 - Treatment emergent SAE (52 週間) - 安全性解析対象集団、DV7314-23

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
Any class	74 (12.9%)	56 (9.7%)
感染症および寄生虫症	6 (1.0%)	2 (0.3%)
胃腸炎	0	1 (0.2%)
肺炎	1 (0.2%)	0
虫垂炎	2 (0.3%)	0
蜂巣炎	1 (0.2%)	0
憩室炎	1 (0.2%)	0
細菌性角膜炎	1 (0.2%)	0
真菌性食道炎	0	1 (0.2%)
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)	9 (1.6%)	6 (1.0%)
胃癌	2 (0.3%)	1 (0.2%)
消化器の良性新生物	1 (0.2%)	0
膀胱癌	1 (0.2%)	0
膀胱新生物	1 (0.2%)	0
胆嚢癌	1 (0.2%)	0
膵癌	1 (0.2%)	0
直腸癌	1 (0.2%)	1 (0.2%)
舌の悪性新生物、病期不明	1 (0.2%)	0
下咽頭癌	0	1 (0.2%)
肺の悪性新生物	0	1 (0.2%)
咽頭癌、病期不明	0	1 (0.2%)
胸腺腫	0	1 (0.2%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.2%)	0
血小板減少症	1 (0.2%)	0
代謝および栄養障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)
痛風	0	1 (0.2%)
食欲減退	1 (0.2%)	0
精神障害	1 (0.2%)	2 (0.3%)
自殺既遂	1 (0.2%)	0
自殺企図	0	2 (0.3%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
神経系障害	29 (5.0%)	20 (3.4%)
浮動性めまい	3 (0.5%)	2 (0.3%)
脳梗塞	16 (2.8%)	14 (2.4%)
体位性めまい	1 (0.2%)	0
脳出血	3 (0.5%)	1 (0.2%)
てんかん	1 (0.2%)	1 (0.2%)
意識消失	1 (0.2%)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.2%)	1 (0.2%)
脳虚血	1 (0.2%)	1 (0.2%)
頭蓋内出血	1 (0.2%)	0
視床出血	1 (0.2%)	0
眼障害	3 (0.5%)	2 (0.3%)
白内障	0	2 (0.3%)
網膜出血	1 (0.2%)	0
潰瘍性角膜炎	1 (0.2%)	0
硝子体出血	1 (0.2%)	0
耳および迷路障害	0	1 (0.2%)
頭位性回転性めまい	0	1 (0.2%)
心臓障害	3 (0.5%)	2 (0.3%)
狭心症	2 (0.3%)	2 (0.3%)
心房細動	1 (0.2%)	0
血管障害	1 (0.2%)	3 (0.5%)
高血圧	0	2 (0.3%)
大動脈瘤破裂	1 (0.2%)	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2%)	3 (0.5%)
鼻出血	0	2 (0.3%)
胸水	1 (0.2%)	0
鼻腔腫瘍	0	1 (0.2%)
胃腸障害	6 (1.0%)	3 (0.5%)
結腸ポリープ	1 (0.2%)	0
腹痛	0	1 (0.2%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
腸炎	1 (0.2%)	0
胃出血	1 (0.2%)	0
メレナ	2 (0.3%)	1 (0.2%)
十二指腸潰瘍	1 (0.2%)	0
胃潰瘍	0	1 (0.2%)
胃十二指腸炎	1 (0.2%)	0
肝胆道系障害	1 (0.2%)	3 (0.5%)
胆石症	0	1 (0.2%)
黄疸	1 (0.2%)	0
急性胆管炎	0	1 (0.2%)
肝機能異常	0	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.3%)	1 (0.2%)
発疹	0	1 (0.2%)
皮膚嚢腫	1 (0.2%)	0
皮膚腫瘍	1 (0.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (0.7%)	4 (0.7%)
背部痛	0	1 (0.2%)
変形性脊椎症	1 (0.2%)	1 (0.2%)
関節炎	1 (0.2%)	0
腰部脊柱管狭窄症	2 (0.3%)	0
腱炎	0	1 (0.2%)
脊椎すべり症	1 (0.2%)	0
脊柱管狭窄症	0	1 (0.2%)
腎および尿路障害	1 (0.2%)	2 (0.3%)
尿管結石	0	2 (0.3%)
急性腎不全	1 (0.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.3%)	1 (0.2%)
胸痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)
胸部不快感	1 (0.2%)	0
臨床検査	6 (1.0%)	4 (0.7%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.5%)	3 (0.5%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.5%)	3 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.5%)	3 (0.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.5%)	1 (0.2%)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.5%)	1 (0.2%)
ヘモグロビン減少	1 (0.2%)	1 (0.2%)
血中ビリルビン増加	2 (0.3%)	1 (0.2%)
ヘマトクリット減少	1 (0.2%)	1 (0.2%)
赤血球数減少	1 (0.2%)	1 (0.2%)
出血時間延長	2 (0.3%)	0
血中アミラーゼ増加	0	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	5 (0.9%)	3 (0.5%)
裂傷	0	1 (0.2%)
肋骨骨折	1 (0.2%)	0
足骨折	1 (0.2%)	0
交通事故	1 (0.2%)	1 (0.2%)
脊椎圧迫骨折	2 (0.3%)	0
化学物質中毒	1 (0.2%)	0
大腿骨骨折	0	1 (0.2%)

SAE: Serious adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 14.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment emergent SAE

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT to all TEAE summary in Clopidogrel group on safety population

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_ae_socpt_serious_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_ae_socpt_serious_s_t_j_i.rtf (29JUL2011 - 17:22)

表 91 - Treatment emergent SAE を発現した症例の有害事象一覧（52 週間）－安全性解析対象集団、DV7314-23

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
CLOP	004-2		M	66	鼻咽頭炎 (E)	D21	36	なし	軽度	No	継続	回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D28		可能性あり	軽度	No	継続	未回復
					脳梗塞 (E)	D162				Yes		後遺症なく 社会復帰
					血中乳酸脱水素酵素増加 (E)	D163	2	可能性あり	軽度	No	その他	回復
CLOP	007-1		M	74	血中トリグリセリド増加 (E)	D29	295	なし	軽度	No	継続	回復
					紅斑 (E)	D137	116	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					紅斑 (E)	D159	94	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					紅斑 (E)	D168	85	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					尿中ブドウ糖陽性 (E)	D169	267	多分なし	軽度	No	継続	回復
					紅斑 (E)	D234	19	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					食欲減退 (E)	D289	47	あり	中等度	Yes	継続	回復
					浮動性めまい (E)	D289	47	あり	中等度	Yes	継続	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D292	18	あり	軽度	No	中止	回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D292	32	あり	軽度	No	中止	回復
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D296	28	あり	軽度	No	中止	回復
血中アルカリホスファターゼ増加 (E)	D296		あり	軽度	No	中止	軽快					

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
CLOP	009-3		M	78	鼻咽頭炎 (E)	D8	8	なし	軽度	No	継続	回復
					胆嚢癌 (E)	D124		なし	中等度	Yes	中止	軽快
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D127	6	なし	中等度	Yes	中止	回復
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D127	28	なし	中等度	Yes	中止	回復
					血中ビリルビン増加 (E)	D127	2	なし	中等度	Yes	中止	回復
					血中乳酸脱水素酵素増加 (E)	D127	3	なし	中等度	Yes	中止	回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D128		なし	中等度	Yes	中止	軽快
					血中アルカリホスファターゼ増加 (E)	D128	12	なし	中等度	Yes	中止	回復
CLOP	018-2		F	71	鼻出血 (E)	D--		なし	軽度	No	継続	回復
					肺炎 (E)	D116	19	なし	中等度	Yes	休薬	回復
					貧血 (E)	D127	42	なし	軽度	No	その他	回復
					口腔咽頭不快感 (E)	D280	2	なし	軽度	No	継続	回復
CLOP	021-2		M	69	血中コレステロール増加 (E)	D17	5	多分なし	軽度	No	継続	回復
					血中尿素増加 (E)	D17	54	多分なし	軽度	No	継続	回復
					上気道の炎症 (E)	D20	68	多分なし	軽度	No	継続	回復
					慢性気管支炎 (E)	D20	68	多分なし	軽度	No	継続	回復
					白血球数増加 (E)	D21	9	多分なし	軽度	No	継続	回復
					単球数増加 (E)	D29	14	多分なし	軽度	No	継続	回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D42	24	多分なし	軽度	No	継続	回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
					血中トリグリセリド増加 (E)	D42	24	多分なし	軽度	No	継続	回復
					尿中白血球陽性 (E)	D42	16	多分なし	軽度	No	継続	回復
					齲歯 (E)	D57	2	なし	軽度	No	継続	回復
					脳梗塞 (E)	D65				Yes		要介護
					白血球数増加 (E)	D65	2	多分なし	軽度	No	継続	回復
					肺炎 (E)	D70	18	多分なし	軽度	No	その他	回復
					白血球数増加 (E)	D70	7	多分なし	軽度	No	その他	回復
					便秘 (E)	D73		多分なし	軽度	No	その他	軽快
					ブドウ球菌性肺炎 (E)	D78	10	多分なし	軽度	No	その他	回復
CLOP	023-3		F	77	そう痒症 (E)	D12	38	多分なし	軽度	No	継続	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D36	3	なし	軽度	No	継続	回復
					四肢痛 (E)	D37	29	なし	軽度	No	継続	回復
					不眠症 (E)	D38	3	なし	軽度	No	継続	回復
					挫傷 (E)	D43	7	なし	軽度	No	継続	回復
					血中乳酸脱水素酵素増加 (E)	D56	337	多分なし	軽度	No	継続	回復
					血中アルカリホスファターゼ増加 (E)	D70		可能性あり	軽度	No	継続	未回復
					高血圧 (E)	D70	211	多分なし	軽度	No	継続	回復
					湿疹 (E)	D83	240	多分なし	軽度	No	継続	回復
					肋骨骨折 (E)	D158	172	なし	中等度	No	継続	回復
					浮動性めまい (E)	D--		多分なし	軽度	No	継続	回復
					皮脂欠乏症 (E)	D191	149	多分なし	軽度	No	継続	回復
					上気道の炎症 (E)	D259	22	なし	軽度	No	継続	回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
CLOP	027-2		M	66	変形性関節症 (E)	D290	33	なし	軽度	No	継続	回復
					体位性めまい (E)	D328	4	多分なし	中等度	Yes	継続	回復
					排尿困難 (E)	D--		多分なし	軽度	No	継続	未回復
					脳出血 (E)	D--		可能性あり	中等度	Yes	中止	回復したが後遺症あり
CLOP	030-3		M	75	白血球数増加 (E)	D14	28	なし	軽度	No	継続	回復
					膀胱癌 (E)	D83		なし	中等度	Yes	中止	未回復
CLOP	033-2		M	74	リンパ球数減少 (E)	D26	16	なし	軽度	No	継続	回復
					リンパ球数減少 (E)	D55	29	なし	軽度	No	継続	回復
					そう痒性皮疹 (E)	D--		なし	軽度	No	継続	回復
					結腸ポリープ (E)	D286	36	なし	軽度	Yes	休薬	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D356	13	なし	軽度	No	継続	回復
					リンパ球数減少 (E)	D363	86	なし	軽度	No	その他	回復
					白血球数増加 (E)	D363	6	多分なし	軽度	No	その他	回復
CLOP	033-4		F	78	血中クレアチニン増加 (E)	D14	15	なし	軽度	No	継続	回復
					挫傷 (E)	D24	32	なし	軽度	No	継続	回復
					血中クレアチニン増加 (E)	D42	15	なし	軽度	No	継続	回復
					四肢痛 (E)	D49	159	多分なし	軽度	No	継続	回復
					皮膚腫瘍 (E)	D209	6	なし	軽度	Yes	休薬	回復
					嘔吐 (E)	D209	<1	なし	軽度	No	その他	回復
					血中アルカリホスファターゼ増加 (E)	D363		多分なし	軽度	No	その他	未回復
					血中クレアチニン増加 (E)	D363	29	なし	軽度	No	その他	回復
					尿中蛋白陽性 (E)	D363	29	なし	軽度	No	その他	回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・ 悪化日	持続	因果 関係	重症度	重篤	処置	転帰
							期間 (日)					
CLOP	037-4		M	65	リンパ球数減少 (E)	D14		なし	軽度	No	その他	未回復
					化学物質中毒 (E)	D14		なし	高度	Yes	中止	軽快
					好中球数増加 (E)	D14		なし	軽度	No	その他	未回復
					脳梗塞 (E)	D14				Yes		寝たきり
					白血球数増加 (E)	D14		なし	軽度	No	その他	軽快
					頻脈 (E)	D14	9	なし	中等度	No	その他	回復
					不整脈 (E)	D14		なし	中等度	No	その他	未回復
					乏尿 (E)	D14		なし	軽度	No	その他	未回復
					湿性咳嗽 (E)	D15		なし	軽度	No	その他	未回復
					血中ビリルビン増加 (E)	D15	18	なし	軽度	No	その他	回復
					低カリウム血症 (E)	D15	8	なし	軽度	No	その他	回復
					尿中赤血球陽性 (E)	D15	6	なし	軽度	No	その他	回復
					鼻出血 (E)	D16	2	なし	軽度	No	その他	回復
					喀血 (E)	D16	7	なし	軽度	No	その他	回復
					心不全 (E)	D17		なし	軽度	No	その他	未回復
					便秘 (E)	D19		なし	軽度	No	その他	未回復
					尿中白血球陽性 (E)	D20	3	なし	軽度	No	その他	回復
					尿路感染 (E)	D20		なし	軽度	No	その他	未回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D22	11	なし	軽度	No	その他	回復
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D22	11	なし	軽度	No	その他	回復
血中尿素増加 (E)	D22	39	なし	軽度	No	その他	回復					
単純ヘルペス (E)	D23	<1	なし	軽度	No	その他	回復					
CLOP	053-3		M	77	味覚異常 (E)	D6	35	多分なし	軽度	No	継続	回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
CLOP	058-1		M	72	虫垂炎 (E)	D42	8	多分なし	軽度	Yes	休薬	回復
					食欲減退 (E)	D3	7	多分なし	軽度	No	継続	回復
					血小板数増加 (E)	D57	195	なし	軽度	No	継続	回復
CLOP	063-3		F	76	胸部不快感 (E)	D89	4	なし	軽度	Yes	継続	回復
					膵癌 (E)	D20		なし	高度	Yes	中止	死亡
CLOP	068-4		M	75	白血球数減少 (E)	D15	15	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					転倒 (E)	D357	<1	多分なし	軽度	No	継続	回復
					脳出血 (E)	D359		あり	高度	Yes	中止	回復したが後遺症あり
CLOP	075-4		F	77	発熱 (E)	D369	4	なし	軽度	No	その他	回復
					腰部脊柱管狭窄症 (E)	D6		なし	中等度	Yes	継続	軽快
					嘔吐 (E)	D78	2	なし	軽度	No	継続	回復
					裂傷 (E)	D171	8	なし	軽度	No	継続	回復
					頭痛 (E)	D187	2	なし	軽度	No	継続	回復
CLOP	077-4		M	49	鼻咽頭炎 (E)	D276	9	なし	軽度	No	継続	回復
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D3	29	なし	軽度	No	継続	回復
					感覚鈍麻 (E)	D121	72	なし	軽度	No	継続	回復
					尿円柱 (E)	D248		なし	軽度	No	継続	未回復
					自殺既遂 (E)	D334		なし	高度	Yes	中止	死亡
CLOP	078-2		M	76	痔出血 (E)	D8	8	なし	軽度	No	継続	回復
					体内異物 (E)	D43	8	なし	軽度	No	継続	回復
					脳梗塞 (E)	D113				Yes		要介護
					白血球数増加 (E)	D114	6	なし	軽度	No	その他	回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・ 悪化日	持続	因果 関係	重症度	重篤	処置	転帰
							期間 (日)					
CLOP	097-2		M	67	鼻咽頭炎 (E)	D22	28	なし	軽度	No	継続	回復
					狭心症 (E)	D52					Yes	
CLOP	101-3		M	56	鼻咽頭炎 (E)	D2	11	なし	軽度	No	継続	回復
					挫傷 (E)	D11	20	なし	軽度	No	継続	回復
					白血球数減少 (E)	D14	17	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					全身性そう痒症 (E)	D25	60	なし	軽度	No	継続	回復
					白血球数減少 (E)	D42	15	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D84	267	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					耳鳴 (E)	D--		なし	軽度	No	継続	未回復
					鼻出血 (E)	D251	2	なし	軽度	No	継続	回復
					浮動性めまい (E)	D--		なし	軽度	No	継続	回復
					結膜出血 (E)	D305	15	なし	軽度	No	継続	回復
					高血圧性網膜症 (E)	D308		なし	軽度	No	継続	未回復
					メレナ (E)	D346	17	あり	高度	Yes	中止	回復
					体位性めまい (E)	D347	18	あり	中等度	No	中止	回復
					ヘマトクリット減少 (E)	D350	74	あり	高度	Yes	中止	回復
					ヘモグロビン減少 (E)	D350	74	あり	高度	Yes	中止	回復
					血中尿素増加 (E)	D350	2	あり	軽度	No	その他	回復
					赤血球数減少 (E)	D350	74	あり	高度	Yes	中止	回復
					血中アルブミン減少 (E)	D351	24	あり	軽度	No	その他	回復
					十二指腸潰瘍 (E)	D351	56	可能性あり	高度	Yes	中止	回復
					総蛋白減少 (E)	D351	24	あり	軽度	No	その他	回復
CLOP	103-4		M	70	尿中蛋白陽性 (E)	D8	7	なし	軽度	No	継続	回復
					膀胱新生物 (E)	D8		なし	中等度	Yes	中止	

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
					眼外傷 (E)	D9	20	なし	軽度	No	継続	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D24	11	なし	軽度	No	継続	回復
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D28		なし	軽度	No	継続	
					好酸球数増加 (E)	D28		なし	軽度	No	継続	
CLOP	105-2		M	66	交通事故 (E)	D251		なし	中等度	Yes	休薬	軽快
CLOP	106-4		M	80	悪心 (E)	D19	11	多分なし	軽度	No	継続	回復
					血圧上昇 (E)	D29	183	多分なし	軽度	No	継続	回復
					血中乳酸脱水素酵素増加 (E)	D29	141	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					尿中血陽性 (E)	D29		なし	軽度	No	継続	軽快
					末梢性浮腫 (E)	D85	29	多分なし	軽度	No	継続	回復
					肉離れ (E)	D173		なし	軽度	No	継続	軽快
					てんかん (E)	D195	17	可能性あり	中等度	Yes	中止	回復
					上室性期外収縮 (E)	D195	17	なし	軽度	No	その他	回復
					尿中赤血球陽性 (E)	D195	17	なし	軽度	No	その他	回復
CLOP	109-3		F	73	単球数減少 (E)	D28	141	多分なし	軽度	No	継続	回復
					尿中白血球陽性 (E)	D56	113	多分なし	軽度	No	継続	回復
					好酸球数減少 (E)	D84	85	多分なし	軽度	No	継続	回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D168	92	多分なし	軽度	No	継続	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D264	2	多分なし	軽度	No	その他	回復
					頭蓋内出血 (E)	D264		可能性あり	高度	Yes	中止	死亡
CLOP	112-2		F	73	湿疹 (E)	D14	8	なし	中等度	No	継続	回復
					血中アルブミン減少 (E)	D14		可能性あり	軽度	No	継続	未回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
					血中クレアチニン増加 (E)	D14		可能性あり	軽度	No	継続	未回復
					好酸球数減少 (E)	D14		可能性あり	軽度	No	継続	未回復
					単球数増加 (E)	D14		可能性あり	軽度	No	継続	未回復
					胆石症 (E)	D18	8	可能性あり	中等度	No	中止	回復
					胆嚢炎 (E)	D18	8	可能性あり	中等度	No	中止	回復
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D25		可能性あり	軽度	No	その他	未回復
					ヘモグロビン減少 (E)	D25		可能性あり	軽度	No	その他	未回復
					リンパ球数減少 (E)	D25		可能性あり	軽度	No	その他	未回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D25		可能性あり	軽度	No	その他	未回復
					血中アルカリホスファターゼ増加 (E)	D25		可能性あり	軽度	No	その他	未回復
					血中ビリルビン増加 (E)	D25		可能性あり	軽度	No	その他	未回復
					好中球数増加 (E)	D25	16	可能性あり	軽度	No	その他	回復
					赤血球数減少 (E)	D25		可能性あり	軽度	No	その他	未回復
					尿円柱 (E)	D25		可能性あり	軽度	No	その他	未回復
					尿中赤血球陽性 (E)	D25		可能性あり	軽度	No	その他	未回復
					尿中蛋白陽性 (E)	D25			軽度	No	その他	未回復
					尿中白血球陽性 (E)	D25		可能性あり	軽度	No	その他	未回復
					湿疹 (E)	D28	<1	可能性あり	軽度	No	その他	回復
					意識消失 (E)	D28	<1	可能性あり	軽度	No	その他	回復
					憩室炎 (E)	D29	11	可能性あり	中等度	No	その他	回復
					唾液腺痛 (E)	D31	9	可能性あり	中等度	No	その他	回復
					背部痛 (E)	D31	9	可能性あり	中等度	No	その他	回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
CLOP	116-2		M	33	急性腎不全 (E)	D39		可能性あり	高度	Yes	その他	未回復
					脳梗塞 (E)	D62			Yes		後遺症なく 社会復帰	
CLOP	129-3		F	53	尿中血陽性 (E)	D65	326	可能性あり	軽度	No	その他	回復
					尿中赤血球陽性 (E)	D65	326	可能性あり	軽度	No	その他	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D--		なし	軽度	No	継続	回復
CLOP	132-1		M	76	足骨折 (E)	D341		なし	中等度	Yes	継続	軽快
					筋骨格痛 (E)	D42		なし	軽度	No	継続	軽快
					背部痛 (E)	D56		なし	軽度	No	継続	軽快
					血圧上昇 (E)	D122	43	なし	軽度	No	継続	回復
					嘔吐 (E)	D155	10	なし	軽度	No	継続	回復
					脳梗塞 (E)	D174			Yes		後遺症を残 して社会 復帰	
CLOP	146-1		M	76	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D55		可能性あり	軽度	No	継続	軽快
					血中アルカリホスファターゼ増加 (E)	D55		可能性あり	軽度	No	継続	軽快
CLOP	149-4		M	69	血小板減少症 (E)	D83	99	可能性あり	中等度	Yes	中止	回復
					尿管結石 (E)	D73	158	なし	軽度	No	中止	回復
					悪心 (E)	D77	64	なし	軽度	No	その他	回復
					浮動性めまい (E)	D77	64	なし	軽度	No	その他	回復
					血中クレアチニン増加 (E)	D168		なし	軽度	No	その他	軽快
					鼻咽頭炎 (E)	D169	5	なし	軽度	No	その他	回復
CLOP	151-2		M	58	急性心筋梗塞 (P)	D181		なし	中等度	Yes	その他	軽快
					そう痒症 (E)	D15	109	可能性あり	軽度	No	継続	回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
					関節炎 (E)	D15		可能性あり	中等度	Yes	中止	未回復
					変形性脊椎症 (E)	D15	113	なし	軽度	No	継続	回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D29	390	多分なし	軽度	No	継続	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D53	26	多分なし	軽度	No	継続	回復
					尿円柱 (E)	D78	92	多分なし	軽度	No	継続	回復
					尿中ブドウ糖陽性 (E)	D78	452	多分なし	軽度	No	継続	回復
					接触性皮膚炎 (E)	D136	4	多分なし	軽度	No	継続	回復
CLOP	155-1		M	70	血中クロール増加 (E)	D28	357	多分なし	軽度	No	継続	回復
					血中尿素増加 (E)	D42		多分なし	軽度	No	継続	未回復
					網膜出血 (E)	D42		なし	高度	Yes	中止	軽快
CLOP	156-2		F	73	湿疹 (E)	D--		なし	軽度	No	継続	回復
					発疹 (E)	D28	18	なし	軽度	No	継続	回復
					背部痛 (E)	D45		なし	軽度	No	継続	回復
					四肢痛 (E)	D--		なし	軽度	No	継続	回復
					倦怠感 (E)	D--		なし	軽度	No	継続	回復
					血圧上昇 (E)	D--		なし	軽度	No	継続	回復
					浮動性めまい (E)	D283	8	なし	中等度	Yes	継続	回復
					筋肉痛 (E)	D296		なし	軽度	No	継続	回復
CLOP	159-4		M	58	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D28	15	あり	高度	Yes	中止	回復
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D28	22	あり	高度	Yes	中止	回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D28	29	あり	高度	Yes	中止	回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
CLOP	167-3		M	60	血中アルカリホスファターゼ増加 (E)	D28	8	あり	高度	Yes	中止	回復
					血中乳酸脱水素酵素増加 (E)	D28	29	あり	高度	Yes	中止	回復
					蕁麻疹 (E)	D28		なし	軽度	No	継続	軽快
					脳出血 (E)				Yes		死亡	
					血中乳酸脱水素酵素増加 (E)	D15	131	多分なし	軽度	No	継続	回復
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D106		可能性あり	軽度	No	中止	軽快
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D138		可能性あり	軽度	No	中止	軽快
CLOP	174-4		F	72	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D138	36	可能性あり	軽度	No	その他	回復
					血中尿素増加 (E)	D28	287	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					血中トリグリセリド増加 (E)	D42		可能性あり	軽度	No	継続	未回復
					血中乳酸脱水素酵素増加 (E)	D313		多分なし	軽度	No	その他	軽快
CLOP	179-2		F	66	脳梗塞 (E)	D313				Yes		死亡
					血中トリグリセリド増加 (E)	D42	176	なし	軽度	No	継続	回復
					挫傷 (E)	D140	29	なし	軽度	No	継続	回復
					脳梗塞 (E)	D207			Yes		後遺症を残して社会復帰	
					好中球数増加 (E)	D208	24	なし	軽度	No	その他	回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
CLOP	186-3		M	55	鼻咽頭炎 (E)	D5	11	なし	軽度	No	継続	回復
					黄疸 (E)	D47	59	あり	中等度	Yes	中止	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D56	50	可能性あり	高度	Yes	中止	回復
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D56	50	可能性あり	高度	Yes	中止	回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D56	113	可能性あり	高度	Yes	中止	回復
					血中アルカリホスファターゼ増加 (E)	D56	50	可能性あり	軽度	Yes	中止	回復
					血中ビリルビン増加 (E)	D56	22	可能性あり	高度	Yes	中止	回復
					血中乳酸脱水素酵素増加 (E)	D56	22	可能性あり	軽度	Yes	中止	回復
CLOP	188-2		M	68	血中尿素増加 (E)	D11	37	多分なし	軽度	No	継続	回復
					狭心症 (E)	D44				Yes		軽快
					悪心 (E)	D58	2	なし	軽度	No	その他	回復
CLOP	189-1		M	57	鼻漏 (E)	D2	63	なし	軽度	No	継続	回復
					高血圧 (E)	D15	127	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					脂漏性皮膚炎 (E)	D43	115	なし	軽度	No	継続	回復
					血尿 (E)	D49	<1	多分なし	軽度	No	継続	回復
					アフタ性口内炎 (E)	D57	101	なし	軽度	No	継続	回復
					尿中赤血球陽性 (E)	D85	358	多分なし	軽度	No	継続	回復
					湿疹 (E)	D--		なし	軽度	No	継続	回復
					血尿 (E)	D113	<1	多分なし	軽度	No	継続	回復
					膀胱新生物 (P)	D164		なし	軽度	Yes	中止	軽快
					背部痛 (P)	D167	7	なし	軽度	No	継続	回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
CLOP	200-4		M	70	発熱 (P)	D167	3	なし	軽度	No	継続	回復
					下痢 (P)	D169	2	なし	軽度	No	その他	回復
					処置後合併症 (P)	D169	8	なし	中等度	No	その他	回復
					尿中白血球陽性 (P)	D169	274	なし	軽度	No	その他	回復
					血中アルカリホスファターゼ増加 (E)	D14		可能性あり	軽度	No	継続	軽快
					血中トリグリセリド増加 (E)	D14	43	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					腸炎 (E)	D25	4	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					血中尿素増加 (E)	D28	180	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					湿疹 (E)	D36	21	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D42	168	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D42	15	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					尿円柱 (E)	D84		可能性あり	軽度	No	継続	軽快
					流涙増加 (E)	D112	29	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					感覚鈍麻 (E)	D141	<1	多分なし	軽度	No	継続	回復
					血圧上昇 (E)	D141	<1	多分なし	軽度	No	継続	回復
					皮膚びらん (E)	D168	22	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					血中乳酸脱水素酵素増加 (E)	D189	19	可能性あり	軽度	No	継続	回復
好中球数増加 (E)	D189	92	可能性あり	軽度	No	継続	回復					
白血球数増加 (E)	D189	13	可能性あり	軽度	No	継続	回復					
肋骨骨折 (E)	D189	31	なし	中等度	Yes	休薬	回復					

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
CLOP	210-2		M	75	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D201	7	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					気管支炎 (E)	D206	16	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D229	52	多分なし	軽度	No	継続	回復
					脊椎圧迫骨折 (E)	D230	106	なし	中等度	Yes	中止	回復
					尿中白血球陽性 (E)	D256	25	可能性あり	軽度	No	その他	回復
					血圧上昇 (E)	D21	8	なし	軽度	No	継続	回復
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D63	155	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D77	29	なし	軽度	No	継続	回復
					咳嗽 (E)	D135	11	なし	軽度	No	継続	回復
					倦怠感 (E)	D144	16	なし	軽度	No	継続	回復
CLOP	212-3		M	79	一過性脳虚血発作 (E)	D158	<1			Yes		回復
					単球数増加 (E)	D41		なし	軽度	No	継続	軽快
					便秘 (E)	D63	22	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					期外収縮 (E)	D168	169	なし	軽度	No	継続	回復
					背部痛 (E)	D280	57	なし	軽度	No	継続	回復
					浮動性めまい (E)	D286	2	なし	中等度	Yes	継続	回復
					血圧上昇 (E)	D287	<1	なし	軽度	No	継続	回復
					体位性めまい (E)	D305	4	なし	軽度	No	継続	回復
					尿中ブドウ糖陽性 (E)	D308		なし	軽度	No	継続	軽快
					好酸球数増加 (E)	D14		なし	軽度	No	継続	未回復
CLOP	221-1		M	75	血中乳酸脱水素酵素増加 (E)	D27	15	なし	軽度	No	継続	回復
					ヘマトクリット減少 (E)	D151		多分なし	軽度	No	その他	死亡

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
					ヘモグロビン減少 (E)	D151		多分なし	軽度	No	その他	死亡
					血中クレアチニン増加 (E)	D151		多分なし	中等度	No	その他	死亡
					血中ビリルビン減少 (E)	D151	2	多分なし	軽度	No	その他	回復
					赤血球数減少 (E)	D151		多分なし	軽度	No	その他	死亡
					総蛋白減少 (E)	D151		多分なし	軽度	No	その他	死亡
					大動脈瘤破裂 (E)	D151		多分なし	高度	Yes	中止	死亡
					尿中ブドウ糖陽性 (E)	D151		多分なし	軽度	No	その他	死亡
					尿中赤血球陽性 (E)	D151		多分なし	軽度	No	その他	死亡
					尿中白血球陽性 (E)	D151		多分なし	軽度	No	その他	死亡
					リンパ球数減少 (E)	D152		多分なし	軽度	No	その他	死亡
					血中尿素増加 (E)	D152		多分なし	中等度	No	その他	死亡
					好酸球数減少 (E)	D152		多分なし	軽度	No	その他	未回復
					好中球数増加 (E)	D152		多分なし	軽度	No	その他	死亡
					単球数減少 (E)	D152		多分なし	軽度	No	その他	死亡
					白血球数増加 (E)	D152		多分なし	軽度	No	その他	死亡
					血小板数減少 (E)	D153		多分なし	軽度	No	その他	死亡
					出血時間延長 (E)	D153		可能性あり	高度	Yes	その他	死亡
CLOP	222-2		F	56	胃腸炎 (E)	D3	12	なし	軽度	No	継続	回復
					細菌性角膜炎 (E)	D23		なし	中等度	Yes	継続	軽快
					白血球数増加 (E)	D26	22	多分なし	軽度	No	継続	回復
					好中球数減少 (E)	D47	536	可能性あり	軽度	No	その他	回復
					尿中白血球陽性 (E)	D47		多分なし	軽度	No	その他	未回復
CLOP	222-3		M	55	心房細動 (E)	D13	10	なし	軽度	Yes	中止	回復
					結膜炎 (E)	D21	6	なし	軽度	No	その他	回復
CLOP	223-2		F	62	浮動性めまい (E)	D14		可能性あり	軽度	No	継続	軽快

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
CLOP	223-4		F	72	胸痛 (E)	D68	18	多分なし	中等度	Yes	継続	回復
					血圧上昇 (E)	D68	<1	なし	軽度	No	継続	回復
					皮下出血 (E)	D112	57	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D195	2	多分なし	軽度	No	継続	回復
					皮下出血 (E)	D--		可能性あり	軽度	No	継続	回復
					そう痒症 (E)	D42	15	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					血圧上昇 (E)	D--		なし	中等度	No	継続	回復
CLOP	229-2		F	75	腰部脊柱管狭窄症 (E)	D312	36	なし	高度	Yes	休薬	回復
					脊椎すべり症 (E)	D312	36	なし	高度	Yes	休薬	回復
					ダニ皮膚炎 (E)	D74	11	多分なし	軽度	No	継続	回復
					上気道の炎症 (E)	D93	190	多分なし	軽度	No	継続	回復
					裂傷 (E)	D177	21	なし	軽度	No	継続	回復
					発疹 (E)	D214	39	多分なし	軽度	No	継続	回復
					緊張性頭痛 (E)	D253	28	なし	軽度	No	継続	回復
CLOP	232-2		M	75	結腸ポリープ (E)	D290	92	多分なし	軽度	No	継続	回復
					消化器の良性新生物 (E)	D290				Yes		回復
					痔出血 (E)	D26	<1	多分なし	軽度	No	継続	回復
					皮膚びらん (E)	D26	88	なし	軽度	No	継続	回復
					腹部不快感 (E)	D40	18	なし	軽度	No	継続	回復
					前立腺炎 (E)	D58		なし	軽度	No	継続	未回復
					尿中白血球陽性 (E)	D58	246	なし	軽度	No	継続	回復
					変形性脊椎症 (E)	D76	120	なし	軽度	No	継続	回復
					口内炎 (E)	D105	7	なし	軽度	No	継続	回復
					四肢痛 (E)	D130	13	なし	軽度	No	継続	回復
	鼻咽頭炎 (E)	D168	22	なし	軽度	No	継続	回復				

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
					挫傷 (E)	D189	2	なし	軽度	No	継続	回復
					胸痛 (E)	D207	<1	なし	軽度	No	継続	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D223	17	なし	軽度	No	継続	回復
					尿中ブドウ糖陽性 (E)	D253	63	なし	軽度	No	継続	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D254	8	なし	軽度	No	継続	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D280	17	なし	軽度	No	継続	回復
					脳梗塞 (E)	D314				Yes		後遺症なく 社会復帰
					腹痛 (E)	D315	<1	なし	軽度	No	その他	回復
					四肢痛 (P)	D328	<1	なし	軽度	No	その他	回復
					筋骨格痛 (P)	D328	<1	なし	軽度	No	その他	回復
					浮動性めまい (P)	D328	2	なし	軽度	No	その他	回復
CLOP	241-2		M	52	鼻咽頭炎 (E)	D322	3	なし	軽度	No	継続	回復
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D364		なし	軽度	No	その他	未回復
					血中乳酸脱水素酵素増加 (E)	D364		なし	中等度	No	その他	未回復
					肝転移 (P)	D403				Yes		未回復
					大腸癌 (P)	D403				Yes		未回復
CLOP	250-1		M	79	胸水 (E)	D109	40	可能性あり	中等度	Yes	中止	回復
					ヘマトクリット減少 (E)	D113	78	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					ヘモグロビン減少 (E)	D113	134	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					好酸球数減少 (E)	D113	35	なし	軽度	No	継続	回復
					好中球数増加 (E)	D113	35	なし	中等度	No	継続	回復
					赤血球数減少 (E)	D113	134	可能性あり	軽度	No	継続	回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
CLOP	255-2		M	65	白血球数増加 (E)	D113	18	なし	軽度	No	継続	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D126	12	なし	軽度	No	継続	回復
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D126	12	なし	軽度	No	継続	回復
					喀血 (E)	D143	<1	なし	軽度	No	継続	回復
					血中アルブミン減少 (E)	D147	100	なし	軽度	No	継続	回復
					右脚ブロック (E)	D155		多分なし	軽度	No	継続	未回復
					悪心 (E)	D292	2	多分なし	軽度	No	継続	回復
					浮動性めまい (E)	D292	2	多分なし	軽度	No	継続	回復
CLOP	264-2		M	75	脳梗塞 (E)	D342				Yes		後遺症を残して社会復帰
					脊椎圧迫骨折 (E)	D5		なし	高度	Yes	休薬	軽快
					血中アルカリホスファターゼ増加 (E)	D22	225	多分なし	軽度	No	継続	回復
					歯周炎 (E)	D--		なし	軽度	No	休薬	回復
CLOP	268-1		M	69	老人性そう痒症 (E)	D246		なし	軽度	No	継続	軽快
					皮下出血 (E)	D--		なし	軽度	No	継続	回復
					食道炎 (E)	D23		可能性あり	軽度	No	休薬	軽快
					胃ポリープ (E)	D30	64	なし	軽度	No	休薬	回復
					胃炎 (E)	D30		可能性あり	軽度	No	休薬	軽快
					胃癌 (P)	D44		なし	中等度	Yes	中止	軽快
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (P)	D56	66	可能性あり	軽度	No	その他	回復					

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (P)	D56		可能性あり	軽度	No	その他	軽快
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (P)	D56	66	可能性あり	軽度	No	その他	回復
CLOP	273-4		M	66	皮膚嚢腫 (E)	D9	27	多分なし	軽度	No	継続	回復
					関節痛 (E)	D14	44	なし	軽度	No	継続	回復
					血中クレアチニン増加 (E)	D14		多分なし	軽度	No	継続	未回復
					血中トリグリセリド増加 (E)	D14		なし	軽度	No	継続	未回復
					血中尿素増加 (E)	D28	363	多分なし	軽度	No	継続	回復
					発疹 (E)	D78	8	多分なし	軽度	No	継続	回復
					血中アルカリホスファターゼ増加 (E)	D85	306	多分なし	軽度	No	継続	回復
					好酸球数増加 (E)	D85	280	多分なし	軽度	No	継続	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D85	15	なし	軽度	No	継続	回復
					尿円柱 (E)	D168	197	多分なし	軽度	No	継続	回復
					抑うつ症状 (E)	D196	29	多分なし	軽度	No	継続	回復
					皮下出血 (E)	D247	6	多分なし	軽度	No	継続	回復
					皮膚嚢腫 (E)	D287	78	なし	軽度	No	休薬	回復
						D287	78	なし	軽度	Yes	休薬	回復
					腎不全 (E)	D317		多分なし	軽度	No	継続	未回復
CLOP	279-3		F	55	そう痒症 (E)	D43	15	なし	軽度	No	継続	回復
					視床出血 (E)	D184		可能性あり	軽度	Yes	中止	未回復
					血圧上昇 (E)	D185		なし	軽度	No	その他	軽快
CLOP	284-4		M	63	結膜出血 (E)	D150	20	可能性あり	軽度	No	継続	回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
					脳梗塞 (E)	D227				Yes		後遺症なく 社会復帰
CLOP	287-2		M	70	メレナ (E)	D7	14	なし	中等度	Yes	中止	回復
					下痢 (E)	D7	3	なし	軽度	No	その他	回復
					出血時間延長 (E)	D7	14	可能性あり	中等度	No	その他	回復
					ヘマトクリット減少 (E)	D8	62	あり	軽度	No	その他	回復
					ヘモグロビン減少 (E)	D8	62	あり	軽度	No	その他	回復
					リンパ球数減少 (E)	D8	3	なし	軽度	No	その他	回復
					好中球数増加 (E)	D8	3	なし	軽度	No	その他	回復
					赤血球数減少 (E)	D8	62	あり	軽度	No	その他	回復
					白血球数増加 (E)	D8	3	なし	軽度	No	その他	回復
					血中尿素減少 (E)	D10	95	なし	軽度	No	その他	回復
					血小板数増加 (E)	D19	51	なし	軽度	No	その他	回復
CLOP	288-4		M	55	血中トリグリセリド増加 (E)	D84	365	なし	軽度	No	継続	回復
					憩室炎 (E)	D--		なし	中等度	Yes	継続	回復
					リンパ球数減少 (E)	D144	4	なし	軽度	No	継続	回復
					血小板数増加 (E)	D144	18	なし	軽度	No	継続	回復
					好中球数増加 (E)	D144	4	なし	軽度	No	継続	回復
					白血球数増加 (E)	D144	4	なし	軽度	No	継続	回復
					単球数増加 (E)	D147	218	多分なし	軽度	No	継続	回復
CLOP	290-4		M	76	腹部不快感 (E)	D13	4	なし	軽度	No	継続	回復
					ヘマトクリット減少 (E)	D231		なし	軽度	No	その他	未回復
					ヘモグロビン減少 (E)	D231		なし	軽度	No	その他	未回復
					胃出血 (E)	D231		可能性あり	高度	Yes	中止	未回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
CLOP	300-2		M	54	血中尿素増加 (E)	D231	5	なし	軽度	No	その他	回復
					赤血球数減少 (E)	D231		なし	軽度	No	その他	未回復
					総蛋白減少 (E)	D232		なし	軽度	No	その他	未回復
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D240		なし	軽度	No	その他	未回復
					血中コレステロール減少 (E)	D240		なし	軽度	No	その他	未回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D245		なし	軽度	No	その他	未回復
					胃癌 (E)	D245		なし	高度	Yes	その他	未回復
					高血糖 (E)	D35		なし	軽度	No	継続	軽快
					坐骨神経痛 (E)	D46		なし	軽度	No	継続	軽快
					椎間関節症候群 (E)	D46		なし	軽度	No	継続	軽快
					変形性関節症 (E)	D46		なし	軽度	No	継続	軽快
					鼻咽頭炎 (E)	D275	35	なし	軽度	No	継続	回復
					毛包炎 (E)	D312	26	なし	軽度	No	継続	回復
脳梗塞 (E)	D352				Yes		後遺症を残して社会復帰					
CLOP	304-1		F	27	鼻咽頭炎 (E)	D363	10	なし	軽度	No	その他	回復
					胃腸炎 (E)	D52	96	なし	軽度	No	継続	回復
					頭痛 (E)	D195	<1	なし	軽度	No	継続	回復
					腹痛 (E)	D237	6	なし	軽度	No	継続	回復
					筋骨格痛 (E)	D270	5	なし	軽度	No	継続	回復
CLOP	325-2		M	67	虫垂炎 (E)	D270	8	なし	中等度	Yes	休薬	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D24	41	なし	軽度	No	継続	回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
							期間 (日)					
					神経痛 (E)	D32		なし	軽度	No	継続	軽快
					喘息 (E)	D55		なし	軽度	No	継続	軽快
					皮下出血 (E)	D71	19	多分なし	軽度	No	継続	回復
						D71	19	多分なし	軽度	No	継続	回復
						D71	35	多分なし	軽度	No	継続	回復
					蜂巣炎 (E)	D102	46	なし	中等度	Yes	中止	回復
					血中アルブミン減少 (E)	D105		なし	軽度	No	その他	軽快
					血中クレアチニン増加 (E)	D105	2	なし	軽度	No	その他	回復
					好中球数増加 (E)	D105		なし	中等度	No	その他	未回復
					総蛋白減少 (E)	D105	36	なし	軽度	No	その他	回復
					尿中赤血球陽性 (E)	D105	13	なし	軽度	No	その他	回復
					尿中蛋白陽性 (E)	D105	13	なし	軽度	No	その他	回復
					白血球数増加 (E)	D105	9	なし	中等度	No	その他	回復
					ヘモグロビン減少 (E)	D110		なし	軽度	No	その他	軽快
					血中アルカリホスファターゼ増加 (E)	D110		なし	軽度	No	その他	軽快
					口内炎 (E)	D111	3	なし	軽度	No	その他	回復
					ヘマトクリット減少 (E)	D113		なし	軽度	No	その他	軽快
					赤血球数減少 (E)	D117		なし	軽度	No	その他	軽快
CLOP	326-2		M	50	感覚鈍麻 (E)	D28	113	なし	軽度	No	継続	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D168	50	なし	軽度	No	継続	回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D168	50	なし	軽度	No	継続	回復
					血中ビリルビン増加 (E)	D168	50	なし	軽度	No	継続	回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
CLOP	326-4		M	69	好塩基球数増加 (E)	D168	50	なし	軽度	No	継続	回復
					変形性脊椎症 (E)	D193		なし	中等度	Yes	継続	軽快
					便秘 (E)	D241	2	なし	軽度	No	その他	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D247	2	なし	軽度	No	その他	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D130	56	なし	軽度	No	継続	回復
					高血圧 (E)	D178		なし	軽度	No	継続	軽快
					胃癌 (E)	D179		なし	高度	Yes	中止	回復したが後遺症あり
CLOP	327-1		M	72	胃出血 (E)	D179	28	なし	軽度	No	中止	回復
					血圧上昇 (E)	D179	<1	なし	軽度	No	その他	回復
					結腸ポリープ (E)	D185	89	なし	軽度	No	その他	回復
					頭痛 (E)	D185		なし	軽度	No	その他	軽快
					肛門出血 (E)	D2	3	なし	軽度	No	継続	回復
					血中トリグリセリド増加 (E)	D28	162	なし	軽度	No	継続	回復
					尿中血陽性 (E)	D84	85	なし	軽度	No	継続	回復
					末梢性浮腫 (E)	D91	78	なし	軽度	No	継続	回復
					尿中赤血球陽性 (E)	D112	29	なし	軽度	No	継続	回復
					痔出血 (E)	D186	39	なし	中等度	No	中止	回復
CLOP	332-2		M	65	直腸癌 (E)	D192	8	なし	軽度	Yes	その他	回復
					出血時間延長 (E)	D199	3	なし	中等度	Yes	その他	回復
					便秘 (E)	D28	2	多分なし	軽度	No	継続	回復
					嘔吐 (E)	D81	<1	多分なし	軽度	No	継続	回復
					湿疹 (E)	D112	85	多分なし	軽度	No	継続	回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
					出血性関節症 (E)	D152	45	可能性あり	中等度	No	休薬	回復
					結膜炎 (E)	D190	7	多分なし	軽度	No	継続	回復
					筋骨格系胸痛 (E)	D200	2	多分なし	軽度	No	継続	回復
					意識消失 (E)	D264	2	なし	軽度	Yes	継続	回復
					消化管感染 (E)	D292	3	多分なし	軽度	No	継続	回復
					便秘 (E)	D315		多分なし	軽度	No	継続	軽快
					転倒 (E)	D340	11	なし	軽度	No	継続	回復
					血中アルカリホスファターゼ増加 (E)	D364	15	可能性あり	中等度	No	その他	回復
CLOP	333-2		F	67	接触性皮膚炎 (E)	D41	5	なし	軽度	No	継続	回復
					発疹 (E)	D--		なし	軽度	No	継続	回復
					尿中白血球陽性 (E)	D259		なし	軽度	No	継続	軽快
					硝子体出血 (E)	D274	54	可能性あり	高度	Yes	中止	回復
CLOP	335-1		M	55	胃十二指腸炎 (E)	D3	33	あり	中等度	Yes	中止	回復
					頭痛 (E)	D3	33	多分なし	中等度	No	継続	回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D9	112	可能性あり	軽度	No	その他	回復
					抑うつ症状 (E)	D10		多分なし	中等度	No	その他	軽快
CLOP	335-4		F	78	変形性関節症 (E)	D9	257	多分なし	中等度	No	継続	回復
					椎間板突出 (E)	D10	129	多分なし	中等度	No	継続	回復
					悪心 (E)	D33	8	なし	軽度	No	継続	回復
					尿路感染 (E)	D33	2	多分なし	中等度	No	継続	回復
					脳虚血 (E)	D84	3			Yes		回復
					血中アルカリホスファターゼ増加 (E)	D167		可能性あり	軽度	No	継続	軽快

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
CLOP	344-1		M	54	鼻咽頭炎 (E)	D167	60	なし	軽度	No	継続	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D195	32	なし	軽度	No	継続	回復
					気管支炎 (E)	D338	28	なし	軽度	No	継続	回復
					脳梗塞 (E)	D139			Yes		後遺症なく 社会復帰	
CLOP	360-2		M	66	悪心 (E)	D3	<1	多分なし	軽度	No	継続	回復
					眼充血 (E)	D3	<1	なし	軽度	No	継続	回復
					不安 (E)	D3	<1	なし	軽度	No	継続	回復
					変形性脊椎症 (E)	D3	14	なし	軽度	No	継続	回復
					関節周囲炎 (E)	D6		なし	軽度	No	継続	軽快
					歯周炎 (E)	D111		なし	軽度	No	休薬	未回復
					舌の悪性新生物、病期不明 (E)	D121		なし	高度	Yes	中止	回復したが 後遺症あり
CLOP	361-4		M	56	滑液包炎 (E)	D17	40	なし	軽度	No	継続	回復
					四肢痛 (E)	D85	65	なし	軽度	No	継続	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D111	5	なし	軽度	No	継続	回復
					眼痛 (E)	D140	22	なし	軽度	No	継続	回復
					結膜炎 (E)	D147	15	なし	軽度	No	継続	回復
					鼻出血 (E)	D182	19	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					潰瘍性角膜炎 (E)	D248	131	なし	中等度	Yes	継続	回復
					鼻出血 (E)	D273	<1	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					鼻出血 (E)	D276	<1	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					外耳道びらん (E)	D313	66	なし	軽度	No	継続	回復
					鼻出血 (E)	D331	<1	可能性あり	軽度	No	継続	回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
CLOP	372-2	M	78	鼻出血 (E)	D358	2	可能性あり	軽度	No	継続	回復	
				アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D364	15	多分なし	軽度	No	継続	回復	
				筋肉痛 (E)	D8	9	なし	軽度	No	継続	回復	
				胃出血 (E)	D9		可能性あり	中等度	No	中止	未回復	
				ヘマトクリット減少 (E)	D14		なし	軽度	No	中止	未回復	
				ヘモグロビン減少 (E)	D14		なし	軽度	No	中止	未回復	
				血小板数増加 (E)	D14		なし	軽度	No	その他	未回復	
				赤血球数減少 (E)	D14		なし	軽度	No	中止	未回復	
CLOP	377-4	F	64	血中アルブミン減少 (E)	D16		なし	軽度	No	その他	未回復	
				胃癌 (P)	D40				Yes		未回復	
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D49	8	可能性あり	軽度	No	継続	回復	
CLOP	380-4	M	67	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D49	36	可能性あり	軽度	No	継続	回復	
				脳梗塞 (E)	D160				Yes		後遺症なく 社会復帰	
				尿中蛋白陽性 (E)	D84	58	なし	軽度	No	継続	回復	
CLOP	386-1	F	51	脳梗塞 (E)	D141				Yes		後遺症なく 社会復帰	
				眼乾燥 (E)	D152	<1	なし	軽度	No	その他	回復	
				頭痛 (E)	D153	2	なし	軽度	No	その他	回復	
				浮動性めまい (E)	D8	8	多分なし	軽度	No	継続	回復	
				浮動性めまい (E)	D--		多分なし	軽度	No	継続	回復	
				腸炎 (E)	D133	7	なし	中等度	Yes	継続	回復	
	血管障害 (E)	D135	3	なし	軽度	No	継続	回復				

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
CLOP	393-1		M	61	浮動性めまい (E)	D211	10	多分なし	軽度	No	継続	回復
					血圧上昇 (E)	D332	<1	なし	軽度	No	継続	回復
					挫傷 (E)	D337	24	なし	軽度	No	継続	回復
					脳梗塞 (E)	D323			Yes		後遺症なく 社会復帰	
TIC	006-3		M	56	耳鳴 (E)	D7		多分なし	軽度	No	継続	未回復
					血中アルカリホスファターゼ増加 (E)	D28	15	多分なし	軽度	No	継続	回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D84	29	多分なし	軽度	No	継続	回復
					血中ブドウ糖増加 (E)	D84	61	多分なし	軽度	No	継続	回復
					脳梗塞 (E)	D121			Yes		後遺症を残して社会 復帰	
TIC	009-2		M	79	翼状片 (E)	D131		なし	中等度	No	その他	軽快
					筋骨格痛 (E)	D136		多分なし	軽度	No	その他	軽快
					鼻咽頭炎 (E)	D14	35	なし	軽度	No	継続	回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D42	379	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D84	85	なし	軽度	No	継続	回復
					血中乳酸脱水素酵素増加 (E)	D84	85	なし	軽度	No	継続	回復
					尿管結石 (E)	D142	8	なし	軽度	Yes	継続	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D196	85	なし	軽度	No	継続	回復
					変形性関節症 (E)	D--		なし	軽度	No	継続	軽快

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
TIC	012-4		M	45	鼻咽頭炎 (E)	D336	7	なし	軽度	No	継続	回復
					感覚鈍麻 (E)	D14		なし	軽度	No	継続	未回復
					血中クレアチニン増加 (E)	D14	15	なし	軽度	No	継続	回復
					湿疹 (E)	D42	43	多分なし	軽度	No	継続	回復
					好酸球数増加 (E)	D42	15	なし	軽度	No	継続	回復
					一過性脳虚血発作 (E)	D57	3		Yes		回復	
					不安障害 (E)	D62		なし	軽度	No	継続	未回復
					一過性脳虚血発作 (E)	D67	2		Yes		回復	
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D84	78	なし	軽度	No	継続	回復
TIC	016-4		M	73	湿疹 (E)	D140	56	多分なし	軽度	No	継続	回復
					湿疹 (E)	D252	110	多分なし	軽度	No	継続	回復
					鼻出血 (E)	D--		多分なし	軽度	No	継続	回復
					鼻出血 (E)	D--		多分なし	軽度	No	継続	回復
					頸部痛 (E)	D79	2	なし	軽度	No	継続	回復
					脊柱管狭窄症 (E)	D237		なし	中等度	Yes	中止	軽快
TIC	019-1		M	71	腹痛 (E)	D237	<1	なし	軽度	No	継続	回復
					血中クレアチニン増加 (E)	D14		可能性あり	軽度	No	継続	未回復
					血中尿素増加 (E)	D14	167	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					動悸 (E)	D14	15	なし	軽度	No	継続	回復
					歯肉炎 (E)	D42	6	なし	軽度	No	継続	回復
					末梢動脈閉塞性疾患 (E)	D74	72		Yes		回復	
					血中カリウム増加 (E)	D84	89	可能性あり	軽度	No	継続	回復
TIC	030-2		M	70	動悸 (E)	D98	15	なし	軽度	No	その他	回復
					咳嗽 (E)	D68	8	なし	軽度	No	継続	回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
					咳嗽 (E)	D--		なし	軽度	No	継続	回復
					胸膜炎 (E)	D--		多分なし	中等度	No	中止	未回復
					肺の悪性新生物 (E)	D237				Yes		死亡
					血小板数増加 (E)	D253	84	多分なし	軽度	No	継続	回復
					白血球数増加 (E)	D253	74	多分なし	軽度	No	継続	回復
					下痢 (E)	D281		なし	軽度	No	その他	回復
TIC	034-3		F	70	リンパ球数減少 (E)	D11	18	なし	軽度	No	継続	回復
					腹痛 (E)	D198	17	多分なし	軽度	Yes	中止	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D199	26	多分なし	中等度	No	中止	回復
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D199	26	多分なし	中等度	No	中止	回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D199	26	多分なし	中等度	No	中止	回復
					血中ビリルビン増加 (E)	D199	26	多分なし	軽度	No	中止	回復
					血中乳酸脱水素酵素増加 (E)	D199	26	多分なし	軽度	No	中止	回復
					全身性そう痒症 (P)	D220		なし	軽度	No	その他	軽快
TIC	038-1		M	77	良性前立腺肥大症 (E)	D14		なし	軽度	No	継続	軽快
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D42	14	多分なし	軽度	No	継続	回復
					便秘 (E)	D42	92	なし	軽度	No	継続	回復
					浮動性めまい (E)	D88	7	なし	軽度	No	継続	回復
					血中乳酸脱水素酵素増加 (E)	D94	106	多分なし	中等度	Yes	継続	回復
					白血球数増加 (E)	D94	11	多分なし	軽度	No	継続	回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
					鼻咽頭炎 (E)	D94	5	なし	軽度	No	継続	回復
					腹痛 (E)	D94	65	多分なし	軽度	No	中止	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D103	56	多分なし	中等度	Yes	中止	回復
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D103	56	多分なし	中等度	Yes	中止	回復
					リンパ球数減少 (E)	D103		多分なし	軽度	No	その他	未回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D103	56	多分なし	中等度	Yes	中止	回復
					急性膵炎 (E)	D103	56	多分なし	中等度	No	中止	回復
					血中アミラーゼ増加 (E)	D103	4	多分なし	中等度	Yes	中止	回復
					血中ビリルビン増加 (E)	D103	4	多分なし	中等度	Yes	中止	回復
					好中球数増加 (E)	D103		多分なし	軽度	No	その他	未回復
					胆石症 (E)	D103	56	多分なし	中等度	Yes	中止	回復
					尿中蛋白陽性 (E)	D103	42	多分なし	軽度	No	その他	回復
TIC	053-4		M	66	頭位性回転性めまい (E)	D49		多分なし	軽度	Yes	継続	軽快
					頭位性回転性めまい (E)	D124		多分なし	軽度	No	継続	軽快
					抑うつ症状 (E)	D180	116	多分なし	軽度	No	継続	回復
					上気道の炎症 (E)	D--		多分なし	軽度	No	継続	回復
					咳嗽 (E)	D321	14	多分なし	軽度	No	継続	回復
TIC	057-2		M	47	頭痛 (E)	D57	29	多分なし	軽度	No	継続	回復
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D85	84	多分なし	軽度	No	継続	回復
					痛風 (E)	D109	68	なし	中等度	Yes	継続	回復
					尿中蛋白陽性 (E)	D252	120	多分なし	軽度	No	継続	回復
TIC	065-2		F	69	浮動性めまい (E)	D17	6	なし	中等度	Yes	継続	回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
					食欲減退 (E)	D42	71	多分なし	軽度	No	継続	回復
					腹部膨満 (E)	D42	15	多分なし	軽度	No	継続	回復
					逆流性食道炎 (E)	D126	71	多分なし	中等度	No	継続	回復
					食欲減退 (E)	D126	71	多分なし	中等度	No	継続	回復
					嘔吐 (E)	D126	71	多分なし	中等度	No	継続	回復
					便秘 (E)	D182	43	多分なし	軽度	No	継続	回復
					痔出血 (E)	D195	<1	多分なし	軽度	No	継続	回復
					血中コレステロール増加 (E)	D252	113	なし	軽度	No	継続	回復
					血中トリグリセリド増加 (E)	D252	113	なし	軽度	No	継続	回復
TIC	071-4		M	75	皮下出血 (E)	D--		可能性あり	軽度	No	継続	回復
					転倒 (E)	D50	35	なし	軽度	No	継続	回復
					交通事故 (E)	D212	41	なし	中等度	Yes	継続	回復
					尿円柱 (E)	D252	113	なし	軽度	No	継続	回復
					神経因性膀胱 (E)	D286		なし	軽度	No	継続	軽快
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D364		可能性あり	軽度	No	その他	軽快
TIC	079-1		F	63	好酸球数増加 (E)	D28	15	なし	軽度	No	継続	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D--		なし	軽度	No	継続	回復
					感覚鈍麻 (E)	D--		なし	軽度	No	継続	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D252		多分なし	軽度	No	継続	未回復
					不眠症 (E)	D278	16	なし	軽度	No	継続	回復
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D371		多分なし	軽度	No	その他	未回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
TIC	081-3		F	34	脳出血 (P)	D398				Yes		死亡
					皮下出血 (E)	D21	9	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					脳梗塞 (E)	D27				Yes		後遺症を残して社会復帰
TIC	085-1		F	70	胸痛 (E)	D29	2	多分なし	軽度	No	その他	回復
					紅斑性皮疹 (E)	D35	7	多分なし	軽度	No	その他	回復
					白内障 (E)	D9	296	多分なし	軽度	Yes	休薬	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D28	17	多分なし	軽度	No	継続	回復
					好中球数減少 (E)	D43	15	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					白血球数減少 (E)	D43	15	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					舌痛 (E)	D141	29	多分なし	軽度	No	継続	回復
					口内炎 (E)	D219	91	多分なし	軽度	No	継続	回復
TIC	088-4		M	73	鼻咽頭炎 (E)	D365	7	多分なし	軽度	No	その他	回復
					肛門出血 (E)	D--		可能性あり	軽度	No	継続	軽快
					ヘマトクリット減少 (E)	D11	456	可能性あり	中等度	No	継続	回復
					ヘモグロビン減少 (E)	D11	456	可能性あり	中等度	No	継続	回復
					赤血球数減少 (E)	D42	433	可能性あり	中等度	No	継続	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D224	33	なし	軽度	No	継続	回復
					胃炎 (E)	D261		なし	軽度	No	継続	未回復
					血中カリウム増加 (E)	D364	36	なし	軽度	No	その他	回復
TIC	104-1		M	69	直腸癌 (P)	D403				Yes		軽快
					倦怠感 (E)	D1	28	多分なし	軽度	No	継続	回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D28	379	可能性あり	軽度	No	継続	回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
TIC	130-2		F	66	アフタ性口内炎 (E)	D70	15	なし	軽度	No	継続	回復
					難聴 (E)	D98	43	なし	軽度	No	継続	回復
					倦怠感 (E)	D140	43	多分なし	軽度	No	継続	回復
					湿疹 (E)	D141	7	なし	軽度	No	継続	回復
					不眠症 (E)	D154	43	なし	軽度	No	継続	回復
					水疱性皮膚炎 (E)	D196	8	なし	軽度	No	継続	回復
					背部痛 (E)	D224	14	なし	中等度	Yes	継続	回復
					口腔咽頭痛 (E)	D266	8	なし	軽度	No	継続	回復
					白癬感染 (E)	D322	8	なし	軽度	No	継続	回復
					肝機能異常 (E)	D41	37	あり	高度	Yes	中止	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D42	7	あり	中等度	Yes	中止	回復
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D42	11	あり	中等度	Yes	中止	回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D42	134	あり	中等度	Yes	中止	回復
TIC	131-4		M	78	血中アルカリホスファターゼ増加 (E)	D42	23	あり	中等度	Yes	中止	回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D28	373	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					排尿困難 (E)	D266	104	なし	軽度	No	継続	回復
					カテーテル留置部位疼痛 (E)	D267	7	なし	軽度	No	継続	回復
					急性胆管炎 (E)	D316	71	なし	高度	Yes	中止	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D318	59	なし	高度	No	中止	回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D318	60	なし	高度	No	中止	回復
					リンパ球数減少 (E)	D318	29	なし	軽度	No	中止	回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D318	83	多分なし	中等度	No	中止	回復
					黄疸 (E)	D318	7	なし	軽度	No	中止	回復
					血中アルカリホスファターゼ増加 (E)	D318		なし	高度	No	中止	軽快
					血中ビリルビン増加 (E)	D318	29	なし	中等度	No	中止	回復
					血中乳酸脱水素酵素増加 (E)	D318	41	なし	高度	No	中止	回復
					好酸球数減少 (E)	D318	41	なし	軽度	No	中止	回復
					好中球数増加 (E)	D318	40	なし	軽度	No	中止	回復
					尿中蛋白陽性 (E)	D318	11	なし	軽度	No	継続	回復
					白血球数増加 (E)	D318	50	なし	軽度	No	中止	回復
					尿中赤血球陽性 (E)	D321	12	なし	軽度	No	その他	回復
					胃癌 (E)	D325	62	なし	中等度	Yes	その他	回復
					胃腺腫 (E)	D325		なし	軽度	No	その他	未回復
TIC	132-2		M	60	胸痛 (E)	D84	36	なし	軽度	No	継続	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D175	22	なし	軽度	No	継続	回復
					自殺企図 (E)	D191	5	なし	中等度	Yes	継続	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D191	4	なし	軽度	No	継続	回復
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D191	4	なし	軽度	No	継続	回復
					リンパ球数減少 (E)	D191	4	なし	軽度	No	継続	回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
					血小板数増加 (E)	D191	2	なし	軽度	No	継続	回復
					血中クレアチニン増加 (E)	D191	2	なし	軽度	No	継続	回復
					血中乳酸脱水素酵素増加 (E)	D191	4	なし	軽度	No	継続	回復
					好酸球数減少 (E)	D191	4	なし	軽度	No	継続	回復
					好中球数増加 (E)	D191	4	なし	軽度	No	継続	回復
					白血球数増加 (E)	D191	4	なし	軽度	No	継続	回復
					背部痛 (E)	D240	48	なし	軽度	No	継続	回復
TIC	140-1		F	57	悪心 (E)	D14	29	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					メレナ (E)	D122	5	あり	高度	Yes	中止	回復
					ヘマトクリット減少 (E)	D125	32	あり	高度	Yes	中止	回復
					ヘモグロビン減少 (E)	D125	32	あり	高度	Yes	中止	回復
					血中アルブミン減少 (E)	D125	32	多分なし	軽度	No	その他	回復
					赤血球数減少 (E)	D125	172	あり	高度	Yes	中止	回復
					総蛋白減少 (E)	D125	32	多分なし	軽度	No	その他	回復
					尿中白血球陽性 (E)	D126		多分なし	軽度	No	その他	未回復
					発熱 (E)	D130	4	多分なし	軽度	No	その他	回復
TIC	154-2		M	64	筋骨格痛 (E)	D12		なし	軽度	No	継続	軽快
					尿中ブドウ糖陽性 (E)	D12	77	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					肛門直腸不快感 (E)	D--		なし	軽度	No	継続	軽快
					尿中蛋白陽性 (E)	D61	28	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					鼻出血 (E)	D299	49	可能性あり	中等度	Yes	中止	回復
					ヘマトクリット減少 (E)	D308	207	可能性あり	軽度	No	その他	回復
					ヘモグロビン減少 (E)	D308	207	可能性あり	軽度	No	その他	回復
TIC	159-1		M	63	下咽頭癌 (E)	D15		多分なし	中等度	Yes	中止	軽快

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
TIC	161-1		M	65	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D29	72	判定不能	軽度	No	継続	回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D29		判定不能	軽度	No	継続	未回復
					咳嗽 (E)	D29	15	多分なし	軽度	No	継続	回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D28		可能性あり	軽度	No	継続	軽快
					血中トリグリセリド増加 (E)	D42	15	多分なし	軽度	No	継続	回復
				脳梗塞 (E)	D166				Yes		後遺症を残して社会復帰	
TIC	169-3		M	67	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D168	29	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					血中アルカリホスファターゼ増加 (E)	D16	155	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					血中乳酸脱水素酵素増加 (E)	D16	155	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					口腔内出血 (E)	D16	<1	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					鼻出血 (E)	D16	4	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					そう痒症 (E)	D30	10	多分なし	軽度	No	継続	回復
					好酸球数増加 (E)	D30	15	多分なし	軽度	No	継続	回復
					口腔内出血 (E)	D44	15	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					発疹 (E)	D72	2	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					片耳難聴 (E)	D93	4	なし	軽度	No	継続	回復
				眼そう痒症 (E)	D142	<1	なし	軽度	No	継続	回復	

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
					脳梗塞 (E)	D206				Yes		後遺症を残して社会復帰
TIC	170-3		M	69	血中トリグリセリド増加 (E)	D29	141	多分なし	軽度	No	継続	回復
					尿中蛋白陽性 (E)	D85	85	なし	軽度	No	継続	回復
					狭心症 (E)	D227				Yes		軽快
TIC	172-1		M	69	真菌性食道炎 (E)	D13	22	なし	中等度	Yes	継続	回復
					不眠症 (E)	D14		なし	軽度	No	継続	軽快
					好中球数減少 (E)	D42	15	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D43		可能性あり	軽度	No	継続	未回復
					白血球数増加 (E)	D56	15	なし	軽度	No	継続	回復
					胸痛 (E)	D63	2	なし	中等度	Yes	継続	回復
					血圧上昇 (E)	D63	<1	なし	軽度	No	継続	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D70	9	なし	軽度	No	継続	回復
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D70	9	なし	軽度	No	継続	回復
					血圧上昇 (E)	D87	10	なし	軽度	No	その他	回復
					胸腺腫 (E)	D90		なし	高度	Yes	その他	死亡
					感覚鈍麻 (E)	D91	51	なし	軽度	No	その他	回復
					血中アルブミン減少 (E)	D91		なし	軽度	No	その他	未回復
					総蛋白減少 (E)	D91	23	なし	軽度	No	その他	回復
					ヘマトクリット減少 (E)	D93	21	なし	軽度	No	その他	回復
					ヘモグロビン減少 (E)	D93	21	なし	軽度	No	その他	回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
TIC	178-3		M	69	赤血球数減少 (E)	D93	21	なし	軽度	No	その他	回復
					アフタ性口内炎 (E)	D94	34	なし	中等度	No	その他	回復
					頸部痛 (P)	D96		なし	軽度	No	その他	軽快
					腹痛 (E)	D12	8	多分なし	軽度	No	継続	回復
					そう痒症 (E)	D22	3	多分なし	軽度	No	継続	回復
TIC	190-1		F	59	白内障 (E)	D292	8	多分なし	軽度	Yes	休薬	回復
					紫斑 (E)	D55	30	なし	軽度	No	継続	回復
					脳梗塞 (E)	D197				Yes		後遺症なく 社会復帰
TIC	191-2		M	70	便秘 (E)	D201	3	なし	軽度	No	その他	回復
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D14	99	なし	軽度	No	継続	回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D14		なし	軽度	No	継続	軽快
					血中アルカリホスファターゼ増加 (E)	D14	15	なし	軽度	No	継続	回復
					咳嗽 (E)	D42	14	なし	軽度	No	継続	回復
					ヘマトクリット減少 (E)	D70	99	多分なし	軽度	No	継続	回復
					ヘモグロビン減少 (E)	D70	99	多分なし	軽度	No	継続	回復
					赤血球数減少 (E)	D70	99	多分なし	軽度	No	継続	回復
					裂傷 (E)	D70	8	なし	中等度	Yes	継続	回復
					良性前立腺肥大症 (E)	D135		なし	軽度	No	継続	未回復
					鼻咽頭炎 (E)	D168	10	なし	軽度	No	継続	回復
					便秘 (E)	D177		なし	軽度	No	継続	未回復
					擦過傷 (E)	D179	5	なし	軽度	No	継続	回復
					裂傷 (E)	D179	5	なし	軽度	No	継続	回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
TIC	194-2		M	65	単球数減少 (E)	D29	141	なし	軽度	No	継続	回復
					血中トリグリセリド増加 (E)	D169	132	なし	軽度	No	継続	回復
					脳梗塞 (E)	D293				Yes		後遺症を残して社会復帰
					咽頭炎 (E)	D--		なし	軽度	No	継続	回復
TIC	200-1		M	72	結膜炎 (E)	D300	7	なし	軽度	No	その他	回復
					鼻前庭炎 (E)	D303	15	なし	軽度	No	その他	回復
					倦怠感 (E)	D28	15	なし	軽度	No	継続	回復
					咽頭炎 (E)	D42	15	なし	軽度	No	継続	回復
					白血球数増加 (E)	D42	77	なし	軽度	No	継続	回復
					咽頭癌、病期不明 (E)	D70		なし	中等度	Yes	中止	軽快
					便秘 (E)	D70		なし	軽度	No	継続	軽快
					心室性期外収縮 (E)	D83	29	なし	軽度	No	その他	回復
					リンパ球数減少 (E)	D84	35	なし	軽度	No	その他	回復
					血中尿素増加 (E)	D84	32	なし	軽度	No	その他	回復
					好酸球数減少 (E)	D84	35	なし	軽度	No	その他	回復
					好塩基球数減少 (E)	D84	35	なし	軽度	No	その他	回復
					好中球数増加 (E)	D84	35	なし	軽度	No	その他	回復
					浮動性めまい (E)	D94	<1	なし	軽度	No	その他	回復
TIC	211-2		M	51	流涎過多 (E)	D56		なし	軽度	No	継続	未回復
					てんかん (E)	D146	<1	なし	中等度	Yes	継続	回復
					リンパ球数増加 (E)	D146	43	なし	軽度	No	継続	回復
					血中コレステロール増加 (E)	D146	43	なし	軽度	No	継続	回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
					血中トリグリセリド増加 (E)	D146	100	なし	軽度	No	継続	回復
					血中乳酸脱水素酵素増加 (E)	D146	43	なし	軽度	No	継続	回復
					好中球数減少 (E)	D146	43	なし	軽度	No	継続	回復
					総蛋白増加 (E)	D146	43	なし	軽度	No	継続	回復
					尿中ブドウ糖陽性 (E)	D146	100	なし	軽度	No	継続	回復
					白血球数増加 (E)	D146	43	なし	軽度	No	継続	回復
					湿疹 (E)	D161	75	なし	軽度	No	継続	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D161	14	なし	軽度	No	継続	回復
					てんかん (E)	D242	<1	なし	軽度	No	継続	回復
TIC	216-3		M	51	皮下出血 (E)	D14	15	多分なし	軽度	No	継続	回復
					皮下出血 (E)	D40	16	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					血中トリグリセリド増加 (E)	D41	385	多分なし	軽度	No	継続	回復
					倦怠感 (E)	D55		多分なし	軽度	No	継続	軽快
					腱炎 (E)	D147		多分なし	中等度	Yes	継続	軽快
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D167	85	多分なし	軽度	No	継続	回復
TIC	217-2		F	59	白血球数減少 (E)	D15	15	なし	軽度	No	継続	回復
					尿中白血球陽性 (E)	D85		なし	軽度	No	継続	軽快
					鼻出血 (E)	D188	9	あり	中等度	Yes	中止	回復
TIC	225-2		M	70	鼻咽頭炎 (E)	D16	6	なし	軽度	No	継続	回復
					脳梗塞 (E)	D38				Yes		後遺症なく 社会復帰
TIC	233-1		M	71	メレナ (E)	D82	<1	なし	軽度	No	中止	回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
TIC	278-3		M	70	直腸癌 (E)	D84		なし	軽度	Yes	中止	軽快
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D37	337	なし	中等度	No	中止	回復
					血中トリグリセリド増加 (E)	D57		なし	軽度	No	継続	軽快
					副鼻腔炎 (E)	D110	28	なし	軽度	No	継続	回復
					蜂巣炎 (E)	D110	11	なし	軽度	No	継続	回復
					鼻腔腫瘍 (E)	D113		なし	軽度	Yes	休薬	軽快
					耳垢栓塞 (E)	D120	33	なし	軽度	No	継続	回復
					中耳炎 (E)	D120	33	なし	軽度	No	継続	回復
					ヘマトクリット減少 (E)	D155	92	なし	軽度	No	その他	回復
					ヘモグロビン減少 (E)	D155	92	なし	軽度	No	その他	回復
TIC	290-1		F	41	赤血球数減少 (E)	D155	92	なし	軽度	No	その他	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D169	78	なし	軽度	No	継続	回復
					血小板数増加 (E)	D169	78	なし	軽度	No	継続	回復
					自殺企図 (E)	D13	19	なし	高度	Yes	中止	回復
					リンパ球数減少 (E)	D15	15	なし	軽度	No	その他	回復
TIC	294-4		M	61	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D15	83	なし	軽度	No	その他	回復
					好中球数増加 (E)	D15	15	なし	軽度	No	その他	回復
					腹部膨満 (E)	D28	14	多分なし	軽度	No	継続	回復
					リンパ球数減少 (E)	D276		多分なし	軽度	No	その他	未回復
					好中球数増加 (E)	D276		多分なし	中等度	No	その他	未回復
脳出血 (E)	D276		可能性あり	高度	Yes	中止	死亡					
白血球数増加 (E)	D276		多分なし	中等度	No	その他	未回復					

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
TIC	296-2	M	70	胃腸出血 (E)	D277		可能性あり	中等度	No	その他	未回復	
				尿円柱 (E)	D277		多分なし	軽度	No	その他	未回復	
				尿中ブドウ糖陽性 (E)	D277		多分なし	軽度	No	その他	未回復	
				尿中赤血球陽性 (E)	D277		多分なし	軽度	No	その他	未回復	
				尿中蛋白陽性 (E)	D277		多分なし	軽度	No	その他	未回復	
				尿中白血球陽性 (E)	D277		多分なし	軽度	No	その他	未回復	
TIC	301-3	M	78	リンパ球数減少 (E)	D96	157	なし	軽度	No	その他	回復	
				胃腸炎 (E)	D96	4	なし	中等度	Yes	休薬	回復	
				上気道の炎症 (E)	D--		なし	軽度	No	継続	回復	
TIC	317-1	F	77	全身性そう痒症 (E)	D26	10	あり	軽度	No	休薬	回復	
				大腿骨骨折 (E)	D41	56	なし	軽度	Yes	中止	回復	
TIC	333-1	F	68	便秘 (E)	D6	14	多分なし	軽度	No	継続	回復	
				好酸球数増加 (E)	D33	274	あり	中等度	No	継続	回復	
				γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D47	260	可能性あり	軽度	No	継続	回復	
				発疹 (E)	D54	46	あり	中等度	Yes	中止	回復	
				皮下出血 (E)	D54	18	可能性あり	軽度	No	継続	回復	
				浮動性めまい (E)	D70	7	多分なし	高度	Yes	中止	回復	
				肛門周囲炎 (E)	D78	22	なし	軽度	No	その他	回復	
				腹痛 (E)	D1	11	なし	軽度	No	継続	回復	
				便失禁 (E)	D1	11	なし	軽度	No	継続	回復	
				γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D28	131	可能性あり	軽度	No	継続	回復	
眼瞼浮腫 (E)	D28	8	なし	軽度	No	継続	回復					

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D84	103	可能性あり	軽度	No	その他	回復
					血圧上昇 (E)	D84	8	多分なし	軽度	No	休薬	回復
					脳梗塞 (E)	D97				Yes		後遺症を残して社会復帰
TIC	335-3		M	66	尿中蛋白陽性 (E)	D98	33	なし	軽度	No	その他	回復
					下痢 (E)	D70	43	多分なし	軽度	No	継続	回復
					咽頭炎 (E)	D112	29	多分なし	軽度	No	継続	回復
					裂傷 (E)	D140	29	多分なし	軽度	No	継続	回復
					脳虚血 (E)	D322	10			Yes		回復
TIC	340-2		M	61	鼻咽頭炎 (E)	D33	8	なし	軽度	No	継続	回復
					脳梗塞 (E)	D49				Yes		後遺症を残して社会復帰
					末梢性浮腫 (E)	D56	2	なし	軽度	No	その他	回復
					尿失禁 (E)	D58	23	なし	軽度	No	その他	回復
					不眠症 (E)	D58	28	なし	軽度	No	その他	回復
					接触性皮膚炎 (E)	D60	26	なし	軽度	No	その他	回復
TIC	343-2		M	59	変形性脊椎症 (E)	D14	83	なし	中等度	Yes	休薬	回復
					発熱 (E)	D33	8	なし	軽度	No	その他	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D236	4	なし	軽度	No	継続	回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D250	113	なし	軽度	No	継続	回復
					尿中蛋白陽性 (E)	D250	99	なし	軽度	No	継続	回復
					尿中白血球陽性 (E)	D250	29	なし	軽度	No	継続	回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
TIC	346-1		M	66	尿中ブドウ糖陽性 (E)	D348	15	なし	軽度	No	その他	回復
					脳梗塞 (E)	D8				Yes		後遺症を残して社会復帰
TIC	346-3		M	62	倦怠感 (E)	D11	2	なし	軽度	No	継続	回復
					関節周囲炎 (E)	D85		なし	軽度	No		軽快
					尿中ブドウ糖陽性 (E)	D85	98	なし	軽度	No		回復
					背部痛 (E)	D85		なし	軽度	No		軽快
					鼻咽頭炎 (E)	D141	4	なし	軽度	No		回復
					鼻出血 (E)	D150	7	可能性あり	軽度	No		回復
					血圧上昇 (E)	D156	14	なし	軽度	No		回復
					浮動性めまい (E)	D156		なし	軽度	No		軽快
					血中コレステロール増加 (E)	D169	20	多分なし	軽度	No		回復
					脳梗塞 (E)	D177				Yes		後遺症を残して社会復帰
TIC	355-1		F	53	高血圧 (E)	D1		なし	中等度	Yes	休薬	軽快
					神経症 (E)	D2		なし	軽度	No		軽快
					胃炎 (E)	D20		なし	軽度	No		軽快
					口内炎 (E)	D98	<1	なし	軽度	No		回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D196	29	なし	軽度	No		回復
					季節性アレルギー (E)	D--		なし	軽度	No		回復
					発疹 (E)	D261	104	なし	軽度	No		回復
					上気道の炎症 (E)	D265	5	なし	軽度	No		回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
TIC	358-4		M	68	リンパ球数減少 (E)	D266	15	なし	軽度	No	継続	回復
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D280	29	なし	軽度	No	継続	回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D280	57	なし	軽度	No	継続	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D342	4	なし	軽度	No	継続	回復
					狭心症 (E)	D14			Yes		軽快	
					血中コレステロール増加 (E)	D14	15	なし	軽度	No	継続	回復
					浮動性めまい (E)	D28	98	なし	軽度	No	継続	回復
					頭痛 (E)	D52	74	なし	軽度	No	継続	回復
					不眠症 (E)	D101		なし	軽度	No	その他	軽快
					便秘 (E)	D108		なし	軽度	No	その他	軽快
TIC	360-3		M	60	多形紅斑 (E)	D18	25	多分なし	軽度	No	継続	回復
					血中尿素増加 (E)	D28	47	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					関節痛 (E)	D57		なし	軽度	No	継続	軽快
					脳梗塞 (E)	D74			Yes		後遺症なく 社会復帰	
					頭痛 (E)	D76	<1	なし	軽度	No	その他	回復
					上気道の炎症 (E)	D79	52	なし	軽度	No	その他	回復
					脳梗塞 (E)	D27			Yes		後遺症を残して社会 復帰	
TIC	361-2		M	66	鼻咽頭炎 (E)	D13	2	なし	軽度	No	継続	回復
					血中コレステロール増加 (E)	D15	71	なし	軽度	No	継続	回復

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
					尿中赤血球陽性 (E)	D55	199	なし	軽度	No	継続	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D82	2	なし	軽度	No	継続	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D92	2	なし	軽度	No	継続	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D104	2	なし	軽度	No	継続	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D110	2	なし	軽度	No	継続	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D119	6	なし	軽度	No	継続	回復
					浮動性めまい (E)	D133	<1	なし	軽度	No	継続	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D153	4	なし	軽度	No	継続	回復
					側腹部痛 (E)	D168	2	なし	中等度	No	継続	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D169	5	なし	軽度	No	継続	回復
					鼻咽頭炎 (E)	D252	7	なし	軽度	No	継続	回復
					湿疹 (E)	D254	133	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					尿路感染 (E)	D264	39	なし	軽度	No	継続	回復
					尿中白血球陽性 (E)	D274	29	なし	軽度	No	その他	回復
					尿管結石 (E)	D285				Yes		未回復
T1C	366-4		M	74	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D29	29	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D29	29	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D29	69	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					血中アルカリホスファターゼ増加 (E)	D29	40	可能性あり	軽度	No	継続	回復
					脳梗塞 (E)	D65				Yes		後遺症なく 社会復帰
					尿中ブドウ糖陽性 (E)	D68		多分なし	軽度	No	その他	軽快

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
TIC	372-4	F	69	上腹部痛 (E)	D70	<1	多分なし	軽度	No	その他	回復	
				発疹 (E)	D70	6	なし	軽度	No	その他	回復	
				γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D77	21	なし	軽度	No	その他	回復	
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D43	8	可能性あり	軽度	Yes	中止	回復	
				アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (E)	D43	13	可能性あり	軽度	Yes	中止	回復	
				γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D43	50	可能性あり	軽度	Yes	中止	回復	
				血中アルカリホスファターゼ増加 (E)	D43	13	可能性あり	軽度	No	中止	回復	
TIC	384-2	M	52	痔核 (E)	D17	23	多分なし	軽度	No	継続	回復	
				顔面腫脹 (E)	D51	62	なし	中等度	No	休薬	回復	
				白血球数増加 (E)	D55	23	なし	軽度	No	継続	回復	
				鼻咽頭炎 (E)	D114	4	なし	軽度	No	継続	回復	
				痔核 (E)	D135	34	多分なし	軽度	No	継続	回復	
				胃潰瘍 (E)	D164	137	可能性あり	中等度	Yes	中止	回復	
				C-反応性蛋白増加 (E)	D168	92	なし	軽度	No	その他	回復	
				ヘマトクリット減少 (E)	D168	64	なし	中等度	No	その他	回復	
				ヘモグロビン減少 (E)	D168		なし	中等度	No	その他	軽快	
				赤血球数減少 (E)	D168	36	なし	中等度	No	その他	回復	
				血中アルブミン減少 (E)	D170	4	なし	軽度	No	その他	回復	
				総蛋白減少 (E)	D170	4	なし	軽度	No	その他	回復	
				単球数増加 (E)	D173	17	なし	軽度	No	その他	回復	
TIC	395-2	F	62	白血球数減少 (E)	D15	155	多分なし	軽度	No	継続	回復	

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象 ^a	発現・悪化日	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤	処置	転帰
					胸痛 (E)	D34	9	多分なし	中等度	No	休薬	回復
					高血圧 (E)	D34	<1	なし	軽度	No	その他	回復
					高血圧 (E)	D75	89	多分なし	中等度	No	継続	回復
					高血圧 (E)	D169	63	多分なし	中等度	Yes	休薬	回復
					筋肉痛 (E)	D179	2	多分なし	軽度	No	その他	回復

MEDDRA 14.0

D1 = the day of the first IP intake

^a Flags: E = Treatment-emergent AE, N = Pre-treatment AE, P = Post-treatment AE

D-- = 特定できず

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_ae_serious_s_i.sas OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_ae_serious_s_i.rtf (17AUG2011 - 13:01)

表 92 - Treatment emergent SAE (全期間 : 最大 3 年間) – Randomized and treated population、CAPRIE
(PAD 集団)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
Any class	1227 (38.1%)	1281 (39.8%)
感染症および寄生虫症	129 (4.0%)	148 (4.6%)
上気道感染	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
感染	24 (0.7%)	22 (0.7%)
気管支炎	10 (0.3%)	10 (0.3%)
尿路感染	6 (0.2%)	8 (0.2%)
肺炎	29 (0.9%)	46 (1.4%)
副鼻腔炎	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
咽頭炎	1 (<0.1%)	0
帯状疱疹	4 (0.1%)	0
蜂巣炎	13 (0.4%)	12 (0.4%)
膿瘍	3 (<0.1%)	6 (0.2%)
膀胱炎	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
ウイルス感染	1 (<0.1%)	0
胃腸炎	0	1 (<0.1%)
細菌感染	7 (0.2%)	8 (0.2%)
憩室炎	8 (0.2%)	16 (0.5%)
中耳炎	0	1 (<0.1%)
壊疽	11 (0.3%)	8 (0.2%)
敗血症	8 (0.2%)	5 (0.2%)
大葉性肺炎	6 (0.2%)	3 (<0.1%)
腎盂腎炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
歯周破壊	0	1 (<0.1%)
精巣炎	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
骨髄炎	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
膿疱性皮膚疹	0	1 (<0.1%)
創傷感染	1 (<0.1%)	0
心内膜炎	0	1 (<0.1%)
結核	0	1 (<0.1%)
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)	150 (4.7%)	146 (4.5%)
新生物	8 (0.2%)	6 (0.2%)
肺の悪性新生物	37 (1.1%)	40 (1.2%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
腺癌	15 (0.5%)	16 (0.5%)
基底細胞癌	14 (0.4%)	9 (0.3%)
悪性新生物	12 (0.4%)	21 (0.7%)
膀胱癌	12 (0.4%)	9 (0.3%)
結腸癌	10 (0.3%)	4 (0.1%)
皮膚癌	10 (0.3%)	5 (0.2%)
脂肪腫	1 (<0.1%)	0
腎癌	4 (0.1%)	4 (0.1%)
女性乳癌	4 (0.1%)	3 (<0.1%)
悪性黒色腫	4 (0.1%)	1 (<0.1%)
メラノサイト性母斑	0	1 (<0.1%)
喉頭癌	3 (<0.1%)	5 (0.2%)
喉頭の良性新生物	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
胆管癌	2 (<0.1%)	0
膀胱乳頭腫	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
子宮内膜癌	2 (<0.1%)	0
顆粒球白血病	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
隣癌	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
偽リンパ腫	1 (<0.1%)	0
脳の悪性新生物	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
子宮頸部癌	1 (<0.1%)	0
胃癌	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
リンパ腫	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
食道癌	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
口腔の良性新生物	0	1 (<0.1%)
咽頭癌、病期不明	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
直腸癌	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
急性白血病	0	1 (<0.1%)
乳房の良性新生物	0	1 (<0.1%)
肝の悪性新生物	0	1 (<0.1%)
リンパ性白血病	0	1 (<0.1%)
悪性卵巣嚢腫	0	2 (<0.1%)
多発性骨髄腫	0	2 (<0.1%)
胸膜中皮腫	0	1 (<0.1%)
血液およびリンパ系障害	17 (0.5%)	33 (1.0%)
貧血	5 (0.2%)	11 (0.3%)
白血球増加症	0	1 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
白血球減少症	1 (<0.1%)	4 (0.1%)
リンパ球減少症	0	1 (<0.1%)
リンパ節症	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
血小板減少症	7 (0.2%)	10 (0.3%)
赤血球増加症	0	1 (<0.1%)
顆粒球減少症	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
ビタミンB12欠乏性貧血	0	1 (<0.1%)
小球性貧血	0	1 (<0.1%)
赤血球異常	1 (<0.1%)	0
リンパ球増加症	0	1 (<0.1%)
免疫系障害	2 (<0.1%)	4 (0.1%)
過敏症	2 (<0.1%)	4 (0.1%)
内分泌障害	4 (0.1%)	1 (<0.1%)
甲状腺腫	1 (<0.1%)	0
甲状腺機能亢進症	1 (<0.1%)	0
先端巨大症	1 (<0.1%)	0
副甲状腺機能亢進症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
代謝および栄養障害	31 (1.0%)	23 (0.7%)
痛風	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
糖尿病	17 (0.5%)	12 (0.4%)
高血糖	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)
食欲減退	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
低血糖症	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
低カリウム血症	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
低ナトリウム血症	0	1 (<0.1%)
アルコール不耐性	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
脱水	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)
電解質失調	1 (<0.1%)	0
高カリウム血症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
精神障害	16 (0.5%)	13 (0.4%)
うつ病	7 (0.2%)	5 (0.2%)
不安	1 (<0.1%)	0
錯乱状態	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
神経過敏	0	1 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
睡眠障害	1 (<0.1%)	0
譫妄	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
自殺企図	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
妄想症	0	2 (<0.1%)
精神病性障害	1 (<0.1%)	0
躁病	0	1 (<0.1%)
神経系障害	60 (1.9%)	92 (2.9%)
頭痛	0	1 (<0.1%)
浮動性めまい	5 (0.2%)	6 (0.2%)
感覚鈍麻	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
脳血管障害	15 (0.5%)	19 (0.6%)
錯感覚	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
神経痛	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
失神	18 (0.6%)	14 (0.4%)
末梢性ニューロパチー	4 (0.1%)	11 (0.3%)
手根管症候群	0	3 (<0.1%)
健忘	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
筋緊張亢進	0	1 (<0.1%)
運動失調	0	1 (<0.1%)
痙攣	1 (<0.1%)	8 (0.2%)
昏睡	1 (<0.1%)	0
頸動脈血栓症	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)
脳出血	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)
頭蓋内出血	2 (<0.1%)	6 (0.2%)
麻痺	0	1 (<0.1%)
脳血栓症	1 (<0.1%)	0
大発作痙攣	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
神経根病変	0	1 (<0.1%)
神経炎	0	2 (<0.1%)
不全麻痺	0	1 (<0.1%)
くも膜下出血	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
三叉神経痛	1 (<0.1%)	0
不全片麻痺	0	1 (<0.1%)
第3脳神経麻痺	0	2 (<0.1%)
脊髄炎	0	1 (<0.1%)
対麻痺	0	1 (<0.1%)
視野欠損	0	1 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
眼障害	42 (1.3%)	35 (1.1%)
白内障	30 (0.9%)	24 (0.7%)
視力障害	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
眼の障害	0	1 (<0.1%)
緑内障	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
眼出血	1 (<0.1%)	0
一過性失明	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
眼瞼下垂	2 (<0.1%)	0
失明	2 (<0.1%)	0
複視	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
網膜動脈血栓症	1 (<0.1%)	0
後天性涙道狭窄	1 (<0.1%)	0
網膜静脈血栓症	1 (<0.1%)	0
角膜混濁	0	1 (<0.1%)
網膜剥離	0	2 (<0.1%)
耳および迷路障害	2 (<0.1%)	7 (0.2%)
回転性めまい	1 (<0.1%)	5 (0.2%)
耳の障害	0	1 (<0.1%)
前庭障害	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
心臓障害	271 (8.4%)	295 (9.2%)
狭心症	108 (3.4%)	124 (3.8%)
心不全	60 (1.9%)	60 (1.9%)
冠動脈疾患	60 (1.9%)	55 (1.7%)
心房細動	18 (0.6%)	23 (0.7%)
動悸	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)
不整脈	7 (0.2%)	9 (0.3%)
心筋虚血	21 (0.7%)	14 (0.4%)
左室不全	13 (0.4%)	13 (0.4%)
頻脈	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)
心障害	1 (<0.1%)	0
心室性頻脈	4 (0.1%)	3 (<0.1%)
徐脈	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
心拡大	0	1 (<0.1%)
冠動脈血栓症	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
心膜炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
心室性不整脈	0	5 (0.2%)
心停止	3 (<0.1%)	9 (0.3%)
心臓弁膜疾患	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
上室性頻脈	2 (<0.1%)	4 (0.1%)
上室性不整脈	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
房室ブロック	0	3 (<0.1%)
チアノーゼ	0	1 (<0.1%)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
右室不全	1 (<0.1%)	0
心室細動	1 (<0.1%)	5 (0.2%)
完全房室ブロック	0	1 (<0.1%)
心細動	0	1 (<0.1%)
期外収縮	0	1 (<0.1%)
心嚢液貯留	0	1 (<0.1%)
血管障害	439 (13.6%)	479 (14.9%)
間欠性跛行	176 (5.5%)	181 (5.6%)
末梢性虚血	167 (5.2%)	178 (5.5%)
高血圧	6 (0.2%)	15 (0.5%)
動脈硬化症	59 (1.8%)	69 (2.1%)
血腫	4 (0.1%)	5 (0.2%)
四肢動脈血栓症	40 (1.2%)	46 (1.4%)
動脈瘤	11 (0.3%)	22 (0.7%)
出血	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)
深部静脈血栓症	5 (0.2%)	9 (0.3%)
虚血性壊死	5 (0.2%)	6 (0.2%)
血栓性静脈炎	2 (<0.1%)	0
起立性低血圧	1 (<0.1%)	0
静脈瘤	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
循環虚脱	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
血管障害	3 (<0.1%)	0
動脈炎	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
表在性血栓性静脈炎	0	3 (<0.1%)
血管拡張	1 (<0.1%)	0
動脈塞栓症	2 (<0.1%)	0
血栓症	1 (<0.1%)	8 (0.2%)
大動脈狭窄	1 (<0.1%)	0
動脈血栓症	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
塞栓症	1 (<0.1%)	0
低血圧	1 (<0.1%)	0
末梢血管塞栓症	0	2 (<0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	61 (1.9%)	77 (2.4%)
呼吸困難	17 (0.5%)	17 (0.5%)
鼻出血	2 (<0.1%)	5 (0.2%)
呼吸障害	15 (0.5%)	15 (0.5%)
喘息	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
喀血	6 (0.2%)	5 (0.2%)
肺水腫	4 (0.1%)	14 (0.4%)
胸膜炎	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
呼吸不全	5 (0.2%)	6 (0.2%)
無呼吸	0	1 (<0.1%)
胸水	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)
肺臓炎	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
肺塞栓症	3 (<0.1%)	4 (0.1%)
肺気腫	0	2 (<0.1%)
気胸	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
鼻茸	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
肺線維症	1 (<0.1%)	0
肺出血	1 (<0.1%)	0
呼吸抑制	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
胃腸障害	90 (2.8%)	119 (3.7%)
消化不良	2 (<0.1%)	6 (0.2%)
腹痛	18 (0.6%)	17 (0.5%)
下痢	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
悪心	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
便秘	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
嘔吐	3 (<0.1%)	5 (0.2%)
鼓腸	0	1 (<0.1%)
胃腸障害	5 (0.2%)	12 (0.4%)
歯痛	1 (<0.1%)	0
痔核	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
胃炎	7 (0.2%)	3 (<0.1%)
直腸出血	2 (<0.1%)	5 (0.2%)
胃食道逆流性疾患	4 (0.1%)	1 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
嚥下障害	2 (<0.1%)	0
メレナ	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
齦歯	1 (<0.1%)	0
肛門直腸障害	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)
腸閉塞	8 (0.2%)	7 (0.2%)
胃腸出血	8 (0.2%)	12 (0.4%)
胃潰瘍	0	3 (<0.1%)
十二指腸潰瘍	1 (<0.1%)	5 (0.2%)
吐血	3 (<0.1%)	5 (0.2%)
膵炎	4 (0.1%)	6 (0.2%)
イレウス	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
食道潰瘍出血	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)
血性下痢	0	1 (<0.1%)
出血性十二指腸潰瘍	2 (<0.1%)	6 (0.2%)
腸管虚血	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
腸管穿孔	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
消化性潰瘍	1 (<0.1%)	0
腹水	1 (<0.1%)	0
大腸炎	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
十二指腸炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
出血性胃潰瘍	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
出血性胃炎	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
食道潰瘍	1 (<0.1%)	0
腸間膜血栓症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
穿孔性胃潰瘍	0	1 (<0.1%)
腸管狭窄	0	2 (<0.1%)
食道狭窄	0	1 (<0.1%)
食道静脈瘤	0	1 (<0.1%)
肝胆道系障害	28 (0.9%)	32 (1.0%)
胆石症	16 (0.5%)	13 (0.4%)
胆嚢炎	10 (0.3%)	16 (0.5%)
肝機能異常	1 (<0.1%)	0
胆嚢障害	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
脂肪肝	1 (<0.1%)	0
肝炎	0	1 (<0.1%)
胆汁うっ滞性肝炎	0	2 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
皮膚および皮下組織障害	28 (0.9%)	26 (0.8%)
そう痒症	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
発疹	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
皮膚潰瘍	16 (0.5%)	16 (0.5%)
皮膚障害	0	1 (<0.1%)
湿疹	1 (<0.1%)	0
蕁麻疹	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
紅斑性皮疹	1 (<0.1%)	0
爪の障害	0	2 (<0.1%)
多汗症	0	1 (<0.1%)
水疱性皮膚炎	1 (<0.1%)	0
過角化	1 (<0.1%)	0
乾癬	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
斑状丘疹状皮疹	1 (<0.1%)	0
血管浮腫	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
結節性紅斑	1 (<0.1%)	0
苔癬様角化症	0	1 (<0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	57 (1.8%)	36 (1.1%)
関節痛	6 (0.2%)	6 (0.2%)
背部痛	11 (0.3%)	6 (0.2%)
関節炎	9 (0.3%)	2 (<0.1%)
変形性関節症	13 (0.4%)	9 (0.3%)
筋痙縮	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
滑液包炎	0	1 (<0.1%)
腱炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
筋肉痛	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
骨障害	4 (0.1%)	0
筋力低下	0	1 (<0.1%)
関節障害	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
腱障害	1 (<0.1%)	0
デュピトラン拘縮	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
骨痛	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
骨粗鬆症	1 (<0.1%)	0
病的骨折	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
関節リウマチ	1 (<0.1%)	0
ミオパチー	1 (<0.1%)	0
筋炎	1 (<0.1%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
多発性筋炎	1 (<0.1%)	0
強皮症	0	1 (<0.1%)
全身性エリテマトーデス	0	1 (<0.1%)
腎および尿路障害	32 (1.0%)	27 (0.8%)
血尿	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
腎結石症	4 (0.1%)	3 (<0.1%)
腎機能障害	4 (0.1%)	4 (0.1%)
急性腎不全	6 (0.2%)	4 (0.1%)
腎臓痛	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)
尿閉	5 (0.2%)	4 (0.1%)
排尿困難	0	1 (<0.1%)
尿道障害	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)
尿失禁	0	2 (<0.1%)
腎嚢胞	1 (<0.1%)	0
アルブミン尿	1 (<0.1%)	0
膀胱結石	1 (<0.1%)	0
腎硬化症	1 (<0.1%)	0
腎の動脈硬化症	1 (<0.1%)	0
高窒素血症	0	3 (<0.1%)
水腎症	0	1 (<0.1%)
ネフローゼ症候群	0	1 (<0.1%)
腎尿細管壊死	0	1 (<0.1%)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (<0.1%)	0
予定外妊娠	1 (<0.1%)	0
生殖系および乳房障害	35 (1.1%)	45 (1.4%)
前立腺障害	23 (0.7%)	31 (1.0%)
勃起不全	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
月経障害	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
精巣障害	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)
子宮障害	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
陰茎障害	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
膣出血	0	2 (<0.1%)
卵巣嚢胞	0	1 (<0.1%)
子宮弛緩	0	1 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
先天性、家族性および遺伝性障害	7 (0.2%)	2 (<0.1%)
軟骨異栄養症	1 (<0.1%)	0
先天性動脈奇形	2 (<0.1%)	0
脊椎奇形	2 (<0.1%)	0
先天性足奇形	1 (<0.1%)	0
胃腸奇形	1 (<0.1%)	0
先天性筋骨格異常	0	1 (<0.1%)
尿路奇形	0	1 (<0.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	176 (5.5%)	176 (5.5%)
インフルエンザ様疾患	0	1 (<0.1%)
疼痛	26 (0.8%)	23 (0.7%)
胸痛	52 (1.6%)	56 (1.7%)
ヘルニア	31 (1.0%)	33 (1.0%)
末梢性浮腫	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
死亡	31 (1.0%)	31 (1.0%)
無力症	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
倦怠感	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
浮腫	0	2 (<0.1%)
発熱	0	2 (<0.1%)
突然死	18 (0.6%)	19 (0.6%)
治癒不良	6 (0.2%)	6 (0.2%)
注射部位炎症	2 (<0.1%)	0
歩行障害	1 (<0.1%)	0
治療効果増強	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
有害事象	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
状態悪化	1 (<0.1%)	0
医療機器合併症	1 (<0.1%)	0
評価不能の事象	0	1 (<0.1%)
臨床検査	20 (0.6%)	24 (0.7%)
血中尿素増加	1 (<0.1%)	0
出血時間延長	1 (<0.1%)	0
血小板数減少	15 (0.5%)	22 (0.7%)
体重減少	2 (<0.1%)	0
好中球数減少	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
心電図異常	0	1 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
傷害、中毒および処置合併症	50 (1.6%)	37 (1.1%)
損傷	46 (1.4%)	34 (1.1%)
食道熱傷	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
体内異物	1 (<0.1%)	0
関節脱臼	1 (<0.1%)	0
処置後出血	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
脊椎圧迫骨折	0	1 (<0.1%)
外科および内科処置	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
女性不妊手術	1 (<0.1%)	0
不妊手術	1 (<0.1%)	0
心臓ペースメーカー置換	0	1 (<0.1%)
内臓除去術	0	1 (<0.1%)
入院	0	1 (<0.1%)
社会環境	1 (<0.1%)	0
プロテアーゼ使用者	1 (<0.1%)	0

SAE: Serious adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 14.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment emergent SAE

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT to all TEAE summary in Clopidogrel group up to end of study on randomized and treated population

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_ae_socpt_serious_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_ae_socpt_serious_s_t_j_i.rtf (29JUL2011 - 17:37)

7.10 その他の重要な TEAE

7.10.1 出血性 TEAE

表 93 - 消化管出血及び頭蓋内出血の発現状況 (52 週間) - SFY10810 及び DV7314-23

Classification Preferred Term n(%)	SFY10810		DV7314-23	
	CLOP-CLOP (N=215)	TIC-CLOP (N=216)	CLOP (N=575)	TIC (N=580)
Any Gastrointestinal bleeding	5 (2.3%)	6 (2.8%)	16 (2.8%)	12 (2.1%)
痔出血	3 (1.4%)	1 (0.5%)	10 (1.7%)	5 (0.9%)
胃腸出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
肛門出血	0	2 (0.9%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Classification Preferred Term n(%)	SFY10810		DV7314-23	
	CLOP-CLOP (N=215)	TIC-CLOP (N=216)	CLOP (N=575)	TIC (N=580)
便潜血陽性	1 (0.5%)	0	0	0
血便排泄	0	1 (0.5%)	0	0
メレナ	0	1 (0.5%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)
胃出血	0	0	3 (0.5%)	0
Any Intracranial bleeding	2 (0.9%)	1 (0.5%)	5 (0.9%)	1 (0.2%)
硬膜下血腫	2 (0.9%)	0	0	0
卒中出血性変化	0	1 (0.5%)	0	0
脳出血	0	0	3 (0.5%)	1 (0.2%)
頭蓋内出血	0	0	1 (0.2%)	0
視床出血	0	0	1 (0.2%)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, PT: Preferred term

MEDDRA 14.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one bleeding TEAE

Note: This table provides for all treated population of SFY10810 and safety population of DV7314-23.

Table sorted by decreasing frequency of PT to all TEAE summary in clopidogrel group of SFY10810 study.

Gastrointestinal bleeding = SMQ Gastrointestinal haemorrhage (20000108), Intracranial bleeding = SMQ Haemorrhagic cerebrovascular conditions (20000064) or PT Subdural haematoma (10042361)

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\all_ae_socpt_bleeding_2study_s_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\all_ae_socpt_bleeding_2study_s_t_j_i.rtf (14SEP2011 - 16:14)

7.10.2 治験薬投与の中止

表 94 - 治験薬投与中止に至った TEAE を複数有する症例の一覧(全期間: 52 週間) - All treated population、SFY10810

投与群	症例番号	最終 投与日	有害事象	発現日	発現 時期
CLOP-CLOP	003*	D116	糖尿病網膜症	D71	1
			網膜出血	D71	1
	005*	D333	急性膵炎	D326	2
			胆管炎	D326	2
	009*	D285	皮脂欠乏性湿疹	D--	2
			爪の障害	D--	2
	023*	D63	横紋筋融解症	D58	1
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	D61	1

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	最終 投与日	有害事象	発現日	発現 時期
TIC-CLOP	025*	D301	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	D62	1
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	D253	2
	033*	D24	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	D253	2
			白血球減少症	D15	1
	034*	D310	好中球減少症	D15	1
			胃癌	D--	2
	101*	D32	胃腸出血	D--	2
			びらん性大腸炎	D32	1
	105*	D47	血便排泄	D32	1
			白血球数減少	D15	1
	109*	D48	好中球数減少	D15	1
			アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	D29	1
	115*	D44	好酸球数増加	D29	1
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	D29	1
	120*	D155	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	D44	1
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	D44	1
	127*	D31	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	D44	1
			アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	D141	2
	133*	D18	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	D141	2
			白血球減少症	D29	1
	135*	D15	好中球減少症	D29	1
			アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	D29	1
	139*	D44	単球数増加	D29	1
白血球数減少			D15	1	
139*	D44	好中球数減少	D15	1	
		排尿困難	D3	1	
139*	D44	頭痛	D3	1	
		白血球減少症	D43	1	
139*	D44	好中球減少症	D43	1	

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

投与群	症例番号	最終 投与日	有害事象	発現日	発現 時期
	149*	D37	γ-グルタミルトランスフェラ ーゼ増加	D30	1
			血中アルカリホスファターゼ増 加	D30	1

MEDDRA 14.0

D1 = the day of the first IP intake

D-- = 特定できず

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_dupae_discont_s_l.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_dupae_discont_s_l.i.rtf (08SEP2011 - 16:06)

表 95 - 治験薬投与中止に至った TEAE (52 週間) - 安全性解析対象集団、DV7314-23

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
Any class	95 (16.5%)	155 (26.7%)
感染症および寄生虫症	2 (0.3%)	2 (0.3%)
鼻咽頭炎	1 (0.2%)	0
蜂巣炎	1 (0.2%)	0
毛包炎	0	1 (0.2%)
C型肝炎	0	1 (0.2%)
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)	6 (1.0%)	3 (0.5%)
胃癌	1 (0.2%)	0
膀胱癌	1 (0.2%)	0
膀胱新生物	1 (0.2%)	0
胆嚢癌	1 (0.2%)	0
膵癌	1 (0.2%)	0
直腸癌	0	1 (0.2%)
舌の悪性新生物、病期不明	1 (0.2%)	0
下咽頭癌	0	1 (0.2%)
咽頭癌、病期不明	0	1 (0.2%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.2%)	0
血小板減少症	1 (0.2%)	0
代謝および栄養障害	1 (0.2%)	2 (0.3%)
痛風	1 (0.2%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
食欲減退	0	2 (0.3%)
精神障害	1 (0.2%)	2 (0.3%)
不安	0	1 (0.2%)
自殺既遂	1 (0.2%)	0
自殺企図	0	1 (0.2%)
神経系障害	9 (1.6%)	10 (1.7%)
頭痛	1 (0.2%)	2 (0.3%)
浮動性めまい	0	2 (0.3%)
脳梗塞	0	1 (0.2%)
体位性めまい	1 (0.2%)	1 (0.2%)
坐骨神経痛	0	1 (0.2%)
脳出血	2 (0.3%)	1 (0.2%)
てんかん	1 (0.2%)	0
認知症	1 (0.2%)	0
意識レベルの低下	0	1 (0.2%)
頭蓋内出血	1 (0.2%)	0
頭蓋内動脈瘤	1 (0.2%)	0
視床出血	1 (0.2%)	0
自律神経失調	0	1 (0.2%)
眼障害	7 (1.2%)	11 (1.9%)
結膜出血	0	1 (0.2%)
アレルギー性結膜炎	1 (0.2%)	0
網膜出血	4 (0.7%)	4 (0.7%)
眼瞼炎	1 (0.2%)	0
糖尿病網膜症	1 (0.2%)	5 (0.9%)
網膜静脈閉塞	0	1 (0.2%)
硝子体出血	1 (0.2%)	0
心臓障害	1 (0.2%)	3 (0.5%)
心房細動	1 (0.2%)	3 (0.5%)
心臓内血栓	0	1 (0.2%)
血管障害	2 (0.3%)	1 (0.2%)
高血圧	0	1 (0.2%)
ほてり	1 (0.2%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
大動脈瘤破裂	1 (0.2%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.5%)	3 (0.5%)
鼻出血	0	2 (0.3%)
喀血	1 (0.2%)	0
喘息	1 (0.2%)	0
胸水	1 (0.2%)	0
胸膜炎	0	1 (0.2%)
胃腸障害	12 (2.1%)	17 (2.9%)
腹部不快感	1 (0.2%)	1 (0.2%)
下痢	0	2 (0.3%)
悪心	0	2 (0.3%)
胃炎	1 (0.2%)	0
嘔吐	1 (0.2%)	1 (0.2%)
痔出血	1 (0.2%)	0
腹痛	0	2 (0.3%)
消化不良	0	1 (0.2%)
歯肉炎	0	1 (0.2%)
胃出血	3 (0.5%)	0
メレナ	3 (0.5%)	3 (0.5%)
腹部膨満	0	2 (0.3%)
十二指腸潰瘍	1 (0.2%)	0
胃潰瘍	0	1 (0.2%)
胃十二指腸炎	1 (0.2%)	0
胃腸障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)
口腔内出血	0	1 (0.2%)
急性膵炎	0	1 (0.2%)
舌出血	0	1 (0.2%)
肝胆道系障害	2 (0.3%)	7 (1.2%)
胆石症	1 (0.2%)	1 (0.2%)
胆嚢炎	1 (0.2%)	0
黄疸	1 (0.2%)	1 (0.2%)
急性胆管炎	0	1 (0.2%)
肝機能異常	0	5 (0.9%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
皮膚および皮下組織障害	15 (2.6%)	29 (5.0%)
皮下出血	6 (1.0%)	3 (0.5%)
湿疹	1 (0.2%)	0
発疹	3 (0.5%)	12 (2.1%)
そう痒症	0	1 (0.2%)
接触性皮膚炎	1 (0.2%)	0
紅斑	1 (0.2%)	0
蕁麻疹	1 (0.2%)	9 (1.6%)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.2%)
薬疹	1 (0.2%)	2 (0.3%)
光線過敏性反応	1 (0.2%)	0
中毒性皮膚	0	2 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (0.7%)	1 (0.2%)
背部痛	1 (0.2%)	0
筋骨格痛	1 (0.2%)	0
変形性脊椎症	1 (0.2%)	0
関節炎	1 (0.2%)	0
脊柱管狭窄症	0	1 (0.2%)
腎および尿路障害	3 (0.5%)	0
血尿	1 (0.2%)	0
尿管結石	1 (0.2%)	0
腎機能障害	1 (0.2%)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (0.2%)
月経過多	0	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.2%)
異常感	0	1 (0.2%)
臨床検査	37 (6.4%)	86 (14.8%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	18 (3.1%)	46 (7.9%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	21 (3.7%)	63 (10.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (2.1%)	43 (7.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (1.4%)	19 (3.3%)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.5%)	7 (1.2%)
血中尿素増加	1 (0.2%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=575)	Ticlopidine (N=580)
白血球数増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)
血圧上昇	1 (0.2%)	1 (0.2%)
リンパ球数減少	0	1 (0.2%)
好酸球数増加	0	2 (0.3%)
ヘモグロビン減少	2 (0.3%)	2 (0.3%)
好中球数増加	0	1 (0.2%)
血中ビリルビン増加	3 (0.5%)	3 (0.5%)
白血球数減少	3 (0.5%)	8 (1.4%)
ヘマトクリット減少	2 (0.3%)	2 (0.3%)
赤血球数減少	2 (0.3%)	2 (0.3%)
血中クレアチニン増加	1 (0.2%)	0
血小板数増加	0	1 (0.2%)
好酸球数減少	0	1 (0.2%)
好中球数減少	3 (0.5%)	9 (1.6%)
血中アミラーゼ増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)
血小板凝集低下	1 (0.2%)	0
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	0	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.3%)	1 (0.2%)
脊椎圧迫骨折	1 (0.2%)	0
化学物質中毒	1 (0.2%)	0
大腿骨骨折	0	1 (0.2%)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

MEDDRA 14.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT to all TEAE summary in Clopidogrel group on safety population

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\dv23_ae_socpt_discont_s_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\dv23_ae_socpt_discont_s_t_j_i.rtf (29JUL2011 - 17:32)

表 96 - 治験薬投与中止に至った TEAE (全期間 : 最大 3 年間) – Randomized and treated population、CAPRIE (PAD 集団)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
Any class	420 (13.1%)	434 (13.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
感染症および寄生虫症	18 (0.6%)	19 (0.6%)
上気道感染	1 (<0.1%)	0
感染	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
鼻炎	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)
尿路感染	0	3 (<0.1%)
肺炎	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
副鼻腔炎	1 (<0.1%)	0
咽頭炎	0	1 (<0.1%)
帯状疱疹	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
膀胱炎	1 (<0.1%)	0
胃腸炎	0	1 (<0.1%)
憩室炎	3 (<0.1%)	4 (0.1%)
壊疽	0	1 (<0.1%)
敗血症	0	1 (<0.1%)
感染性肝炎	2 (<0.1%)	0
精巣炎	1 (<0.1%)	0
膿疱性皮疹	0	1 (<0.1%)
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）	43 (1.3%)	39 (1.2%)
新生物	2 (<0.1%)	0
肺の悪性新生物	16 (0.5%)	14 (0.4%)
腺癌	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
基底細胞癌	0	1 (<0.1%)
悪性新生物	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)
膀胱癌	4 (0.1%)	1 (<0.1%)
結腸癌	4 (0.1%)	1 (<0.1%)
腎癌	0	1 (<0.1%)
女性乳癌	1 (<0.1%)	0
悪性黒色腫	1 (<0.1%)	0
喉頭癌	0	2 (<0.1%)
胆管癌	1 (<0.1%)	0
膀胱乳頭腫	1 (<0.1%)	0
顆粒球白血病	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
膝癌	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
脳の悪性新生物	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
子宮頸部癌	1 (<0.1%)	0
胃癌	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
リンパ腫	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
食道癌	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
直腸癌	1 (<0.1%)	0
急性白血病	0	1 (<0.1%)
肝の悪性新生物	0	1 (<0.1%)
多発性骨髄腫	0	1 (<0.1%)
胸膜中皮腫	0	1 (<0.1%)
血液およびリンパ系障害	17 (0.5%)	19 (0.6%)
貧血	8 (0.2%)	10 (0.3%)
白血球増加症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
白血球減少症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
リンパ球減少症	1 (<0.1%)	0
血小板増加症	0	1 (<0.1%)
血小板減少症	5 (0.2%)	4 (0.1%)
赤血球増加症	2 (<0.1%)	0
顆粒球減少症	0	3 (<0.1%)
低色素性貧血	2 (<0.1%)	0
ビタミンB12欠乏性貧血	1 (<0.1%)	0
免疫系障害	7 (0.2%)	1 (<0.1%)
過敏症	7 (0.2%)	0
アナフィラキシー様反応	0	1 (<0.1%)
内分泌障害	2 (<0.1%)	0
甲状腺腫	2 (<0.1%)	0
代謝および栄養障害	7 (0.2%)	3 (<0.1%)
痛風	3 (<0.1%)	0
糖尿病	0	1 (<0.1%)
高血糖	1 (<0.1%)	0
食欲減退	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)
高カルシウム血症	0	1 (<0.1%)
精神障害	6 (0.2%)	8 (0.2%)
うつ病	2 (<0.1%)	4 (0.1%)
不眠症	2 (<0.1%)	0
不安	0	1 (<0.1%)
錯乱状態	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
悪夢	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
人格障害	1 (<0.1%)	0
神経系障害	36 (1.1%)	40 (1.2%)
頭痛	11 (0.3%)	9 (0.3%)
浮動性めまい	11 (0.3%)	10 (0.3%)
感覚鈍麻	1 (<0.1%)	0
脳血管障害	6 (0.2%)	11 (0.3%)
錯感覚	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
神経痛	0	1 (<0.1%)
失神	3 (<0.1%)	0
傾眠	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
健忘	1 (<0.1%)	0
振戦	1 (<0.1%)	0
認知症	2 (<0.1%)	0
脳出血	0	1 (<0.1%)
味覚異常	1 (<0.1%)	0
頭蓋内出血	0	1 (<0.1%)
大発作痙攣	0	1 (<0.1%)
不全麻痺	0	1 (<0.1%)
ジストニー	0	1 (<0.1%)
視野欠損	0	1 (<0.1%)
眼障害	4 (0.1%)	7 (0.2%)
視力障害	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
一過性失明	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
前房出血	1 (<0.1%)	0
網膜出血	1 (<0.1%)	0
網膜剥離	0	1 (<0.1%)
暗点	0	1 (<0.1%)
耳および迷路障害	4 (0.1%)	7 (0.2%)
回転性めまい	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
耳鳴	0	3 (<0.1%)
聴力低下	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
耳痛	0	1 (<0.1%)
前庭障害	1 (<0.1%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
心臓障害	35 (1.1%)	43 (1.3%)
狭心症	8 (0.2%)	14 (0.4%)
心不全	5 (0.2%)	5 (0.2%)
冠動脈疾患	6 (0.2%)	8 (0.2%)
心房細動	5 (0.2%)	4 (0.1%)
動悸	0	2 (<0.1%)
不整脈	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
心筋虚血	4 (0.1%)	1 (<0.1%)
左室不全	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
心障害	1 (<0.1%)	0
冠動脈血栓症	1 (<0.1%)	0
心膜炎	1 (<0.1%)	0
心臓弁膜疾患	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
上室性頻脈	0	2 (<0.1%)
房室ブロック	0	1 (<0.1%)
右室不全	1 (<0.1%)	0
心室細動	0	1 (<0.1%)
完全房室ブロック	0	1 (<0.1%)
血管障害	54 (1.7%)	52 (1.6%)
間欠性跛行	14 (0.4%)	17 (0.5%)
末梢性虚血	13 (0.4%)	13 (0.4%)
高血圧	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
動脈硬化症	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
血腫	4 (0.1%)	2 (<0.1%)
四肢動脈血栓症	11 (0.3%)	8 (0.2%)
動脈瘤	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
出血	4 (0.1%)	1 (<0.1%)
潮紅	1 (<0.1%)	0
ほてり	0	2 (<0.1%)
深部静脈血栓症	0	3 (<0.1%)
虚血性壊死	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
血栓性静脈炎	1 (<0.1%)	0
血栓症	0	2 (<0.1%)
塞栓症	1 (<0.1%)	0
低血圧	1 (<0.1%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (0.7%)	17 (0.5%)
呼吸困難	4 (0.1%)	3 (<0.1%)
咳嗽	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
鼻出血	6 (0.2%)	3 (<0.1%)
喘息	3 (<0.1%)	0
喀血	5 (0.2%)	2 (<0.1%)
肺水腫	0	2 (<0.1%)
呼吸不全	1 (<0.1%)	0
発声障害	0	1 (<0.1%)
喀痰増加	1 (<0.1%)	0
肺臓炎	0	1 (<0.1%)
肺塞栓症	0	2 (<0.1%)
肺気腫	0	1 (<0.1%)
気胸	0	1 (<0.1%)
肺出血	1 (<0.1%)	0
胃腸障害	121 (3.8%)	162 (5.0%)
消化不良	27 (0.8%)	33 (1.0%)
腹痛	29 (0.9%)	40 (1.2%)
下痢	18 (0.6%)	12 (0.4%)
悪心	18 (0.6%)	13 (0.4%)
便秘	3 (<0.1%)	10 (0.3%)
嘔吐	4 (0.1%)	2 (<0.1%)
鼓腸	4 (0.1%)	6 (0.2%)
胃腸障害	1 (<0.1%)	0
胃炎	3 (<0.1%)	13 (0.4%)
直腸出血	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
胃食道逆流性疾患	2 (<0.1%)	0
嚥下障害	1 (<0.1%)	0
メレナ	0	4 (0.1%)
口内乾燥	1 (<0.1%)	0
肛門直腸障害	0	1 (<0.1%)
腸閉塞	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
胃腸出血	2 (<0.1%)	8 (0.2%)
口腔内潰瘍形成	1 (<0.1%)	0
胃潰瘍	3 (<0.1%)	5 (0.2%)
おくび	0	1 (<0.1%)
十二指腸潰瘍	3 (<0.1%)	7 (0.2%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
歯肉出血	1 (<0.1%)	0
吐血	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
腭炎	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
口内炎	0	1 (<0.1%)
食道潰瘍出血	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
肛門そう痒症	1 (<0.1%)	0
出血性十二指腸潰瘍	1 (<0.1%)	6 (0.2%)
腸管虚血	0	1 (<0.1%)
消化性潰瘍	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
流涎過多	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
十二指腸炎	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
出血性胃潰瘍	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
出血性胃炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
食道潰瘍	0	1 (<0.1%)
穿孔性胃潰瘍	0	1 (<0.1%)
食道穿孔	0	1 (<0.1%)
肝胆道系障害	4 (0.1%)	4 (0.1%)
胆石症	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
胆嚢炎	0	1 (<0.1%)
高ビリルビン血症	1 (<0.1%)	0
肝炎	0	1 (<0.1%)
肝細胞損傷	1 (<0.1%)	0
皮膚および皮下組織障害	63 (2.0%)	27 (0.8%)
紫斑	11 (0.3%)	5 (0.2%)
そう痒症	8 (0.2%)	1 (<0.1%)
発疹	17 (0.5%)	9 (0.3%)
皮膚潰瘍	1 (<0.1%)	0
皮膚障害	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
湿疹	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
蕁麻疹	10 (0.3%)	3 (<0.1%)
紅斑性皮疹	2 (<0.1%)	4 (0.1%)
皮膚炎	3 (<0.1%)	0
多汗症	0	1 (<0.1%)
脱毛症	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
水疱性皮膚炎	1 (<0.1%)	0
過角化	0	1 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
乾癬	1 (<0.1%)	0
斑状丘疹状皮疹	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)
皮膚腫瘤	1 (<0.1%)	0
乾癬様皮膚炎	1 (<0.1%)	0
血管浮腫	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
皮膚異常臭	1 (<0.1%)	0
苔癬様角化症	0	1 (<0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	12 (0.4%)	13 (0.4%)
関節痛	1 (<0.1%)	4 (0.1%)
背部痛	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
関節炎	7 (0.2%)	3 (<0.1%)
変形性関節症	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
滑液包炎	0	1 (<0.1%)
筋肉痛	0	1 (<0.1%)
骨障害	1 (<0.1%)	0
骨痛	1 (<0.1%)	0
強皮症	0	1 (<0.1%)
腎および尿路障害	10 (0.3%)	12 (0.4%)
血尿	3 (<0.1%)	4 (0.1%)
腎結石症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
頻尿	0	1 (<0.1%)
腎機能障害	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
急性腎不全	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
腎臓痛	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
尿失禁	0	1 (<0.1%)
出血性膀胱炎	1 (<0.1%)	0
高窒素血症	0	1 (<0.1%)
ネフローゼ症候群	0	1 (<0.1%)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (<0.1%)	0
予定外妊娠	1 (<0.1%)	0
生殖系および乳房障害	5 (0.2%)	9 (0.3%)
前立腺障害	1 (<0.1%)	6 (0.2%)
勃起不全	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)
月経障害	1 (<0.1%)	0

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
女性化乳房	0	1 (<0.1%)
乳房うっ滞	0	1 (<0.1%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
ポルフィリン症	1 (<0.1%)	0
先天性筋骨格異常	0	1 (<0.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	28 (0.9%)	27 (0.8%)
インフルエンザ様疾患	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
疼痛	7 (0.2%)	7 (0.2%)
胸痛	3 (<0.1%)	6 (0.2%)
疲労	5 (0.2%)	2 (<0.1%)
ヘルニア	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
末梢性浮腫	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)
無力症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
倦怠感	4 (0.1%)	2 (<0.1%)
浮腫	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
発熱	0	1 (<0.1%)
顔面浮腫	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
口渇	0	1 (<0.1%)
状態悪化	1 (<0.1%)	0
薬物耐性低下	0	1 (<0.1%)
臨床検査	12 (0.4%)	13 (0.4%)
血中尿素増加	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
血小板数減少	3 (<0.1%)	4 (0.1%)
肝酵素上昇	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
体重減少	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (<0.1%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
好中球数減少	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=3218)	ASA (N=3221)
傷害、中毒および処置合併症	3 (<0.1%)	4 (0.1%)
損傷	3 (<0.1%)	4 (0.1%)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

MEDDRA 14.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT to all TEAE summary in Clopidogrel group up to end of study on randomized and treated population

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_ae_socpt_discont_s_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_ae_socpt_discont_s_t_j_i.rtf (29JUL2011 - 17:43)

7.11 臨床検査

表 97 - Potentially clinically significant abnormalities (PCSA) criteria

CRITERIA for POTENTIALLY CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMALITIES for phase 2/3 studies (oncology excepted) (From QSD-002295 – Version 3.0 –14-SEP-2009 based on content from PCSA List issued on 27-JAN-2009)		
Parameter	PCSA	Comments
Clinical Chemistry		
ALT	By distribution analysis :	Enzymes activities must be expressed in ULN, not in IU/L.
	>3 ULN	
	>5 ULN	Concept paper on DILI – FDA draft Guidance Oct 2007.
	>10 ULN	Internal DILI WG Oct 2008.
	>20 ULN	Categories are cumulative. First row is mandatory. Rows following one mentioning zero can be deleted.
AST	By distribution analysis :	Enzymes activities must be expressed in ULN, not in IU/L.
	>3 ULN	
	>5 ULN	Concept paper on DILI – FDA draft Guidance Oct 2007.
	>10 ULN	Internal DILI WG Oct 2008.
	>20 ULN	Categories are cumulative. First row is mandatory. Rows following one mentioning zero can be deleted.

CRITERIA for POTENTIALLY CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMALITIES		
for phase 2/3 studies (oncology excepted)		
<i>(From QSD-002295 – Version 3.0 –14-SEP-2009 based on content from PCSA List issued on 27-JAN-2009)</i>		
Parameter	PCSA	Comments
Alkaline Phosphatase	>1.5 ULN	Enzymes activities must be expressed in ULN, not in IU/L. Concept paper on DILI – FDA draft Guidance Oct 2007. Internal DILI WG Oct 2008.
Total Bilirubin	>1.5 ULN >2 ULN	Must be expressed in ULN, not in $\mu\text{mol/L}$ or mg/L . Categories are cumulative. Concept paper on DILI – FDA draft Guidance Oct 2007. Internal DILI WG Oct 2008.
Conjugated Bilirubin	>35% Total Bilirubin and TBILI>1.5 ULN	Conjugated bilirubin dosed on a case-by-case basis.
ALT and Total Bilirubin	ALT>3 ULN and TBILI>2 ULN	Concept paper on DILI – FDA draft Guidance Oct 2007. Internal DILI WG Oct 2008. To be counted within a same treatment phase, whatever the interval between measurement.
CPK	>3 ULN >10 ULN	FDA Feb 2005. Am J Cardiol April 2006. Categories are cumulative. First row is mandatory. Rows following one mentioning zero can be deleted.
Creatinine	$\geq 150 \mu\text{mol/L}$ (Adults) $\geq 30\%$ change from baseline $\geq 100\%$ change from baseline	Benichou C., 1994.
Creatinine Clearance (Cockcroft's formula)	<30 ml/min (severe renal impairment) ≥ 30 - <50 ml/min (moderate renal impairment) ≥ 50 - ≤ 80 ml/min (mild renal impairment)	Use is optional. FDA criteria May 1998.
Uric Acid		Harrison- Principles of internal Medicine 17 th Ed., 2008.
Hyperuricemia	>408 $\mu\text{mol/L}$	
Hypouricemia	<120 $\mu\text{mol/L}$	

CRITERIA for POTENTIALLY CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMALITIES		
for phase 2/3 studies (oncology excepted)		
<i>(From QSD-002295 – Version 3.0 –14-SEP-2009 based on content from PCSA List issued on 27-JAN-2009)</i>		
Parameter	PCSA	Comments
Blood Urea Nitrogen	≥17 mmol/L	
Chloride	<80 mmol/L >115 mmol/L	
Sodium	≤129 mmol/L ≥160 mmol/L	
Potassium	<3 mmol/L ≥5.5 mmol/L	FDA Feb 2005.
Total Cholesterol	≥7.74 mmol/L	Threshold for therapeutic intervention.
Triglycerides	≥4.6 mmol/L	Threshold for therapeutic intervention.
Lipasemia	≥3 ULN	
Amylasemia	≥3 ULN	
Glucose		
Hypoglycaemia	≤3.9 mmol/L and <LLN	ADA May 2005.
Hyperglycaemia	≥11.1 mmol/L (unfasted); ≥7 mmol/L (fasted)	ADA Jan 2008.
HbA1c	>8%	
Albumin	≤25 g/L	
CRP	>2 ULN or >10 mg/L (if ULN not provided)	FDA Sept 2005.
Hematology		
WBC	<3.0 Giga/L (Non-Black); <2.0 Giga/L (Black) ≥16.0 Giga/L	Increase in WBC: not relevant. To be interpreted only if no differential count available.
Lymphocytes	>4.0 Giga/L	
Neutrophils	<1.5 Giga/L (Non-Black); <1.0 Giga/L (Black)	International Consensus meeting on drug-induced blood cytopenias, 1991. FDA criteria.
Monocytes	>0.7 Giga/L	
Basophils	>0.1 Giga/L	
Eosinophils	>0.5 Giga/L or >ULN (if ULN ≥0.5 Giga/L)	Harrison- Principles of internal Medicine 17 th Ed., 2008.

CRITERIA for POTENTIALLY CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMALITIES		
for phase 2/3 studies (oncology excepted)		
<i>(From QSD-002295 – Version 3.0 –14-SEP-2009 based on content from PCSA List issued on 27-JAN-2009)</i>		
Parameter	PCSA	Comments
Hemoglobin	≤ 115 g/L (Male); ≤ 95 g/L (Female) ≥ 185 g/L (Male); ≥ 165 g/L (Female) Decrease from Baseline ≥ 20 g/L	Criteria based upon decrease from baseline are more relevant than based on absolute value. Other categories for decrease from baseline can be used (≥ 30 g/L, ≥ 40 g/L, ≥ 50 g/L).
Hematocrit	≤ 0.37 v/v (Male) ; ≤ 0.32 v/v (Female) ≥ 0.55 v/v (Male) ; ≥ 0.5 v/v (Female)	
RBC	≥ 6 Tera/L	Unless specifically required for particular drug development, the analysis is redundant with that of Hb. Otherwise, consider FDA criteria.
Platelets	< 100 Giga/L ≥ 700 Giga/L	International Consensus meeting on drug-induced blood cytopenias, 1991.
Urinalysis		
pH	≤ 4.6 ≥ 8	
Vital signs		
HR	≤ 50 bpm and decrease from baseline ≥ 20 bpm ≥ 120 bpm and increase from baseline ≥ 20 bpm	To be applied for all positions (including missing) except STANDING.
SBP	≤ 95 mmHg and decrease from baseline ≥ 20 mmHg ≥ 160 mmHg and increase from baseline ≥ 20 mmHg	To be applied for all positions (including missing) except STANDING.
DBP	≤ 45 mmHg and decrease from baseline ≥ 10 mmHg ≥ 110 mmHg and increase from baseline ≥ 10 mmHg	To be applied for all positions (including missing) except STANDING.
Orthostatic Hypotension	Orthostatic SDB ≤ -20 mmHg	
Orthostatic DBP	≤ -10 mmHg	

CRITERIA for POTENTIALLY CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMALITIES		
for phase 2/3 studies (oncology excepted)		
(From QSD-002295 – Version 3.0 –14-SEP-2009 based on content from PCSA List issued on 27-JAN-2009)		
Parameter	PCSA	Comments
Weight	$\geq 5\%$ increase from baseline $\geq 5\%$ decrease from baseline	FDA Feb 2007.
ECG		Ref.: CPMP 1997 guideline.
HR	≤ 50 bpm and decrease from baseline ≥ 20 bpm ≥ 120 bpm and increase from baseline ≥ 20 bpm	
PR	≥ 220 ms and increase from baseline ≥ 20 ms	
QRS	≥ 120 ms	
QTc	<u>Absolute values (ms)</u>	To be applied to any kind of QT correction formula.
Borderline	Borderline: 431-450 ms (Male); 451-470 ms (Female)	
Prolonged*	Prolonged: >450 ms (Male); >470 ms (Female)	
Additional	≥ 500 ms <u>Increase from baseline</u> Borderline: Increase from baseline 30-60 ms Prolonged: Increase from baseline >60 ms	*QTc prolonged and $\Delta QTc > 60$ ms are the PCSA to be identified in individual subjects/patients listings.

表 98 - 臨床検査値異常（肝機能検査）（第 1 期：12 週間）—All treated population、SFY10810

Laboratory parameter			
Baseline		Clopidogrel	Ticlopidine
PCSA criteria n/N1 (%)		(N=215)	(N=216)
ALT			
Total ^a			
> 3 ULN		1/215 (0.5%)	5/216 (2.3%)
> 5 ULN		0/215	4/216 (1.9%)
> 10 ULN		0/215	1/216 (0.5%)
> 20 ULN		0/215	0/216

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Laboratory parameter		
Baseline	Clopidogrel	Ticlopidine
PCSA criteria n/N1 (%)	(N=215)	(N=216)
Normal/Missing		
> 3 ULN	1/215 (0.5%)	5/216 (2.3%)
> 5 ULN	0/215	4/216 (1.9%)
> 10 ULN	0/215	1/216 (0.5%)
> 20 ULN	0/215	0/216
AST		
Total ^a		
> 3 ULN	2/215 (0.9%)	5/216 (2.3%)
> 5 ULN	1/215 (0.5%)	2/216 (0.9%)
> 10 ULN	0/215	0/216
Normal/Missing		
> 3 ULN	2/215 (0.9%)	5/216 (2.3%)
> 5 ULN	1/215 (0.5%)	2/216 (0.9%)
> 10 ULN	0/215	0/216
Alkaline phosphatase		
Total ^a		
> 1.5 ULN	0/215	8/216 (3.7%)
Normal/Missing		
> 1.5 ULN	0/215	8/216 (3.7%)
Total bilirubin		
Total ^a		
> 1.5 ULN	1/215 (0.5%)	1/216 (0.5%)
> 2 ULN	0/215	1/216 (0.5%)
Normal/Missing		
> 1.5 ULN	1/215 (0.5%)	1/216 (0.5%)
> 2 ULN	0/215	1/216 (0.5%)
ALT and total bilirubin		
Total ^a		
ALT > 3 ULN and TBILI > 2 ULN	0/215	1/216 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Laboratory parameter		
Baseline	Clopidogrel	Ticlopidine
PCSA criteria n/N1 (%)	(N=215)	(N=216)
Normal/Missing		
ALT > 3 ULN and TBILI > 2 ULN	0/215	1/216 (0.5%)

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities

^a Regardless of baseline status

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion in question at least once during treatment. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group who had that parameter assessed post-baseline by baseline PCSA status. Only the worsening of the worst case for each patient is presented by baseline status.

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/lab_std_pcsa_shift_liv_p1_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/lab_std_pcsa_shift_liv_p1_s_t_i.rtf (08JUN2011 - 16:57)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 103)

表 99 - 臨床検査値異常 (肝機能検査) (全期間 : 52 週間) —All treated population、SFY10810

Laboratory parameter		
Baseline	Clopidogrel	Ticlopidine
PCSA criteria n/N1 (%)	(CLOP-CLOP)	(TIC-CLOP)
	(N=215)	(N=216)
ALT		
Total ^a		
> 3 ULN	3/215 (1.4%)	8/216 (3.7%)
> 5 ULN	1/215 (0.5%)	6/216 (2.8%)
> 10 ULN	1/215 (0.5%)	1/216 (0.5%)
> 20 ULN	0/215	0/216
Normal/Missing		
> 3 ULN	3/215 (1.4%)	8/216 (3.7%)
> 5 ULN	1/215 (0.5%)	6/216 (2.8%)
> 10 ULN	1/215 (0.5%)	1/216 (0.5%)
> 20 ULN	0/215	0/216
AST		
Total ^a		
> 3 ULN	4/215 (1.9%)	8/216 (3.7%)
> 5 ULN	3/215 (1.4%)	5/216 (2.3%)
> 10 ULN	1/215 (0.5%)	0/216
> 20 ULN	0/215	0/216
Normal/Missing		
> 3 ULN	4/215 (1.9%)	8/216 (3.7%)
> 5 ULN	3/215 (1.4%)	5/216 (2.3%)
> 10 ULN	1/215 (0.5%)	0/216
> 20 ULN	0/215	0/216

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Laboratory parameter Baseline PCSA criteria n/N1 (%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Alkaline phosphatase		
Total ^a		
> 1.5 ULN	3/215 (1.4%)	11/216 (5.1%)
Normal/Missing		
> 1.5 ULN	3/215 (1.4%)	11/216 (5.1%)
Total bilirubin		
Total ^a		
> 1.5 ULN	4/215 (1.9%)	2/216 (0.9%)
> 2 ULN	1/215 (0.5%)	2/216 (0.9%)
Normal/Missing		
> 1.5 ULN	4/215 (1.9%)	2/216 (0.9%)
> 2 ULN	1/215 (0.5%)	2/216 (0.9%)
ALT and total bilirubin		
Total ^a		
ALT > 3 ULN and TBILI > 2 ULN	1/215 (0.5%)	2/216 (0.9%)
Normal/Missing		
ALT > 3 ULN and TBILI > 2 ULN	1/215 (0.5%)	2/216 (0.9%)

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities

^a Regardless of baseline status

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion in question at least once during treatment. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group who had that parameter assessed post-baseline by baseline PCSA status. Only the worsening of the worst case for each patient is presented by baseline status.

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/lab_std_pcsa_shift_liv_w52_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/lab_std_pcsa_shift_liv_w52_s_t_i.rtf (08JUN2011 - 17:02)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 104)

表 100 - 臨床検査値異常（腎機能検査）（第 1 期：12 週間）— All treated population、SFY10810

Laboratory parameter		
Baseline	Clopidogrel	Ticlopidine
PCSA criteria n/N1 (%)	(N=215)	(N=216)
Creatinine		
Total ^a		
>= 150 umol/L (Adults)	5/215 (2.3%)	5/214 (2.3%)
>= 30% change from baseline	3/215 (1.4%)	13/214 (6.1%)
>= 100% change from baseline	0/215	1/214 (0.5%)
Normal/Missing		
>= 150 umol/L (Adults)	4/214 (1.9%)	4/213 (1.9%)
>= 30% change from baseline	3/214 (1.4%)	13/213 (6.1%)
>= 100% change from baseline	0/214	1/213 (0.5%)
>= 150 umol/L (Adults)		
>= 30% change from baseline	0/1	0/1
>= 100% change from baseline	0/1	0/1
Blood urea nitrogen		
Total ^a		
>= 17 mmol/L	0/215	1/214 (0.5%)
Normal/Missing		
>= 17 mmol/L	0/215	1/214 (0.5%)

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities

^a Regardless of baseline status

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion in question at least once during treatment. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group who had that parameter assessed post-baseline by baseline PCSA status. Only the worsening of the worst case for each patient is presented by baseline status.

For PCSA including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted on patients having a baseline and a post-baseline values

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/lab_std_pcsa_shift_ren_p1_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/lab_std_pcsa_shift_ren_p1_s_t_i.rtf (08JUN2011 - 16:53)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 101)

表 101 - 臨床検査値異常（腎機能検査）（全期間：52 週間）—All treated population、SFY10810

Laboratory parameter Baseline PCSA criteria n/N1 (%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Creatinine		
Total ^a		
>= 150 umol/L (Adults)	9/215 (4.2%)	6/214 (2.8%)
>= 30% change from baseline	11/215 (5.1%)	22/214 (10.3%)
>= 100% change from baseline	1/215 (0.5%)	2/214 (0.9%)
Normal/Missing		
>= 150 umol/L (Adults)	8/214 (3.7%)	5/213 (2.3%)
>= 30% change from baseline	10/214 (4.7%)	22/213 (10.3%)
>= 100% change from baseline	1/214 (0.5%)	2/213 (0.9%)
>= 150 umol/L (Adults)		
>= 30% change from baseline	1/1 (100%)	0/1
>= 100% change from baseline	0/1	0/1
Blood urea nitrogen		
Total ^a		
>= 17 mmol/L	0/215	3/214 (1.4%)
Normal/Missing		
>= 17 mmol/L	0/215	3/214 (1.4%)

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities

^a Regardless of baseline status

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion in question at least once during treatment. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group who had that parameter assessed post-baseline by baseline PCSA status. Only the worsening of the worst case for each patient is presented by baseline status.

For PCSA including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted on patients having a baseline and a post-baseline values

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/lab_std_pcsa_shift_ren_w52_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_std_pcsa_shift_ren_w52_s_t_i.rtf (08JUN2011 - 16:55)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 102)

表 102 - 臨床検査値異常(血液学的検査: 赤血球及び血小板) (第 1 期: 12 週間) - All treated population、
SFY10810

Laboratory parameter			
Baseline	Clopidogrel	Ticlopidine	
PCSA criteria n/N1 (%)	(N=215)	(N=216)	
Hemoglobin			
Total ^a			
<= 115 g/L (Male); <= 95 g/L (Female)	18/215 (8.4%)	22/216 (10.2%)	
>= 185 g/L (Male); >= 165 g/L (Female)	1/215 (0.5%)	0/216	
Decrease from baseline >= 20 g/L	1/215 (0.5%)	7/216 (3.2%)	
Normal/Missing			
<= 115 g/L (Male); <= 95 g/L (Female)	9/204 (4.4%)	11/203 (5.4%)	
>= 185 g/L (Male); >= 165 g/L (Female)	1/204 (0.5%)	0/203	
Decrease from baseline >= 20 g/L	1/204 (0.5%)	7/203 (3.4%)	
<= 115 g/L (Male); <= 95 g/L (Female)			
>= 185 g/L (Male); >= 165 g/L (Female)	0/11	0/13	
Decrease from baseline >= 20 g/L	0/11	0/13	
>= 185 g/L (Male); >= 165 g/L (Female)			
<= 115 g/L (Male); <= 95 g/L (Female)	0/0	0/0	
Decrease from baseline >= 20 g/L	0/0	0/0	
Hematocrit			
Total ^a			
<= 0.37 v/v (Male); <= 0.32 v/v (Female)	51/215 (23.7%)	63/216 (29.2%)	
>= 0.55 v/v (Male); >= 0.5 v/v (Female)	1/215 (0.5%)	0/216	
Normal/Missing			
<= 0.37 v/v (Male); <= 0.32 v/v (Female)	26/184 (14.1%)	28/177 (15.8%)	
>= 0.55 v/v (Male); >= 0.5 v/v (Female)	1/184 (0.5%)	0/177	
<= 0.37 v/v (Male); <= 0.32 v/v (Female)			
>= 0.55 v/v (Male); >= 0.5 v/v (Female)	0/31	0/39	
>= 0.55 v/v (Male); >= 0.5 v/v (Female)			
<= 0.37 v/v (Male); <= 0.32 v/v (Female)	0/0	0/0	
RBC			
Total ^a			
>= 6 Tera/L	1/215 (0.5%)	0/216	
Normal/Missing			
>= 6 Tera/L	1/215 (0.5%)	0/216	
Platelets count			
Total ^a			
< 100 Giga/L	1/215 (0.5%)	1/216 (0.5%)	
>= 700 Giga/L	0/215	0/216	

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Laboratory parameter			
Baseline		Clopidogrel	Ticlopidine
PCSA criteria n/N1 (%)		(N=215)	(N=216)
Normal/Missing			
< 100 Giga/L		1/215 (0.5%)	1/216 (0.5%)
>= 700 Giga/L		0/215	0/216

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities

^a Regardless of baseline status

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion in question at least once during treatment. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group who had that parameter assessed post-baseline by baseline PCSA status. Only the worsening of the worst case for each patient is presented by baseline status.

For PCSA including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted on patients having a baseline and a post-baseline values

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/lab_std_pcsa_shift_rbc_p1_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/lab_std_pcsa_shift_rbc_p1_s_t_i.rtf (08JUN2011 - 16:36)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 94)

表 103 - 臨床検査値異常(血液学的検査 : 赤血球及び血小板)(全期間 : 52 週間) - All treated population、
SFY10810

Laboratory parameter		Clopidogrel	Ticlopidine
Baseline		(CLOP-CLOP)	(TIC-CLOP)
PCSA criteria n/N1 (%)		(N=215)	(N=216)
Hemoglobin			
Total ^a			
<= 115 g/L (Male); <= 95 g/L (Female)		22/215 (10.2%)	28/216 (13.0%)
>= 185 g/L (Male); >= 165 g/L (Female)		1/215 (0.5%)	0/216
Decrease from baseline >= 20 g/L		11/215 (5.1%)	13/216 (6.0%)
Normal/Missing			
<= 115 g/L (Male); <= 95 g/L (Female)		13/204 (6.4%)	16/203 (7.9%)
>= 185 g/L (Male); >= 165 g/L (Female)		1/204 (0.5%)	0/203
Decrease from baseline >= 20 g/L		11/204 (5.4%)	13/203 (6.4%)
<= 115 g/L (Male); <= 95 g/L (Female)			
>= 185 g/L (Male); >= 165 g/L (Female)		0/11	0/13
Decrease from baseline >= 20 g/L		0/11	0/13
>= 185 g/L (Male); >= 165 g/L (Female)			
<= 115 g/L (Male); <= 95 g/L (Female)		0/0	0/0
Decrease from baseline >= 20 g/L		0/0	0/0
Hematocrit			
Total ^a			
<= 0.37 v/v (Male); <= 0.32 v/v (Female)		63/215 (29.3%)	69/216 (31.9%)
>= 0.55 v/v (Male); >= 0.5 v/v (Female)		1/215 (0.5%)	0/216

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Laboratory parameter Baseline PCSA criteria n/N1 (%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Normal/Missing		
<= 0.37 v/v (Male); <= 0.32 v/v (Female)	36/184 (19.6%)	34/177 (19.2%)
>= 0.55 v/v (Male); >= 0.5 v/v (Female)	1/184 (0.5%)	0/177
<= 0.37 v/v (Male); <= 0.32 v/v (Female)		
>= 0.55 v/v (Male); >= 0.5 v/v (Female)	0/31	0/39
>= 0.55 v/v (Male); >= 0.5 v/v (Female)		
<= 0.37 v/v (Male); <= 0.32 v/v (Female)	0/0	0/0
RBC		
Total ^a		
>= 6 Tera/L	1/215 (0.5%)	0/216
Normal/Missing		
>= 6 Tera/L	1/215 (0.5%)	0/216
Platelets count		
Total ^a		
< 100 Giga/L	2/215 (0.9%)	3/216 (1.4%)
>= 700 Giga/L	0/215	0/216
Normal/Missing		
< 100 Giga/L	2/215 (0.9%)	3/216 (1.4%)
>= 700 Giga/L	0/215	0/216

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities

^a Regardless of baseline status

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion in question at least once during treatment. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group who had that parameter assessed post-baseline by baseline PCSA status. Only the worsening of the worst case for each patient is presented by baseline status.

For PCSA including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted on patients having a baseline and a post-baseline values

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/lab_std_pcsa_shift_rbc_w52_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_std_pcsa_shift_rbc_w52_s_t_i.rtf (08JUN2011 - 16:40)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 95)

表 104 - 臨床検査値異常 (血液学的検査 : 白血球) (第 1 期 : 12 週間) - All treated population、SFY10810

Laboratory parameter			
Baseline		Clopidogrel	Ticlopidine
PCSA criteria n/N1 (%)		(N=215)	(N=216)
WBC			
Total ^a			
< 3.0 Giga/L (Non-Black); < 2.0 Giga/L (Black)		1/215 (0.5%)	4/216 (1.9%)
>= 16.0 Giga/L		1/215 (0.5%)	0/216
Normal/Missing			
< 3.0 Giga/L (Non-Black); < 2.0 Giga/L (Black)		1/215 (0.5%)	4/216 (1.9%)
>= 16.0 Giga/L		1/215 (0.5%)	0/216
Neutrophils			
Total ^a			
< 1.5 Giga/L (Non-Black); < 1.0 Giga/L (Black)		2/215 (0.9%)	9/216 (4.2%)
Normal/Missing			
< 1.5 Giga/L (Non-Black); < 1.0 Giga/L (Black)		2/215 (0.9%)	9/216 (4.2%)
Lymphocytes			
Total ^a			
> 4.0 Giga/L		5/215 (2.3%)	4/216 (1.9%)
Normal/Missing			
> 4.0 Giga/L		3/211 (1.4%)	1/211 (0.5%)
Monocytes			
Total ^a			
> 0.7 Giga/L		36/215 (16.7%)	39/216 (18.1%)
Normal/Missing			
> 0.7 Giga/L		24/194 (12.4%)	24/192 (12.5%)
Basophils			
Total ^a			
> 0.1 Giga/L		12/215 (5.6%)	13/216 (6.0%)
Normal/Missing			
> 0.1 Giga/L		11/211 (5.2%)	11/208 (5.3%)
Eosinophils			
Total ^a			
> 0.5 Giga/L or > ULN (if ULN >= 0.5 Giga/L)		15/215 (7.0%)	22/216 (10.2%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Laboratory parameter	Clopidogrel	Ticlopidine
Baseline	(N=215)	(N=216)
PCSA criteria n/N1 (%)		
Normal/Missing		
> 0.5 Giga/L or > ULN (if ULN >= 0.5 Giga/L)	9/207 (4.3%)	12/202 (5.9%)

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities

^a Regardless of baseline status

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion in question at least once during treatment. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group who had that parameter assessed post-baseline by baseline PCSA status. Only the worsening of the worst case for each patient is presented by baseline status.

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/lab_std_pcsa_shift_wbc_p1_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/lab_std_pcsa_shift_wbc_p1_s_t_i.rtf (08JUN2011 - 16:42)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 48)

表 105 - 臨床検査値異常 (血液学的検査: 白血球) (全期間: 52 週間) — All treated population、SFY10810

Laboratory parameter	Clopidogrel	Ticlopidine
Baseline	(CLOP-CLOP)	(TIC-CLOP)
PCSA criteria n/N1 (%)	(N=215)	(N=216)
WBC		
Total^a		
< 3.0 Giga/L (Non-Black); < 2.0 Giga/L (Black)	1/215 (0.5%)	5/216 (2.3%)
>= 16.0 Giga/L	2/215 (0.9%)	1/216 (0.5%)
Normal/Missing		
< 3.0 Giga/L (Non-Black); < 2.0 Giga/L (Black)	1/215 (0.5%)	5/216 (2.3%)
>= 16.0 Giga/L	2/215 (0.9%)	1/216 (0.5%)
Neutrophils		
Total^a		
< 1.5 Giga/L (Non-Black); < 1.0 Giga/L (Black)	3/215 (1.4%)	9/216 (4.2%)
Normal/Missing		
< 1.5 Giga/L (Non-Black); < 1.0 Giga/L (Black)	3/215 (1.4%)	9/216 (4.2%)
Lymphocytes		
Total^a		
> 4.0 Giga/L	5/215 (2.3%)	4/216 (1.9%)
Normal/Missing		
> 4.0 Giga/L	3/211 (1.4%)	1/211 (0.5%)
Monocytes		
Total^a		
> 0.7 Giga/L	54/215 (25.1%)	54/216 (25.0%)

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Laboratory parameter Baseline PCSA criteria n/N1 (%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Normal/Missing > 0.7 Giga/L	37/194 (19.1%)	36/192 (18.8%)
Basophils Total ^a > 0.1 Giga/L	24/215 (11.2%)	16/216 (7.4%)
Normal/Missing > 0.1 Giga/L	23/211 (10.9%)	14/208 (6.7%)
Eosinophils Total ^a > 0.5 Giga/L or > ULN (if ULN \geq 0.5 Giga/L)	20/215 (9.3%)	31/216 (14.4%)
Normal/Missing > 0.5 Giga/L or > ULN (if ULN \geq 0.5 Giga/L)	13/207 (6.3%)	20/202 (9.9%)

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities

^a Regardless of baseline status

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion in question at least once during treatment. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group who had that parameter assessed post-baseline by baseline PCSA status. Only the worsening of the worst case for each patient is presented by baseline status.

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/lab_std_pcsa_shift_wbc_w52_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_std_pcsa_shift_wbc_w52_s_t_i.rtf (08JUN2011 - 16:45)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 96)

表 106 - 臨床検査値異常（脂質検査）（第 1 期：12 週間）—All treated population、SFY10810

Laboratory parameter			
Baseline		Clopidogrel	Ticlopidine
PCSA criteria n/N1 (%)		(N=215)	(N=216)
Total cholesterol			
Total ^a			
>= 7.74 mmol/L		0/215	0/214
Triglycerides			
Total ^a			
>= 4.6 mmol/L		6/215 (2.8%)	11/214 (5.1%)
Normal/Missing			
>= 4.6 mmol/L		3/210 (1.4%)	8/209 (3.8%)
Albumin			
Total ^a			
<= 25 g/L		2/215 (0.9%)	0/214
Normal/Missing			
<= 25 g/L		1/214 (0.5%)	0/214

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities

^a Regardless of baseline status

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion in question at least once during treatment. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group who had that parameter assessed post-baseline by baseline PCSA status. Only the worsening of the worst case for each patient is presented by baseline status.

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/lab_std_pcsa_shift_met_p1_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/lab_std_pcsa_shift_met_p1_s_t_i.rtf (08JUN2011 - 16:47)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 97)

表 107 -臨床検査値異常（脂質検査）（全期間：52 週間）－All treated population、SFY10810

Laboratory parameter Baseline PCSA criteria n/N1 (%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Total cholesterol		
Total ^a		
≥ 7.74 mmol/L	2/215 (0.9%)	0/214
Normal/Missing		
≥ 7.74 mmol/L	2/214 (0.9%)	0/214
Triglycerides		
Total ^a		
≥ 4.6 mmol/L	10/215 (4.7%)	15/214 (7.0%)
Normal/Missing		
≥ 4.6 mmol/L	7/210 (3.3%)	12/209 (5.7%)
Albumin		
Total ^a		
≤ 25 g/L	2/215 (0.9%)	0/214
Normal/Missing		
≤ 25 g/L	1/214 (0.5%)	0/214

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities

^a Regardless of baseline status

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion in question at least once during treatment. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group who had that parameter assessed post-baseline by baseline PCSA status. Only the worsening of the worst case for each patient is presented by baseline status.

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/lab_std_pcsa_shift_met_w52_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/lab_std_pcsa_shift_met_w52_s_t_i.rtf (08JUN2011 - 16:49)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 98)

7.12 バイタルサイン

表 108 - バイタルサイン (第 1 期 : 12 週間) - All treated population、SFY10810

Vital Signs parameter PCSA criteria n/N1 (%)	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
SYSTOLIC BLOOD PRESSURE		
<= 95 mmHg and decrease from baseline >= 20 mmHg	4/215 (1.9%)	5/216 (2.3%)
>= 160 mmHg and increase from baseline >= 20 mmHg	21/215 (9.8%)	22/216 (10.2%)
DIASTOLIC BLOOD PRESSURE		
<= 45 mmHg and decrease from baseline >= 10 mmHg	4/215 (1.9%)	4/216 (1.9%)
>= 110 mmHg and increase from baseline >= 10 mmHg	3/215 (1.4%)	0/216
HEART RATE		
<= 50 bpm and decrease from baseline >= 20 bpm	1/215 (0.5%)	1/216 (0.5%)
>= 120 bpm and increase from baseline >= 20 bpm	3/215 (1.4%)	2/216 (0.9%)

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion in question at least once during treatment. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group who had that parameter assessed post-baseline.

For PCSA including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted on patients having a baseline and a post-baseline values

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/osa_std_vs_pcsa_p1_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/osa_std_vs_pcsa_p1_s_t_i.rtf (08JUN2011 - 17:02)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 105)

表 109 - バイタルサイン（全期間：52 週間）、All treated population、SFY10810

Vital Signs parameter PCSA criteria n/N1 (%)	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
SYSTOLIC BLOOD PRESSURE		
<= 95 mmHg and decrease from baseline >= 20 mmHg	9/215 (4.2%)	7/216 (3.2%)
>= 160 mmHg and increase from baseline >= 20 mmHg	32/215 (14.9%)	30/216 (13.9%)
DIASTOLIC BLOOD PRESSURE		
<= 45 mmHg and decrease from baseline >= 10 mmHg	6/215 (2.8%)	4/216 (1.9%)
>= 110 mmHg and increase from baseline >= 10 mmHg	4/215 (1.9%)	1/216 (0.5%)
HEART RATE		
<= 50 bpm and decrease from baseline >= 20 bpm	3/215 (1.4%)	4/216 (1.9%)
>= 120 bpm and increase from baseline >= 20 bpm	6/215 (2.8%)	7/216 (3.2%)

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion in question at least once during treatment. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group who had that parameter assessed post-baseline.

For PCSA including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted on patients having a baseline and a post-baseline values

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/osa_std_vs_pcsa_w52_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/osa_std_vs_pcsa_w52_s_t_i.rtf (09JUN2011 - 14:22)

SFY10810 総括報告書より引用（Module 5.3.5.1-1 Table 106）

表 110 - ABI の記述統計量（全期間：52 週間）—All treated population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Baseline		
Number	215	216
Mean (SD)	0.790 (0.215)	0.814 (0.205)
Median	0.800	0.840
Q1 : Q3	0.640 : 0.950	0.660 : 0.990
Min : Max	0.00 : 1.21	0.29 : 1.24

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Week 4		
Number	215	216
Mean (SD)	0.792 (0.209)	0.826 (0.199)
Median	0.790	0.825
Q1 : Q3	0.650 : 0.950	0.675 : 1.000
Min : Max	0.00 : 1.23	0.28 : 1.29
Change from baseline		
Number	215	216
Mean (SD)	0.002 (0.085)	0.012 (0.076)
Median	0.000	0.010
Q1 : Q3	-0.050 : 0.050	-0.040 : 0.060
Min : Max	-0.27 : 0.34	-0.19 : 0.23
Week 8		
Number	212	210
Mean (SD)	0.794 (0.201)	0.821 (0.194)
Median	0.810	0.815
Q1 : Q3	0.630 : 0.960	0.670 : 0.990
Min : Max	0.00 : 1.20	0.37 : 1.21
Change from baseline		
Number	212	210
Mean (SD)	0.007 (0.082)	0.010 (0.080)
Median	0.000	0.010
Q1 : Q3	-0.040 : 0.060	-0.040 : 0.060
Min : Max	-0.20 : 0.32	-0.25 : 0.34
Week 12		
Number	210	207
Mean (SD)	0.790 (0.206)	0.820 (0.204)
Median	0.800	0.820
Q1 : Q3	0.630 : 0.940	0.670 : 0.980
Min : Max	0.21 : 1.17	0.10 : 1.23
Change from baseline		
Number	210	207
Mean (SD)	0.002 (0.079)	0.010 (0.093)
Median	0.000	0.010
Q1 : Q3	-0.050 : 0.050	-0.030 : 0.070
Min : Max	-0.23 : 0.27	-0.39 : 0.29

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Week 20		
Number	208	204
Mean (SD)	0.790 (0.213)	0.819 (0.202)
Median	0.780	0.820
Q1 : Q3	0.630 : 0.960	0.660 : 0.995
Min : Max	0.18 : 1.17	0.30 : 1.23
Change from baseline		
Number	208	204
Mean (SD)	0.001 (0.089)	0.006 (0.096)
Median	0.000	0.010
Q1 : Q3	-0.070 : 0.050	-0.050 : 0.070
Min : Max	-0.21 : 0.29	-0.41 : 0.24
Week 28		
Number	206	202
Mean (SD)	0.801 (0.210)	0.814 (0.207)
Median	0.800	0.830
Q1 : Q3	0.650 : 0.970	0.660 : 0.990
Min : Max	0.12 : 1.27	0.24 : 1.23
Change from baseline		
Number	206	202
Mean (SD)	0.012 (0.104)	-0.001 (0.108)
Median	0.000	0.000
Q1 : Q3	-0.060 : 0.060	-0.060 : 0.060
Min : Max	-0.23 : 0.36	-0.40 : 0.42
Week 36		
Number	201	200
Mean (SD)	0.795 (0.209)	0.818 (0.205)
Median	0.800	0.840
Q1 : Q3	0.660 : 0.960	0.660 : 0.985
Min : Max	0.15 : 1.22	0.27 : 1.24
Change from baseline		
Number	201	200
Mean (SD)	0.006 (0.100)	0.001 (0.111)
Median	0.000	0.000
Q1 : Q3	-0.050 : 0.050	-0.053 : 0.070
Min : Max	-0.22 : 0.51	-0.42 : 0.48

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Week 44		
Number	201	194
Mean (SD)	0.791 (0.212)	0.822 (0.206)
Median	0.790	0.845
Q1 : Q3	0.630 : 0.960	0.670 : 0.990
Min : Max	0.10 : 1.23	0.27 : 1.24
Change from baseline		
Number	201	194
Mean (SD)	0.001 (0.115)	0.003 (0.108)
Median	0.000	0.000
Q1 : Q3	-0.060 : 0.060	-0.060 : 0.070
Min : Max	-0.56 : 0.43	-0.46 : 0.50
Week 52		
Number	199	189
Mean (SD)	0.791 (0.204)	0.824 (0.204)
Median	0.800	0.840
Q1 : Q3	0.640 : 0.960	0.650 : 0.990
Min : Max	0.23 : 1.22	0.41 : 1.22
Change from baseline		
Number	199	189
Mean (SD)	0.001 (0.107)	0.001 (0.112)
Median	-0.010	0.000
Q1 : Q3	-0.050 : 0.060	-0.060 : 0.070
Min : Max	-0.33 : 0.48	-0.51 : 0.40
Last on-treatment value ^a		
Number	208	206
Mean (SD)	0.785 (0.208)	0.805 (0.210)
Median	0.800	0.825
Q1 : Q3	0.640 : 0.960	0.630 : 0.980
Min : Max	0.17 : 1.22	0.24 : 1.22

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Change from baseline		
Number	208	206
Mean (SD)	-0.003 (0.114)	-0.005 (0.108)
Median	0.000	0.000
Q1 : Q3	-0.050 : 0.060	-0.060 : 0.060
Min : Max	-0.46 : 0.48	-0.51 : 0.24

^a Last on-treatment value: value is defined as the value collected at or just prior to the last IP intake

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/osa_abi_desc_allvisit_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/osa_abi_desc_allvisit_s_t_i.rtf (08JUN2011 - 19:00)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 107)

7.13 サブグループ解析

表 111 - 初発の安全性イベントのサブグループ解析 (第 1 期 : 12 週間) - All randomized population、
SFY10810

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)	Hazard ratio (95% CI)^a	P-value for interaction^b
Age				0.9715
<65	1/47 (2.1%)	5/45 (11.1%)	0.183 (0.021 to 1.569)	
[65-75[2/89 (2.2%)	15/102 (14.7%)	0.140 (0.032 to 0.614)	
≥75	2/79 (2.5%)	10/69 (14.5%)	0.166 (0.036 to 0.756)	
Weight				0.7796
<50	1/29 (3.4%)	4/35 (11.4%)	0.294 (0.033 to 2.631)	
[50-70[3/156 (1.9%)	22/152 (14.5%)	0.125 (0.037 to 0.418)	
≥70	1/30 (3.3%)	4/29 (13.8%)	0.226 (0.025 to 2.019)	
Sex				0.9786
Male	4/189 (2.1%)	25/192 (13.0%)	0.156 (0.054 to 0.449)	
Female	1/26 (3.8%)	5/24 (20.8%)	0.158 (0.018 to 1.353)	
Tobacco use				0.6811
Never	1/22 (4.5%)	7/29 (24.1%)	0.169 (0.021 to 1.374)	
Current	2/57 (3.5%)	6/51 (11.8%)	0.291 (0.059 to 1.443)	
Former	2/136 (1.5%)	17/136 (12.5%)	0.112 (0.026 to 0.484)	
ASO				0.9995
Yes	5/213 (2.3%)	30/212 (14.2%)	0.157 (0.061 to 0.405)	
No	0/2	0/4	NC	

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)	Hazard ratio (95% CI)^a	P-value for interaction^b
TAO				0.9995
Yes	0/2	0/4	NC	
No	5/213 (2.3%)	30/212 (14.2%)	0.157 (0.061 to 0.405)	
Baseline ABI (<0.5 , ≥0.5)				0.4342
<0.5	1/18 (5.6%)	2/15 (13.3%)	0.423 (0.038 to 4.666)	
≥0.5	4/197 (2.0%)	28/201 (13.9%)	0.138 (0.048 to 0.392)	
Baseline ABI (<0.9 , ≥0.9)				0.0273
<0.9	5/139 (3.6%)	17/133 (12.8%)	0.275 (0.102 to 0.747)	
≥0.9	0/76	13/83 (15.7%)	0.000 (0.000 to NC)	
Current intermittent claudication with ABI < 0.90				0.5451
Yes	3/98 (3.1%)	15/105 (14.3%)	0.214 (0.062 to 0.742)	
No	2/117 (1.7%)	15/111 (13.5%)	0.117 (0.027 to 0.511)	
History of intermittent claudication together with previous related intervention in a leg				0.7877
Yes	3/145 (2.1%)	20/149 (13.4%)	0.144 (0.043 to 0.484)	
No	2/70 (2.9%)	10/67 (14.9%)	0.194 (0.042 to 0.886)	
Background antiplatelet therapies				0.0488
Yes	5/133 (3.8%)	19/131 (14.5%)	0.242 (0.090 to 0.648)	
No	0/82	11/85 (12.9%)	0.000 (0.000 to NC)	
History of cerebral infarction				0.7480
Yes	1/39 (2.6%)	4/39 (10.3%)	0.235 (0.026 to 2.106)	
No	4/176 (2.3%)	26/177 (14.7%)	0.148 (0.052 to 0.425)	
History of transient ischemic attacks				0.9993
Yes	0/4	0/4	NC	
No	5/211 (2.4%)	30/212 (14.2%)	0.159 (0.062 to 0.409)	
History of myocardial infarction				0.3291
Yes	0/8	2/6 (33.3%)	0.000 (0.000 to NC)	
No	5/207 (2.4%)	28/210 (13.3%)	0.173 (0.067 to 0.448)	
History of angina pectoris				0.3967
Yes	0/22	2/19 (10.5%)	0.000 (0.000 to NC)	
No	5/193 (2.6%)	28/197 (14.2%)	0.173 (0.067 to 0.447)	
History of cardiac failure congestive				0.9995
Yes	0/2	0/4	NC	

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)	Hazard ratio (95% CI)^a	P-value for interaction^b
No	5/213 (2.3%)	30/212 (14.2%)	0.157 (0.061 to 0.406)	
History of hypertension				0.1548
Yes	2/158 (1.3%)	22/160 (13.8%)	0.087 (0.021 to 0.371)	
No	3/57 (5.3%)	8/56 (14.3%)	0.355 (0.094 to 1.337)	
History of hyperlipidemia				0.0548
Yes	1/121 (0.8%)	19/118 (16.1%)	0.048 (0.006 to 0.360)	
No	4/94 (4.3%)	11/98 (11.2%)	0.366 (0.116 to 1.148)	
History of diabetes mellitus				0.8345
Yes	1/74 (1.4%)	7/70 (10.0%)	0.130 (0.016 to 1.054)	
No	4/141 (2.8%)	23/146 (15.8%)	0.170 (0.059 to 0.492)	
History of hepatic function disorder				0.4056
Yes	0/11	4/22 (18.2%)	0.000 (0.000 to NC)	
No	5/204 (2.5%)	26/194 (13.4%)	0.174 (0.067 to 0.454)	
History of renal function disorder				0.9557
Yes	1/24 (4.2%)	3/12 (25.0%)	0.145 (0.015 to 1.393)	
No	4/191 (2.1%)	27/204 (13.2%)	0.151 (0.053 to 0.432)	
History of atrial fibrillation				0.9994
Yes	0/7	0/10	NC	
No	5/208 (2.4%)	30/206 (14.6%)	0.156 (0.061 to 0.403)	
History of diabetic nephropathy				0.4233
Yes	0/9	1/4 (25.0%)	0.000 (0.000 to NC)	
No	5/206 (2.4%)	29/212 (13.7%)	0.169 (0.065 to 0.436)	
History of asymptomatic carotid stenosis				0.9994
Yes	0/8	0/8	NC	
No	5/207 (2.4%)	30/208 (14.4%)	0.158 (0.061 to 0.408)	

^a Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a factor in the sub-group

^b P-values for treatment by covariate interaction are calculated comparing model chi-squares of likelihood ratio test between models with interaction and without interaction.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_eff_safety_1st_subgroup1_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_eff_safety_1st_subgroup1_r_t_i.rtf (26AUG2011 - 16:56)

表 112 - 出血性 TEAE のサブグループ解析 (全期間 : 52 週間) - All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	n/N1 (%)	P-value ^a	n/N1 (%)	P-value ^a
Age				
<65	4/47 (8.5%)	0.0325	6/45 (13.3%)	0.4406
[65-75[14/89 (15.7%)		16/102 (15.7%)	
≥75	21/79 (26.6%)		15/69 (21.7%)	
Weight				
<50	6/29 (20.7%)	0.8739	5/35 (14.3%)	0.5173
[50-70[27/156 (17.3%)		29/152 (19.1%)	
≥70	6/30 (20.0%)		3/29 (10.3%)	
Sex				
Male	33/189 (17.5%)	0.4859	32/192 (16.7%)	0.6095
Female	6/26 (23.1%)		5/24 (20.8%)	
Tobacco use				
Never	4/22 (18.2%)	0.4054	5/29 (17.2%)	0.7532
Current	7/57 (12.3%)		7/51 (13.7%)	
Former	28/136 (20.6%)		25/136 (18.4%)	
ASO				
Yes	39/213 (18.3%)	1.0000	35/212 (16.5%)	0.1368
No	0/2		2/4 (50.0%)	
TAO				
Yes	0/2	1.0000	2/4 (50.0%)	0.1368
No	39/213 (18.3%)		35/212 (16.5%)	
Baseline ABI (<0.5 , ≥0.5)				
<0.5	5/18 (27.8%)	0.2676	1/15 (6.7%)	0.4767
≥0.5	34/197 (17.3%)		36/201 (17.9%)	
Baseline ABI (<0.9 , ≥0.9)				
<0.9	29/139 (20.9%)	0.1610	25/133 (18.8%)	0.4103
≥0.9	10/76 (13.2%)		12/83 (14.5%)	
Current intermittent claudication with ABI < 0.90				
Yes	18/98 (18.4%)	0.9368	13/105 (12.4%)	0.0716
No	21/117 (17.9%)		24/111 (21.6%)	

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	n/N1 (%)	P-value ^a	n/N1 (%)	P-value ^a
History of intermittent claudication together with previous related intervention in a leg				
Yes	28/145 (19.3%)	0.5214	30/149 (20.1%)	0.0805
No	11/70 (15.7%)		7/67 (10.4%)	
Background antiplatelet therapies				
Yes	28/133 (21.1%)	0.1580	25/131 (19.1%)	0.3439
No	11/82 (13.4%)		12/85 (14.1%)	
History of cerebral infarction				
Yes	12/39 (30.8%)	0.0237	10/39 (25.6%)	0.1191
No	27/176 (15.3%)		27/177 (15.3%)	
History of transient ischemic attacks				
Yes	1/4 (25.0%)	0.5537	0/4	1.0000
No	38/211 (18.0%)		37/212 (17.5%)	
History of myocardial infarction				
Yes	2/8 (25.0%)	0.6386	1/6 (16.7%)	1.0000
No	37/207 (17.9%)		36/210 (17.1%)	
History of angina pectoris				
Yes	4/22 (18.2%)	1.0000	4/19 (21.1%)	0.7488
No	35/193 (18.1%)		33/197 (16.8%)	
History of cardiac failure congestive				
Yes	1/2 (50.0%)	0.3306	0/4	1.0000
No	38/213 (17.8%)		37/212 (17.5%)	
History of hypertension				
Yes	32/158 (20.3%)	0.1806	32/160 (20.0%)	0.0584
No	7/57 (12.3%)		5/56 (8.9%)	
History of hyperlipidemia				
Yes	23/121 (19.0%)	0.7076	16/118 (13.6%)	0.1265
No	16/94 (17.0%)		21/98 (21.4%)	
History of diabetes mellitus				
Yes	14/74 (18.9%)	0.8299	11/70 (15.7%)	0.7022
No	25/141 (17.7%)		26/146 (17.8%)	
History of hepatic function disorder				
Yes	3/11 (27.3%)	0.4238	4/22 (18.2%)	1.0000

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	n/N1 (%)	P-value ^a	n/N1 (%)	P-value ^a
No	36/204 (17.6%)		33/194 (17.0%)	
History of renal function disorder				
Yes	5/24 (20.8%)	0.7163	2/12 (16.7%)	1.0000
No	34/191 (17.8%)		35/204 (17.2%)	
History of atrial fibrillation				
Yes	1/7 (14.3%)	1.0000	1/10 (10.0%)	1.0000
No	38/208 (18.3%)		36/206 (17.5%)	
History of diabetic nephropathy				
Yes	2/9 (22.2%)	0.6681	1/4 (25.0%)	0.5311
No	37/206 (18.0%)		36/212 (17.0%)	
History of asymptomatic carotid stenosis				
Yes	1/8 (12.5%)	1.0000	1/8 (12.5%)	1.0000
No	38/207 (18.4%)		36/208 (17.3%)	

TEAE: Treatment emergent adverse event

^aComparing frequency distribution based on Chi-square test if frequencies of all response/nonresponse ≥ 5 otherwise Fisher's exact test - 2-sided. Records with missing values for factors or response were excluded from statistical analyses.

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients with bleeding TEAE. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group in each category of each parameter.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_eff_subgroup_bteae_w52_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_eff_subgroup_bteae_w52_r_t_i.rtf (24AUG2011 - 15:00)

表 113 - 年齢層別の消化管出血及び頭蓋内出血の発現率（52 週間）－クロピドグレル（CLOP-CLOP）群、SFY10810

	SFY10810		
	65 歳未満	65 歳以上 75 歳未満	75 歳以上
消化管出血	(0/47 例)	1.12% (1/89 例) 便潜血陽性 1 例	5.06% (4/79 例) 胃腸出血 1 例* 痔出血 3 例
頭蓋内出血	(0/47 例)	1.12% (1/89 例) 硬膜下血腫 1 例*	1.27% (1/79 例) 硬膜下血腫 1 例*

* 治験薬との因果関係あり

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 114 - 脳梗塞の既往・合併の有無別の消化管出血及び頭蓋内出血の発現率（52 週間）－クロピドグレル（CLOP-CLOP）群、SFY10810

	SFY10810	
	脳梗塞の既往・合併なし	脳梗塞の既往・合併あり
消化管出血	0.57% (1/176 例) 便潜血陽性 1 例	10.25% (4/39 例) 胃腸出血 1 例* 痔出血 3 例
頭蓋内出血	0.57% (1/176 例) 硬膜下血腫 1 例*	2.56% (1/39 例) 硬膜下血腫 1 例*

* 治験薬との因果関係あり

表 115 - 出血性 TEAE のサブグループ解析 (全期間: 最大 3 年間) – Randomized and treated population、CAPRIE (PAD 集団)

	Clopidogrel (N=3218)		ASA (N=3221)	
	n/N1 (%)	P-value ^a	n/N1 (%)	P-value ^a
Age				
<65	116/1500 (7.7%)	0.7870	120/1485 (8.1%)	0.4629
[65-75[107/1304 (8.2%)		117/1280 (9.1%)	
≥75	36/414 (8.7%)		44/456 (9.6%)	
Weight				
<50	8/76 (10.5%)	0.2330	4/56 (7.1%)	0.4824
[50-70[94/1041 (9.0%)		110/1154 (9.5%)	
≥70	157/2100 (7.5%)		167/2011 (8.3%)	
Sex				
Male	169/2339 (7.2%)	0.0051	195/2320 (8.4%)	0.3035
Female	90/879 (10.2%)		86/901 (9.5%)	
Tobacco use				
Never	25/270 (9.3%)	0.7352	23/302 (7.6%)	0.5694
Current	99/1231 (8.0%)		103/1232 (8.4%)	
Former	135/1717 (7.9%)		155/1687 (9.2%)	
Baseline ABI (<0.5, ≥0.5)				
<0.5	19/317 (6.0%)	0.1383	20/292 (6.8%)	0.1058
≥0.5	70/810 (8.6%)		76/755 (10.1%)	
Baseline ABI (<0.9, ≥0.9)				
<0.9	89/1126 (7.9%)	1.0000	96/1045 (9.2%)	1.0000

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (N=3218)		ASA (N=3221)	
	n/N1 (%)	P-value ^a	n/N1 (%)	P-value ^a
≥0.9	0/1		0/2	
Current intermittent claudication				
Yes	126/1537 (8.2%)	0.7659	143/1470 (9.7%)	0.0643
No	133/1681 (7.9%)		138/1751 (7.9%)	
Any previous intervention in a leg				
Yes	164/1997 (8.2%)	0.6622	174/2075 (8.4%)	0.3597
No	95/1221 (7.8%)		107/1146 (9.3%)	
Concomitant antiplatelet therapies				
Yes	62/621 (10.0%)	0.0484	72/691 (10.4%)	0.0747
No	197/2597 (7.6%)		209/2530 (8.3%)	
History of cerebral infarction				
Yes	19/187 (10.2%)	0.2740	13/197 (6.6%)	0.2753
No	240/3031 (7.9%)		268/3024 (8.9%)	
History of transient ischemic attacks				
Yes	23/268 (8.6%)	0.7373	21/270 (7.8%)	0.5649
No	236/2950 (8.0%)		260/2951 (8.8%)	
History of myocardial infarction				
Yes	57/683 (8.3%)	0.7478	61/679 (9.0%)	0.7871
No	202/2535 (8.0%)		220/2542 (8.7%)	
History of angina pectoris				
Yes	76/915 (8.3%)	0.7350	94/935 (10.1%)	0.0873
No	183/2303 (7.9%)		187/2286 (8.2%)	
History of cardiac failure congestive				
Yes	15/187 (8.0%)	0.9888	24/181 (13.3%)	0.0260
No	244/3031 (8.1%)		257/3040 (8.5%)	
History of hypertension				
Yes	145/1650 (8.8%)	0.1137	167/1628 (10.3%)	0.0018
No	114/1568 (7.3%)		114/1593 (7.2%)	
History of dyslipidemia				
Yes	127/1436 (8.8%)	0.1364	129/1433 (9.0%)	0.6166
No	132/1782 (7.4%)		152/1788 (8.5%)	

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (N=3218)		ASA (N=3221)	
	n/N1 (%)	P-value ^a	n/N1 (%)	P-value ^a
History of diabetes mellitus				
Yes	49/667 (7.3%)	0.4541	64/663 (9.7%)	0.3414
No	210/2551 (8.2%)		217/2558 (8.5%)	
History of atrial fibrillation				
Yes	14/142 (9.9%)	0.4172	14/119 (11.8%)	0.2310
No	245/3076 (8.0%)		267/3102 (8.6%)	

TEAE: Treatment emergent adverse event

^a Comparing frequency distribution based on Chi-square test if frequencies of all response/nonresponse ≥ 5 otherwise Fisher's exact test - 2-sided . Records with missing values for factors or response were excluded from statistical analyses.

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients with bleeding TEAE. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group in each category of each parameter.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_eff_bteae_subgroup1_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_eff_bteae_subgroup1_s_t_i.rtf (08NOV2011 - 11:30)

表 116 - ランダム化時の抗血小板薬の併用の有無別の出血性 TEAE のサブグループ解析 (全期間 : 52 週間) - All treated population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	n/N1 (%)	P-value ^a	n/N1 (%)	P-value ^a
Any antiplatelets				
Yes	28/133 (21.1%)	0.1580	25/131 (19.1%)	0.3439
No	11/82 (13.4%)		12/85 (14.1%)	
Cilostazol				
Yes	24/104 (23.1%)	0.0690	23/103 (22.3%)	0.0528
No	15/111 (13.5%)		14/113 (12.4%)	
Dilazep				
Yes	0/1	1.0000	0/0	-
No	39/214 (18.2%)		37/216 (17.1%)	
Dipyridamole				
Yes	1/1 (100%)	0.1814	0/0	-
No	38/214 (17.8%)		37/216 (17.1%)	
Eicosapentaenoic acid				
Yes	2/12 (16.7%)	1.0000	1/10 (10.0%)	1.0000
No	37/203 (18.2%)		36/206 (17.5%)	

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	n/N1 (%)	P-value ^a	n/N1 (%)	P-value ^a
Sarpogrelate				
Yes	5/25 (20.0%)	0.7973	2/22 (9.1%)	0.3826
No	34/190 (17.9%)		35/194 (18.0%)	

TEAE: Treatment emergent adverse event

^a Comparing frequency distribution based on Chi-square test if frequencies of all response/nonresponse ≥ 5 otherwise Fisher's exact test - 2-sided. Records with missing values for factors or response were excluded from statistical analyses.

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients with bleeding TEAE. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group in each category of each parameter.

Background antiplatelet medications are permitted concomitant antiplatelet medications those taken at the randomization.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_eff_bteae_w52_subgroup5_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_eff_bteae_w52_subgroup5_s_t_i.rtf (08NOV2011 - 11:35)

表 117 - 抗血小板薬の併用の有無別の出血性 TEAE のサブグループ解析 (全期間: 最大 3 年間) -
Randomized and treated population、CAPRIE (PAD 集団)

	Clopidogrel (N=3218)		ASA (N=3221)	
	n/N1 (%)	P-value ^a	n/N1 (%)	P-value ^a
Any concomitant antiplatelet medications				
Yes	62/621 (10.0%)	0.0484	72/691 (10.4%)	0.0747
No	197/2597 (7.6%)		209/2530 (8.3%)	
Alprostadil				
Yes	0/4	1.0000	0/8	1.0000
No	259/3214 (8.1%)		281/3213 (8.7%)	
Aspirin				
Yes	54/553 (9.8%)	0.1030	62/607 (10.2%)	0.1487
No	205/2665 (7.7%)		219/2614 (8.4%)	
Clopidogrel				
Yes	0/1	1.0000	0/2	1.0000
No	259/3217 (8.1%)		281/3219 (8.7%)	
Dipyridamole				
Yes	3/47 (6.4%)	1.0000	11/53 (20.8%)	0.0018
No	256/3171 (8.1%)		270/3168 (8.5%)	

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (N=3218)		ASA (N=3221)	
	n/N1 (%)	P-value ^a	n/N1 (%)	P-value ^a
Dipyridamole+aspirin				
Yes	0/0	-	0/1	1.0000
No	259/3218 (8.0%)		281/3220 (8.7%)	
Other				
Yes	9/62 (14.5%)	0.0587	4/59 (6.8%)	0.8154
No	250/3156 (7.9%)		277/3162 (8.8%)	
Ticlopidine				
Yes	1/16 (6.3%)	1.0000	2/24 (8.3%)	1.0000
No	258/3202 (8.1%)		279/3197 (8.7%)	

TEAE: Treatment emergent adverse event

^a Comparing frequency distribution based on Chi-square test if frequencies of all response/nonresponse ≥ 5 otherwise Fisher's exact test - 2-sided. Records with missing values for factors or response were excluded from statistical analyses.

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients with bleeding TEAE. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group in each category of each parameter.

Concomitant antiplatelet medications are those the patient used at any time after randomization.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_eff_bteae_subgroup4_s_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_eff_bteae_subgroup4_s_t_i.rtf (07NOV2011 - 20:16)

表 118 - 抗血小板薬の併用の有無別の消化管出血のサブグループ解析（全期間：最大3年間）
Randomized and treated population、CAPRIE（PAD 集団）

	Clopidogrel (N=3218)		ASA (N=3221)	
	n/N1 (%)	P-value ^a	n/N1 (%)	P-value ^a
Any concomitant antiplatelet medications				
Yes	11/621 (1.8%)	0.8404	22/691 (3.2%)	0.2050
No	43/2597 (1.7%)		59/2530 (2.3%)	
Alprostadil				
Yes	0/4	1.0000	0/8	1.0000
No	54/3214 (1.7%)		81/3213 (2.5%)	
Aspirin				
Yes	9/553 (1.6%)	0.9190	19/607 (3.1%)	0.2824
No	45/2665 (1.7%)		62/2614 (2.4%)	
Clopidogrel				
Yes	0/1	1.0000	0/2	1.0000

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (N=3218)		ASA (N=3221)	
	n/N1 (%)	P-value ^a	n/N1 (%)	P-value ^a
No	54/3217 (1.7%)		81/3219 (2.5%)	
Dipyridamole				
Yes	0/47	1.0000	2/53 (3.8%)	0.3871
No	54/3171 (1.7%)		79/3168 (2.5%)	
Dipyridamole+aspirin				
Yes	0/0	-	0/1	1.0000
No	54/3218 (1.7%)		81/3220 (2.5%)	
Other				
Yes	2/62 (3.2%)	0.2793	3/59 (5.1%)	0.1841
No	52/3156 (1.6%)		78/3162 (2.5%)	
Ticlopidine				
Yes	1/16 (6.3%)	0.2377	1/24 (4.2%)	0.4585
No	53/3202 (1.7%)		80/3197 (2.5%)	

TEAE: Treatment emergent adverse event

^a Comparing frequency distribution based on Chi-square test if frequencies of all response/nonresponse ≥ 5 otherwise Fisher's exact test - 2-sided . Records with missing values for factors or response were excluded from statistical analyses.

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients with bleeding TEAE. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group in each category of each parameter.

Concomitant antiplatelet medications are those the patient used at any time after randomization.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_eff_gbteae_subgroup4_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_eff_gbteae_subgroup4_s_t.i.rf (07NOV2011 - 20:41)

表 119 - 抗血小板薬の併用の有無別の頭蓋内出血のサブグループ解析（全期間：最大3年間）－
Randomized and treated population、CAPRIE（PAD 集団）

	Clopidogrel (N=3218)		ASA (N=3221)	
	n/N1 (%)	P-value ^a	n/N1 (%)	P-value ^a
Any concomitant antiplatelet medications				
Yes	2/621 (0.3%)	0.3274	2/691 (0.3%)	1.0000
No	4/2597 (0.2%)		8/2530 (0.3%)	
Alprostadil				
Yes	0/4	1.0000	0/8	1.0000
No	6/3214 (0.2%)		10/3213 (0.3%)	

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (N=3218)		ASA (N=3221)	
	n/N1 (%)	P-value ^a	n/N1 (%)	P-value ^a
Aspirin				
Yes	2/553 (0.4%)	0.2757	1/607 (0.2%)	0.6988
No	4/2665 (0.2%)		9/2614 (0.3%)	
Clopidogrel				
Yes	0/1	1.0000	0/2	1.0000
No	6/3217 (0.2%)		10/3219 (0.3%)	
Dipyridamole				
Yes	0/47	1.0000	1/53 (1.9%)	0.1531
No	6/3171 (0.2%)		9/3168 (0.3%)	
Dipyridamole+aspirin				
Yes	0/0	-	0/1	1.0000
No	6/3218 (0.2%)		10/3220 (0.3%)	
Other				
Yes	0/62	1.0000	0/59	1.0000
No	6/3156 (0.2%)		10/3162 (0.3%)	
Ticlopidine				
Yes	0/16	1.0000	0/24	1.0000
No	6/3202 (0.2%)		10/3197 (0.3%)	

TEAE: Treatment emergent adverse event

^a Comparing frequency distribution based on Chi-square test if frequencies of all response/nonresponse ≥ 5 otherwise Fisher's exact test - 2-sided . Records with missing values for factors or response were excluded from statistical analyses.

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients with bleeding TEAE. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group in each category of each parameter.

Concomitant antiplatelet medications are those the patient used at any time after randomization.
PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\caprie_eff_ibteae_subgroup4_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\caprie_eff_ibteae_subgroup4_s_t_i.rtf (07NOV2011 - 20:32)

表 120 - 肝機能検査値上昇のサブグループ解析（全期間：52 週間）－All randomized population、
SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	n/N1 (%)	P-value ^a	n/N1 (%)	P-value ^a
Age				
<65	3/47 (6.4%)	0.8009	7/45 (15.6%)	0.5159
[65-75[4/89 (4.5%)		14/102 (13.7%)	
≥75	5/79 (6.3%)		14/69 (20.3%)	
Weight				
<50	2/29 (6.9%)	0.3118	5/35 (14.3%)	0.9189
[50-70[7/156 (4.5%)		26/152 (17.1%)	
≥70	3/30 (10.0%)		4/29 (13.8%)	
Sex				
Male	10/189 (5.3%)	0.6428	29/192 (15.1%)	0.2148
Female	2/26 (7.7%)		6/24 (25.0%)	
Tobacco use				
Never	4/22 (18.2%)	0.0485	7/29 (24.1%)	0.4419
Current	2/57 (3.5%)		7/51 (13.7%)	
Former	6/136 (4.4%)		21/136 (15.4%)	
ASO				
Yes	12/213 (5.6%)	1.0000	35/212 (16.5%)	1.0000
No	0/2		0/4	
TAO				
Yes	0/2	1.0000	0/4	1.0000
No	12/213 (5.6%)		35/212 (16.5%)	
Baseline ABI (<0.5 , ≥0.5)				
<0.5	1/18 (5.6%)	1.0000	3/15 (20.0%)	0.7155
≥0.5	11/197 (5.6%)		32/201 (15.9%)	
Baseline ABI (<0.9 , ≥0.9)				
<0.9	10/139 (7.2%)	0.2209	21/133 (15.8%)	0.8343
≥0.9	2/76 (2.6%)		14/83 (16.9%)	
Current intermittent claudication with ABI < 0.90				
Yes	7/98 (7.1%)	0.3614	18/105 (17.1%)	0.7156
No	5/117 (4.3%)		17/111 (15.3%)	

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	n/N1 (%)	P-value ^a	n/N1 (%)	P-value ^a
History of intermittent claudication together with previous related intervention in a leg				
Yes	9/145 (6.2%)	0.7550	24/149 (16.1%)	0.9543
No	3/70 (4.3%)		11/67 (16.4%)	
Background antiplatelet therapies				
Yes	9/133 (6.8%)	0.5422	19/131 (14.5%)	0.4000
No	3/82 (3.7%)		16/85 (18.8%)	
History of cerebral infarction				
Yes	1/39 (2.6%)	0.6988	6/39 (15.4%)	0.8781
No	11/176 (6.3%)		29/177 (16.4%)	
History of transient ischemic attacks				
Yes	0/4	1.0000	1/4 (25.0%)	0.5096
No	12/211 (5.7%)		34/212 (16.0%)	
History of myocardial infarction				
Yes	0/8	1.0000	1/6 (16.7%)	1.0000
No	12/207 (5.8%)		34/210 (16.2%)	
History of angina pectoris				
Yes	1/22 (4.5%)	1.0000	2/19 (10.5%)	0.7452
No	11/193 (5.7%)		33/197 (16.8%)	
History of cardiac failure congestive				
Yes	0/2	1.0000	1/4 (25.0%)	0.5096
No	12/213 (5.6%)		34/212 (16.0%)	
History of hypertension				
Yes	8/158 (5.1%)	0.5227	26/160 (16.3%)	0.9751
No	4/57 (7.0%)		9/56 (16.1%)	
History of hyperlipidemia				
Yes	6/121 (5.0%)	0.6518	18/118 (15.3%)	0.6777
No	6/94 (6.4%)		17/98 (17.3%)	
History of diabetes mellitus				
Yes	5/74 (6.8%)	0.5865	8/70 (11.4%)	0.1872
No	7/141 (5.0%)		27/146 (18.5%)	
History of hepatic function disorder				

2.7.4 臨床的安全性
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	n/N1 (%)	P-value ^a	n/N1 (%)	P-value ^a
Yes	1/11 (9.1%)	0.4766	5/22 (22.7%)	0.3809
No	11/204 (5.4%)		30/194 (15.5%)	
History of renal function disorder				
Yes	1/24 (4.2%)	1.0000	4/12 (33.3%)	0.1095
No	11/191 (5.8%)		31/204 (15.2%)	
History of atrial fibrillation				
Yes	0/7	1.0000	1/10 (10.0%)	1.0000
No	12/208 (5.8%)		34/206 (16.5%)	
History of diabetic nephropathy				
Yes	0/9	1.0000	1/4 (25.0%)	0.5096
No	12/206 (5.8%)		34/212 (16.0%)	
History of asymptomatic carotid stenosis				
Yes	0/8	1.0000	0/8	0.3595
No	12/207 (5.8%)		35/208 (16.8%)	

^aComparing frequency distribution based on Chi-square test if frequencies of all response/nonresponse ≥ 5 otherwise Fisher's exact test - 2-sided . Records with missing values for factors or response were excluded from statistical analyses.

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients with elevated liver function values occurring during the on-treatment period. The denominator (N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group in each category of each parameter.

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_eff_subgroup_liver_w52_r_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_eff_subgroup_liver_w52_r_t_i.rtf (24AUG2011 - 14:44)

サノフィ・アベンティス株式会社

プラビックス錠

2.7.5 参考文献

Total number of pages: 2

2.7.5 参考文献
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

参考文献は、[\[Module 2.7.3\]](#)の参考文献の項に示した。