

サノフィ・アベンティス株式会社

プラビックス錠

2.7.6 個々の試験のまとめ

Total number of pages: 337

目 次

2.7.6 個々の試験のまとめ.....	1
目 次.....	2
表 目 次.....	7
図 目 次.....	14
略号と用語の定義.....	16
1 臨床試験一覧表.....	18
2 個々の試験の概要.....	22
2.1 脳血栓症患者を対象とした国内前期第Ⅱ相臨床試験（DV7314-02）（参考資料）.....	22
2.1.1 概要.....	22
2.1.2 治験対象集団.....	25
2.1.3 有効性／薬力学の評価.....	27
2.1.3.1 血小板凝集抑制効果.....	27
2.1.3.2 臨床症候改善度判定.....	29
2.1.3.3 全般改善度判定.....	29
2.1.4 安全性の評価.....	30
2.1.5 有用度の評価.....	31
2.2 慢性動脈閉塞症で血行再建術後の患者を対象とした国内前期第Ⅱ相臨床試験（DV7314-04） （参考資料）.....	32
2.2.1 概要.....	32
2.2.2 治験対象集団.....	36
2.2.3 有効性／薬力学の評価.....	38

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

2.2.3.1	血小板凝集能	38
2.2.4	有効性判定	40
2.2.5	安全性の評価	40
2.2.6	有用性の評価	42
2.3	虚血性脳血管障害患者を対象とした国内後期第Ⅱ相臨床試験 (DV7314-06) (参考資料)	43
2.3.1	概要	43
2.3.2	治験対象集団	48
2.3.3	安全性の評価	49
2.3.4	有効性の評価	53
2.3.5	有用性の評価	55
2.3.6	血小板凝集能の評価	56
2.4	心臓血管外科 (受診) 患者を対象とした国内臨床薬理試験 (DV7314-12) (参考資料)	59
2.4.1	治験対象集団	61
2.4.2	有効性/薬力学の評価	66
2.4.3	安全性の評価	69
2.4.3.1	出血時間	69
2.4.3.2	有害事象	70
2.4.3.3	臨床検査・バイタルサイン	71
2.4.3.4	安全度判定	72
2.5	脳梗塞症患者を対象とした国内臨床薬理試験 (DV7314-24) (参考資料)	73
2.5.1	概要	73
2.5.2	治験対象集団	76
2.5.3	有効性/薬力学の評価	79
2.5.4	安全性の評価	80
2.6	外国人動脈硬化性疾患患者を対象とした海外臨床薬理試験 (P1404) (参考資料)	82
2.6.1	概要	82

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

2.6.2	治験の計画	85
2.6.3	治験対象集団	86
2.6.4	有効性／薬力学の評価	87
2.6.4.1	血小板凝集能	87
2.6.4.2	出血時間	88
2.6.5	安全性の評価	88
2.7	末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）（評価資料）	90
2.7.1	概要	90
2.7.2	対象患者	96
2.7.2.1	治験対象集団	96
2.7.2.2	人口統計学	98
2.7.2.3	曝露状況	100
2.7.3	安全性の評価	100
2.7.3.1	主要安全性評価項目	100
2.7.3.2	副次評価項目	103
2.7.3.3	有害事象	108
2.7.3.4	死亡、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象	111
2.7.3.5	その他の重要な有害事象	114
2.7.3.6	臨床検査値の評価	118
2.7.4	有効性評価	119
2.7.4.1	主要評価項目	119
2.7.4.2	副次評価項目	120
2.7.5	結論	125
2.7.6	付録	126
2.7.6.1	ベースラインでの疾患特性、既往歴・合併症、前治療薬、基礎治療薬	126
2.7.6.2	併用薬	130
2.7.6.3	曝露状況	136
2.7.6.4	有害事象	138
2.7.6.5	死亡症例の詳細	196

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

2.8	脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）（参考資料）	238
2.8.1	概要	238
2.8.2	治験の計画	241
2.8.2.1	症例数設定の根拠	241
2.8.3	治験対象集団	242
2.8.3.1	被験者の内訳	242
2.8.3.2	治験の中止・脱落	244
2.8.3.3	人口統計学	246
2.8.3.4	曝露状況及び治験期間	246
2.8.4	有効性の評価	248
2.8.4.1	主要評価項目の解析	248
2.8.4.2	副次評価項目の解析	249
2.8.5	安全性の評価	250
2.8.5.1	主要評価項目に規定した有害事象	251
2.8.5.2	有害事象	252
2.8.5.3	副作用	252
2.8.5.4	出血性有害事象（出血性事故）	252
2.8.5.5	死亡	253
2.8.5.6	重篤な有害事象	253
2.8.6	結論	254
2.8.7	付録	255
2.9	アテローム血栓症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（CAPRIE）（参考資料）	315
2.9.1	概要	315
2.9.2	対象患者	320
2.9.2.1	治験対象集団	320
2.9.2.2	人口統計学	323
2.9.2.3	曝露状況	324
2.9.3	有効性の評価	324
2.9.3.1	主要有効性評価項目	324

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

2.9.4	安全性の評価	329
2.9.4.1	有害事象	329
2.9.4.2	死亡、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象	331
2.9.5	結論	336

目 次

表 1 - 臨床試験の一覧	18
表 2 - 概要、DV7314-02	22
表 3 - 患者背景 - 概括安全度評価対象例、DV7314-02	26
表 4 - 脳血栓症患者における ADP 5 μ M 惹起最大血小板凝集能 (%) - 血小板凝集能評価対象例 (各投与量の採用例)、DV7314-02	27
表 5 - 脳血栓症患者における ADP 5 μ M 惹起最大血小板凝集能 (%) - 血小板凝集能評価対象例 (LOCF)、DV7314-02	27
表 6 - 脳血栓症患者における ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%) - 血小板凝集能評価対象例 (各投与量の採用例)、DV7314-02	27
表 7 - 脳血栓症患者における ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%) - 血小板凝集能評価対象例 (LOCF)、DV7314-02	28
表 8 - 脳血栓症患者における血小板凝集抑制効果判定 - 血小板凝集抑制効果判定対象例 (各投与量の採用例)、DV7314-02	28
表 9 - 脳血栓症患者における血小板凝集抑制効果判定 - 血小板凝集抑制効果判定対象例 (LOCF)、DV7314-02	28
表 10 - 脳血栓症患者における臨床症候改善度判定 - 臨床症候改善度判定対象例 (各投与量の採用例)、DV7314-02	29
表 11 - 脳血栓症患者における臨床症候改善度判定 - 臨床症候改善度判定対象例 (LOCF)、DV7314-02	29
表 12 - 脳血栓症患者における全般改善度判定 - 全般改善度判定対象例 (各投与量の採用例)、DV7314-02	30
表 13 - 脳血栓症患者における全般改善度判定 - 全般改善度判定対象例 (LOCF)、DV7314-02	30
表 14 - 脳血栓症患者における概括安全度判定 - 概括安全度判定対象例、DV7314-02	31
表 15 - 脳血栓症患者における有用度判定 - 有用度判定対象例、DV7314-02	31
表 16 - 概要、DV7314-04	32
表 17 - 患者背景 - 安全性評価対象例、DV7314-04	37

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 18 -慢性動脈閉塞症患者における ADP 5 μ M 惹起最大血小板凝集能 (%) - 血小板凝集能評価対象例、DV7314-04	39
表 19 -慢性動脈閉塞症患者における ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%) - 血小板凝集能評価対象例、DV7314-04	39
表 20 -慢性動脈閉塞症患者における有効性評価 - 有効性評価対象例、DV7314-04	40
表 21 -慢性動脈閉塞症患者における有害事象発現率 - 安全性評価対象例、DV7314-04	41
表 22 -慢性動脈閉塞症患者における安全性評価 - 安全性評価対象例、DV7314-04	41
表 23 -慢性動脈閉塞症患者における有用性評価 - 有効性評価対象例、DV7314-04	42
表 24 - 概要、DV7314-06	43
表 25 - 患者背景 - 有効性解析対象例 (全体)、DV7314-06.....	49
表 26 - 虚血性脳血管障害患者における副作用発現率 - 安全性解析対象例 (全体)、DV7314-06.....	50
表 27 - 虚血性脳血管障害患者における副作用発現率 - 安全性解析対象例 (脳梗塞)、DV7314-06.....	50
表 28 - 虚血性脳血管障害患者における副作用発現率 - 安全性解析対象例 (TIA)、DV7314-06	50
表 29 - 虚血性脳血管障害患者における症状別副作用一覧 - 安全性解析対象例、DV7314-06.....	51
表 30 - 虚血性脳血管障害患者における出血時間 (分 : 秒) - 出血時間評価対象例、DV7314-06.....	52
表 31 - 虚血性脳血管障害患者における安全性評価 - 安全性評価対象例 (全体)、DV7314-06	52
表 32 - 虚血性脳血管障害患者における安全性評価 - 安全性評価対象例 (脳梗塞)、DV7314-06.....	53
表 33 - 虚血性脳血管障害患者における安全性評価 - 安全性評価対象例 (TIA)、DV7314-06.....	53
表 34 - 虚血性脳血管障害患者における有効性評価 - 有効性評価対象例 (全体)、DV7314-06	54
表 35 - 虚血性脳血管障害患者における有効性評価 - 有効性評価対象例 (脳梗塞)、DV7314-06.....	54
表 36 - 虚血性脳血管障害患者における有効性評価 - 有効性評価対象例 (TIA)、DV7314-06.....	54
表 37 - 虚血性脳血管障害患者における有用性評価 - 有用性評価対象例 (全体)、DV7314-06	55
表 38 - 虚血性脳血管障害患者における有用性評価 - 有用性評価対象例 (脳梗塞)、DV7314-06.....	55
表 39 - 虚血性脳血管障害患者における有用性評価 - 有用性評価対象例 (TIA)、DV7314-06.....	56
表 40 - 虚血性脳血管障害患者における ADP 5 μ M 惹起最大血小板凝集能 (%) - 血小板凝集能評価対象例 (全体)、DV7314-06.....	56
表 41 - 虚血性脳血管障害患者における ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%) - 血小板凝集能評価対象例 (全体)、DV7314-06.....	57

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 42 -虚血性脳血管障害患者における ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%) -血小板凝集能評価対象例 (脳梗塞)、DV7314-06	57
表 43 -虚血性脳血管障害患者における ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%) -血小板凝集能評価対象例 (TIA)、DV7314-06	58
表 44 - 概要、DV7314-12	59
表 45 -患者背景-安全性解析対象例、DV7314-12	63
表 46 - 患者背景-血小板凝集能解析対象例、DV7314-12	65
表 47 - 心臓血管外科患者における ADP 2、5 及び 10 μ M 惹起最大血小板凝集能 (%) -血小板凝集能評価対象例、DV7314-12.....	67
表 48 -心臓血管外科患者における ADP 2、5 及び 10 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%) -血小板凝集能評価対象例、DV7314-12.....	69
表 49 -心臓血管外科患者における出血時間 (分) -出血時間評価対象例、DV7314-12	70
表 50 -心臓血管外科患者における有害事象/副作用一覧表-安全性評価対象例、DV7314-12	71
表 51 - 概要、DV7314-24	73
表 52 - 患者背景 -PPS 解析対象例、DV7314-24	78
表 53 - 脳梗塞患者における ADP 5 μ M 惹起最大血小板凝集能 (%) 及び血小板凝集抑制率 (%) -PPS 解析対象例、DV7314-24	79
表 54 -脳梗塞患者における有害事象発現率-FAS 解析対象例、DV7314-24	80
表 55 -脳梗塞患者における副作用一覧-FAS 解析対象例、DV7314-24	81
表 56 - 概要、P1404	82
表 57 - 治験計画の概要、P1404	85
表 58 - 患者背景-登録症例、P1404.....	86
表 59 - 外国人動脈硬化性疾患患者の投与群内訳、P1404	86
表 60 - 外国人動脈硬化性疾患患者における ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%) -血小板凝集能評価対象例、P1404	87
表 61 - 外国人動脈硬化性疾患患者における出血時間 (分:秒) -出血時間評価対象例、P1404	88
表 62 - 外国人動脈硬化性疾患患者における有害事象及び発現症例の一覧、P1404	89
表 63 - 概要、SFY10810	90

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 64 - 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	98
表 65 - 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	100
表 66 - 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	102
表 67 - TEAE の概観（第 1 期：12 週間）—All treated population、SFY10810.....	109
表 68 - TEAE の概観（全期間：52 週間）—All treated population、SFY10810.....	110
表 69 - 死亡症例の概観—All randomized population、SFY10810.....	111
表 70 - 死亡に至った TEAE（第 1 期：12 週間）—All treated population、SFY10810.....	111
表 71 - 死亡に至った TEAE（全期間：52 週間）—All treated population、SFY10810.....	112
表 72 - 死亡に至った AE 一覧—All randomized population、SFY10810.....	113
表 73 - 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	115
表 74 - 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	116
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／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	123
表 76 - 末梢動脈疾患の原疾患及び適格性の内訳—All randomized population、SFY10810.....	126
表 77 - 末梢動脈疾患の症状の内訳—All randomized population、SFY10810.....	126
表 78 - ベースライン時の ABI—All randomized population、SFY10810	127
表 79 - 下肢に対する血管介入術の既往—All randomized population、SFY10810	127
表 80 - 主な既往歴及び合併症—All randomized population、SFY10810.....	128
表 81 - 抗血小板薬の前治療—All randomized population、SFY10810.....	128
表 82 - ランダム化時の他の抗血小板薬—All randomized population、SFY10810	129
表 83 - 併用薬（第 1 期：12 週間）—All randomized population、SFY10810	130
表 84 - 併用薬（全期間：52 週間）—All randomized population、FY10810.....	133
表 85 - 治験薬の曝露状況（第 1 期：12 週間）—All treated population、SFY10810.....	136
表 86 - 治験薬の曝露状況（全期間：52 週間）—All treated population、SFY10810.....	137

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 87 - 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.....	138
表 88 - 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.....	146
表 89 - Treatment emergent SAE (第 1 期 : 12 週間) - All treated population、SFY10810.....	161
表 90 - Treatment emergent SAE (全期間 : 52 週間) - All treated population、SFY10810.....	162
表 91 - 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	167
表 92 - 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	195
表 93 - 概要、DV7314-23	238
表 94 - 中止・脱落症例 - 安全性解析対象集団、DV7314-23.....	244
表 95 - 中止・脱落症例の累積発現率 - 安全性解析対象集団、DV7314-23.....	245
表 96 - 中止・脱落症例の内訳 - 安全性解析対象集団、DV7314-23.....	246
表 97 - 服薬状況 - 安全性解析対象集団、DV7314-23.....	247
表 98 - 治験期間 - 安全性解析対象集団、DV7314-23.....	248
表 99 - 有効性の主要評価項目である血管性事故の生存時間解析 - FAS、DV7314-23	249
表 100 - 有効性の主要評価項目である血管性事故の内訳 - FAS、DV7314-23.....	249
表 101 - 全ての血管性事故の発現頻度 - FAS、DV7314-23.....	250
表 102 - 全ての血管性事故の内訳 - FAS、DV7314-23.....	250
表 103 - 安全性の主要評価項目の発現頻度 - FAS、DV7314-23	251
表 104 - 被験者背景 - FAS、DV7314-23.....	255
表 105 - 有効性の主要評価項目である血管性事故の発現までの期間及び累積発現率 - FAS、DV7314-23	259
表 106 - 全ての血管性事故の累積発現率 - FAS、DV7314-23.....	261
表 107 - 安全性の主要評価項目の生存時間解析 - FAS、DV7314-23	263
表 108 - 安全性の主要評価項目の累積発現率 - FAS、DV7314-23.....	264
表 109 - 安全性の主要評価項目の内訳 - FAS、DV7314-23.....	266

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 110 - 安全性の主要評価項目の生存時間解析：項目別－FAS、DV7314-23.....	269
表 111 - 有害事象－安全性解析対象集団、DV7314-23.....	270
表 112 - 有害事象の生存時間解析－安全性解析対象集団、DV7314-23	283
表 113 - 有害事象の累積発現率－安全性解析対象集団、DV7314-23.....	284
表 114 - 副作用－安全性解析対象集団、DV7314-23	286
表 115 - 副作用の生存時間解析－安全性解析対象集団、DV7314-23.....	291
表 116 - 副作用の累積発現率－安全性解析対象集団、DV7314-23	292
表 117 - 全ての出血性有害事象の発現頻度－安全性解析対象集団、DV7314-23.....	294
表 118 - 全ての出血性有害事象の累積発現率－安全性解析対象集団、DV7314-23.....	295
表 119 - 全ての出血性有害事象の内訳－安全性解析対象集団、DV7314-23.....	297
表 120 - 出血性副作用の発現頻度－安全性解析対象集団、DV7314-23	301
表 121 - 出血性副作用の累積発現率－安全性解析対象集団、DV7314-23.....	302
表 122 - 出血性副作用の内訳－安全性解析対象集団、DV7314-23	304
表 123 - 死亡症例の発現頻度－安全性解析対象集団、DV7314-23	306
表 124 - 死亡症例の累積発現率：全死亡－安全性解析対象集団、DV7314-23	307
表 125 - 死亡症例の一覧－安全性解析対象集団、DV7314-23.....	308
表 126 - 重篤な有害事象－安全性解析対象集団、DV7314-23.....	309
表 127 - 重篤な副作用－安全性解析対象集団、DV7314-23	313
表 128 - 概要（CAPRIE）	315
表 129 - 試験を完了した患者の内訳－CAPRIE.....	321
表 130 - 治験薬投与を中止した患者の内訳－CAPRIE.....	322
表 131 - 人口統計学的特性－CAPRIE	323
表 132 - 治験薬投与期間－CAPRIE	324
表 133 - 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」の発現状況と解析結果－ITT 解析、CAPRIE.....	325
表 134 - 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－ITT 解析、CAPRIE	326

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 135 - 対象疾患別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」の発現状況と解析結果－ITT 解析、CAPRIE.....	327
表 136 - 対象疾患別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－ITT 解析、CAPRIE	329
表 137 - 器官別大分類ごと及びいずれかの群で発現割合 2.5%以上の有害事象－ITT 解析、CAPRIE	330
表 138 - 死亡例の内訳－ITT 解析、CAPRIE	332
表 139 - 死亡に至った有害事象－ITT 解析、CAPRIE	333
表 140 - 器官別大分類ごと及びいずれかの群で発現割合 1%以上の重篤な有害事象－ITT 解析、CAPRIE	334
表 141 - 治験薬の投与中止に至った有害事象－ITT 解析、CAPRIE	335
表 142 - 出血性有害事象－ITT 解析、CAPRIE	336

目 次

図 1 -症例の内訳、DV7314-02	25
図 2 - 症例の内訳、DV7314-04	36
図 3 - 血小板凝集能評価外症例の内訳、DV7314-04.....	38
図 4 - 症例の内訳 -DV7314-06	48
図 5 -虚血性脳血管障害患者における ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%) -DV7314-06.....	58
図 6 - 症例の内訳 -DV7314-12	62
図 7 -心臓血管外科患者における ADP 2、5 及び 10 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%)、DV7314-12	68
図 8 - 症例の内訳、DV7314-24	77
図 9 -脳梗塞患者における ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 - PPS 解析対象例、DV7314-24	79
図 10 - 患者の内訳、SFY10810 試験	97
図 11 -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	101
図 12 -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	103
図 13 -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	104
図 14 -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	105
図 15 -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	106
図 16 -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	107
図 17 -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	108

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

図 18 - 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	121
図 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 Kaplan-Meier 累積発現率曲線（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810	122
図 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／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	124
図 21 - 被験者の内訳（全症例）、DV7314-23.....	243
図 22 - 有効性の主要評価項目である血管性事故の Kaplan-Meier 累積発現率曲線－FAS、DV7314-23..	260
図 23 - 全ての血管性事故の Kaplan-Meier 累積発現率曲線－FAS、DV7314-23	262
図 24 - 安全性の主要評価項目の Kaplan-Meier 累積発現率曲線－FAS、DV7314-23	265
図 25 - 有害事象の Kaplan-Meier 累積発現率曲線－安全性解析対象集団、DV7314-23	285
図 26 - 副作用の Kaplan-Meier 累積発現率曲線－安全性解析対象集団、DV7314-23	293
図 27 - 全ての出血性有害事象の Kaplan-Meier 累積発現率曲線－安全性解析対象集団、DV7314-23	296
図 28 - 出血性副作用の Kaplan-Meier 累積発現率曲線－安全性解析対象集団、DV7314-23	303
図 29 - 血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」を発現しなかった患者の経時推移－ITT 解析、CAPRIE	325
図 30 - 対象疾患別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」の相対リスク減少率及び 95%信頼区間－ITT 解析、CAPRIE	328

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)
ADL	activities of daily livings (日常生活動作)
AE	adverse event (有害事象)
ALP	alkaline phosphatase (アルカリホスファターゼ)
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	aspartate aminotransferase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)
BMI	body mass index
CAPRIE	Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events
CI	confidence interval (信頼区間)
CRP	C-reactive protein (C反応性タンパク質)
CT	computed tomography (コンピュータ断層撮影)
DIC	disseminated intravascular coagulation syndrome (播種性血管内凝固症候群)
FAS	full analysis set (最大の解析集団)
GGT γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase (γ-グルタミル・トランスペプチダーゼ)
IDMC	independent data monitoring committee (独立データモニタリング委員会)
INN	international nonproprietary name (国際一般名称)
ITT	intent-to-treat
JAN	Japanese accepted name (医薬品一般的名称)
LOCF	last observation carried forward

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (ICH 国際医薬用語集)
MRI	magnetic resonance imaging (磁気共鳴像イメージング)
MRSA	methicillin-resistant Staphylococcus aureus (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)
PCSA	Potentially Clinically Significant Abnormalities
PPS	per protocol set (治験実施計画書に合致した集団)
PT	preferred terms (基本語)
SAE	serious adverse event (重篤な有害事象)
SD	standard deviation (標準偏差)
SEM	standard error of the mean (平均値の標準誤差)
SOC	system organ class (器官別大分類)
TEAE	treatment emergent adverse event (治験薬投与下で認められた有害事象)
TIA	transient ischemic attack (一過性脳虚血発作)

1 臨床試験一覧表

表 1 - 臨床試験の一覧

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> -性別 <i>b</i> (M/F) -年齢 <i>b</i> 平均 ± SD (範囲) -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
血小板凝集抑制作用を検討した臨床試験							
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 -28/12 (安全性評価対象) -63.8 ± 8.0 (44-78) -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 -30/5 (安全性解析対象) -10 mg:68.1 ± 8.92 (53-77) / 50 mg: 68.1 ± 7.03 (56-79) / 75 mg: 67.5 ± 5.42 (58-76) -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 -166/81 (有効性評価対象) -62.1 ± 8.7 -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■■■■

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 1 - 臨床試験の一覧 (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 ^{a/b} -性別 ^b (M/F) -年齢 ^b 平均 ± SD (範囲) -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 実施時期
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 -62/15 (安全性解析対象) -10 mg: 64.4 ± 9.8 (46-79) / 25 mg: 65.9 ± 9.0 (44-78) / 50 mg: 64.2 ± 9.7 (44-81) / 75 mg: 68.8 ± 6.8 (55-79) -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 -86/38 (解析対象例) -66.7 ± 8.8 (33-80) - 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■■■■
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 -127/23 -59.8 ± 0.6 (SEM) (38-71) - 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■■■■

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 1 - 臨床試験の一覧 (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> -性別 <i>b</i> (M/F) -年齢 <i>b</i> 平均 ± SD (範囲) -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
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)	末梢動脈疾患患者を対象に、 クロピドグレルの安全性を チクロピジンと比較する。 第 1 期 (12 週)：二重盲検、 並行群間比較、実薬対照 第 2 期 (40 週)：オープン	クロピドグレル (75 mg 錠)： 75 mg 1 日 1 回経口 チクロピジン (100 mg 錠)： 200 mg 1 日 1 回経口	-431/431 -381/50 -70.6 ± 8.3 (36-87) -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
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)	脳梗塞症患者を対象に、ク ロピドグレルの安全性及び 血管性事故発現リスクをチ クロピジンと比較する。 二重盲検、並行群間比較、 実薬対照	クロピドグレル (75 mg 錠)： 75 mg 1 日 1 回経口 チクロピジン (100 mg 錠)： 200 mg 1 日 1 回経口	-1172/1155 -840/311 * ¹ -64.5 ± 9.3 (25-80) * ¹ -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

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 1 - 臨床試験の一覧 (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 ^{a/b} -性別 ^b (M/F) -年齢 ^b 平均 ± SD (範囲) -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 実施時期
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)	アテローム血栓症患者を対 象に、クロピドグレルの血 管性イベント発現率減少効 果をアスピリンと比較する。 三重盲検、並行群間比較、 実薬対照	クロピドグレル (75 mg 錠) : 75 mg 1 日 1 回経口 アスピリン (325 mg 錠) : 325 mg 1 日 1 回経口	-19185/19099 -13855/5330 ^a -62.5 ± 11.1 (21-94) ^a -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 (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。)

*¹ FAS、 M : 男性、 F : 女性、 SD : 標準偏差、 SEM : 標準誤差、 TIA : 一過性脳虚血発作

治験実施計画書の識別コード : DV7314-02

診断及び選択基準

選択基準 :

1. 発症から 1 ヶ月を経過した脳血栓症
 2. 年齢 75 歳以下
 3. 性別は問わない
 4. 入院・外来の別は問わない
-

治験薬 :

1 錠中にクロピドグレルとして 10mg、25mg をそれぞれ含有する錠剤
クロピドグレル 10mg 錠 (ロット番号 : 1825-PNL-1) 、25mg 錠 (ロット番号 : 1825-PNL-2)

用法・用量 :

投与前に所定の検査を行った後、漸増法にて 1 日 1 回朝食後に経口投与した。

10mg から開始し、原則として 2 週間毎に所定の検査を行った後、25mg→50mg→75mg と順次増量し、75mg を 2 週投与した後、試験を終了した。したがって、全投与期間は原則として 8 週間である。

投与期間 : 原則として 8 週間

評価基準 :

各投与量の投与終了毎に以下の判定を行い、全試験期間の成績を総合して最終の判定を行った。

血小板凝集抑制作用 :

ADP 5 μ M における最大凝集率の変化に基づいて以下の 4 段階で判定。

1. 著明抑制 (50%以上の抑制)
2. 抑制 (50%未満、25%以上の抑制)
3. 不変 (25%未満の抑制又は 25%未満の亢進)
4. 亢進 (25%以上の亢進)

臨床症候改善度 :

臨床症候経過から臨床症候改善度を以下の 4 段階で判定。ただし、新たな脳虚血性発作がみられた場合には「悪化」とすることとした。

1. 改善、2. 軽度改善、3. 不変、4. 悪化

全般改善度 :

血小板凝集抑制作用と臨床症候改善度から患者の改善度を以下の 4 段階で判定。

1. 改善、2. 軽度改善、3. 不変、4. 悪化
-

治験実施計画書の識別コード : DV7314-02

概括安全度 :

試験期間中に観察された副作用及び臨床検査値の異常変動などを考慮して概括安全度を以下の4段階で判定。

1. 安全性に問題なし、2. 安全性にやや問題あり、3. 安全性にかなり問題あり、4. 安全性に重大な問題あり

有用度 :

全般改善度及び概括安全度を総合的に勘案して、試験薬剤の抗血小板療法における有用性を以下の4段階で判定。

1. 有用、2. やや有用、3. どちらともいえない、4. 好ましくない

統計手法 : 有効性については、LOCF (Last Observation Carried Forward) による解析を主とし、副次解析として各用量毎に採用例のみで解析する手法にて行う事とした。血小板凝集抑制作用は χ^2 検定等を用い、血小板凝集能(最大凝集率及び変化率平均値)、及び出血時間には対応のあるt検定あるいは対応のあるWilcoxon検定等を用いた。また、患者背景による層別効果も検討することとした。(この統計手法はプロトコールと一致しないが、妥当な方法にて解析する事とした。)

要約 :

脳血栓症患者を対象に、SR25990Cを漸増法により10mg→25mg→50mg→75mgと原則として各用量2週間ずつ投与し、血小板凝集能、臨床症候の推移、並びに安全性について検討した。46例が登録され、適格例40例について臨床症候及び安全性を検討し、血小板凝集能検査が評価可能であった29例について血小板凝集能に対する抑制効果を評価した。

25mg以上の投与によりADP惹起による血小板凝集能(最大血小板凝集能)が有意に抑制され、用量の増加と共に抑制作用は強くなった。また、抑制効果判定では、LOCFにて解析したところ、各用量の投与終了時に「著明抑制」又は「抑制」と評価された症例は、10mgで27.6%、25mgで31%、50mgで51.7%、75mgで69%、最終判定では65.5%であった。

安全性では、特に重篤で問題となる有害事象は認められなかったが、3例(7.5%)に出血性の随伴症状(いずれも因果関係は否定できない)が認められ、うち2例については安全性に「やや問題あり」と判定された。なお、発現時の投与量は25mgが2例、50mgが1例であった。他に、因果関係の否定できない臨床検査値の異常変動として赤血球系の減少、好中球減少、単球増加、AST、ALT、ALP上昇など計15例(38.5%)で27件が認められた。概括安全度判定においては最終判定が「安全性に問題なし」と判定された症例が75%、「安全性にやや問題あり」と判定された症例が25%であった。

各投与量については「安全性に問題なし」と判定された症例が、10mg投与終了時で95%、25mg投与終了時で92.3%、50mg投与終了時で86.8%、75mg投与終了時で79.4%であり、75mgにおける安全性が最も低かったが、途中で随伴症状のため服薬中止している症例や臨床検査値の測定時期が投与前と75mg投与時のみという項目がある事から投与量毎の安全度については完全な比較はできないと思われた。全投与期及び最終判定を通じて「かなり問題あり」「重大な問題あり」と判定された症例はなかった。

以上より、安全性面から脳血栓症における本薬の75mgまでの投与は可能であると推定され、血小板凝集能については用量相関的に抑制されることが示された。

報告書の日付 : 19■■年■■月■■日

2.1.2 治験対象集団

症例の内訳を図 1 に、概括安全度評価対象例（40 例）の患者背景を表 3 に示す。

図 1 -症例の内訳、DV7314-02

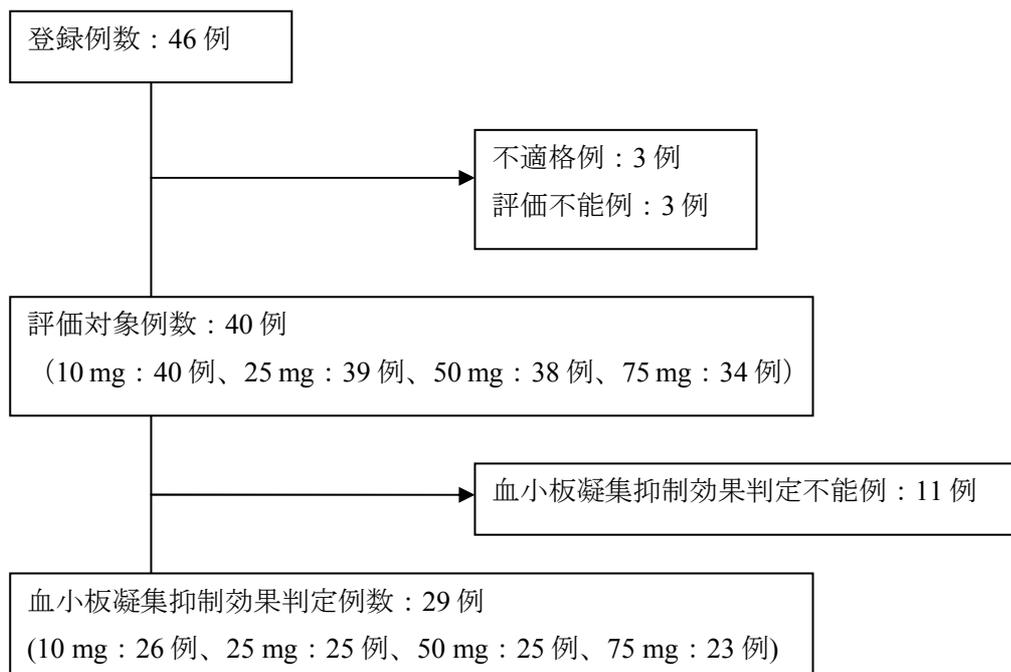


表 3 - 患者背景 ー 概括安全度評価対象例、DV7314-02

項目		症例数 (%)	
症例数		40 (100.0)	
性別	男性	28 (70.0)	
	女性	12 (30.0)	
年齢	～ 64 歳	22 (55.0)	
	65 歳～75 歳	16 (40.0)	
	76 歳～	2 (5.0)	
	平均 ± SD	63.8 ± 8.0	
	(最小値、最大値)	(44, 78)	
身長 (cm)	平均 ± SD	160.0 ± 10.5	
	(最小値、最大値)	(141, 182)	
体重 (kg)	平均 ± SD	57.6 ± 10.3	
	(最小値、最大値)	(41.5, 78)	
入院・外来	入院	6 (15.0)	
	外来	24 (60.0)	
	入院 → 外来	10 (25.0)	
投与期間	平均 ± SD	62.1 ± 12.1	
	(最小値、最大値)	(55, 112)	
併用薬剤	なし	2 (5.0)	
	あり	38 (95.0)	
診断名	梗塞部位	皮質枝系	8 (20.0)
		穿通枝系	29 (72.5)
		両系	3 (7.5)
既往歴	脳梗塞発作回数	1 回	24 (60.0)
		2 回	12 (30.0)
		3 回	2 (5.0)
		不明	2 (5.0)
	脳梗塞血管支配領域	内頸動脈系	32 (80.0)
		椎骨動脈系	8 (20.0)
		不明	0 (0.0)
	一過性脳虚血発作	あり	1 (2.5)
		なし	39 (97.5)
	その他既往	あり	7 (17.5)
なし		33 (82.5)	
合併症	あり	34 (85.0)	
	なし	6 (15.0)	
合併症の種類	高血圧症	26 (76.5)	
	糖尿病	9 (26.5)	
	高脂血症	9 (26.5)	
	虚血性心疾患	3 (8.8)	
	その他	9 (26.5)	

2.1.3 有効性／薬力学の評価

解析手法については、投与量が増すことにより血小板凝集能に対する抑制効果が減弱することは無いという前提に基づき、不採用及び未測定の数値については1つ前の測定値を代用するという LOCF (Last Observation Carried Forward) の手法を用いた解析も行った。

2.1.3.1 血小板凝集抑制効果

各投与量の採用例における ADP 5 μ M 惹起による最大血小板凝集能 (%) を表 4 に、測定値が欠測又は不採用となっている場合に、LOCF の手法を適用して集計した結果を表 5 に示す。

表 4 - 脳血栓症患者における ADP 5 μ M 惹起最大血小板凝集能 (%) - 血小板凝集能評価対象例 (各投与量の採用例)、DV7314-02

	試験前	10 mg	25 mg	50 mg	75 mg	終了時
n	29	27	29	27	23	7
平均値	78.6	67.7	60.0	52.5	50.9	71.8
標準誤差	2.6	4.1	3.7	3.7	5.1	7.8

表 5 - 脳血栓症患者における ADP 5 μ M 惹起最大血小板凝集能 (%) - 血小板凝集能評価対象例 (LOCF)、DV7314-02

	試験前	10 mg	25 mg	50 mg	75 mg
n	29	29	29	29	29
平均値	78.6	69.7	62.8	54.5	49.2
標準誤差	2.6	4.1	3.8	3.6	4.2

各投与量の採用例における ADP 5 μ M 惹起による血小板凝集抑制率 (%) を表 6 に、測定値が欠測又は不採用となっている場合に、LOCF の手法を適用して集計した結果を表 7 に示す。

表 6 - 脳血栓症患者における ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%) - 血小板凝集能評価対象例 (各投与量の採用例)、DV7314-02

	10 mg	25 mg	50 mg	75 mg	終了時
n	26	25	25	23	7
平均値	13.0	22.8	30.2	34.1	1.9
標準誤差	4.4	4.2	4.2	6.0	8.2

表 7 -脳血栓症患者における ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%) - 血小板凝集能評価対象例 (LOCF)、
DV7314-02

	10 mg	25 mg	50 mg	75 mg
n	29	29	29	29
平均値	11.7	19.6	29.6	36.0
標準誤差	4.0	4.0	4.1	5.2

ADP 5 μ M 惹起による血小板凝集抑制率 (%) に基づき、予め定めた基準に従い血小板凝集抑制効果の判定を行った。各投与量の採用例における判定結果を表 8 に、測定値が欠測又は不採用となっている場合に、LOCF の手法を適用して集計した判定結果を表 9 に示す。

表 8 -脳血栓症患者における血小板凝集抑制効果判定 - 血小板凝集抑制効果判定対象例 (各投与量の採用例)、DV7314-02

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

表 9 -脳血栓症患者における血小板凝集抑制効果判定 - 血小板凝集抑制効果判定対象例 (LOCF)、
DV7314-02

用量	著明抑制	抑制	不変	亢進	合計
10 mg 終了時	2 (6.9)	6 (20.7)	21 (72.4)	0	29
25 mg 終了時	3 (10.3)	6 (20.7)	20 (69.0)	0	29
50 mg 終了時	6 (20.7)	9 (31.0)	14 (48.3)	0	29
75 mg 終了時	8 (27.6)	12 (41.4)	9 (31.0)	0	29
最終判定	8 (27.6)	11 (37.9)	10 (34.5)	0	29

2.1.3.2 臨床症候改善度判定

臨床症候改善度は、自覚症状、神経症候、精神症候及び ADL（activities of daily living）の経過の改善度に基づき判定を行った。各投与量の採用例における判定結果を表 10 に、測定値が欠測又は不採用となっている場合に、LOCF の手法を適用して集計した判定結果を表 11 に示す。

表 10 -脳血栓症患者における臨床症候改善度判定－臨床症候改善度判定対象例（各投与量の採用例）、
DV7314-02

用量	改善	やや改善	不変	悪化	合計
10 mg 終了時	0	2 (5.0)	38 (95.0)	0	40
25 mg 終了時	1 (2.6)	7 (17.9)	31 (79.5)	0	39
50 mg 終了時	2 (5.3)	14 (36.8)	22 (57.9)	0	38
75 mg 終了時	3 (8.8)	12 (35.3)	18 (52.9)	1 (2.9)	34
最終判定	3 (7.5)	12 (30.0)	25 (62.5)	0	40

表 11 -脳血栓症患者における臨床症候改善度判定－臨床症候改善度判定対象例（LOCF）、DV7314-02

用量	改善	やや改善	不変	悪化	合計
10 mg 終了時	0	2 (5.0)	38 (95.0)	0	40
25 mg 終了時	1 (2.5)	7 (17.5)	32 (80.0)	0	40
50 mg 終了時	2 (5.0)	14 (35.0)	24 (60.0)	0	40
75 mg 終了時	3 (7.5)	12 (30.0)	24 (60.0)	1 (2.5)	40
最終判定	3 (7.5)	12 (30.0)	25 (62.5)	0	40

2.1.3.3 全般改善度判定

全般改善度は血小板凝集抑制効果及び臨床症候改善度を総合的に判断し判定を行った。血小板凝集抑制効果が判定できなかった症例又は不採用となった症例は、原則として全般改善度判定が判定されても不採用とした。しかし、臨床症候改善度が「悪化」と判定されたものについては血小板凝集抑制効果が判定されていなくても採用とした。各投与量の採用例における判定結果を表 12 に、LOCF の手法を適用して集計した判定結果を表 13 に示す。

表 12 -脳血栓症患者における全般改善度判定－全般改善度判定対象例（各投与量の採用例）、DV7314-02

用量	改善	やや改善	不変	悪化	合計
10 mg 終了時	1 (3.7)	7 (25.9)	19 (70.4)	0	27
25 mg 終了時	1 (3.8)	10 (38.5)	15 (57.7)	0	26
50 mg 終了時	6 (23.1)	11 (42.3)	9 (34.6)	0	26
75 mg 終了時	7 (29.2)	10 (41.7)	6 (25.0)	1 (4.2)	24
最終判定	8 (26.7)	13 (43.3)	9 (30.0)	0	30

表 13 -脳血栓症患者における全般改善度判定－全般改善度判定対象例（LOCF）、DV7314-02

用量	改善	やや改善	不変	悪化	合計
10 mg 終了時	1 (3.3)	7 (23.3)	22 (73.3)	0	30
25 mg 終了時	1 (3.3)	10 (33.3)	19 (63.3)	0	30
50 mg 終了時	6 (20.0)	13 (43.3)	11 (36.7)	0	30
75 mg 終了時	8 (26.7)	14 (46.7)	7 (23.3)	1 (3.3)	30
最終判定	8 (26.7)	13 (43.3)	9 (30.0)	0	30

2.1.4 安全性の評価

試験期間中に 5 件の有害事象が認められ、内訳は皮下出血 2 件、結膜下出血 1 件、膝痛 1 件、坐骨神経痛 1 件であった。このうち出血性の症状の 3 件は治験薬との因果関係が否定できず、他の 2 件は因果関係なしと判定された。有害事象の発現率は 12.5% (5/40 例) であり、そのうち因果関係が否定できない有害事象の発現率は 7.5% (3/40 例) であった。また、これらの 3 例が全て出血性症状であった。副作用（因果関係が否定できない有害事象）のうち 1 例は 50 mg 投与時に中等度の皮下出血が発現し、治験薬の投与を中止した上で、ヒルドイド軟膏使用により消失した。本症例における血小板凝集能は 25 mg 終了時点で 5 μ M ADP 惹起による最大凝集能が 73%であったが、試験前及び 50 mg 投与時に測定されていないため、有害事象発現時における血小板凝集能の抑制の程度は不明であった。残りの 2 例は、25 mg 投与時に軽度の結膜下出血及び皮下出血が発現した症例で、治験薬継続中に症状は消失したが、血小板凝集抑制能が十分であったこととこれらの出血性症状の発現により、1 例（結膜下出血）は 50 mg 投与後に 25 mg に減量し、1 例（皮下出血）は 25 mg のまま増量しなかった。

また、臨床検査値については、因果関係の否定できない異常変動の出現率が 5%を超えたものは、赤血球数 8.1% (3/37 例)、ヘモグロビン 10.8% (4/37 例)、ヘマトクリット 8.1% (3/37 例)、好中球 6.9% (2/29 例)、単球 10.3% (3/29 例)、ALP 5.4% (2/37 例) であった。因果関係の否定できない異常変動は 15 例 (38.5%例) に 27 件発現した。

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

これらの安全性に関連した項目を総合的に判断し、概括安全度の判定を行った（表 14）。全投与期間において、「安全性にかなり問題あり」又は「安全性に重大な問題あり」と判定された症例はなかった。

表 14 -脳血栓症患者における概括安全度判定－概括安全度判定対象例、DV7314-02

用量	問題なし	やや問題あり	かなり問題あり	重大な問題あり	合計
10 mg 終了時	38 (95.0)	2 (5.0)	0	0	40
25 mg 終了時	36 (92.3)	3 (7.7)	0	0	39
50 mg 終了時	33 (86.8)	5 (13.2)	0	0	38
75 mg 終了時	27 (79.4)	7 (20.6)	0	0	34
最終判定	30 (75.0)	10 (25.0)	0	0	40

2.1.5 有用度の評価

最終判定で「好ましくない」と判定された 2 例のうち 1 例は、治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動（ALP 上昇）を認めた症例で、他の 1 例は因果関係の否定できない有害事象として中等度の皮下出血を認めた症例であり、概括安全度はいずれも「やや問題あり」であった。

表 15 -脳血栓症患者における有用度判定－有用度判定対象例、DV7314-02

用量	有用	やや有用	どちらともいえない	好ましくない	合計
10 mg 終了時	2 (6.9)	7 (24.1)	19 (65.5)	1 (3.4)	29
25 mg 終了時	2 (7.1)	9 (32.1)	16 (57.1)	1 (3.6)	28
50 mg 終了時	7 (25.9)	9 (33.3)	9 (33.3)	2 (7.4)	27
75 mg 終了時	8 (33.3)	7 (29.2)	8 (33.3)	1 (4.2)	24
最終判定	9 (29.0)	10 (32.3)	10 (32.3)	2 (6.5)	31

2.2 慢性動脈閉塞症で血行再建術後の患者を対象とした国内前期第Ⅱ相臨床試験 (DV7314-04)
(参考資料)

[Module 5.3.4.2-2 : DV7314-04]

2.2.1 概要

表 16 - 概要、DV7314-04

治験実施計画書の識別コード : DV7314-04
治験の標題 : SR25990C 前期第Ⅱ相臨床試験 - 血行再建 -
治験総括医師名 : ██████████ 医科大学 ████████) (治験実施当時 ████████ 医科大学 ██████████ 科 ████████)
実施医療機関 : 多施設共同 (16 施設)
公表文献 : なし
治験実施期間 : 最初の患者の投薬開始日 : 19████ 年 █████ 月 █████ 日 最後の患者の投薬終了日 : 19████ 年 █████ 月 █████ 日
開発のフェーズ : 前期第Ⅱ相
目的 : 血行再建術後の抗血小板療法における SR25990C の臨床的有効性と安全性を予備的に検討するとともに、本薬の臨床用量を推定した。
治験方法 : 3 用量のオープン試験により実施した。
患者数 : 予定 : 45 例 投与 : 48 例
評価 : 安全性 : 35 例 有効性 : 29 例 (目標症例数の設定根拠) 有効性及び安全性を予備的に検討する上での最小の例数であり、各施設低用量と高用量の各 1 例を検討しうよう上記の例数とした。

治験実施計画書の識別コード : DV7314-04

診断及び選択基準

選択基準 :

慢性動脈閉塞症の患者で下記の条件に合致する血行再建例を対象とする。

1. 大腿一末梢動脈再建例。
2. 大伏在静脈（膝上、膝下）あるいは人工血管（膝上）を代用血管として使用し、術後の観察で run off 良好なもの。大伏在静脈の場合、reverse, in situ の別は問わない。
3. 血行再建術直後で、経口投与が可能なもの。
4. 再建術、足関節・上腕血圧比（ABI）の異常、あるいは術中造影で狭窄が認められないもの。
5. 術前 2 週間に抗血小板作用を有する薬剤を服用していなかったもの。
6. 年齢 75 歳以下。
7. 性別 問わない。

治験薬 :

SR25990C 10mg 錠 :

1 錠中に SR25990C を塩基として 10mg 含有する錠剤（ロット No. : 1851-POD-1、2057-PQL-1）

SR25990C 25mg 錠 :

1 錠中に SR25990C を塩基として 25mg 含有する錠剤（ロット No. : 1843-POD、2057-PQL-2）

用法・用量 :

10mg 錠を 1 日 1 回 1 錠（10mg 投与）、25mg 錠を 1 日 1 回 2 錠（50mg 投与）又は 25mg 錠を 1 日 1 回 3 錠（75mg 投与）朝食後に経口投与する。なお、原則として血行再建術の翌日（第 2 病日）までに投与を開始する。

投与期間 : 12 週間とする。ただし、4 週後に一旦判定を行い、有効性と安全性が認められた場合のみ 12 週まで継続することとする。

評価基準 : 4 週間及び 12 週間（又は試験終了時）に有効性、安全性及び有用性の判定を行う。

有効性 : 再建部の開存状態、臨床症状及び血小板凝集抑制作用を総合的に判断し、有効性を下記の 5 段階で判定する。

1. 有効
2. やや有効
3. 無効
4. 悪化
5. 判定不能

安全性 : 試験期間中に観察された副作用及び臨床検査値の異常変動などを考慮して概括安全度を下記の 4 段階で判定する。

1. 安全性に問題なし
2. 安全性にやや問題あり
3. 安全性にかなり問題あり
4. 安全性に重大な問題あり

有用性 : 有効性及び安全性を総合的に判断し、試験薬の有用性を下記の 5 段階で判定する。

1. 有用
 2. やや有用
 3. 有用とはいえない
 4. 好ましくない
 5. 判定不能
-

治験実施計画書の識別コード : DV7314-04

統計手法 : 解析は下記の項目を主として実施する。

1. 背景因子
2. 有効性、安全性、有用性
3. 再建部の開存状態
4. 臨床症状
5. 血小板凝集能

背景因子、有効性、安全性、有用性には χ^2 検定等を用い、血小板凝集能には t 検定あるいは Wilcoxon 検定等を用いる。また、層別効果も検討する。

要約 :

有効性の結果 :

有効性の指標は ABI、血管造影狭窄率、臨床症状、血小板凝集抑制作用であり、それらを総合して評価された。

1. ABI

28 例 31 件(10mg/日 5 例 6 件、50mg/日 14 例 15 件、75mg/日 9 例 10 件)で評価され、いずれの用量においても投与開始前と比較し、有意な低下は認められず、10mg/日の 4 週では有意な上昇が認められた。各測定時期における投与量間では差は認められなかった。

2. 血管造影狭窄率

16 例 18 件(10mg/日 3 例 4 件、50mg/日 8 例 9 件、75mg/日 5 例 5 件)で評価され、各用量いずれも投与開始前と比べ投与後有意な変化は認められなかったが、高用量で狭窄率の抑制効果が強くなる傾向が示唆された(10mg/日 25.0%増加、50mg/日 15.3%増加、75mg/日 2.1%増加)。

3. 臨床症状

32 例 35 件(10mg/日 6 例 7 件、50mg/日 15 例 16 件、75mg/日 11 例 12 件)で評価され、用量間で臨床症状の状態に差は認められなかった。

4. 血小板凝集抑制作用

20 例(10mg/日 4 例、50mg/日 10 例、75mg/日 6 例)で評価された。5 μ M ADP 惹起による最大血小板凝集能に関し、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/日及び 75mg/日で高値を示した(4 週後 : 10mg/日 20.1%、50mg/日 29.9%、75mg/日 34.4%、12 週後 : 10mg/日 21.6%、50mg/日 45.2%、75mg/日 49.8%)。2 μ M 及び 10 μ M ADP 惹起による血小板凝集抑制率においても 5 μ M とほぼ同様の傾向を示した。

治験実施計画書の識別コード : DV7314-04

5. 有効性判定

29 例(10mg/日 5 例、50mg/日 14 例、75mg/日 10 例)で評価された。

4 週後判定は 29 件 (10mg/日 5 件、50mg/日 13 件、75mg/日 11 件) で評価され、有効率は 10mg/日 100% (10 件中有効 10 件)、50mg/日 92.3% (13 件中有効 12 件)、75mg/日 90.9% (11 件中有効 10 件) で各用量とも 90%以上の有効率であり、用量間での有意な差も認められなかった。12 週後判定は 30 件 (10mg/日 6 件、50mg/日 13 件、75mg/日 11 件) で評価され、有効率は 10mg/日 66.7% (6 件中有効 4 件)、50mg/日 76.9% (13 件中有効 10 件)、75mg/日 81.8% (11 件中有効 9 件) であり、用量間で有意な差は認められなかったが、10mg/日に比べ 50mg/日及び 75mg/日の有効率が高かった。

安全性の結果 :

35 例 (10mg/日 8 例、50mg/日 15 例、75mg/日 12 例) で評価された。

4 週後判定での安全率は 10mg/日 87.5% (8 例中 7 例問題なし)、50mg/日 100% (15 例中 15 例問題なし)、75mg/日 91.7% (12 例中 11 例問題なし) で各用量とも 85%以上の安全率であり、用量間での有意な差も認められなかった。12 週後判定での安全率は 10mg/日 87.5% (8 例中 7 例問題なし)、50mg/日 92.9% (14 例中 13 例問題なし)、75mg/日 63.6% (11 例中 7 例問題なし) で、10mg/日、50mg/日に比べ 75mg/日で安全率が低かったが、用量間で有意な差は認められなかった。副作用発現率は 10mg/日 12.5% (8 例中 1 例 : 下痢、嘔吐、腹痛)、50mg/日 0%、75mg/日 8.3% (12 例中 1 例 : 食欲不振、胸やけ、膨満感) であり、因果関係を否定できない臨床検査値異常変動発現率は 10mg/日 12.5% (8 例中 1 例)、50mg/日 6.7% (15 例中 1 例)、75mg/日 33.3% (12 例中 4 例) であり、いずれも用量間で有意な差は認められなかった。

有用性の結果 :

30 例 (10mg/日 6 例、50mg/日 14 例、75mg/日 10 例) で評価された。

4 週後判定での有用率は 10mg/日 80.0% (5 例中有用 4 例)、50mg/日 91.7% (12 例中有用 11 例)、75mg/日 80.0% (10 例中有用 8 例) で各用量とも 80%以上の有用率であり、用量間での有意な差は認められなかった。12 週後判定での有用率は 10mg/日 50.0% (6 例中有用 3 例)、50mg/日 66.7% (12 例中有用 8 例)、75mg/日 60.0% (10 例中有用 6 例) であり、用量間での有意な差は認められなかった。

結論 :

血行再建を行った患者では、10mg/日に比べ高用量 (50mg/日又は 75mg/日) で、有意な差は認められなかったが ADP 惹起による血小板凝集抑制率が高値を示したこと、再建部狭窄の抑制も高用量ほど強くなる傾向が示されたことより、再建肢閉塞防止には高用量 (50mg/日又は 75mg/日) の有効性が示唆された。

報告書の日付 : 19■■年■■月■■日

2.2.2 治験対象集団

症例の内訳を図 2 に、安全性評価対象例の患者背景を表 17 に示す。

図 2 - 症例の内訳、DV7314-04

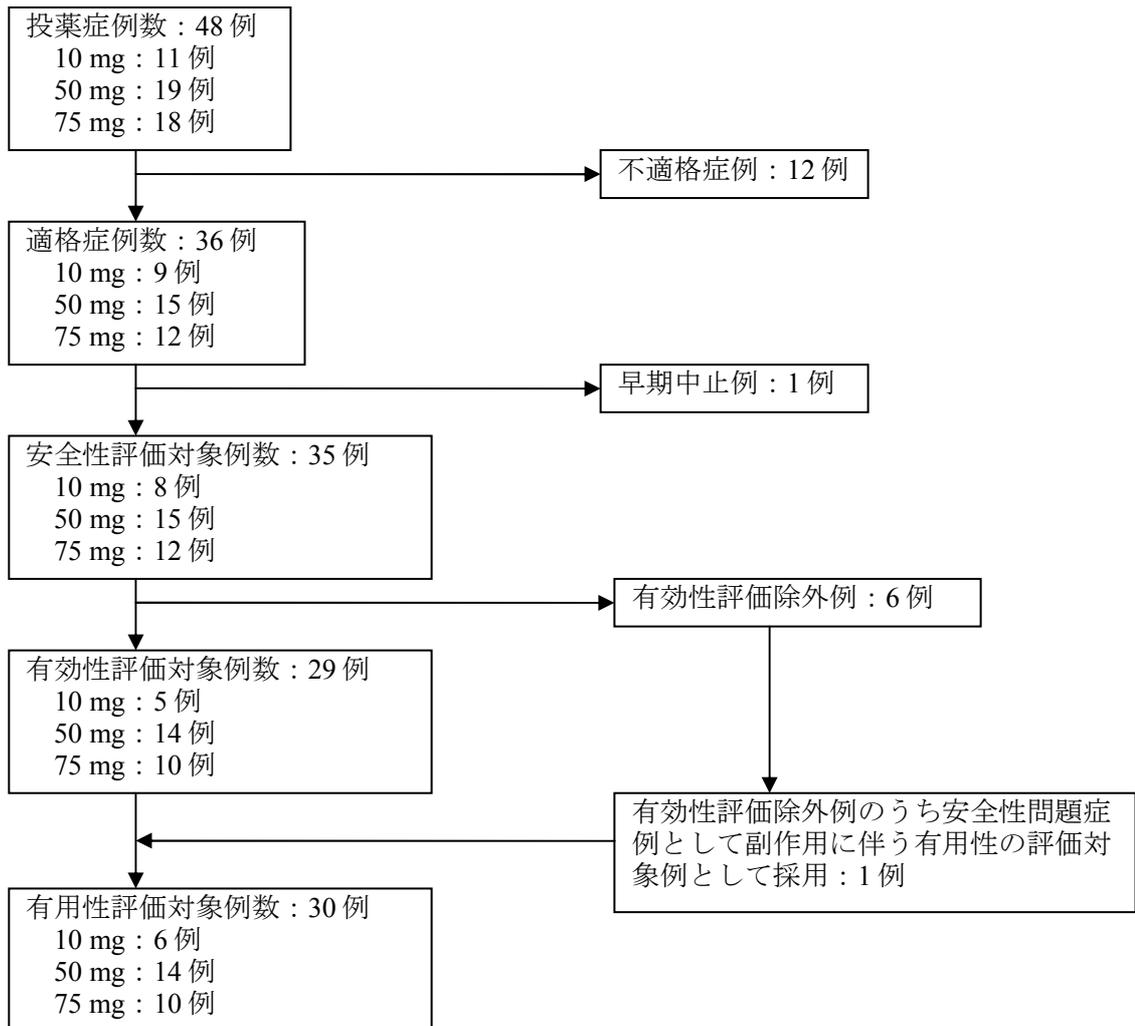


表 17 - 患者背景 - 安全性評価対象例、DV7314-04

項目	分類	10 mg/日	50 mg/日	75 mg/日	検定*
解析対象例数		8	15	12	
性別	男性	8 (100.0)	12 (80.0)	10 (83.3)	1) p=0.4088
	女性	0 (0.0)	3 (20.0)	2 (16.7)	2) p=0.5860
年齢 (歳)	~40 歳	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1) P=0.2074
	41~50 歳	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2) P=0.1696
	51~60 歳	2 (25.0)	2 (13.3)	1 (8.3)	3) P=0.6520
	61~70 歳	1 (12.5)	8 (53.3)	8 (66.7)	
	71~80 歳	5 (62.5)	5 (33.3)	3 (25.0)	
	81 歳~	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	平均 ± SD		68.1 ± 8.92	68.1 ± 7.03	67.5 ± 5.42
入院・外来	入院	1 (12.5)	1 (6.7)	1 (8.3)	1) p=0.8923
	外来	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2) p=1.0000
	入院⇄外来	7 (87.5)	14 (93.3)	11 (91.7)	
診断名	閉塞性動脈硬化症	7 (87.5)	15 (100.0)	12 (100.0)	1) P=0.1760
	バージャー病	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2) P=0.2286
	膝窩動脈瘤・急性動脈閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
再建肢	1 肢	6 (75.0)	14 (93.3)	11 (91.7)	1) P=0.3857
	2 肢	2 (25.0)	1 (6.7)	1 (8.3)	2) P=0.4196
閉塞動脈名	浅大腿動脈	6 (75.0)	11 (73.3)	9 (75.0)	1) P=0.4933
	大腿動脈	1 (12.5)	1 (6.7)	1 (8.3)	2) P=0.7376
	膝窩動脈	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	浅大腿動脈、膝窩動脈	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	
	浅大腿動脈、前脛骨動脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	
	浅大腿動脈、後脛骨動脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	外腸骨動脈、浅大腿動脈	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	
	浅大腿動脈、腓骨動脈、後脛骨動脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	
既往例の有無	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	あり	8 (100.0)	15 (100.0)	12 (100.0)	
合併症の有無	なし	1 (12.5)	2 (12.3)	0 (0.0)	1) P=0.4239
	あり	7 (87.5)	13 (86.7)	12 (100.0)	2) P=0.4362
再建様式 (肢数)	自家静脈	4 (40.0)	10 (62.5)	3 (23.1)	
	人工血管	6 (60.0)	5 (31.3)	10 (76.9)	
	Composite	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	

* : 1) χ^2 検定、2) Fisher's exact test、3) Kruskal-Wallis 検定

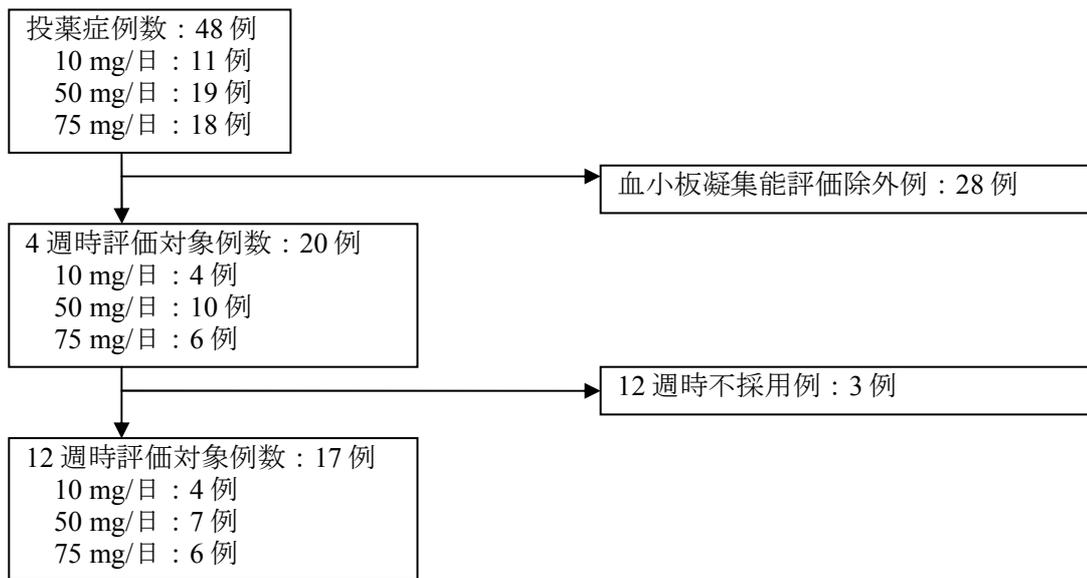
診断名では 10 mg/日のバージャー病（閉塞性血栓血管炎）1 例以外は全て閉塞性動脈硬化症であった。閉塞動脈名は各群とも浅大腿動脈が 4 分の 3 程度を占め、術前の虚血症状については間歇性跛行が各群最も多く、再建肢が 2 肢の 4 症例は全て間歇性跛行であった。合併症はほとんどの症例に認められ、高血圧、糖尿病のが合併が多かった。再建様式では 50 mg/日の Composite の 1 例を除き自家静脈又は人工血管であり、50 mg/日で自家静脈が多い反面、10 mg/日、75 mg/日では人工血管が多かった。

2.2.3 有効性／薬力学の評価

2.2.3.1 血小板凝集能

血小板凝集能評価対象症例の内訳を図3に示す。評価対象例数は投与4週時で20例、投与12週時で17例であった。

図3 - 血小板凝集能評価外症例の内訳、DV7314-04



ADP 5 μ M 惹起による最大血小板凝集能 (%) を表 18 に、血小板凝集抑制率 (%) を表 19 に示す。

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。

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

表 18 -慢性動脈閉塞症患者における ADP 5 μ M 惹起最大血小板凝集能 (%) - 血小板凝集能評価対象例、
DV7314-04

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	
投与後 4 週間	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	
投与後 12 週間	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 : 投与前を対象とした対応のある t 検定

表 19 -慢性動脈閉塞症患者における ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%) - 血小板凝集能評価対象例、
DV7314-04

時期		10 mg/日	50 mg/日	75 mg/日	検定
投与後 4 週間	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	
投与後 12 週間	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

2.2.4 有効性判定

総症例 48 例のうち、症例記録未回収、不適格症例、症状悪化を伴わない早期中止例、症状悪化を伴わない併用禁止薬使用例、有効性評価項目不足例を除く 29 例を有効性評価対象症例とした。

再建部の開存状態（ABI、狭窄率）、臨床症状（再建肢の虚血症状の有無）及び血小板凝集抑制作用を総合的に判断し、有効性を判定した（表 20）。

投与 4 週時では各用量群とも 90%以上の有効率であり、用量間での有意な差も認められなかった。有効性最終判定（投与 12 週時）では、判定に用量間で有意な差は認められなかったが、10 mg/日に比べ 50 mg/日、75 mg/日が高い有効性を示した。

表 20 -慢性動脈閉塞症患者における有効性評価－有効性評価対象例、DV7314-04

	例数	有効	やや有効	無効	悪化	判定不能	検定 *
4 週							
10 mg/日	5	5 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	P=0.7987
50 mg/日	13	12 (92.3)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0	P=0.7923
75 mg/日	11	10 (90.9)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0	
12 週（最終判定）							
10 mg/日	6	4 (66.7)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0	P=0.7066
50 mg/日	13	10 (76.9)	1 (7.7)	2 (15.4)	0 (0.0)	0	P=0.7792
75 mg/日	11	9 (81.8)	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	0	

例数 (%)

* : 上段 ; Kruskal-Wallis 検定、中段 ; χ^2 検定 (有効/やや有効以下)

2.2.5 安全性の評価

治験薬投与後に認められた有害事象は、7 例 14 件（10 mg/日 4 例 6 件、50 mg/日 1 例 3 件、75 mg/日 2 例 5 件）に認められ、そのうち治験薬との因果関係が否定できず副作用と判定された症例は 2 例 6 件（10 mg/日 1 例 3 件、75 mg/日 1 例 3 件）であった（表 21）。

重篤な有害事象は 2 例 2 件あり、心筋梗塞による心室性不整脈及び播種性血管内凝固症候群（DIC）による皮下出血でいずれの症例も死亡に至った。しかし、治験薬との因果関係はいずれも「なし」と否定された。

表 21 -慢性動脈閉塞症患者における有害事象発現率－安全性評価対象例、DV7314-04

	因果関係を問わない			因果関係を否定できない		
	10 mg/日	50 mg/日	75 mg/日	10 mg/日	50 mg/日	75 mg/日
例数	8	15	12	8	15	12
発現率 (%)	4 (50.0)	1 (6.7)	2 (16.7)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (8.3)
発現件数	6	5	5	3	0	3

死亡に至った重篤な有害事象の詳細（2例）は以下の通りである。いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

1例は10 mg/日で、心筋梗塞による心室性不整脈であり投与1日目で出現した。虚血性心疾患の合併をもっており、発症後、絶食、挿管、人工呼吸管理をし、抗不整脈薬の投与を行うも、発症後15日目（治験薬投与中止後14日目）に死亡した。

もう1例は75 mg/日で、DICによる皮下出血である。胃癌のため distal partial gastrectomy を施行後、通常の倍量の抗がん剤が投与されていたため投与39日目にDICを発症、出血斑を認めた。抗がん剤及び治験薬投与を中止して一時回復に向かったが、再びDIC症状が出現、腎不全、呼吸不全が進行し、発症後53日目（治験薬投与中止後45日目）に死亡した。なお、DICの皮下出血は抗がん剤の過剰投与によるものと考えられた。

試験期間中に観察された副作用及び臨床検査値の異常変動などを考慮して概括安全度を判定した（表22）。概括安全度は、投与4週時で各用量群とも85%以上の安全率であり、用量間での有意な差も認められなかった。最終判定時（投与12週時）では10 mg/日、50 mg/日に比べ75 mg/日では安全率が低かったが、用量間での有意な差は認められなかった。

表 22 -慢性動脈閉塞症患者における安全性評価－安全性評価対象例、DV7314-04

	例数	問題なし	やや問題あり	かなり問題あり	重大な問題あり	検定*
4週						
10 mg/日	8	7 (87.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	P=0.4373
50 mg/日	15	15 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	P=0.4178
75 mg/日	12	11 (91.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	
12週（最終判定）						
10 mg/日	8	7 (87.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	P=0.1464
50 mg/日	14	13 (92.9)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	P=0.1522
75 mg/日	11	7 (63.6)	3 (27.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	

例数 (%)

*：上段；Kruskal-Wallis 検定、下段； χ^2 検定（問題なし/やや問題あり以下）

2.2.6 有用性の評価

有用性評価対象症例は、有効性評価対象症例に副作用に伴う早期中止例の1例を加えた30例を評価対象例とした。有効性及び安全性を総合的に判断し、治験薬の有用性を判定した（表23）。

有効性は、投与4週時及び最終判定時（投与12週時）ともに用量間で有意な差は認められなかった。

表 23 -慢性動脈閉塞症患者における有用性評価－有効性評価対象例、DV7314-04

	例数	有用	やや有用	有用とはいえない	好ましくない	検定*
4 週						
10 mg/日	5	4 (80.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	P=0.7074
50 mg/日	12	11 (91.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	P=0.6980
75 mg/日	10	8 (80.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	
12 週（最終判定）						
10 mg/日	6	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	P=0.6365
50 mg/日	12	8 (66.7)	2 (16.7)	2 (16.7)	0 (0.0)	P=0.7909
75 mg/日	10	6 (60.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	

例数 (%)

*：上段；Kruskal-Wallis 検定、下段； χ^2 検定（問題なし/やや問題あり以下）

2.3 虚血性脳血管障害患者を対象とした国内後期第Ⅱ相臨床試験 (DV7314-06) (参考資料)

[Module 5.3.4.2-3 : DV7314-06]

2.3.1 概要

表 24 - 概要、DV7314-06

治験実施計画書の識別コード : DV7314-06
治験の標題 : SR25990C 後期第Ⅱ相臨床試験－虚血性脳血管障害－
治験総括医師名 : ████████████████████ (科)
実施医療機関 : 多施設共同 (94 施設)
公表文献 : なし
治験期間 : 19██年██月██日～19██年██月██日
開発のフェーズ : 後期第Ⅱ相
目的 : 虚血性脳血管障害 (一過性脳虚血発作 (TIA) 及び脳梗塞症) における SR25990C 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。
治験方法 : 虚血性脳血管障害 (TIA 及び脳梗塞症) の発症が認められた患者を対象としたクロピドグレル 25 mg、50 mg 及び 75 mg の 3 用量群間における無作為化多施設二重盲検比較試験。
患者数 : 予定 : 各群 120 例以上 (各群 TIA 60 例以上、脳梗塞症 60 例以上) 計 360 例 投与 : 381 例 (25 mg/日 : 129 例、50 mg/日 : 121 例、75 mg/日 : 131 例)
評価 : 有効性 : 合計 247 例 TIA 101 例 (25 mg/日 : 29 例、50 mg/日 : 34 例、75 mg/日 : 38 例) 脳梗塞症 146 例 (25 mg : 54 例、50 mg : 44 例、75 mg/日 : 48 例) 安全性 : 合計 333 例 TIA 138 例 (25 mg/日 : 46 例、50 mg/日 : 42 例、75 mg/日 : 50 例) 脳梗塞症 195 例 (25 mg/日 : 70 例、50 mg/日 : 56 例、75 mg/日 : 69 例)
(目標症例数の設定根拠) 当該疾患における用量設定を行うのに必要な最小限度の例数とした。(低用量群で 80%、高用量群で 90%の有効率が得られるものと仮定し、 $\alpha=0.1$ (片側)、 $1-\beta=0.8$ (片側) として算出した。)

治験実施計画書の識別コード : DV7314-06

診断及び主要な組入れ基準 :

選択基準 :

1. 治験開始前 12 週間に以下の虚血性脳血管障害の発症が認められたもの。
 - TIA (NIH 診断基準に適合するもの。NINDS 第 3 版)
 - 脳梗塞症 (心原性塞栓症を除く。)
2. 年齢 : 75 歳以下。
3. 性別 : 問わない。
4. 入院外来の別 : 問わない。ただし、外来患者の場合は少なくとも 24 週間以上当該医療機関で追跡可能と考えられる症例に限る。

治験薬 :

SR25990C 25 mg 錠 :

1 錠中に SR25990C を塩基として 25 mg 含有する錠剤 (ロット番号 : S1960-PPI-1)

SR25990C 50 mg 錠 :

1 錠中に SR25990C を塩基として 50 mg を含有する錠剤 (ロット番号 : S1960-PPI-2)

R25990C 25 mg プラセボ錠 :

SR25990C を含まない SR25990C 25 mg 錠と識別不能の錠剤 (ロット番号 : S1960-PPI-3)

SR25990C 50 mg プラセボ錠 :

SR25990C を含まない SR25990C 50 mg 錠と識別不能の錠剤 (ロット番号 : S1960-PPI-4)

新製剤 :

SR25990C 25 mg 錠 : (ロット号 : S2048-PQK-1)

SR25990C 50 mg 錠 : (ロット番号 : S2048-PQK-2)

SR25990C 25 mg プラセボ錠 : (ロット番号 : S2048-PQK-3)

SR25990C 50 mg プラセボ錠 : (ロット番号 : S2048-PQK-4)

薬剤交換の経緯 :

製造工程での水道水の混入により、時間の経過とともに着色製剤が出現すること、またこれとは別に本薬をアルミラップ包装を破いた状態で放置すると実薬が着色することが判明したため、製剤を新たに製造し薬剤交換を実施した。

治験実施計画書の識別コード : DV7314-06

投与量 :

患者を無作為に 3 群にわけ、それぞれ SR25990C として 25 mg、50 mg、75 mg を 1 日量とした。

投与方法 :

患者が選択基準に合致する症例であることを確認した後、疾患ごとに薬剤の 1 番から順番に、1 回 1 包を 1 日 1 回朝食後に投与した。

25 mg/日 : 25 mg 錠 + 50mg プラセボ錠

50 mg/日 : 25 mg プラセボ錠 + 50 mg 錠

75 mg/日 : 25 mg 錠 + 50 mg 錠

投与期間 :

24 週間以上、48 週まで。ただし、24 週投与終了後有効性・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 48 週まで継続投与を行った。

評価基準 :

治験開始後 24 週に下記の判定を行い、さらに継続投与した場合は 48 週（又は投与終了時）に同様の判定（最終判定）を行った。

有効性 :

治験薬投与期間中の虚血性事故の有無、内容、CT 所見及び臨床症候経過を総合的に判断し、以下の 4 段階で評価した。

1. 有効、2. やや有効、3. 無効、4. 判定不能

安全性 :

治験薬投与期間中に発現した副作用、臨床検査値の異常変動、出血時間等を総合的に判断し、以下の 4 段階で評価した。

1. 安全性に問題なし、2. 安全性にやや問題あり、3. 安全性にかなり問題あり、4. 安全性に重大な問題あり

有用性 :

臨床経過における有効性及び安全性を総合的に判断し、以下の 5 段階で評価した。

1. 有用、2. やや有用、3. 有用とはいえない、4. 好ましくない、5. 判定不能

血小板凝集能抑制効果 :

ADP 5 μ M 惹起による血小板凝集能を測定した症例について、血小板凝集抑制率を 4 週後、24 週後、48 週後に以下の 5 段階で評価した。さらに投与期間を通じた総合評価を行った。

1. 著明抑制（50%以上）、2. 抑制（49~25%）、3. 不変（24~-25%）、4. 亢進（-26%以下）、
5. 判定不能

治験実施計画書の識別コード : DV7314-06

要約 :

安全性の結果 :

24 週時の 25、50、75 mg/日の安全率（「安全性に問題なし」と判定された症例の比率）は、症例全体で 84.5、87.6、79.0%、脳梗塞症例で 82.9、82.1、78.3%、TIA 症例で 87.0、95.1、80.0%であり、用量間に有意な差はなかった。また 48 週時（最終判定）の 25、50、75 mg/日の安全率は、症例全体で 78.9、84.8、71.1%、脳梗塞症例で 76.1、79.2、66.7%、TIA 症例で 83.3、92.3、77.1%であり、用量間に有意な差はなかった。症例全体における副作用発現率は 25、50、75 mg/日で 10.3%（12 例）、10.2%（10 例）、16.0%（19 例）と用量相関的に増加する傾向があった（ $P=0.094$ 、Cochran-Armitage 検定）。脳梗塞症例では、10.0%（7 例）、14.3%（8 例）、20.3%（14 例）と副作用発現率に用量相関性が認められた（ $P=0.044$ 、Cochran-Armitage 検定）。TIA 症例では 10.9（5 例）、4.8（2 例）、10.0%（5 例）と用量相関性は認められなかった。症例全体における臨床検査値異常変動は 25、50、75 mg/日で 24.1%（28 例）、21.4%（21 例）、31.1%（37 例）、脳梗塞症例ではそれぞれ 22.9%（16 例）、17.9%（10 例）、31.9%（22 例）、及び TIA 症例では 26.1%（12 例）、26.2%（11 例）、30.0%（15 例）といずれも用量相関性は認められなかった。

有効性の結果 :

24 週時の 25、50、75 mg/日の有効率（「有効」と判定された症例の比率）は、症例全体で 75.7、75.0、70.1%、脳梗塞症例で 76.7、77.1、72.2%、TIA 症例で 74.1、72.0、67.7%であり、用量間に有意な差はなかった。また 48 週時（最終判定）の 25、50、75 mg/日の有効率は、症例全体で 70.7、74.3、70.4%、脳梗塞症例で 73.1、76.9、71.7%、TIA 症例で 65.2、71.0、68.6%であり、用量間に有意な差はなかった。

有用性の結果 :

24 週時の 25、50、75 mg/日の有用率（「有用」と判定された症例の比率）は、症例全体で 64.2、64.7、56.1%、脳梗塞症例で 66.0、61.0、54.3%、TIA 症例で 61.3、70.4、58.3%であり、用量間に有意な差はなかった。48 週時（最終判定）の 25、50、75 mg/日の有用率は、症例全体で 56.2、64.1、55.7%、脳梗塞症例で 59.0、62.2、54.4%、TIA 症例で 50.0、66.7、57.5%であり、用量間に有意な差はなかった。

血小板凝集抑制効果の結果 :

24 週時で抑制以上（著明抑制又は抑制）と判定された症例の比率は、症例全体で用量相関的に高くなる傾向を示した（ $P=0.060$ 、Cochran-Armitage 検定）。脳梗塞症例、TIA 症例別に分けて解析すると用量相関性は認められなかった。48 週時に抑制以上（著明抑制又は抑制）と判定された症例の比率は、症例全体で用量相関的に高くなる傾向を示した（ $P=0.087$ 、Cochran-Armitage 検定）。脳梗塞症例では用量相関性は認められなかったが、TIA 症例では抑制以上と判定された比率が用量相関的に高くなる傾向を示した（ $P=0.097$ 、Cochran-Armitage 検定）。総合判定では、症例全体で抑制以上（著明抑制又は抑制）と判定された症例の比率が用量相関的に高くなる傾向を示した[$P=0.087$ 、Cochran-Armitage 検定、 $P=0.057$ 、 χ^2 検定（抑制以上／不変以下）]。脳梗塞症例では抑制以上と判定された比率が用量相関的に有意に増加していた（ $P=0.028$ 、Cochran-Armitage 検定）が、TIA 症例では用量相関性は認められなかった。

治験実施計画書の識別コード : DV7314-06

結論 :

虚血性脳血管障害患者における SR25990C の至適用量を検討した結果、血小板凝集抑制作用では用量相関傾向が認められた。一方、副作用の発現率は、75 mg 群に高い傾向があり、特に脳梗塞症例のみの解析では有意な用量相関性が認められた。疾患別では TIA 症例の発現率が脳梗塞症例より低かった。今回検討した用量中 75 mg/日 がもっとも強い血小板凝集抑制作用を示したが、副作用及び臨床検査値異常変動の発現率も 75 mg/日 で高い傾向にあった。一方、これまで本邦で実施されたチクロピジンの臨床成績から、本薬の 75 mg /日はチクロピジン 200 mg/日よりも安全性が高いことが示唆されており、したがって、今回 75 mg/日 で認められた副作用、臨床検査値異常変動は臨床的に許容される範囲と考えられた。以上より、本薬の至適用量は 75 mg/日 と考えられた。

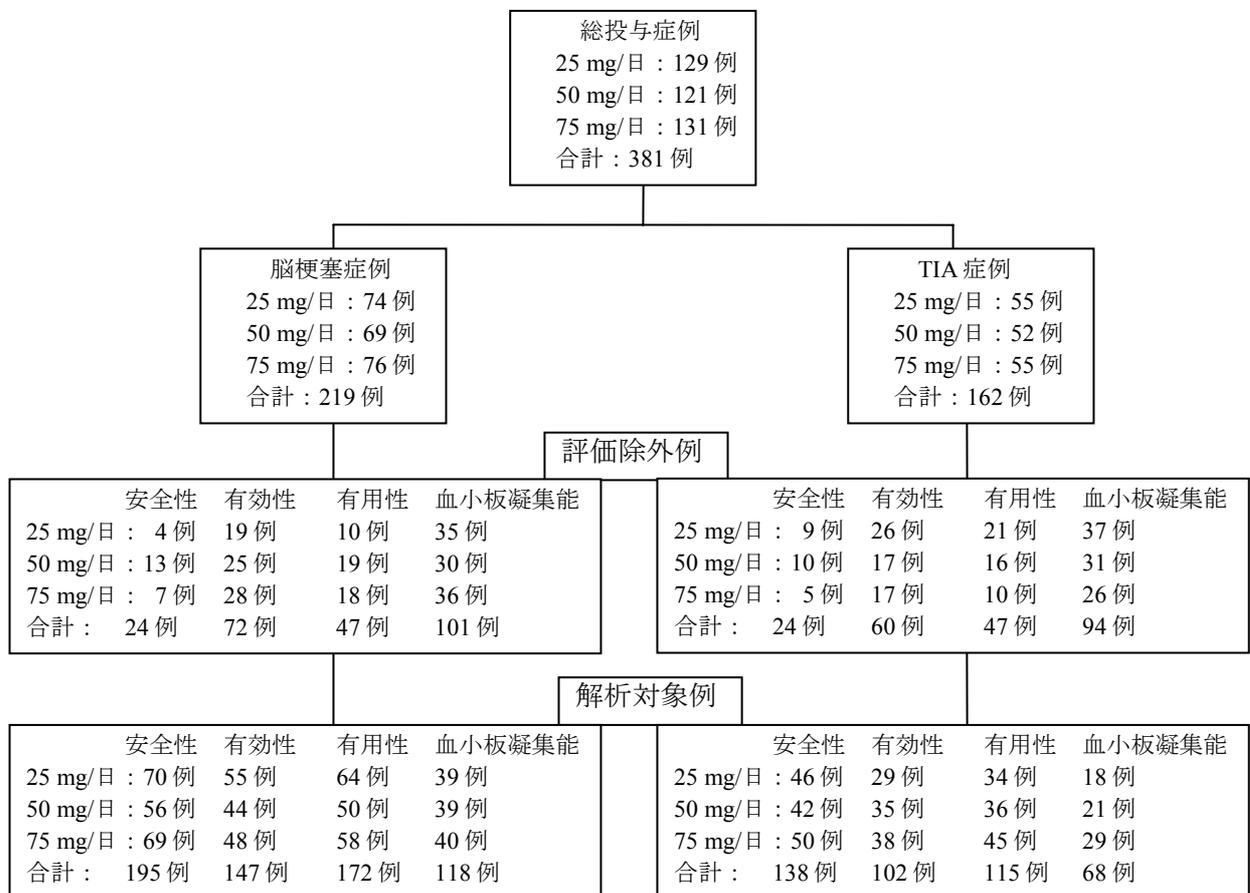
報告書の日付 : 19■■年■■月■■日

2.3.2 治験対象集団

症例の内訳を図4に示す。

虚血性脳血管障害（TIA・脳梗塞症）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としてクロピドグレルを反復経口投与した。用量は3用量（1回25 mg/日、50 mg/日及び75 mg/日）で、いずれかの用量のクロピドグレルを1日1回24週間以上48週間まで投与した。

図4 - 症例の内訳 - DV7314-06



有効性解析対象例 249 例（TIA 102 例、脳梗塞症 147 例）の患者背景を表25に示す。性別、年齢、血管領域、血管枝、脳血管障害の既往及び合併症の有無については、3群間で不均衡は認められなかった。

表 25 - 患者背景 - 有効性解析対象例 (全体)、DV7314-06

項目		25 mg/日	50 mg/日	75 mg/日	合計	検定
例数		84	79	86	249	
性別	男性	55 (65.5)	55 (69.6)	57 (66.3)	167 (67.1)	χ^2 検定 p=0.838
	女性	29 (34.5)	24 (30.4)	29 (33.7)	82 (32.9)	
年齢	平均 ± SD	62.8 ± 8.8	60.7 ± 9.3	62.9 ± 8.0	62.2 ± 8.7	
	~30 歳	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	χ^2 検定 p=0.572
	~40 歳	1 (1.2)	2 (2.5)	1 (1.2)	4 (1.6)	
	~50 歳	7 (8.3)	5 (6.3)	4 (4.7)	16 (6.4)	H 検定 p=0.270
	~60 歳	23 (27.4)	30 (38.0)	28 (32.6)	81 (32.5)	
	~70 歳	33 (39.3)	28 (35.4)	38 (44.2)	99 (39.8)	
	~75 歳	15 (17.9)	12 (15.2)	14 (16.3)	41 (16.5)	
	76 歳~	5 (6.0)	1 (1.3)	1 (1.2)	7 (2.8)	
血管領域	内頸動脈系	64 (76.2)	58 (73.4)	62 (72.1)	184 (73.9)	χ^2 検定 p=0.295
	椎骨脳底動脈系	15 (17.9)	19 (24.1)	14 (16.3)	48 (19.3)	
	両系	3 (3.6)	1 (1.3)	4 (4.7)	8 (3.2)	
	不明	2 (2.4)	1 (1.3)	6 (7.0)	9 (3.6)	
血管枝	眼動脈	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (0.8)	χ^2 検定 p=0.679
	皮質枝	14 (16.7)	15 (19.0)	16 (18.6)	45 (18.1)	
	穿通枝	56 (66.7)	48 (60.8)	52 (60.5)	156 (62.7)	
	混合	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (0.8)	
	不明	13 (15.5)	16 (20.3)	15 (17.4)	44 (17.7)	
脳血管障害の 既往	あり	63 (75.0)	64 (81.0)	61 (70.9)	188 (75.5)	χ^2 検定 p=0.320
	なし	21 (25.0)	15 (19.0)	25 (29.1)	61 (24.5)	
合併症	あり	17 (20.2)	18 (22.8)	20 (23.3)	55 (22.1)	χ^2 検定 p=0.879
	なし	67 (79.8)	61 (77.2)	66 (76.7)	194 (77.9)	

症例数 (%)

2.3.3 安全性の評価

症例全体の副作用発現率を表 26 に、脳梗塞患者の副作用発現率を表 27 に、TIA 患者の副作用発現率を表 28 に示す。

表 26 - 虚血性脳血管障害患者における副作用発現率 - 安全性解析対象例（全体）、DV7314-06

症状	25 mg/日	50 mg/日	75 mg/日	Cochran-Armitage 検定
副作用例数	12 / 116 (10.3)	10 / 98 (10.2)	19 / 119 (16.0)	P=0.094
出血性症状	2 (1.7)	8 (8.2)	8 (6.7)	P=0.046
消化器症状(出血症 状除く)	6 (5.2)	1 (1.0)	6 (5.0)	P=0.516
皮膚症状	4 (3.5)	0 (0.0)	3 (2.5)	P=0.686
神経中枢症状	1 (0.9)	2 (2.0)	2 (1.7)	P=0.304
胸部症状	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	P=0.119
その他	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.7)	P=0.509

表 27 - 虚血性脳血管障害患者における副作用発現率 - 安全性解析対象例（脳梗塞）、DV7314-06

症状	25 mg/日	50 mg/日	75 mg/日	Cochran-Armitage 検定
副作用例数	7 / 70 (10.0)	8 / 56 (14.3)	14 / 69 (20.3)	P=0.044
出血性症状	2 (2.9)	6 (10.7)	7 (10.1)	P=0.053
消化器症状(出血症 状除く)	4 (5.7)	1 (1.8)	4 (5.8)	P=0.493
皮膚症状	1 (1.4)	0 (0.0)	3 (4.3)	P=0.113
神経中枢症状	1 (1.4)	2 (3.6)	0 (0.0)	P=0.751
胸部症状	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	P=0.116
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	P=0.116

表 28 - 虚血性脳血管障害患者における副作用発現率 - 安全性解析対象例（TIA）、DV7314-06

症状	25 mg/日	50 mg/日	75 mg/日	Cochran-Armitage 検定
副作用例数	5 / 46 (10.9)	2 / 42 (4.8)	5 / 50 (10.0)	P=0.550
出血性症状	0 (0.0)	2 (4.8)	1 (2.0)	P=0.261
消化器症状(出血症 状除く)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (4.0)	P=0.528
皮膚症状	3 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	P=0.985
神経中枢症状	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	P=0.049
その他	2 (4.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	P=0.777

症状別副作用一覧を表 29 に示す。また、出血時間を表 30 に示す。

出血時間は 3 用量（25 mg、50 mg 及び 75 mg/日）とも投与後に延長したが、用量間に有意な差は認められなかった。

表 29 -虚血性脳血管障害患者における症状別副作用一覧－安全性解析対象例、DV7314-06

症状分類	用量	症状	脳梗塞			TIA		
			軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
出血性症状	25 mg	肘滑液包炎		1				
		結膜出血	1					
	50 mg	眼底出血	1					
		鼻出血		1				
		紫斑・止血困難		1				
		出血性胃炎	1					
		脳出血			1			
		皮下出血	1					
		消化管出血					1	
		歯肉出血					1	
	75 mg	脳出血	1		1			
		痔出血	2					
		黒色便		1				
		下血		1				
		鼻出血	1					
		抜歯後の止血困難		1				
皮下血腫						1		
消化器症状	25 mg	胃部不快感	2	2				
		胃部むかつき		1				
		食欲不振					1	
		上腹部痛					1	
	50 mg	心窩部痛		1				
		食欲低下		1				
		胃部不快感		1				
	75 mg	胃部むかつき	1	1			2	
		心窩部痛	1		1			
		胃痛	1					
		口渇感					1	
皮膚症状	25 mg	皮疹		1				
		顔面紅潮					1	
		湿疹（全身）						1
		発疹					1	
	75 mg	皮疹	1	1				
		発疹	1					
中枢神経症状	25 mg	右上下肢のしびれ	1					
	50 mg	頭痛			1			
		味覚異常		1				
	75 mg	不快感					1	
		ほてり感					1	
		のぼせ感					1	
							1	
胸部症状	75 mg	洞性頻脈	1					
その他	25 mg	乳腺症					1	
		多発性筋炎の再燃による 発熱・全身倦怠感						1
	75 mg	咳漱	1					
		肝機能障害					1	

表 30 -虚血性脳血管障害患者における出血時間（分：秒）－出血時間評価対象例、DV7314-06

		25 mg/日	50 mg/日	75 mg/日	検定 *
投与前	評価症例数	65	67	74	P = 0.758
	平均±SD	5:18±2:56	5:11±2:34	5:02±2:36	P = 0.862
投与後 4 週	評価症例数	56	59	60	P = 0.752
	平均±SD	7:28±5:15	7:16±3:57	7:56±4:54	P = 0.440
投与後 24 週	評価症例数	52	55	60	P = 0.116
	平均±SD	6:31±4:20	8:23±6:48	9:38±7:34	P = 0.011
投与後 48 週	評価症例数	45	50	53	P = 0.281
	平均±SD	7:16±5:31	8:15±4:26	7:57±5:46	P = 0.387
平均 (投与後 4~48 週)	評価症例数	65	67	74	P = 0.645
	平均±SD	7:30±5:18	7:33±3:57	8:39±5:43	P = 0.153

* : Dunnett、上段 ; 25 mg vs 50 mg、下段 ; 25 mg vs 75 mg

治験薬投与期間中に発現した副作用、臨床検査値の異常変動、出血時間等を総合的に判断した安全性評価を表 31（症例全体）、表 32（脳梗塞患者）及び表 33（TIA 患者）に示す。

表 31 -虚血性脳血管障害患者における安全性評価－安全性評価対象例（全体）、DV7314-06

例数	問題なし	やや問題あり	かなり問題あり	重大な問題あり	判定不能	検定 *
24 週						
25 mg/日	116	98 (84.5)	15 (12.9)	3 (2.6)	0 (0.0)	0 P=0.212
50 mg/日	98	85 (87.6)	10 (10.3)	2 (2.1)	0 (0.0)	1 P=0.220
75 mg/日	119	94 (79.0)	20 (16.8)	3 (2.5)	2 (1.7)	0
48 週（最終判定）						
25 mg/日	109	86 (78.9)	19 (17.4)	4 (3.7)	0 (0.0)	0 P=0.060
50 mg/日	93	78 (84.8)	12 (13.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 P=0.059
75 mg/日	114	81 (71.1)	28 (24.6)	3 (2.6)	2 (1.8)	0

例数 (%)

* : 上段 ; Kruskal-Wallis 検定、下段 ; χ^2 検定（問題なし/やや問題あり以下）

表 32 -虚血性脳血管障害患者における安全性評価－安全性評価対象例（脳梗塞）、DV7314-06

	例数	問題なし	やや問題あり	かなり問題あり	重大な問題あり	判定不能	検定*
24 週							
25 mg/日	70	58 (82.9)	11 (15.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	0	P=0.734
50 mg/日	56	46 (82.1)	8 (14.3)	2 (3.6)	0 (0.0)	0	P=0.763
75 mg/日	69	54 (78.3)	12 (17.4)	2 (2.9)	1 (1.4)	0	
48 週（最終判定）							
25 mg/日	67	51 (76.1)	15 (22.4)	1 (1.5)	0 (0.0)	0	P=0.255
50 mg/日	53	42 (79.2)	9 (17.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	0	P=0.256
75 mg/日	66	44 (66.7)	19 (28.8)	2 (3.0)	1 (1.5)	0	

例数 (%)

*: 上段 ; Kruskal-Wallis 検定、下段 ; χ^2 検定 (問題なし/やや問題あり以下)

表 33 -虚血性脳血管障害患者における安全性評価－安全性評価対象例（TIA）、DV7314-06

	例数	問題なし	やや問題あり	かなり問題あり	重大な問題あり	判定不能	検定*
24 週							
25 mg/日	46	40 (87.0)	4 (8.7)	2 (4.3)	0 (0.0)	0	P=0.104
50 mg/日	42	39 (95.1)	2 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1	P=0.105
75 mg/日	50	40 (80.0)	8 (16.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	
48 週（最終判定）							
25 mg/日	42	35 (83.3)	4 (9.5)	3 (7.1)	0 (0.0)	0	P=0.157
50 mg/日	40	35 (92.3)	3 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1	P=0.160
75 mg/日	48	37 (77.1)	9 (18.8)	1 (2.1)	1 (2.1)	0	

例数 (%)

*: 上段 ; Kruskal-Wallis 検定、下段 ; χ^2 検定 (問題なし/やや問題あり以下)

2.3.4 有効性の評価

治験薬投与期間中の虚血性事故の有無、内容、CT 所見及び臨床症候経過を総合的に判断した有効性の評価結果を表 34（症例全体）、表 35（脳梗塞患者）及び表 36（TIA 患者）に示す。

表 34 -虚血性脳血管障害患者における有効性評価 - 有効性評価対象例（全体）、DV7314-06

	例数	有効	やや有効	無効	判定不能	検定 *
24 週						
25 mg/日	70	53 (75.7)	0 (0.0)	17 (24.3)	0	P=0.807
50 mg/日	60	45 (75.0)	1 (1.7)	14 (23.3)	0	P=0.729
75 mg/日	67	47 (70.1)	3 (4.5)	17 (25.4)	0	P=0.769
48 週（最終判定）						
25 mg/日	75	53 (70.7)	0 (0.0)	22 (29.3)	0	P=0.792
50 mg/日	70	52 (74.3)	2 (2.9)	16 (22.9)	0	P=0.843
75 mg/日	81	57 (70.4)	1 (1.2)	23 (28.4)	0	P=0.521

例数 (%)

* : 上段 ; Kruskal-Wallis 検定、中段 ; χ^2 検定 (有用/やや有用以下)、下段 : Cochran-Armitage 検定

表 35 -虚血性脳血管障害患者における有効性評価 - 有効性評価対象例（脳梗塞）、DV7314-06

	例数	有効	やや有効	無効	判定不能	検定 *
24 週						
25 mg/日	43	33 (76.7)	0 (0.0)	10 (23.3)	0	P=0.864
50 mg/日	35	27 (77.1)	0 (0.0)	8 (22.9)	0	P=0.863
75 mg/日	36	26 (72.2)	0 (0.0)	10 (27.8)	0	P=0.674
48 週（最終判定）						
25 mg/日	52	38 (73.1)	0 (0.0)	14 (26.9)	0	P=0.857
50 mg/日	39	30 (76.9)	0 (0.0)	9 (23.1)	0	P=0.856
75 mg/日	46	33 (71.7)	0 (0.0)	13 (28.3)	0	P=0.553

例数 (%)

* : 上段 ; Kruskal-Wallis 検定、中段 ; χ^2 検定 (有用/やや有用以下)、下段 : Cochran-Armitage 検定

表 36 -虚血性脳血管障害患者における有効性評価 - 有効性評価対象例（TIA）、DV7314-06

	例数	有効	やや有効	無効	判定不能	検定 *
24 週						
25 mg/日	27	20 (74.1)	0 (0.0)	7 (25.9)	0	P=0.947
50 mg/日	25	18 (72.0)	1 (4.0)	6 (24.0)	0	P=0.862
75 mg/日	31	21 (67.7)	3 (9.7)	7 (22.6)	0	P=0.704
48 週（最終判定）						
25 mg/日	23	15 (65.2)	0 (0.0)	8 (34.8)	0	P=0.827
50 mg/日	31	22 (71.0)	2 (6.5)	7 (22.6)	0	P=0.904
75 mg/日	35	24 (68.6)	1 (2.9)	10 (28.6)	0	P=0.412

例数 (%)

* : 上段 ; Kruskal-Wallis 検定、中段 ; χ^2 検定 (有用/やや有用以下)、下段 : Cochran-Armitage 検定

2.3.5 有用性の評価

臨床経過における有効性及び安全性を総合的に判断した有用性の評価結果を表 37（症例全体）、表 38（脳梗塞患者）、及び表 39（TIA 患者）に示す。

表 37 -虚血性脳血管障害患者における有用性評価 – 有用性評価対象例（全体）、DV7314-06

	例数	有用	やや有用	有用とはいえない	好ましくない	判定不能	検定 *
24 週							
25 mg/日	83	52 (64.2)	4 (4.9)	19 (23.5)	6 (7.4)	2	P=0.738
50 mg/日	68	44 (64.7)	4 (5.9)	17 (25.0)	3 (4.4)	0	P=0.460
75 mg/日	84	46 (56.1)	13 (15.9)	18 (22.0)	5 (6.1)	2	P=0.856
48 週（最終判定）							
25 mg/日	91	50 (56.2)	6 (6.7)	25 (28.1)	8 (9.0)	2	P=0.463
50 mg/日	78	50 (64.1)	6 (7.7)	18 (23.1)	4 (5.1)	0	P=0.467
75 mg/日	99	54 (55.7)	14 (14.4)	24 (24.7)	5 (5.2)	2	P=0.540

例数 (%)

* : 上段 ; Kruskal-Wallis 検定、中段 ; χ^2 検定（有用/やや有用以下）、下段 : Cochran-Armitage 検定

表 38 -虚血性脳血管障害患者における有用性評価 – 有用性評価対象例（脳梗塞）、DV7314-06

	例数	有用	やや有用	有用とはいえない	好ましくない	判定不能	検定 *
24 週							
25 mg/日	51	33 (66.0)	2 (4.0)	12 (24.0)	3 (6.0)	1	P=0.719
50 mg/日	41	25 (61.0)	3 (7.3)	11 (26.8)	2 (4.9)	0	P=0.505
75 mg/日	46	25 (54.3)	8 (17.4)	9 (19.6)	4 (8.7)	0	P=0.878
48 週（最終判定）							
25 mg/日	62	36 (59.0)	4 (6.6)	17 (27.9)	4 (6.6)	1	P=0.874
50 mg/日	45	28 (62.2)	3 (6.7)	12 (26.7)	2 (4.4)	0	P=0.720
75 mg/日	57	31 (54.4)	10 (17.5)	12 (21.1)	4 (7.0)	0	P=0.691

例数 (%)

* : 上段 ; Kruskal-Wallis 検定、中段 ; χ^2 検定（有用/やや有用以下）、下段 : Cochran-Armitage 検定

表 39 - 虚血性脳血管障害患者における有用性評価 - 有用性評価対象例 (TIA)、DV7314-06

	例数	有用	やや有用	有用とはいえない	好ましくない	判定不能	検定 *
24 週							
25 mg/日	32	19 (61.3)	2 (6.5)	7 (22.6)	3 (9.7)	1	P=0.701
50 mg/日	27	19 (70.4)	1 (3.7)	6 (22.2)	1 (3.7)	0	P=0.607
75 mg/日	38	21 (58.3)	5 (13.9)	9 (25.0)	1 (2.8)	2	P=0.613
48 週 (最終判定)							
25 mg/日	29	14 (50.0)	2 (7.1)	8 (28.6)	4 (14.3)	1	P=0.301
50 mg/日	33	22 (66.7)	3 (9.1)	6 (18.2)	2 (6.1)	0	P=0.416
75 mg/日	42	23 (57.5)	4 (10.0)	12 (30.0)	1 (2.5)	2	P=0.310

例数 (%)

*: 上段: Kruskal-Wallis 検定、中段: χ^2 検定 (有用/やや有用以下)、下段: Cochran-Armitage 検定

2.3.6 血小板凝集能の評価

ADP 5 μ M 惹起による血小板凝集能を測定した症例について、症例全体の最大血小板凝集能の結果を表 40 に示す。また、投与前値に対する抑制率を表 41 及び図 5 (症例全体)、表 42 (脳梗塞患者)、及び表 43 (TIA 患者) に示す。

表 40 - 虚血性脳血管障害患者における ADP 5 μ M 惹起最大血小板凝集能 (%) - 血小板凝集能評価対象例 (全体)、DV7314-06

時期		25 mg/日	50 mg/日	75 mg/日
投与後 4 週	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
投与後 24 週	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
投与後 48 週	評価症例数	38	39	39
	平均値	53.8	39.0	41.1
	標準偏差	21.0	18.0	16.0
平均 (投与後 4~48 週)	評価症例数	57	60	69
	平均値	54.8	47.8	41.6
	標準偏差	18.6	16.6	14.4

表 41 -虚血性脳血管障害患者における ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%) - 血小板凝集能評価対象例
 (全体)、DV7314-06

時期		25 mg/日	50 mg/日	75 mg/日
投与後 4 週	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
投与後 24 週	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
投与後 48 週	評価症例数	38	39	39
	平均値	12.7	25.0	27.5
	標準偏差	77.5	51.1	54.6
平均 (投与後 4~48 週)	評価症例数	57	60	69
	平均値	10.9	21.0	28.1
	標準偏差	62.8	33.1	33.8

表 42 -虚血性脳血管障害患者における ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%) - 血小板凝集能評価対象例
 (脳梗塞)、DV7314-06

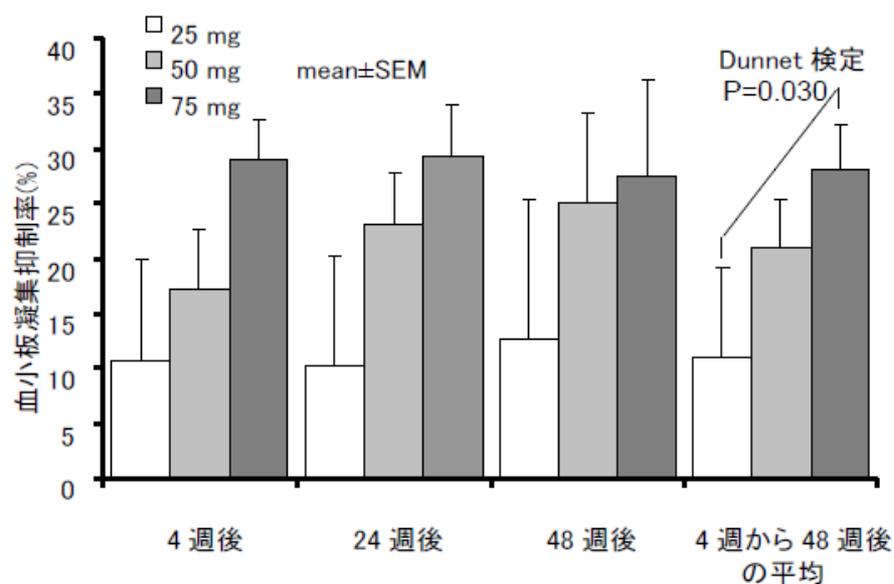
時期		25 mg/日	50 mg/日	75 mg/日
投与後 4 週	評価症例数	34	38	31
	平均値	8.6	18.0	30.1
	標準偏差	72.9	36.8	22.9
投与後 24 週	評価症例数	34	33	34
	平均値	7.7	21.6	28.8
	標準偏差	81.3	39.7	32.5
投与後 48 週	評価症例数	29	27	22
	平均値	8.5	19.1	32.9
	標準偏差	87.6	58.5	25.1
平均 (投与後 4~48 週)	評価症例数	39	39	40
	平均値	8.4	18.2	31.7
	標準偏差	72.8	36.9	25.5

表 43 -虚血性脳血管障害患者における ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%) - 血小板凝集能評価対象例 (TIA) 、DV7314-06

時期		25 mg/日	50 mg/日	75 mg/日
投与後 4 週	評価症例数	14	15	26
	平均値	15.5	15.2	27.7
	標準偏差	40.1	48.5	31.1
投与後 24 週	評価症例数	15	18	22
	平均値	16.0	25.8	30.2
	標準偏差	37.4	20.3	36.4
投与後 48 週	評価症例数	9	12	17
	平均値	26.2	38.1	20.6
	標準偏差	25.5	26.1	78.6
平均 (投与後 4~48 週)	評価症例数	18	21	29
	平均値	16.3	26.1	23.1
	標準偏差	33.0	24.5	42.8

ADP 5 μ M 惹起による血小板凝集は、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 群と 75 mg 群との間に有意な差が認められた (p=0.030、Dunnett 検定)。

図 5 -虚血性脳血管障害患者における ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%) -DV7314-06



治験実施計画書の識別コード : DV7314-12

治験薬 :

SR25990C 10 mg 錠 :

1 錠中に SR25990C を塩基として 10 mg 含有する錠剤 (ロット番号:2057-PQL-1)

SR25990C 25 mg 錠 :

1 錠中に SR25990C を塩基として 25 mg 含有する錠剤 (ロット番号:2057-PQL-2)

投与量 :

投与量は無作為に割り付けられた封筒内に記載された投与量 (10 mg/日、25 mg/日、50 mg/日、75 mg/日) とした。封筒は番号の若い順に開封した。

投与方法 :

1 日 1 回朝食後に以下を経口投与した。

10 mg/日投与群 : 1 回に 10 mg 錠を 1 錠

25 mg/日投与群 : 1 回に 25 mg 錠を 1 錠

50 mg/日投与群 : 1 回に 25 mg 錠を 2 錠

75 mg/日投与群 : 1 回に 25 mg 錠を 3 錠

投与期間 : 4 週間

評価項目 :

有効性 :

主要評価項目 : 血小板最大凝集率

副次評価項目 : 血小板凝集抑制率、血小板凝集パターン

安全性 :

副次評価項目 : 出血時間、安全度判定

安全度判定は治験薬投与期間中に観察された副作用及び臨床検査値の異常変動などを考慮して、以下の 4 段階で評価した。

- | | |
|---------------|---------------|
| ① 安全性に問題なし | ② 安全性にやや問題あり |
| ③ 安全性にかなり問題あり | ④ 安全性に重大な問題あり |
-

統計手法 :

解析はコントローラーの指導のもとに行った。

主要評価項目は血小板最大凝集率として、用量反応性を評価した。検定には一元配置分散分析、Jonckheere 検定など、多重比較には 10 mg 群を対象とした Dunnett の方法を用い、有意水準は両側 0.05 とした。

治験実施計画書の識別コード : DV7314-12

要約 :

有効性の結果 :

ADP 惹起による最大血小板凝集能でみた血小板凝集抑制作用では、投与 2 週後では、2 μ M、5 μ M 及び 10 μ M ADP 惹起による血小板凝集において用量依存的な抑制作用が認められた。用量間の対比較では、5 μ M 及び 10 μ M ADP 凝集で、10 mg/日と 75 mg/日との間にそれぞれ有意差が認められた。投与 4 週後の最大血小板凝集能では用量反応性は認められず、用量間の対比較でも有意な差は認められなかったものの、50 mg/日、75 mg/日はほぼ同様の値を示すとともに 10 mg/日に比し低値であった。

また、2 μ M、5 μ M 及び 10 μ M ADP 惹起による血小板凝集抑制率でみた血小板凝集抑制作用は、投与 2 週後において用量依存的であった。用量間の対比較では、10 mg/日と 50 mg/日 (2 μ M ADP 凝集、10 μ M ADP 凝集)、10 mg/日と 75 mg/日 (2 μ M ADP 凝集、5 μ M ADP 凝集、10 μ M ADP 凝集) との間にそれぞれ有意差が認められた。投与 4 週後の血小板凝集抑制率では、10 μ M ADP 凝集で用量依存的な血小板凝集抑制作用が認められた。用量間の対比較では、いずれの ADP 凝集においても有意差は認められなかった。

血小板凝集パターンでは、用量に依存した非可逆的凝集の抑制傾向が認められた。

安全性の結果 :

安全度判定では、「安全性にやや問題あり」と判定された症例が 10 mg/日で 1 例 (中等度の痔出血)、75 mg/日で 1 例 (軽度の鼻出血) 認められ、これら 2 例を除き、「安全性に問題なし」と判定された。出血時間では、75 mg/日の 1 例に 30 分以上の出血時間の延長が認められたが、その他、臨床的に問題となる自他覚所見は認められず、また、用量依存的な出血時間の延長は認められなかった。

有害事象は 10 mg/日 17 例に 63 件、25 mg/日 18 例に 66 件、50 mg/日 19 例に 57 件、75 mg/日 18 例に 63 件認められ、副作用は 10 mg/日 1 例に 4 件、50 mg/日 1 例に 2 件、75 mg/日 1 例に 1 件認められた。副作用 (随伴症状) は 10 mg/日 1 例に 1 件 (痔出血)、75 mg/日 1 例に 1 件 (鼻出血) 認められ、副作用 (臨床検査値異常変動) は 10 mg/日 1 例に 3 件 (ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少)、50 mg/日 1 例に 2 件 (リンパ球数増加、白血球数増加) 認められた。また、投与を中止するようなバイタルサインの異常、重篤な副作用の発現は認められなかった。

結論 :

SR25990C の 10 mg/日、25 mg/日、50 mg/日、75 mg/日投与により、投与 2 週後には用量依存的な血小板凝集抑制作用が認められた。また、75 mg/日投与における血小板凝集抑制作用は、10 mg/日投与に比べ有意な増大を示したこと、安全性については用量群間に特筆すべき差が認められなかったことから、心臓血管外科患者における至適用量として 75 mg/日が適当と考えられた。

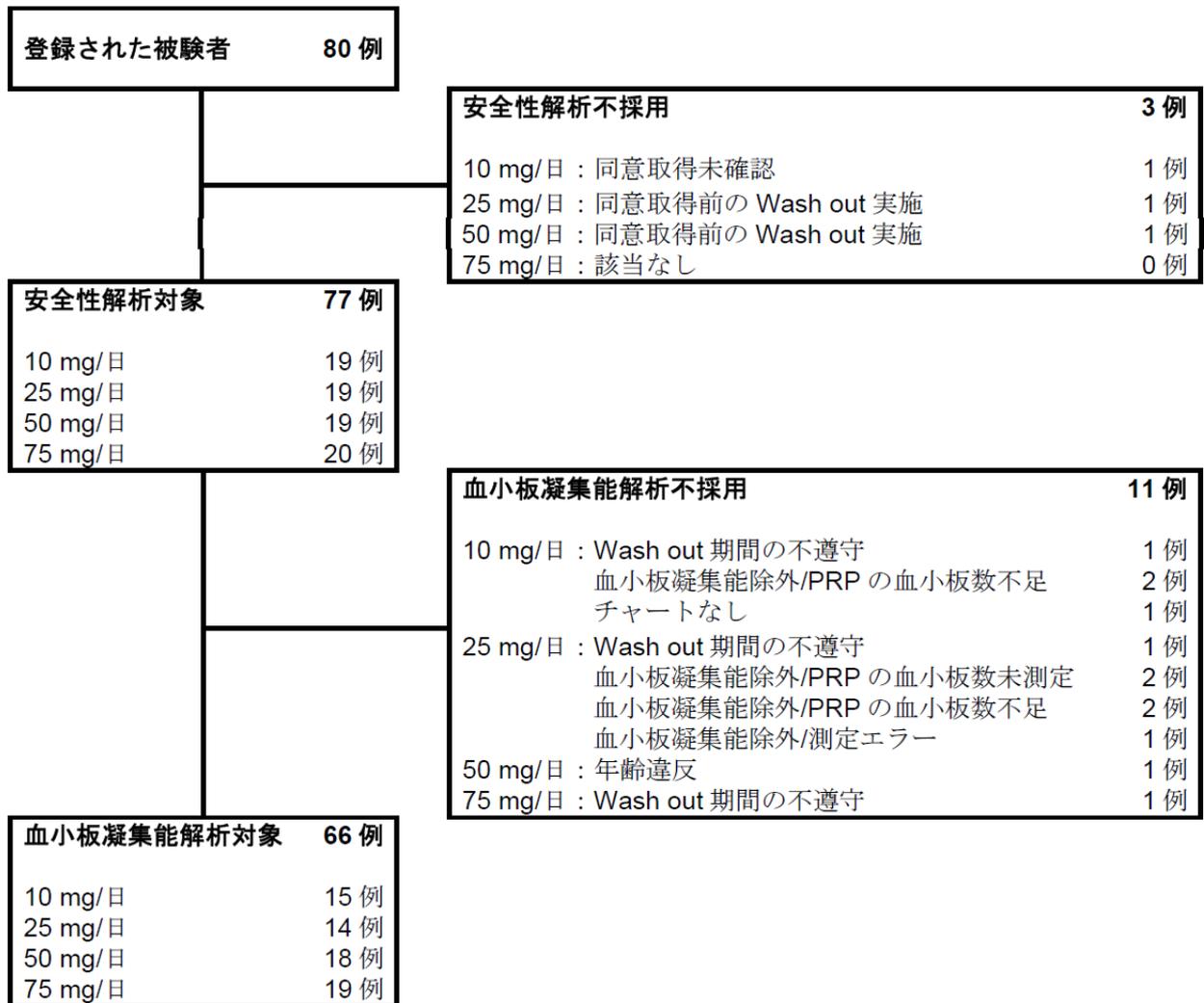
報告書の日付 : 20 年 月 日

2.4.1 治験対象集団

症例の内訳を図 6 に示す。本治験参加について 80 例から同意を取得し、無作為化割付けを実施した。

投与中止・脱落例として、10 mg/日投与群の 1 例において症状悪化のため投与 7 日間で治験薬投与が中止された。

図 6 - 症例の内訳 - DV7314-12



2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

安全性解析対象例及び血小板凝集能解析対象例における患者背景を、それぞれ表 45 及び表 46 に示す。

安全性解析対象集団では、喫煙歴、Wash out の有無に割付け群間の不均衡が認められたものの、その他、割付け群間に特記すべき不均衡は認められなかった。

表 45 -患者背景－安全性解析対象例、DV7314-12

項目	評価被験者数	10 mg/日 19	25 mg/日 19	50 mg/日 19	75 mg/日 20	検定 ^a
性別	男性	14 (73.7)	15 (78.9)	18 (94.7)	15 (75.0)	p=0.342 Fi
	女性	5 (26.3)	4 (21.1)	1 (5.3)	5 (25.0)	
年齢 (歳)	60 未満	6 (31.6)	4 (21.1)	5 (26.3)	3 (15.0)	p=0.541 Fi
	60 以上 70 未満	8 (42.1)	6 (31.6)	8 (42.1)	6 (30.0)	
	70 以上 80 未満	5 (26.3)	9 (47.4)	5 (26.3)	11 (55.0)	
	80 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	
	平均値	64.4	65.9	64.2	68.8	
標準偏差	9.8	9.0	9.7	6.8		
体重 (kg)	60 未満	10 (52.6)	8 (42.1)	10 (52.6)	8 (40.0)	—
	60 以上 70 未満	9 (47.4)	5 (26.3)	7 (36.8)	9 (45.0)	
	70 以上 80 未満	0 (0.0)	5 (26.3)	1 (5.3)	3 (15.0)	
	80 以上	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.3)	0 (0.0)	
	平均値	59.45	61.42	60.63	60.60	
標準偏差	5.20	10.91	8.73	8.64		
入院・外来	入院	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
	外来	19 (100.0)	19 (100.0)	19 (100.0)	20 (100.0)	
診断名	洞不全症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.0)	—
	発作性上室性頻拍症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	
	心不全	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	
	心筋梗塞後狭心症	7 (36.8)	7 (36.8)	6 (31.6)	5 (25.0)	
	狭心症	7 (36.8)	4 (21.1)	5 (26.3)	5 (25.0)	
	深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	
	ASO	4 (21.1)	2 (10.5)	3 (15.8)	3 (15.0)	
	心房中隔欠損症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	
	大動脈瘤	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	4 (20.0)	
	房室ブロック	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	
	バージャー氏病	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.3)	0 (0.0)	
	僧帽弁膜症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	
	血栓性静脈炎	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	
	大動脈弁閉鎖不全症	1 (5.3)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	心室中隔穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	左室破裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	左鎖骨下動脈閉鎖	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	

() 内は%を示した、a : Fi : Fisher の直接確率計算法、T : 一元配置分散分析、ASO : 閉塞性動脈硬化症

表 45 -患者背景—安全性解析対象例、DV7314-12 (続き)

項目	評価被験者数	10 mg/日 19	25 mg/日 19	50 mg/日 19	75 mg/日 20	検定 ^a
外科手術の内容	なし	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	3 (15.0)	—
	人工弁置換術	1 (5.3)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	冠動脈バイパス術	13 (68.4)	11 (57.9)	10 (52.6)	10 (50.0)	
	末梢動脈血行再建術	4 (21.1)	4 (21.1)	3 (15.8)	2 (10.0)	
	体内式ペースメーカー植 え込み術	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (10.5)	1 (5.0)	
	その他	0 (0.0)	3 (15.8)	3 (15.8)	4 (20.0)	
	合併症	なし	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血圧	11 (57.9)	8 (42.1)	8 (42.1)	11 (55.0)	
	糖尿病	4 (21.1)	3 (15.8)	3 (15.8)	5 (25.0)	
	高脂血症	10 (52.6)	9 (47.4)	4 (21.1)	4 (20.0)	
	高尿酸血症	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	2 (10.0)	
	消化性潰瘍	3 (15.8)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	
	不眠	2 (10.5)	1 (5.3)	3 (15.8)	2 (10.0)	
	便秘	0 (0.0)	1 (5.3)	3 (15.8)	0 (0.0)	
	肝機能障害	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	
	心疾患	3 (15.8)	3 (15.8)	8 (42.1)	5 (25.0)	
	その他	12 (63.2)	12 (63.2)	13 (68.4)	14 (70.0)	
喫煙歴	なし	7 (36.8)	4 (21.1)	4 (21.1)	10 (50.0)	p=0.051 Fi
	過去にあり	9 (47.4)	15 (78.9)	15 (78.9)	9 (45.0)	
	現在あり	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	
Wash out の有無	なし	0 (0.0)	3 (15.8)	2 (10.5)	5 (25.0)	p=0.131 Fi
	あり	19 (100.0)	16 (84.2)	17 (89.5)	15 (75.0)	
前治療薬 (抗凝固薬・ 抗血小板薬)の有無	チクロピジン+アスピリ ン	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.3)	0 (0.0)	—
	チクロピジン (アスピリ ンとの併用を除く)	11 (57.9)	2 (10.5)	3 (15.8)	6 (30.0)	
	アスピリン (チクロピジ ンとの併用を除く)	1 (5.3)	4 (21.1)	6 (31.6)	4 (20.0)	
	ワルファリン (チクロピ ジン、アスピリンとの併 用を除く)	4 (21.1)	5 (26.3)	2 (10.5)	3 (15.0)	
	その他の抗血小板薬のみ	3 (15.8)	5 (26.3)	5 (26.3)	3 (15.0)	
	なし	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (10.5)	4 (20.0)	

() 内は%を示した、a ; Fi : Fisher の直接確率計算法、T : 一元配置分散分析

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

血小板凝集能解析対象集団では、喫煙歴に割付け群間の不均衡が認められたものの、その他、割付け群間に特記すべき不均衡は認められなかった。

表 46 - 患者背景 - 血小板凝集能解析対象例、DV7314-12

項目	評価被験者数	10 mg/日 15	25 mg/日 14	50 mg/日 18	75 mg/日 19	検定 ^a		
性別	男性	10 (66.7)	11 (78.6)	17 (94.4)	14 (73.7)	p=0.211 Fi		
	女性	5 (33.3)	3 (21.4)	1 (5.6)	5 (26.3)			
年齢 (歳)	60 未満	4 (26.7)	3 (21.4)	5 (27.8)	3 (15.8)	p=0.664 Fi		
	60 以上 70 未満	7 (46.7)	4 (28.6)	8 (44.4)	6 (31.6)			
	70 以上 80 未満	4 (26.7)	7 (50.0)	5 (27.8)	10 (52.6)			
	80 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)			
	平均値	65.7	65.8	63.3	68.3		p=0.341 T	
	標準偏差	8.5	9.2	9.0	6.6			
体重 (kg)	60 未満	10 (66.7)	6 (42.9)	10 (55.6)	8 (42.1)	-		
	60 以上 70 未満	5 (33.3)	3 (21.4)	6 (33.3)	9 (47.4)			
	70 以上 80 未満	0 (0.0)	4 (28.6)	1 (5.6)	2 (10.5)			
	80 以上	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (5.6)	0 (0.0)			
	平均値	58.17	62.29	60.61	60.11		p=0.637 T	
	標準偏差	5.09	10.77	8.98	8.58			
入院・外来	入院	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-		
	外来	15 (100.0)	14 (100.0)	18 (100.0)	19 (100.0)			
診断名	洞不全症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.3)	-		
	発作性上室性頻拍症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)			
	心不全	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.3)			
	心筋梗塞後狭心症	5 (33.3)	6 (42.9)	6 (33.3)	5 (26.3)			
	狭心症	5 (33.3)	3 (21.4)	4 (22.2)	5 (26.3)			
	深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)			
	ASO	4 (26.7)	0 (0.0)	3 (16.7)	3 (15.8)			
	心房中隔欠損症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)			
	大動脈瘤	0 (0.0)	3 (21.4)	0 (0.0)	4 (21.1)			
	房室ブロック	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)			
	バージャー氏病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)			
	僧帽弁膜症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)			
	血栓性静脈炎	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)			
	大動脈弁閉鎖不全症	1 (6.7)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)			
	心室中隔穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)			
	左室破裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)			
	左鎖骨下動脈閉鎖	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)			
	外科手術の内容	なし	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (5.6)		2 (10.5)	-
		人工弁置換術	1 (6.7)	1 (7.1)	0 (0.0)		0 (0.0)	
		冠動脈バイパス術	9 (60.0)	9 (64.3)	10 (55.6)		10 (52.6)	
末梢動脈血行再建術		4 (26.7)	1 (7.1)	3 (16.7)	2 (10.5)			
体内式ペースメーカー		1 (6.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.3)			
カー植え込み術		1 (6.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.3)			
その他		0 (0.0)	3 (21.4)	3 (16.7)	4 (21.1)			

() 内は%を示した、a ; Fi : Fisher の直接確率計算法、T : 一元配置分散分析、ASO ; 閉塞性動脈硬化症

表 46 - 患者背景—血小板凝集能解析対象例、DV7314-12 (続き)

項目	評価被験者数	10 mg/日 15	25 mg/日 14	50 mg/日 18	75 mg/日 19	検定 ^a
合併症	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
	高血圧	8 (53.3)	6 (42.9)	7 (38.9)	10 (52.6)	
	糖尿病	4 (26.7)	3 (21.4)	3 (16.7)	4 (21.1)	
	高脂血症	8 (53.3)	6 (42.9)	3 (16.7)	4 (21.1)	
	高尿酸血症	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	2 (10.5)	
	消化性潰瘍	3 (20.0)	0 (0.0)	3 (16.7)	0 (0.0)	
	不眠	1 (6.7)	1 (7.1)	2 (11.1)	2 (10.5)	
	便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	
	肝機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	
	心疾患	3 (20.0)	3 (21.4)	7 (38.9)	4 (21.1)	
	その他	8 (53.3)	9 (64.3)	12 (66.7)	13 (68.4)	
喫煙歴	なし	6 (40.0)	4 (28.6)	3 (16.7)	10 (52.6)	p=0.029 Fi
	過去にあり	6 (40.0)	10 (71.4)	15 (83.3)	8 (42.1)	
	現在あり	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	
Wash out の有無	なし	0 (0.0)	2 (14.3)	2 (11.1)	4 (21.1)	p=0.322 Fi
	あり	15 (100.0)	12 (85.7)	16 (88.9)	15 (78.9)	
前治療薬 (抗凝固薬・ 抗血小板薬)の有無	チクロピジン+アスピリン	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (5.6)	0 (0.0)	—
	チクロピジン (アスピリンとの併用を除く)	7 (46.7)	1 (7.1)	3 (16.7)	6 (31.6)	
	アスピリン (チクロピジンとの併用を除く)	1 (6.7)	3 (21.4)	5 (27.8)	4 (21.1)	
	ワルファリン (チクロピジン、アスピリンとの併用を除く)	4 (26.7)	2 (14.3)	2 (11.1)	2 (10.5)	
	その他の抗血小板薬のみ	3 (20.0)	5 (35.7)	5 (27.8)	3 (15.8)	
	なし	0 (0.0)	2 (14.3)	2 (11.1)	4 (21.1)	

() 内は%を示した、a ; Fi : Fisher の直接確率計算法、T : 一元配置分散分析

2.4.2 有効性／薬力学の評価

ADP 2 μM、5 μM 及び 10 μM 惹起による最大血小板凝集能 (%) を表 47 に、血小板凝集抑制率 (%) をそれぞれ図 7 及び表 48 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

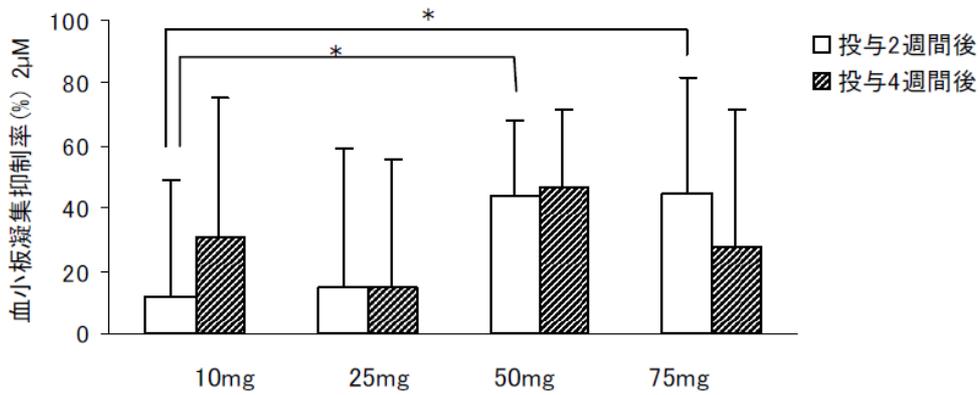
表 47 - 心臓血管外科患者における ADP 2、5 及び 10 µM 惹起最大血小板凝集能 (%) - 血小板凝集能評価
対象例、DV7314-12

ADP	時期		10 mg/日	25 mg/日	50 mg/日	75 mg/日	検定
2 µM	投与 開始前	評価被験者数	15	13	18	18	
		平均値	47.7	47.2	48.7	45.3	p=0.960 ^a
		標準偏差	19.6	19.0	20.0	18.7	p=0.791 ^b
		中央値	45	44	48	48	
		最小値-最大値	14 - 74	22 - 79	18 - 84	19 - 73	
		検定	-	p=1.000 ^c	p=0.998 ^c	p=0.968 ^c	
	投与 2週間後	評価被験者数	14	11	16	16	
		平均値	40.7	38.8	28.3	24.4	p=0.109 ^a
		標準偏差	24.1	23.3	19.5	16.3	p=0.027 ^b
		中央値	34	37	21	21.5	
		最小値-最大値	10 - 83	7 - 81	4 - 71	0 - 70	
		検定	-	p=0.992 ^c	p=0.249 ^c	p=0.090 ^c	
投与 4週間後	評価被験者数	14	12	16	16		
	平均値	31.8	39.3	25.1	30.5	p=0.237 ^a	
	標準偏差	17.3	21.2	16.5	17.4	p=0.396 ^b	
	中央値	32	35.5	23	26		
	最小値-最大値	2 - 63	6 - 75	0 - 70	8 - 74		
	検定	-	p=0.579 ^c	p=0.610 ^c	p=0.995 ^c		
5 µM	投与 開始前	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-最大値	31 - 82	37 - 91	36 - 85	31 - 77	
		検定	-	p=0.899 ^c	p=0.998 ^c	p=0.522 ^c	
	投与 2週間後	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-最大値	22 - 81	20 - 81	13 - 68	7 - 63	
		検定	-	p=0.999 ^c	p=0.160 ^c	p=0.013 ^c	
投与 4週間後	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-最大値	6 - 71	13 - 73	13 - 71	3 - 71		
	検定	-	p=0.985 ^c	p=0.365 ^c	p=0.566 ^c		
10 µM	投与 開始前	評価被験者数	15	13	18	18	
		平均値	64.5	62.6	66.3	62.0	p=0.675 ^a
		標準偏差	12.6	11.4	11.2	10.2	p=0.639 ^b
		中央値	66	64	67	65	
		最小値-最大値	40 - 83	42 - 78	42 - 84	38 - 76	
		検定	-	p=0.948 ^c	p=0.934 ^c	p=0.865 ^c	
	投与 2週間後	評価被験者数	14	11	16	16	
		平均値	59.4	56.1	45.2	41.1	p=0.024 ^a
		標準偏差	18.1	21.6	17.9	14.7	p=0.004 ^b
		中央値	63	55	41.5	43	
		最小値-最大値	23 - 84	19 - 91	16 - 73	13 - 66	
		検定	-	p=0.939 ^c	p=0.087 ^c	p=0.019 ^c	
投与 4週間後	評価被験者数	14	12	16	16		
	平均値	53.3	55.4	44.6	44.8	p=0.250 ^a	
	標準偏差	18.8	18.0	16.9	17.7	p=0.087 ^b	
	中央値	59	62.5	44.5	44		
	最小値-最大値	7 - 71	17 - 74	16 - 73	2 - 71		
	検定	-	p=0.981 ^c	p=0.410 ^c	p=0.422 ^c		

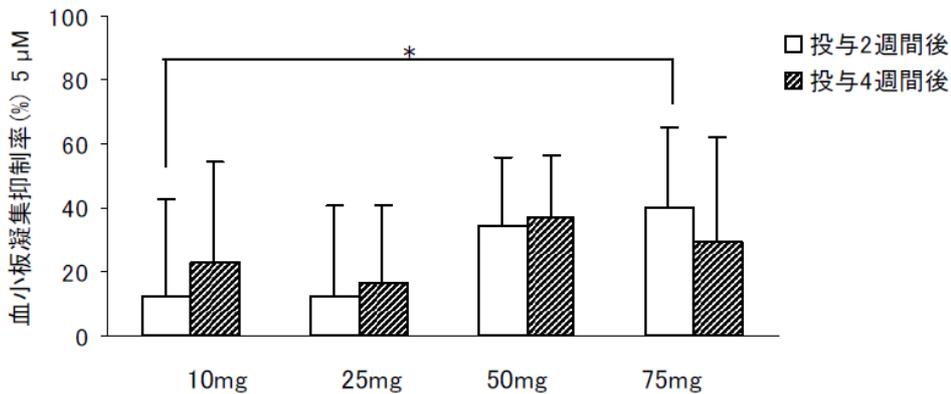
a : 一元配置分散分析、b : Jonckheere 検定、c : 10 mg/日投与群を対照とした Dunnett の多重比較検定

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

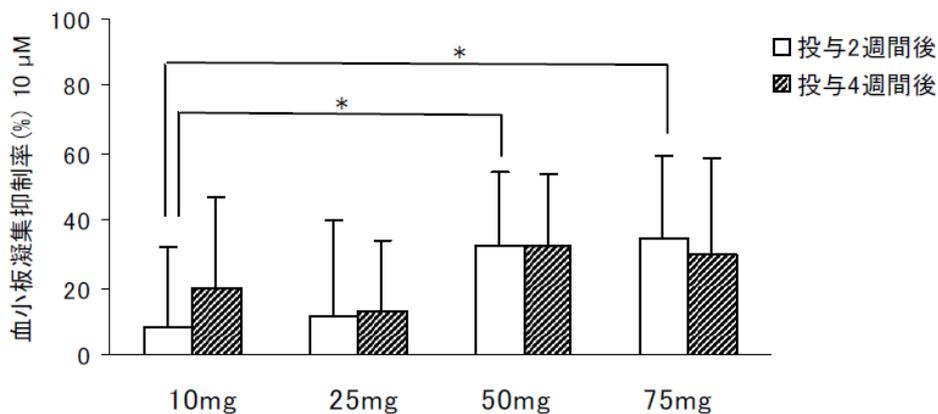
図 7 - 心臓血管外科患者における ADP 2、5 及び 10 μ M 惹起血小板凝集抑制率 (%)、DV7314-12



10mg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



10mg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



10mg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 48 -心臓血管外科患者における ADP 2、5 及び 10 µM 惹起血小板凝集抑制率 (%) - 血小板凝集能評価
対象例、DV7314-12

ADP	時期		10 mg/日	25 mg/日	50 mg/日	75 mg/日	検定
2 µM	投与 2週間後	評価被験者数	14	11	16	16	
		平均値	11.73	14.54	43.47	44.43	p=0.021 ^a
		標準偏差	36.93	44.77	24.42	37.40	p=0.005 ^b
		中央値	1.2	15.2	44.15	50.5	
		最小値	-36.1	-46.9	-10.9	-29.6	
		最大値	75.0	84.1	82.6	100.0	
		検定	-	p=0.995 ^c	p=0.049 ^c	p=0.041 ^c	
	投与 4週間後	評価被験者数	14	12	16	16	
		平均値	30.66	14.54	46.91	28.04	p=0.193 ^a
		標準偏差	44.73	41.25	24.49	43.53	p=0.457 ^b
		中央値	43.8	18.2	45.4	47.8	
		最小値	-75.0	-47.6	4.1	-80.8	
		最大値	95.0	72.7	100.0	72.6	
		検定	-	p=0.591 ^c	p=0.530 ^c	p=0.996 ^c	
5 µM	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
		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
		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	
10 µM	投与 2週間後	評価被験者数	14	11	16	16	
		平均値	8.46	11.63	32.67	34.71	p=0.007 ^a
		標準偏差	23.57	28.38	21.94	24.68	p=0.001 ^b
		中央値	3.3	9.5	33.55	36.95	
		最小値	-37.8	-24.7	-9.0	-20.0	
		最大値	56.6	70.8	66.7	71.7	
		検定	-	p=0.977 ^c	p=0.025 ^c	p=0.013 ^c	
	投与 4週間後	評価被験者数	14	12	16	16	
		平均値	19.48	12.68	32.65	30.13	p=0.133 ^a
		標準偏差	27.22	21.21	20.89	28.40	p=0.039 ^b
		中央値	15.85	8.75	26.85	28.15	
		最小値	-9.4	-11.3	1.4	-10.9	
		最大値	86.8	59.5	74.6	94.7	
		検定	-	p=0.826 ^c	p=0.339 ^c	p=0.507 ^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

2.4.3 安全性の評価

2.4.3.1 出血時間

出血時間を表 49 に示す。

表 49 -心臓血管外科患者における出血時間（分）－出血時間評価対象例、DV7314-12

時期			10 mg/日	25 mg/日	50 mg/日	75 mg/日	検定
Ivy 法	治験薬投与開始前	評価被験者数	19	19	18	20	
		平均値	6.3	5.1	5.2	4.6	p=0.320 ^a
		標準偏差	3.0	2.1	4.4	1.6	p=0.049 ^b
		中央値	6.0	4.5	4.3	4.5	
		最小値	2.0	3.0	1.5	1.5	
		最大値	14.5	11.5	22.0	8.0	
	検定	-	p=0.463 ^c	p=0.516 ^c	p=0.167 ^c		
投与 4週間後	-	評価被験者数	19	19	18	20	
		平均値	6.6	7.3	6.1	6.5	p=0.843 ^a
		標準偏差	3.7	4.0	2.8	5.8	p=0.318 ^b
		中央値	6.0	6.0	5.8	5.3	
		最小値	1.5	3.0	3.0	2.5	
		最大値	17.0	19.0	14.0	30.0	
	検定	-	p=0.902 ^c	p=0.975 ^c	p=1.000 ^c		
投与 4週間後 － 治験薬投与開 始前	-	評価被験者数	19	19	18	20	
		平均値	0.3	2.2	0.9	2.0	p=0.634 ^a
		標準偏差	4.7	4.7	5.2	6.0	p=0.463 ^b
		中央値	-0.5	1.0	0.5	0.8	
		最小値	-8.5	-4.0	-14.5	-5.0	
		最大値	11.0	16.0	11.5	25.5	
	検定	-	p=0.520 ^c	p=0.963 ^c	p=0.628 ^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

治験薬投与開始前及び投与 4 週間後に測定値が存在する患者を対象として集計を行ったところ、用量依存的な出血時間の延長は認められなかった（投与 4 週間後－治験薬投与開始前；p = 0.634/一元配置分散分析、p=0.463/Jonckheere 検定）。また、投与 75 mg/日投与群の 1 例に 30 分以上の出血時間の延長が認められたが、臨床的に問題となる自覚症状・他覚所見は認められなかった。

2.4.3.2 有害事象

有害事象/副作用一覧を表 50 に示す。

重篤な有害事象の発現は見られなかった。また、有害事象の発現による治験薬投与の中止も認められなかった。

表 50 -心臓血管外科患者における有害事象/副作用一覧表－安全性評価対象例、DV7314-12

投与量	10 mg/日	25 mg/日	50 mg/日	75 mg/日
安全性評価例数	19	19	19	20
有害事象発現例数(%)	1 (5.3)	3 (15.8)	5 (26.3)	5 (25.0)
副作用 発現例数(%)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
有害事象発現件数	1	3	5	5
副作用 発現件数	1	0	0	1
器官別分類 有害事象/副作用 ^a	発現例数			
感染症および寄生虫症	0	0	1	2
帯状疱疹	0	0	0	1
鼻咽頭炎	0	0	0	1
感染性表皮嚢胞	0	0	1	0
血管障害	0	1	0	0
起立性低血圧	0	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	2 (1)
咳嗽	0	0	0	1
鼻出血	0	0	0	1 (1)
胃腸障害	1 (1)	0	1	0
腹痛	0	0	1	0
痔出血	1 (1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1	1	1
接触性皮膚炎	0	1	0	0
湿疹	0	0	0	1
蕁麻疹	0	0	1	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1	0
四肢痛	0	0	1	0
全身障害および投与局所様態	0	1	1	0
胸痛	0	0	1	0
倦怠感	0	1	0	0

a ; MedDRA/J V.8.1 Preferred Term; PT

() 内は、治験薬との因果関係が否定できなかったもの（副作用発現例数または件数）
同一被験者に同一の事象が2件以上発現した場合は、1事象（1件）として集計

2.4.3.3 臨床検査・バイタルサイン

臨床検査値異常変動は、10 mg/日投与群 17 例（89.5%）に 62 件、25 mg/日 18 例（94.7%）に 63 件、50 mg/日 19 例（100.0%）に 52 件、75 mg/日 17 例（85.0%）に 58 件認められた。このうち治験薬投与との因果関係の否定できない臨床検査値異常変動（副作用）は 10 mg/日 1 例（5.3%）の 3 件（ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少：各 1 件）、50 mg/日 1 例（5.3%）の 2 件（リンパ球数増加、白血球数増加：各 1 件）であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）の異常による投与の中止はなかった。

2.4.3.4 安全度判定

治験薬投与中に観察された副作用及び臨床検査値の異常変動などを考慮して安全度を「安全性に問題なし」、「安全性にやや問題あり」、「安全性にかなり問題あり」、「安全性に重大な問題あり」の4段階で判定した。10 mg/日の1例で中等度の痔出血、75 mg/日の1例に軽度の鼻出血が認められ、これらの2例が「安全性にやや問題あり」と判定された。これ以外は「安全性に問題なし」と判定された。

2.5 脳梗塞症患者を対象とした国内臨床薬理試験 (DV7314-24) (参考資料)

[Module 5.3.4.2-5 : DV7314-24]

2.5.1 概要

表 51 - 概要、DV7314-24

治験実施計画書の識別コード : DV7314-24
治験の標題 : SR25990C 臨床薬理試験－脳梗塞症－
医学専門家 : ██████████、██████████、██████████ ██████████
実施医療機関 : 多施設共同 (17 施設)
公表文献 : なし
治験期間 : 最初の患者の登録日 : 20██年██月██日 最後の患者の最終観察日 : 20██年██月██日
目的 : 血小板凝集測定の精度管理下で、脳梗塞症における SR25990C の ADP 誘導血小板凝集抑制効果の用量反応性を検証した。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 SR25990C の臨床推奨用量の推定を行った。
治験方法 : 治験薬 1 回 5 錠を 1 日 1 回、14 日間経口投与し、治験薬投与開始前及び投与終了・中止時に血小板凝集能、臨床検査及び随伴症状の観察を実施した。
患者数 : 予定 : 104 例
評価 : 有効性評価例数(PPS) : 114 例 安全性評価例数(FAS) : 124 例
(目標症例数の設定根拠) 前期第Ⅱ相臨床試験の成績を参考に 10、37.5 及び 75 mg/日の 5 μM ADP による血小板凝集抑制率の平均値をそれぞれ 13、26 及び 34%、共通の標準偏差を 25%と推定し、用量を説明変数として回帰分析により有意な用量反応性を検出できる症例数を計算すると 1 群あたり 24 例となる (有意水準 : 両側 5%、統計学的検出力 : 80%)。なお、1 群 24 例は、各硫酸クロピドグレル投与群と塩酸チクロピジン投与群との相対的な比較において 20%の差を有意水準両側 5%、統計学的検出力 77%で評価できる精度を確保している。目標例数は、評価から除外される症例を 5%と見積り、1 群あたり 26 例と設定した。

治験実施計画書の識別コード : DV7314-24

診断及び選択基準 :

対象患者 :

急性期の治療から離脱し、症状の安定した脳梗塞症患者 (ただし心原性脳塞栓症は除く)

選択基準 :

1. 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
2. 年齢 : 20 歳以上、80 歳以下
3. 性別 : 問わない
4. 入院・外来 : 問わない

被験薬 :

SR25990C 10 mg 錠 :

1 錠中に SR25990C を塩基として 10 mg 含有する錠剤 (ロット番号 : S00041-1A)

SR25990C 37.5 mg 錠 :

1 錠中に SR25990C を塩基として 37.5 mg 含有する錠剤 (ロット番号 : S00041-3A)

SR25990C 75mg 錠 :

1 錠中に SR25990C を塩基として 75 mg 含有する錠剤 (ロット番号 : S00042-7A)

プラセボ錠 :

SR25990C 10mg プラセボ錠 :

SR25990C を含まない SR25990C 10 mg 錠と識別不能の錠剤 (ロット番号 : S00041-2A)

SR25990C 37.5mg プラセボ錠 :

SR25990C を含まない SR25990C 37.5 mg 錠と識別不能の錠剤 (ロット番号 : S00041-4A)

SR25990C 75mg プラセボ錠 :

SR25990C を含まない SR25990C 75 mg 錠と識別不能の錠剤 (ロット番号 : S00042-3A)

チクロピジンプラセボ錠 :

塩酸チクロピジンを含まないチクロピジン 100 mg 錠と識別不能の錠剤 (ロット番号 : S00042-6A)

対照薬 :

チクロピジン 100mg 錠 :

1 錠中に塩酸チクロピジンとして 100 mg 含有する錠剤 (ロット番号 : S00042-5A)

治験実施計画書の識別コード : DV7314-24

投与量 :

患者を無作為に 4 群にわけ、それぞれ SR25990C 10 mg、37.5 mg、75 mg 及びチクロピジン 200 mg を 1 日量とした。

投与方法 :

治験薬 1 回 5 錠、1 日 1 回 14 日間経口投与した。

投与群	SR25990C 錠			チクロピジン錠
	10 mg 錠	37.5 mg 錠	75 mg 錠	100 mg 錠
10 mg/日群	実薬 1 錠	プラセボ 1 錠	プラセボ 1 錠	プラセボ 2 錠
37.5 mg/日群	プラセボ 1 錠	実薬 1 錠	プラセボ 1 錠	プラセボ 2 錠
75 mg/日群	プラセボ 1 錠	プラセボ 1 錠	実薬 1 錠	プラセボ 2 錠
チクロピジン群	プラセボ 1 錠	プラセボ 1 錠	プラセボ 1 錠	実薬 2 錠

評価基準 :

有効性 :

5 μ M ADP による血小板凝集抑制率 (5 μ M ADP を凝集惹起物質として用いた際の最大凝集率の投与前後における変化率)

安全性 :

有害事象発現率、副作用*発現率、項目別・時期別の臨床検査値、項目別臨床検査値異常変動発現率

* 副作用 : 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

統計手法 :

有効性 : 治験実施計画書に合致した集団 (PPS) を解析対象とし、SR25990C の 3 投与量群における用量反応性を、用量を説明変数として用いたときの血小板凝集抑制率に対する回帰分析を用いて検討した (有意水準 : 両側 5%)。また、チクロピジンと各 SR25990C 投与群の血小板凝集抑制率との相対比較について、平均値の差及び正規近似に基づく差の両側 95%信頼区間 (95%CI) を算出することによって行った。

安全性 : 有害事象発現率、副作用発現率及び項目別臨床検査値異常変動発現率については、用いる検定手法は Fisher の直接確率計算法とし、有意水準は 5% (両側) とした。項目別・時期別の臨床検査値については、用いる検定手法は F 検定とし、有意水準は 5% (両側) とした。

治験実施計画書の識別コード : DV7314-24

要約 :

有効性の結果 :

主要評価項目である血小板凝集能抑制率(平均±標準偏差)は、10 mg/日 14.0 ± 21.9%、37.5 mg/日 26.6 ± 19.7%、75 mg/日 39.8 ± 20.9%及びチクロピジン 200 mg/日 34.9 ± 18.2%であり、SR25990C の3投与量群において用量の増加とともに抑制率は有意に増加した (P<0.001、回帰分析)。

また、各 SR25990C 投与群とチクロピジン群の血小板凝集能抑制率の平均値の差 (95%CI) は、10 mg/日 -20.9% (-31.4%, -10.3%)、37.5 mg/日 -8.3% (-18.9%, 2.4%)、75 mg/日 4.9% (-5.7%, 15.6%) であり、75 mg/日はチクロピジン 200 mg/日と最も近い点推定値を得た。なお、4群間で不均衡が認められた「梗塞の大きさ」及び「脳血管障害の既往」について重回帰分析を行った。これら2因子の不均衡はともに用量反応性に影響を与えるものではないことが示唆された。

安全性の結果 :

本治験中に死亡した症例はなかった。その他の重篤な有害事象として脳梗塞症(血管性事故)が1例(75 mg/日)認められたが、治験薬との因果関係は否定された。有害事象発現率は、10 mg/日 32.3% (10/31例)、37.5 mg/日 25.0% (8/32例)、75 mg/日 34.4% (11/32例) 及びチクロピジン 200 mg/日 44.8% (13/29例) であり、4群間に統計学的な有意差は認められなかった (P=0.449、Fisherの直接確率計算法)。発現した有害事象の程度は重篤な有害事象の1例を除き全て軽度であった。SR25990C 投与群の4例で出血性有害事象として鼻出血2件、皮下出血2件が観察されたが、何れの症例も無処置のまま回復した。副作用発現率は、10 mg/日 12.9% (4/31例)、37.5 mg/日 12.5% (4/32例)、75 mg/日 15.6% (5/32例) 及びチクロピジン 200 mg/日 13.8% (4/29例) であり、4群間に統計学的な有意差は認められなかった (P=1.000、Fisherの直接確率計算法)。

結論 :

脳梗塞症患者における SR25990C の臨床推奨用量を検討した結果、血小板凝集能抑制率は用量依存的に増加したこと、副作用発現率において群間に有意な差が認められなかったこと、加えてチクロピジン 200 mg/日における抑制率との差が 75 mg/日において最も小さかったことから、脳梗塞症における SR25990C の臨床推奨用量は 75 mg/日が妥当であると考えられた。

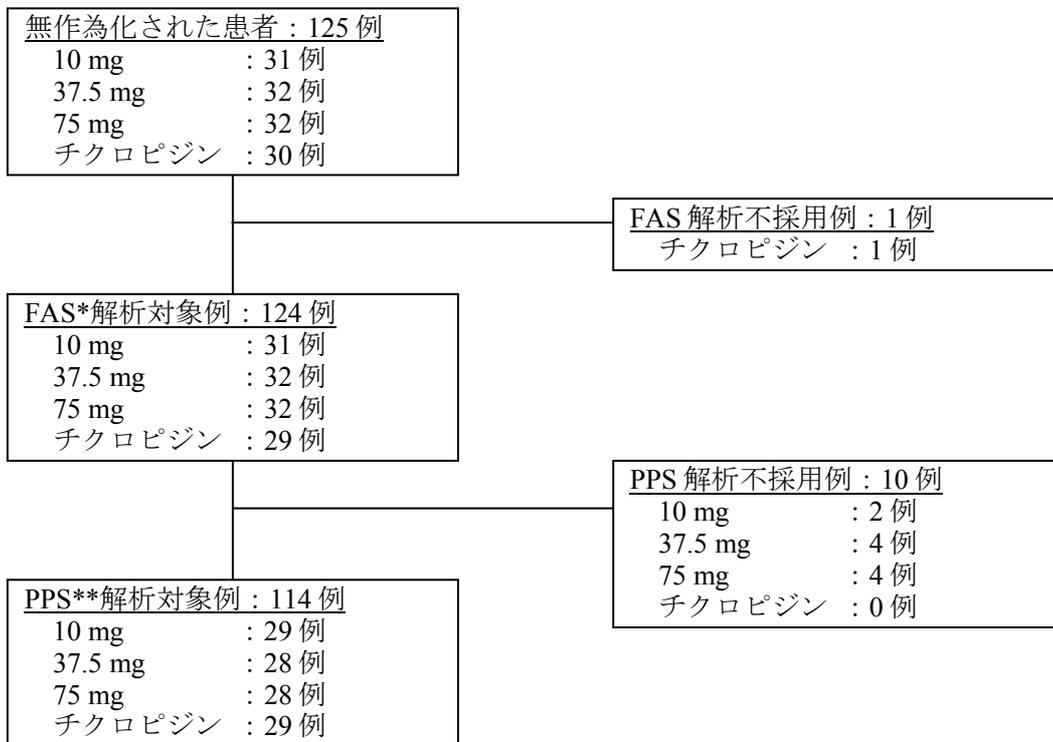
報告書の日付 : 20 年 月 日

2.5.2 治験対象集団

本試験に登録された症例の内訳を図 8 に、治験実施計画書に合致した集団 (PPS) の患者背景を表 52 にそれぞれ示す。

梗塞の大きさ及び脳血管障害の既往において、有意水準両側 15% で 4群間に不均衡が認められたが、このほかの背景因子には差は認められなかった。

図 8 - 症例の内訳、DV7314-24



*FAS : Full Analysis Set 最大の解析集団、**PPS : Per Protocol Set 治験実施計画書に合致した集団

表 52 - 患者背景 - PPS 解析対象例、DV7314-24

項目		10 mg	37.5 mg	75 mg	チクロ	合計	検定*
解析対象例数		29	28	28	29	114	
性別	男性	20 (69.0)	20 (71.4)	18 (64.3)	22 (75.9)	80 (70.1)	P=0.813 ¹⁾
	女性	9 (31.0)	8 (28.6)	10 (35.7)	7 (24.1)	34 (29.8)	
年齢	平均±SD	68.4±8.8	66.1±9.4	65.7±10.5	67.2±7.1	66.9±9.0	P=0.676 ²⁾
	~60 歳	6 (20.7)	5 (17.9)	5 (17.9)	5 (17.2)	21 (18.4)	
	~70 歳	8 (27.6)	15 (53.6)	12 (42.9)	14 (48.3)	49 (43.0)	
	71 歳~	15 (51.7)	8 (28.6)	11 (39.3)	10 (34.5)	44 (38.6)	
入院・外来	入院	3 (10.3)	4 (14.3)	3 (10.7)	6 (20.7)	16 (14.0)	P=0.729 ³⁾
	外来	26 (89.7)	24 (85.7)	25 (89.3)	23 (79.3)	98 (86.0)	
最終の脳梗塞症病型	アテローム血栓性梗塞	6 (20.7)	8 (28.6)	3 (10.7)	5 (17.2)	22 (19.3)	P=0.496 ³⁾
	ラクナ梗塞	22 (75.9)	20 (71.4)	24 (85.7)	24 (82.8)	90 (78.9)	
	不明	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.8)	
神経症状	なし	16 (55.2)	16 (57.1)	17 (60.7)	11 (37.9)	60 (52.6)	-
	あり	13 (44.8)	12 (42.9)	11 (39.3)	18 (62.1)	54 (47.4)	
精神症状	なし	28 (96.6)	27 (96.4)	25 (89.3)	27 (93.1)	107 (93.9)	-
	あり	1 (3.4)	1 (3.6)	3 (10.7)	2 (6.9)	7 (6.1)	
自覚症状	なし	18 (62.1)	16 (57.1)	17 (60.7)	17 (58.6)	68 (59.6)	-
	あり	11 (37.9)	12 (42.9)	11 (39.3)	12 (41.4)	46 (40.4)	
梗塞部位 (複数回答)	大脳皮質	3 (10.3)	6 (21.4)	2 (7.1)	5 (17.2)	16 (14.0)	P=0.413 ³⁾
	皮質下白質	14 (48.3)	10 (35.7)	15 (53.6)	15 (51.7)	54 (47.4)	P=0.534 ¹⁾
	基底核	11 (37.9)	14 (50.0)	16 (57.1)	13 (44.8)	54 (47.4)	P=0.520 ¹⁾
	視床	3 (10.3)	3 (10.7)	5 (17.9)	2 (6.9)	13 (11.4)	P=0.637 ³⁾
	橋	4 (13.8)	6 (21.4)	4 (14.3)	3 (10.3)	17 (14.9)	P=0.715 ³⁾
	小脳	3 (10.3)	2 (7.1)	1 (3.6)	1 (3.4)	7 (6.1)	P=0.777 ³⁾
	その他	2 (6.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.4)	4 (3.5)	-
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
梗塞の大きさ	小梗塞	23 (79.3)	20 (71.4)	27 (96.4)	24 (82.8)	94 (82.5)	P=0.126 ³⁾
	中梗塞	5 (17.2)	7 (25.0)	1 (3.6)	5 (17.2)	18 (15.8)	
	大梗塞	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	
	不明	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	
梗塞数	単発	12 (41.4)	11 (39.3)	8 (28.6)	12 (41.4)	43 (37.7)	P=0.716 ¹⁾
	多発	17 (58.6)	17 (60.7)	20 (71.4)	17 (58.6)	71 (62.3)	
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
閉塞血管領域	内頸動脈系	25 (86.2)	24 (85.7)	24 (85.7)	25 (86.2)	98 (86.0)	P=1.000 ³⁾
	椎骨脳底動脈系	8 (27.6)	8 (28.6)	8 (28.6)	8 (27.6)	32 (28.1)	P=1.000 ¹⁾
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
脳血管障害の既往	なし	20 (69.0)	24 (85.7)	26 (92.9)	26 (89.7)	96 (84.2)	P=0.087 ³⁾
	あり	9 (31.0)	4 (14.3)	2 (7.1)	3 (10.3)	18 (15.8)	
合併症	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	P=0.909 ³⁾
	あり	29 (100.0)	28 (100.0)	27 (96.4)	29 (100.0)	113 (99.1)	

* : 1) χ^2 乗検定、2) F 検定、3) Fisher の直接確率計算法

2.5.3 有効性／薬力学の評価

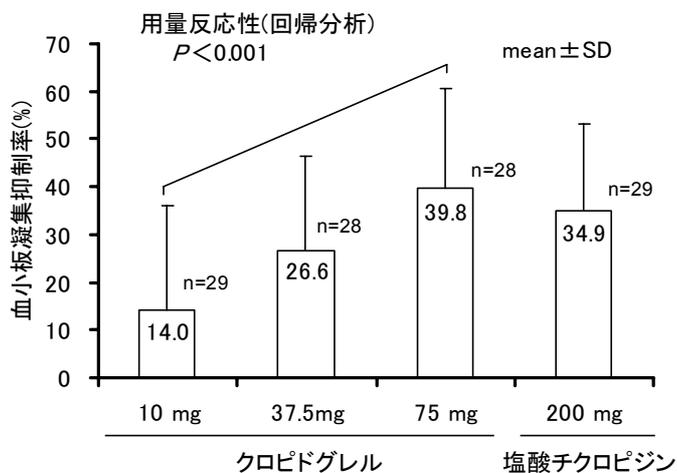
治験実施計画書に合致した集団 (PPS) での ADP 5 μM 惹起による血小板凝集抑制率を表 53 及び 図 9 に示す。

表 53 - 脳梗塞患者における ADP 5 μM 惹起最大血小板凝集能 (%) 及び血小板凝集抑制率 (%) - PPS 解析対象例、DV7314-24

群	統計量	最大凝集率 (%)		血小板凝集抑制率 (%)	P 値**
		投与前	投与終了時		
10 mg/日	N	29	29	29	P < 0.001
	平均値	72.8	62.8	14.0	
	標準偏差	9.8	18.0	21.9	
	平均値の差*と 95% CI	-	-	-20.9 [-31.4, -10.3]	
37.5 mg/日	N	28	28	28	P < 0.001
	平均値	76.0	55.7	26.6	
	標準偏差	9.5	16.1	19.7	
	平均値の差*と 95% CI	-	-	-8.3 [-18.9, 2.4]	
75 mg/日	N	28	28	28	P < 0.001
	平均値	76.4	45.6	39.8	
	標準偏差	8.2	15.6	20.9	
	平均値の差*と 95% CI	-	-	4.9 [-5.7, 15.6]	
チクロピジン 200 mg/日	N	29	29	29	P < 0.001
	平均値	74.6	48.1	34.9	
	標準偏差	11.8	14.1	18.2	

*: 抑制率の平均に関する各 SR25990C 群とチクロピジン群の差、 **: 回帰分析による抑制率の群間比較

図 9 - 脳梗塞患者における ADP 5 μM 惹起血小板凝集抑制率 - PPS 解析対象例、DV7314-24



2.7.6 個々の試験のまとめ SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

主要評価項目である ADP 5 μ M 惹起による血小板凝集抑制率（平均値 \pm 標準偏差）は、10 mg/日 14.0 \pm 21.9%、37.5 mg/日 26.6 \pm 19.7%、75 mg/日 39.8 \pm 20.9%及びチクロピジン 200 mg/日 34.9 \pm 18.2%であり、クロピドグレルの3投与量群において用量の増加とともに抑制率は有意に増加した（ $p < 0.001$ 、回帰分析）。また、各クロピドグレル投与群とチクロピジン群の平均値の差（95% CI）は、10 mg/日 -20.9% [-31.4%, -10.3%]、37.5 mg/日 -8.3% [-18.9%, 2.4%]、75 mg/日 4.9% [-5.7%, 15.6%]であり、75 mg/日はチクロピジン 200 mg/日と最も近い点推定値を得た。

なお、4群間で不均衡が認められた「梗塞の大きさ」及び「脳血管障害の既往」について重回帰分析を行ったが、これら2因子の不均衡はともに用量反応性に影響を与えるものでないことが示唆された。

2.5.4 安全性の評価

本治験中に死亡した症例はなかった。その他の重篤な有害事象として脳梗塞症（血管性事故）が1例（75 mg/日）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

有害事象発現率は、クロピドグレル 10 mg/日 32.3%（10/31例）、37.5 mg/日 25.0%（8/32例）、75 mg/日 34.4%（11/32例）及びチクロピジン 200 mg/日 44.8%（13/29例）であり（表 54）、4群間に統計学的な有意差は認められなかった（ $p = 0.449$ 、Fisher の直接確率計算法）。

発現した有害事象の程度は重篤な有害事象の1例を除き全て軽度であった。

クロピドグレル投与群の4例で出血性有害事象として鼻出血2件、皮下出血2件が観察されたが、いずれの症例も無処置のまま回復した。

副作用発現率は、クロピドグレル 10 mg/日 12.9%（4/31例）、37.5 mg/日 12.5%（4/32例）、75 mg/日 15.6%（5/32例）及びチクロピジン 200 mg/日 13.8%（4/29例）であり、4群間に統計学的な有意差は認められなかった（ $p = 1.000$ 、Fisher の直接確率計算法）（表 55）。

表 54 -脳梗塞患者における有害事象発現率－FAS 解析対象例、DV7314-24

	10 mg/日	37.5 mg/日	75 mg/日	チクロピジン 200 mg/日
評価例数	31	32	32	29
発現例数(%)	10 (32.3)	8 (25.0)	11 (34.4)	13 (44.8)
発現件数	17	12	21	23

表 55 -脳梗塞患者における副作用一覧－FAS 解析対象例、DV7314-24

	10 mg/日	37.5 mg/日	75 mg/日	チクロピジン 200 mg/日
評価例数	31	32	32	29
発現例数(%)	4 (12.9)	4 (12.5)	5 (15.6)	4 (13.8)
発現件数	8	5	6	4
発現症状	発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)
手指のこわばり	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
歯肉腫脹	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
GOT 上昇	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
GPT 上昇	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-GTP 上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.4)
総コレステロール上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
トリグリセライド上昇	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少 (症)	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
血小板減少 (症)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.1)	0 (0.0)
皮下出血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)
尿沈渣赤血球増加	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排尿頻回	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠 (感)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面紅潮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)

2.6 外国人動脈硬化性疾患患者を対象とした海外臨床薬理試験 (P1404) (参考資料)

[Module 5.3.4.2-6 : P1404]

2.6.1 概要

表 56 - 概要、P1404

治験実施計画書の識別コード : P1404

治験の標題 : Study of the pharmacological activity and tolerability of 5 dose levels of SR25990C compared with Ticlopidine in patients suffering from atheromatosis with a thrombotic risk necessitating platelet anti-aggregation therapy. (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を対象に、SR25990C の 5 投与量の薬力学/薬理学的作用及び忍容性をチクロピジンと比較する試験)

治験調整医師 : [REDACTED] フランス

実施医療機関 : 多施設共同 (26 施設 ; ベルギー、フランス、スイス)

公表文献 : Thromb Haemost. 1996 Dec; 76 (6): 939-43.

治験期間 :

最初の患者の組入れ日 : 19[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

最後の患者の完了日 : 19[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

目的 :

主要目的: プラセボと比較し、ADP 5 μ M 惹起による血小板凝集抑制率が 50% (\pm 5%) となる SR25990C の投与量を探索した。なお、塩酸チクロピジン 500 mg/日を実薬対照群とした。

副次目的: 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に対して、SR25990C の 5 つの投与量を 27 日間反復投与し、その忍容性を臨床所見並びに臨床検査の両方から検討した。

治験方法 :

非盲検、無作為化割付け、7 群 (SR25990C 投与 : 5 群、チクロピジン投与 : 1 群、プラセボ投与 : 1 群) 並行群間比較多施設共同試験

治験実施計画書の識別コード : P1404

被験者数 :

計画時 : 147 例

設定根拠 :

両側で $\alpha=0.01$ 及び $\beta=0.01$ として計算し、各群 21 例、合計で 147 例 (21 例 \times 7 群) と設定した。

ランダム化 : 150 例 (10 mg 群:21 / 25 mg 群:21 / 50 mg 群:24 / 75 mg 群:21 / 100 mg 群:18 / チクロピジン群:22 / プラセボ群:23)

投与 : 150 例 (10 mg 群:21 / 25 mg 群:21 / 50 mg 群:31 / 75 mg 群:21 / 100 mg 群:11 / チクロピジン群:22 / プラセボ群:23)

評価 :

薬力学/薬理学的作用 :

- ・ ADP 及びコラーゲン惹起血小板最大凝集率の変化率
- ・ 出血時間

臨床所見 : 消化器系及び皮膚に対する忍容性、血液凝固障害の徴候、血液学的障害の徴候

臨床検査 : 血球計数、電解質、ビリルビン、ALT(GPT)、AST(GOT)、コレステロール、グルコース、トリグリセリド、ALP、クレアチニン

診断及び選択基準 :

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 歳の入院していない外来患者の男女 (女性は閉経後女性)。

各疾患の状態は、以下に示すとおり。

- ・ ステージ I あるいは II の末梢動脈性疾患
 - ・ 一過性虚血性発作 (最近発症したものも含む)、6 ヶ月以上前に発現した虚血性脳卒中
 - ・ 6 ヶ月以上前に発現した安定労作狭心症あるいは心筋梗塞
-

治験実施計画書の識別コード： P1404

治験薬、投与量及び投与方法：

治験薬：

SR25990C（硫酸クロピドグレル）/フリー体（SR25990、クロピドグレル）としての量

10 mg 錠：ロット番号 1A2 RFO 19

25 mg 錠：ロット番号 1A1 RFO 18

50 mg 錠：ロット番号 1A1 RFN 25

塩酸チクロピジン

250 mg 錠：ロット番号 D04 767 04

プラセボ

プラセボ錠：ロット番号 XRFN 30

投与量及び投与方法：

1. Day 1～6

SR25990C：1回 10、25、50、75 あるいは 100 mg^{注)} を 1日 1回朝に経口投与

^{注)} フリー体（SR25990、クロピドグレル）としての用量

塩酸チクロピジン：1回 250 mg を 1日 2回経口投与（朝夕に各 1回）。

プラセボ：1日 1回朝に経口投与

2. Day 7

Day 1～6 と同じスケジュール、ただし、血液検体採取後に治験薬を投与する。

3. Day 8～27

Day 1～6 と同じスケジュール。

投与期間： 27 日間

観察期間： 36 日間（Day -7～Day 0 のスクリーニング期；Day 7 に検査がある Day 1～6 の第 1 投与期；Day 28 に最終検査がある Day 7～27 の第 2 投与期）

統計手法：

- ・ Day 0、Day 7 及び Day 28 における最大血小板凝集能を集計する。
 - ・ Day 0 に対する Day 7 及び Day 28 における血小板凝集抑制率を算出する。
 - ・ Day 0 及び Day 28 における出血時間を集計し、Day 0 に対する Day 28 の比（Day 28/Day 0）を算出する。
 - ・ 臨床所見及び臨床検査における忍容性/安全性について集計する。
 - ・ 薬力学/薬理学的作用及び忍容性/安全性に関し、プラセボを比較対照として群間比較を行う。
 - ・ 動脈硬化性疾患の疾患部位別（脳、心臓、末梢）に層別解析を行う。
-

治験実施計画書の識別コード： P1404

要約：

有効性／薬力学の結果：

血小板凝集能：Day 7 及び Day 28 の各投与群における ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率を表 60 に示す。Day 7 における SR25990C 投与群及びチクロピジン投与群の ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率はプラセボ投与群より有意に抑制されていた（Duncan の多重比較）。Day 28 では SR25990C 10 mg/日投与群とプラセボ投与群との間に有意差が認められなかったのに対し、その他の SR25990C 投与群（25、50、75 及び 100 mg/日）及びチクロピジン投与群にはプラセボ投与群との間に有意差が認められた（Duncan の多重比較）。

出血時間：出血時間では、Day 0 から Day 28 にかけて、平均値（Day 28/Day 0 の比の平均）で 2 倍を超えない程度で延長がみられた（表 61）。

安全性の結果：

150 例中 12 例が有害事象のために試験を中止したが、いずれも重篤ではなかった。また、臨床検査において臨床上問題となる変動は認められず、SR25990C の良好な忍容性が確認された（表 62）。

結論：

アテローム性動脈硬化性疾患を有する患者 150 例を対象に、SR25990C（10、25、50、75、あるいは 100 mg/日）、チクロピジン（1 回 250 mg、1 日 2 回（500 mg/日））、あるいはプラセボを 27 日間反復経口投与した。その結果、SR25990C の全ての投与量で忍容性は良好であり、検討した投与量の範囲において血小板凝集抑制作用の用量反応性が認められた。

以上の成績から、SR25990C の 75 mg/日は大規模な第 III 相臨床試験で検討するのに適切な用量であると考えられた。

報告書の日付：19■■年■■月■■日

2.6.2 治験の計画

治験計画の概要を表 57 に示す。

表 57 - 治験計画の概要、P1404

	Day -7	Day 0	Day 1	Day 7	Day 15	Day 27	Day 28
診察		+	+		+		+
血小板凝集能検査	+	+		+			+
出血時間		+					+
臨床検査		+	+		+		+
血液学的検査		+	+		+	+	+
投与			+	←—————→			+

2.6.3 治験対象集団

本治験に組み入れられた 150 例の患者背景（登録時）を表 58 に示す。

表 58 - 患者背景－登録症例、P1404

	クロピドグレル					T	P	合計
	10 mg	25 mg	50 mg	75 mg	100 mg			
例数（例）	21	21	24	21	18	22	23	150
性別								
男性	18	17	23	18	15	19	17	127
女性	3	4	1	3	3	3	6	23
人種								
白人	21	21	23	20	18	22	23	148
黒人	0	0	0	1	0	0	0	1
ユーラシア人	0	0	1	0	0	0	0	1
年齢（歳）*	57.0 (1.5)	61.0 (1.7)	60.3 (1.7)	60.0 (1.7)	59.3 (1.5)	62.1 (1.7)	58.8 (1.7)	59.8 (0.6)
体重（kg）*	70.1 (2.0)	69.3 (3.2)	74.6 (2.0)	71.8 (3.3)	70.0 (3.2)	68.1 (2.1)	74.1 (2.1)	71.3 (1.0)
身長（cm）*	169.3 (1.6)	170.5 (1.8)	169.4 (1.3)	171.4 (2.0)	167.0 (2.0)	168.6 (1.8)	166.4 (1.6)	169 (0.7)
アテローム性動脈硬化症の発現器官別分類								
心臓血管系	4	4	5	5	2	4	5	29
脳血管系	8	9	9	8	9	10	9	62
末梢動脈系	9	8	10	8	7	8	9	59

*：平均値（標準誤差）

T：チクロピジン 500 mg/日、P：プラセボ

本治験に組み入れられた 150 例の投与群内訳を表 59 に示す。

表 59 - 外国人動脈硬化性疾患患者の投与群内訳、P1404

	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			
登録時	21	21	24	21	18	22	23	150
Day 1	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) 投与ミスがあった 7 例を含む（100 mg/日に割り付けられが治験薬に同封されている添付文書が 50 mg/日用になっていたため Day 1 から Day 6 まで 50 mg/日を服用）

2) 投与ミスがあった 7 例のうち、Day 7 から 100 mg/日に投与量を変更した 6 例を含む

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

100 mg/日に割り当てられた 18 例のうち、7 例は 50 mg/日のための説明書が添付された第 1 投与期用ボトルを交付されたため、第 1 投与期 (Day 1~6) では 100 mg/日の代わりに 50 mg/日を誤投与された。第 2 投与期 (Day 7~27) ではこれらの被験者のうち 6 例は 100 mg/日 (50 mg 錠 1 日 2 錠) が投与され、1 例は 50 mg/日 (50 mg 錠 1 日 1 錠) が継続投与された。

解析上、これらの 7 例は第 1 投与期 (Day 1~6) では 50 mg 群に追加した (50 mg 群、31 例 ; 100 mg 群、11 例)。第 2 投与期 (Day 7~27) では 50 mg 用量を継続投与された 1 例を 50 mg 群に保持し、他の 6 例を 100 mg 群に追加した (50 mg 群、25 例 ; 100 mg 群、17 例)。

治験薬を投与された 150 例のうち、13 例が治験薬の投与を中止した。中止理由は有害事象 12 例及びボトル中の錠数不足 1 例である。

Day 7 及び Day 28 の血小板凝集能解析不採用の理由を以下に示す。

- Day 7 (5 例) : ADP 不良 1 例、検査前 4 日以上未服薬 2 例、投与中止に伴う未測定 2 例
- Day 28 (11 例) : 検査前早期中止 3 例、検査前 4 日以上未服薬 3 例、投与中止に伴う未測定 5 例

2.6.4 有効性／薬力学の評価

2.6.4.1 血小板凝集能

Day 7 及び Day 28 の各投与群における ADP 5 µM 惹起による血小板凝集抑制率 (%) を表 60 に示す。

表 60 - 外国人動脈硬化性疾患患者における ADP 5 µM 惹起血小板凝集抑制率 (%) - 血小板凝集能評価対象例、P1404

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

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

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Day 7におけるクロピドグレル投与群及びチクロピジン投与群のADP 5 μM 惹起による血小板凝集抑制率はプラセボ投与群より有意に抑制されていた (Duncan の多重比較)。Day 28 ではクロピドグレル 10 mg 投与群とプラセボ投与群との間に有意差が認められなかったのに対し、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にはプラセボ投与群との間に有意差が認められた (Duncan の多重比較)。

2.6.4.2 出血時間

投与前及び Day 28 の出血時間を表 61 に示す。投与前から Day 28 にかけて、出血時間は2倍を超えない程度 (Day 28/Day 0 の平均値) で延長が認められた。

表 61 - 外国人動脈硬化性疾患患者における出血時間 (分 : 秒) - 出血時間評価対象例、P1404

	用量 (mg/日)	出血時間 (分 : 秒)			検定 ^a
		0 日目	28 日目	28 日目/0 日目	
プラセボ	0	3:04 ± 0:17	3:26 ± 0:16	1.28 ± 0.14	p=0.0837
	10	2:54 ± 0:18	3:50 ± 0:32	1.34 ± 0.12	p=0.0606
	25	3:28 ± 0:19	4:06 ± 0:40	1.23 ± 0.15	p=0.3565
	50	2:59 ± 0:10	4:19 ± 0:25	1.50 ± 0.13	p=0.0019
	75	3:21 ± 0:28	4:48 ± 0:43	1.72 ± 0.27	p=0.0061
クロピドグレル	100	3:03 ± 0:15	4:35 ± 0:31	1.65 ± 0.22	p=0.0111
	250 bid (500/日)	3:05 ± 0:17	5:58 ± 1:05	1.90 ± 0.24	p=0.0049
	塩酸チクロピジン				

平均値 ± 標準誤差、bid ; 1 日 2 回

a ; 0 日目 (初回投与前) と 28 日目の Student-t 検定

2.6.5 安全性の評価

有害事象及び発現症例の一覧を表 62 に示す。150 例中 12 例が有害事象のために試験を中止したが、いずれも重篤ではなかった。また、臨床検査値において臨床上問題となる変動は認められず、クロピドグレルの良好な忍容性が確認された。

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 62 - 外国人動脈硬化性疾患患者における有害事象及び発現症例の一覧、P1404

投与量	SR25990C					塩酸チクロ ピジン	プラセボ
	10 mg/日	25 mg/日	50 mg/日	75 mg/日	100 mg/日	500 mg/日	
症例数	21	21	31	21	11	22	23
有害事象 発現例数(%)	7(33%)	3(14%)	3(10%)	13(62%)	3(27%)	10(45%)	8(35%)
皮膚：							
潮紅	32007 41007						
皮膚反応 (蕁麻疹)		51002	53004 (D21)		34006 23007 (D24)	44002 (D21)	34001 41004 (D1)
かゆみ/そう痒			51006	35002 51003 11007			
消化器系：							
腹痛	13004						51005
下痢				31002 (D2)	32001	82001	
便秘	51004			53001		51001	
悪心				82003 42004			
嘔吐				22007			
胆嚢炎						71001 (D23)	
鼓腸放屁						32006	
血液および心血管系：							
狭心症	62007 (D20)	13002					13006
心筋梗塞						12007	
徐脈			83004 (D9)				
斑状出血/血腫					32001 34006		
痔出血				32002			
急性痔発作							41008
出血時間測定中の出血 (血管の裂傷)				71002			
血小板減少(147,000/mm ³) 高度の血小板凝集阻害						82001 22004 (D8)	
神経系：							
一過性虚血発作の再発	12008 (D10)					12007	
こむらがえり	44003						
頭痛		35006 (D17)				31003	34001
眩暈、失神発作				21002			23002
眼性偏頭痛				61005			
意識喪失						23006	
失神の感覚			83004 (D9)				
その他：							
腰痛				83002			
下肢の浮腫						62003	
無力症							11003
インフルエンザ							42006 (D7)
有害事象の総数 ^a	7	3	4	13	5	12	9

被験者番号で表記、() は中止日、a ; 2 つ以上の有害事象が認められた症例を含む。

治験実施計画書の識別コード : SFY10810

患者数 :

計画時 : 約 400 例

ランダム化 : 431 例 (クロピドグレル群 : 215 例、チクロピジン群 : 216 例)

投与 : 431 例 (クロピドグレル群 : 215 例、チクロピジン群 : 216 例)

(目標症例数の設定根拠)

症例数は、過去の脳梗塞患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (DV7314-23) の結果に基づき算出した。12 週目における SR25990C 群及びチクロピジン群の主要評価項目である安全性イベントの発現率をそれぞれ 3.1%、12.3%と仮定すると、Log-rank 検定により有意水準 5% (両側) で比較を行う場合、検出力 90%を確保できる症例数は 1 群あたり 182 例となる。本治験では、脱落を考慮して 200 例/群を組み入れることとした。

診断及び選択基準 :

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

- 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

被験薬 : クロピドグレル

コード名 : SR25990C

国際一般名称 (INN) : clopidogrel

一般名称 (JAN) : クロピドグレル硫酸塩

剤形及び含有量 : 1 錠中にクロピドグレル (フリー体) として 75 mg 含有するフィルムコーティング錠

バッチ番号 : ██████████

対照薬 : チクロピジン

一般名称 (JAN) : チクロピジン塩酸塩

剤形及び含有量 : 1 錠中にチクロピジン塩酸塩として 100 mg 含有するフィルムコーティング錠

バッチ番号 : ██████████

プラセボ :

クロピドグレルプラセボ錠/活性成分を含まない、クロピドグレル錠と識別不能なフィルムコーティング錠 (バッチ番号 : ██████████)

チクロピジンプラセボ錠/活性成分を含まない、チクロピジン錠と識別不能なフィルムコーティング錠 (バッチ番号 : ██████████)

投与経路 :

経口投与

治験実施計画書の識別コード : SFY10810

投与用量及び投与方法 :

第 1 期 (二重盲検投与)

クロピドグレル群 : ランダム化後、クロピドグレル硫酸塩 75 mg 1 錠及びチクロピジンプラセボ 2 錠を 1 日 1 回 12 週目まで原則として朝食後に投与した。

チクロピジン群 : ランダム化後、チクロピジン塩酸塩 100 mg 2 錠及びクロピドグレルプラセボ 1 錠を 1 日 1 回 12 週目まで原則として朝食後に投与した。

第 2 期 (オープン投与)

12 週目の観察日の翌日から、第 1 期の両群ともにクロピドグレル硫酸塩 75 mg 1 錠を 1 日 1 回 52 週目まで、原則として朝食後に投与した。

投与期間 :

第 1 期 (二重盲検投与) : 12 週間

第 2 期 (オープン投与) : 40 週間

観察期間 :

スクリーニング期 : 最大 4 週間

第 1 期 (二重盲検投与) : 12 週間

第 2 期 (オープン投与) : 40 週間

評価基準 :

主要評価項目

第 1 期 (二重盲検投与) の安全性

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発現までの時間。

以下の複合エンドポイントを安全性イベントと定義した。

- 治験薬との因果関係が否定できない重大な出血 (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)
- 治験薬との因果関係が否定できない血液障害 (白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症)
- 治験薬との因果関係が否定できない肝機能障害 (AST、ALT、 γ -GTP、ALP、総ビリルビンの上昇、黄疸)
- その他の以下に該当する重篤な副作用
 - 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

副次評価項目

第 1 期 (二重盲検投与) の安全性

第 1 期 (ランダム化から 12 週目まで) に発現した以下の評価項目の最初の発現までの時間。

治験実施計画書の識別コード : SFY10810

- 出血性有害事象
- 重篤な有害事象
- 有害事象
- 副作用

クロピドグレル長期（52 週間）投与時の安全性

ランダム化から 52 週目までに発現した以下の評価項目の最初の発現までの時間。

- 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

第 1 期（二重盲検投与）の有効性

第 1 期（ランダム化から 12 週目まで）に発現した初発の血管性イベント発現までの時間。以下の複合エンドポイントを血管性イベントと定義した。

- 脳梗塞、心筋梗塞、及び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、及び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）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、及び全ての入院（疾患・症状の悪化を伴わないものを除く）の複合エンドポイント

クロピドグレル長期（52 週間）投与時の有効性

ランダム化から 52 週目までに発現した血管性イベント（同上）の最初の発現までの時間。

統計手法 :

解析対象集団

All randomized population : ランダム化した全ての患者の集団を「All randomized population」と定義した。

All treated population : ランダム化され一度でも治験薬を服薬した患者を「All treated population」と定義した。

主解析 :

第 1 期（12 週間）の期間内で、ランダム化から初発の安全性イベント発現までの時間について、クロピドグレル群とチクロピジン群を、層別割り付け因子を用いた層別 Log-rank 検定により、有意水準両側 5% で比較した。

累積発現率及び 95%信頼区間を Kaplan-Meier 法及び Greenwood の式により推定した。

ハザード比及び 95%信頼区間を、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。

副次評価項目に対する解析 :

第 1 期（12 週間）における副次評価項目に対する解析は、主解析と同様に行った。

治験実施計画書の識別コード : SFY10810

長期（52 週間）投与時における評価項目に対しては、52 週目までの累積発現率及び 95%信頼区間を Kaplan-Meier 法及び Greenwood の式により推定した。

その他の安全性データの解析 :

特に記載のない限り、その他の安全性に関する集計は、all treated population を対象に第 1 期及び全期間について行った。

全ての有害事象は MedDRA version 14.0 によりコード化した。治験薬投与下で認められた有害事象（treatment-emergent adverse event: TEAE）は、治験薬投与期間中（初回治験薬服薬から最終服薬後 14 日目まで）に発現もしくは悪化した有害事象と定義した。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 の発現頻度分布は投与群ごとに集計した。

臨床検査値及びバイタルサイン及び ECG については、実測値及びベースラインからの差を各測定時点で投与群ごとに要約した。臨床検査値異常に関しては、治験薬投与下で、ベースライン後に少なくとも一つ以上の Potentially Clinically Significant Abnormalities (PCSA) を有する患者及び基準範囲外の値を示した患者について投与群ごとに要約した。

要約 :

安全性の評価

主要評価項目 :

12 週までの初発の安全性イベント発現リスクは、クロピドグレル群の方がチクロピジン群よりも統計学的に有意に低かった ($p < 0.0001$ 、層別 Log-rank 検定)。12 週時点で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%であった。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 0.161 (95% CI : 0.062 to 0.416) であった。この差は主にチクロピジン群での肝機能障害の発現率が高いことに起因していた。

副次評価項目 :

第 1 期（12 週間）の初発の出血性有害事象の累積発現率には、両群間で統計学的有意差は認められなかった ($p = 0.4478$ 、層別 Log-rank 検定)。第 1 期の初発の有害事象及び初発の副作用の累積発現率は、クロピドグレル群の方がチクロピジン群よりも統計学的に有意に低かった ($p = 0.0026$ 及び $p < 0.0001$ 、層別 Log-rank 検定)。初発の重篤な有害事象に関しては、両群間に統計学的有意差は認められなかった ($p = 0.6805$ 、層別 Log-rank 検定)。

全期間（52 週間）における初発の出血性有害事象の累積発現率は、クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群及びチクロピジン (TIC-CLOP) 群でそれぞれ 19.1%及び 19.8%であった。52 週間の長期投与において、出血性有害事象の発現率の推移は一定していた。全期間（52 週間）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 (CLOP-CLOP) 群及びチクロピジン (TIC-CLOP) 群でそれぞれ 4.8%及び 17.5%であった。全期間（52 週間）の初発の重篤な有害事象及び初発の有害事象の累積発現率は、クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群で 16.7%及び 90.8%、チクロピジン (TIC-CLOP) 群で 19.0%及び 94.2%であった。全期間（52 週間）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。

治験実施計画書の識別コード : SFY10810

有効性の評価

第1期（12週間）における初発の血管性イベントに関して、3つの複合エンドポイントのいずれでも両群間に統計学的な有意差は認められなかった（「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」： $p=0.1539$ 、「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」： $p=0.9553$ 、「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／全ての入院」： $p=0.9534$ 、層別 Log-rank 検定）。「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では、チクロピジン群で2例（致死性脳梗塞1例、非致死性心筋梗塞1例）のイベントがあったが、クロピドグレル群ではなかった。12週時点での初発の「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累積発現率はクロピドグレル群0%、チクロピジン群0.9%であった。12週時点での初発の「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、クロピドグレル群及びチクロピジン群でいずれも0.9%であった。

全期間（52週間）における初発の「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）群で0.5%、チクロピジン（TIC-CLOP）群で3.9%であった。本複合エンドポイントの全期間（52週間）での発現例数は、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群2例、チクロピジン（TIC-CLOP）群8例であった。分類別では脳梗塞が多く認められ、52週間の観察期間を通じて認められた。この複合エンドポイントの累積発現率の推移は両群とも52週間を通じて一定であった。52週時点での初発の「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）群で4.3%、チクロピジン（TIC-CLOP）群で4.4%であった。この複合エンドポイントについても累積発現率の推移は両群とも52週間の長期投与を通じて一定であった。

結論：

末梢動脈疾患患者においてクロピドグレル投与時の安全性イベント発現リスクは、チクロピジンに比べ、有意に低いことが示された。さらに、出血性有害事象及び血管性イベントの発現リスクは、クロピドグレルとチクロピジンで同程度であった。以上から、末梢動脈疾患患者の治療において、クロピドグレルはチクロピジンよりも優れたベネフィット／リスクを有することが示唆された。

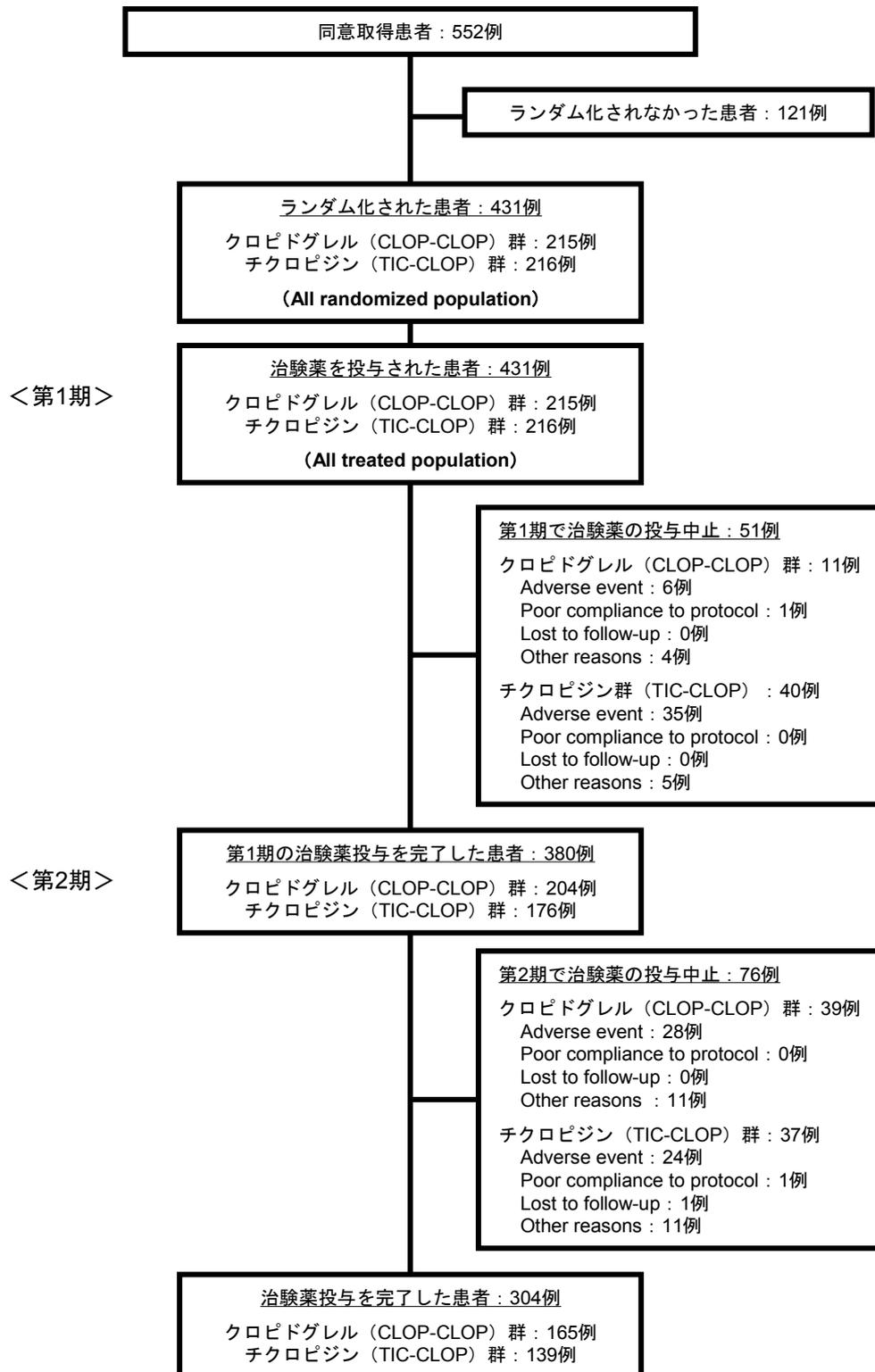
報告書の日付：20■■年■■月■■日

2.7.2 対象患者

2.7.2.1 治験対象集団

同意を取得した 552 例のうち 431 例がランダム化され、クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群に 215 例、チクロピジン (TIC-CLOP) 群に 216 例が割り当てられた。ランダム化されたすべての患者が治験薬を少なくとも 1 回は服用し、解析対象集団である all randomized population と all treated population は同一集団となった (図 10)。

図 10 - 患者の内訳、SFY10810 試験



2.7.2.2 人口統計学

2.7.2.2.1 人口統計学的特性

All randomized population での人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性は、両群で類似していた (表 64)。平均年齢 (SD) は、クロピドグレル群で 71.1 (7.9) 歳、チクロピジン群で 70.2 (8.7) 歳であった。75 歳以上の高齢患者は両群で 148 例 (34.3%) であった。男性が多かった (88.4%)。

表 64 - 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%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
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 (kg/m ²)			
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
BMI category (kg/m ²) [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)

2.7.2.2.2 ベースラインでの疾患特性、前治療薬及び併用薬

ベースラインでの末梢動脈疾患の原疾患及び適格性、末梢動脈疾患の症状及び足関節・上腕血圧比 (ankle brachial index : ABI) は両群で同様であった (表 76、表 77、表 78)。下肢に対する血管介入術の既往も両群で類似しており、主に血管形成術とバイパス術であった (表 79)。

ベースラインでの主な既往歴及び合併症を表 80 に示す。脳血管疾患 (脳梗塞、一過性脳虚血発作) 又は冠動脈疾患 (心筋梗塞、狭心症) の既往又は合併を有する患者は、両群で 25.8% (111/431 例) に認められた。その他、両群で多く認められた主な既往歴及び合併症は、高血圧 73.8% (318/431 例)、高脂血症 55.5% (239/431 例)、糖尿病 33.4% (144/431 例) であった。腎機能障害は、クロピドグレ

2.7.6 個々の試験のまとめ SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

ル群の方がチクロピジン群よりも多く（それぞれ 11.2% [24/215 例]、5.6% [12/216 例]）、肝機能障害は、クロピドグレル群の方がチクロピジン群よりも少なかった（それぞれ 5.1% [11/215 例]、10.2% [22/216 例]）。

前治療に用いられた抗血小板薬及びランダム化時の併用可能な他の抗血小板薬は両群で類似しており（表 81、表 82）、約 2/3 の症例がランダム化時に併用可能な抗血小板薬を使用していた。ほとんどの症例が併用薬を服用しており、最も多かったのは循環器用薬であった（表 83、表 84）。

2.7.2.3 曝露状況

第 1 期（12 週間）での累積曝露量はクロピドグレル群で 48.8 人年、チクロピジン群で 45.7 人年であった（表 85）。全期間（52 週間）での累積曝露量はクロピドグレル（CLOP-CLOP）群で 191.9 人年であった（表 86）。

2.7.3 安全性の評価

2.7.3.1 主要安全性評価項目

2.7.3.1.1 第 1 期（12 週間）における安全性イベント

第 1 期（12 週間）における初発の安全性イベントの累積発現率の解析結果を表 65 に示す。また、Kaplan-Meier 累積発現率曲線を図 11 に示す。初発の安全性イベントの累積発現率は、チクロピジン群に比べてクロピドグレル群で統計学的に有意に低かった（ $p < 0.0001$ 、層別 Log-rank 検定）。12 週時点で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 2.4% 及びチクロピジン群 13.6% であり、調整ハザード比は 0.161（95%CI：0.062 to 0.416）であった。

表 65 - 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

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

^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

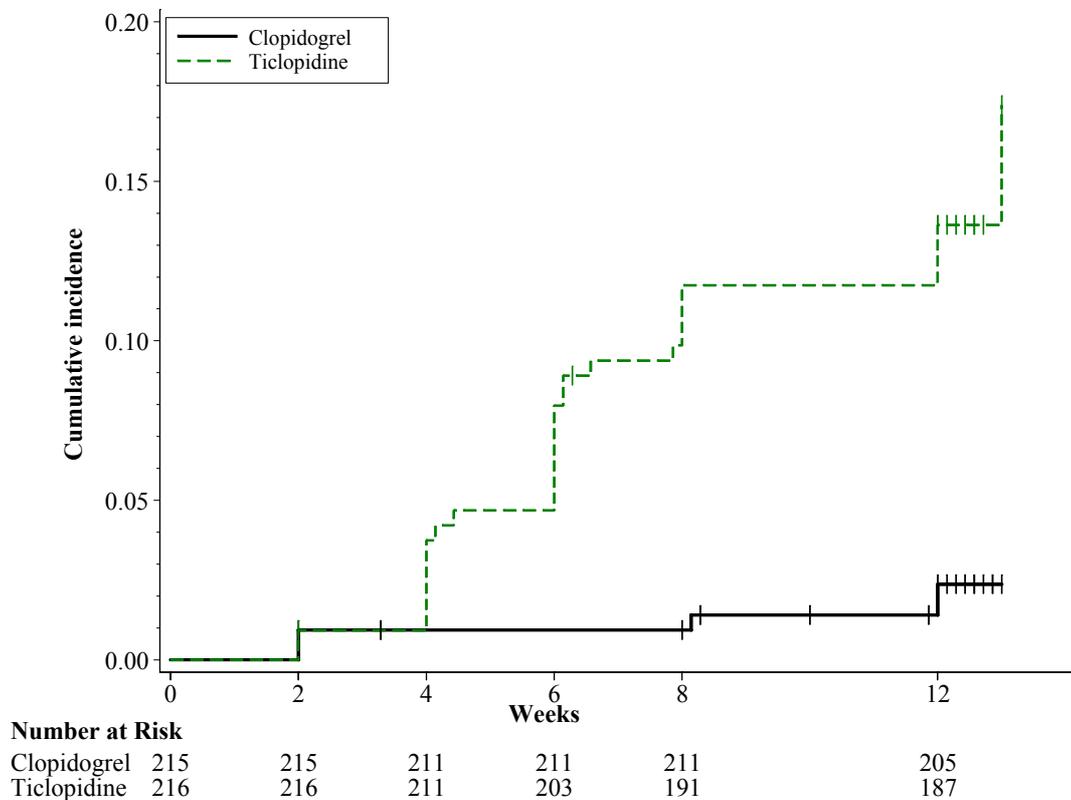
^d Unstratified Log-rank test for treatment group

^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)

図 11 -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



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)

初発の安全性イベントの分類別発現状況を表 66 に示す。初発の安全性イベントの発現割合は、血液障害及び肝機能障害においてチクロピジン群よりもクロピドグレル群で少なかった。特に、チクロピジン群ではγ-GTPの上昇件数が多く認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

第1期（12週間）の安全性イベントの分類毎の累積発現率の解析では、初発の肝機能障害についてチクロピジン群に比べクロピドグレル群で有意に低かった（ $p=0.0001$ 、層別 Log-rank 検定、調整ハザード比 0.160 [95%CI : 0.056 to 0.462]）（[Module 5.3.5.1.-1 Table 24]）。重大な出血、血液障害、その他重篤な副作用では両群に有意な差は認められなかった（[Module 5.3.5.1.-1 Table 22]、[Module 5.3.5.1.-1 Table 23]、[Module 5.3.5.1.-1 Table 25]）。

表 66 - 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%)
Spontaneous	0	1 (0.5%)
Post procedural	0	0
Blood disorder	1 (0.5%)	5 (2.3%)
Leukopenia	0	3 (1.4%)
Neutropenia	1 (0.5%)	5 (2.3%)
Thrombocytopenia	0	0
Hepatic dysfunction	3 (1.4%)	24 (11.1%)
Elevated AST	1 (0.5%)	4 (1.9%)
Elevated ALT	0	5 (2.3%)
Elevated gamma-GTP	2 (0.9%)	20 (9.3%)
Elevated ALP	0	0
Elevated total bilirubin	0	0
Jaundice	0	0
Other serious adverse drug reaction ^a	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Results in death	0	0
Is life-threatening	0	0
Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Results in persistent or significant disability/incapacity	0	0

^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.

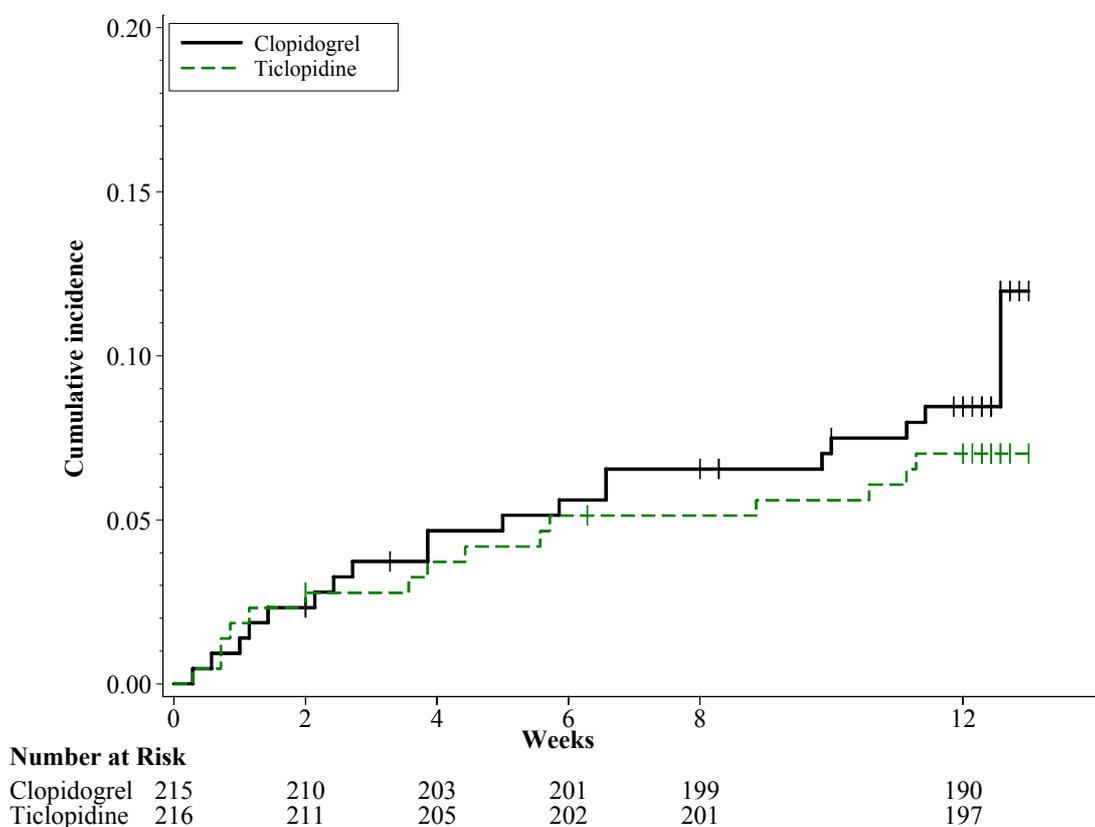
Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.

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.rtf (17JUN2011 - 11:37)

2.7.3.2 副次評価項目

第1期（12週間）での初発の出血性有害事象の累積発現率は、クロピドグレル群とチクロピジン群とで同様であった（図12及び[Module 5.3.5.1-1 Table 26]）。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% [2/15例]、チクロピジン群 1.9% [4/216例]）であった。（[Module 5.3.5.1-1 Table 69]）。

図12-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



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)

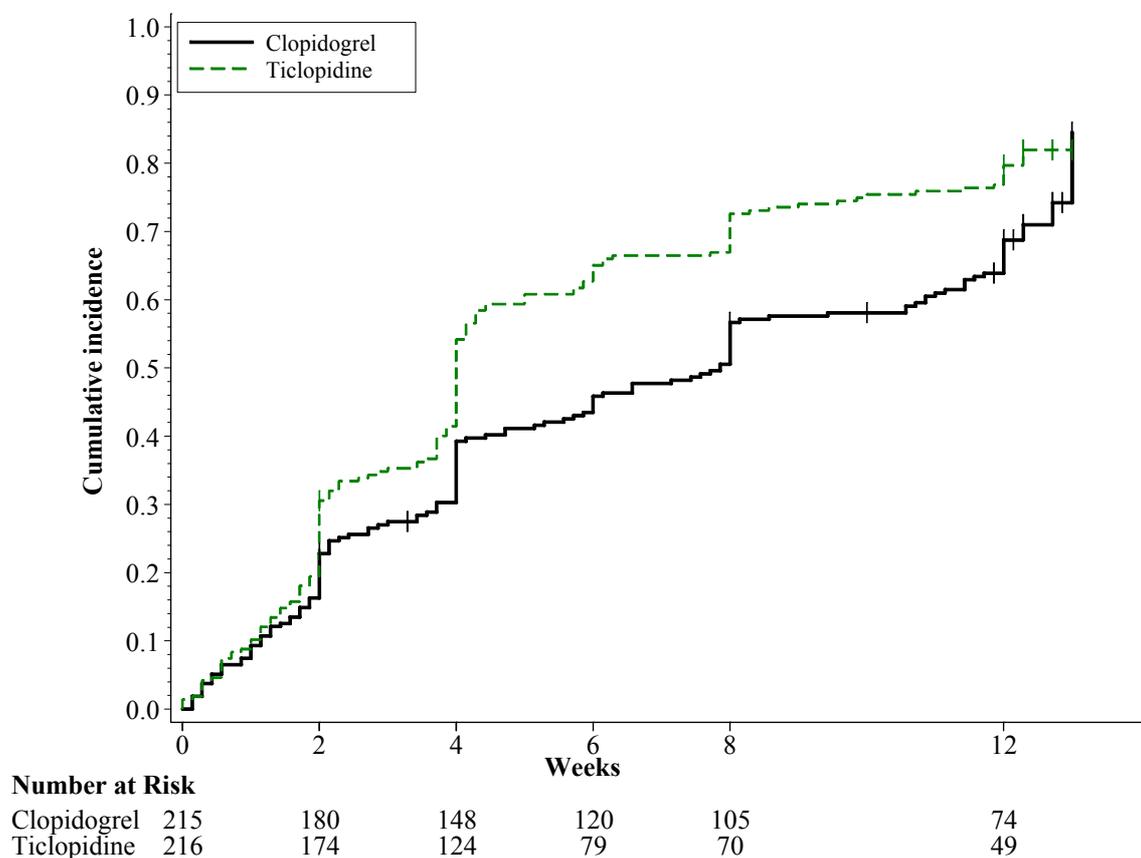
第1期（12週間）での初発の重篤な有害事象の累積発現率は、クロピドグレル群 3.8%及びチクロピジン群 4.7%であり、両群間に統計学的有意差は認められなかった（ $p=0.6805$ 、層別 Log-rank 検定）。

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

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%CI : 0.323 to 2.092) であった。 ([Module 5.3.5.1-1 Table 27]、[Module 5.3.5.1-1 Figure 8]、[Module 5.3.5.1-1 Table 70]) 。

第 1 期 (12 週間) での初発の有害事象の Kaplan-Meier 累積発現率曲線を図 13 に示す。12 週時点での初発の有害事象の累積発現率は、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 (p=0.0026、層別 Log-rank 検定)。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 0.719 (95% CI: 0.576 to 0.898) であった ([Module 5.3.5.1-1 Table 28]) 。

図 13 -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

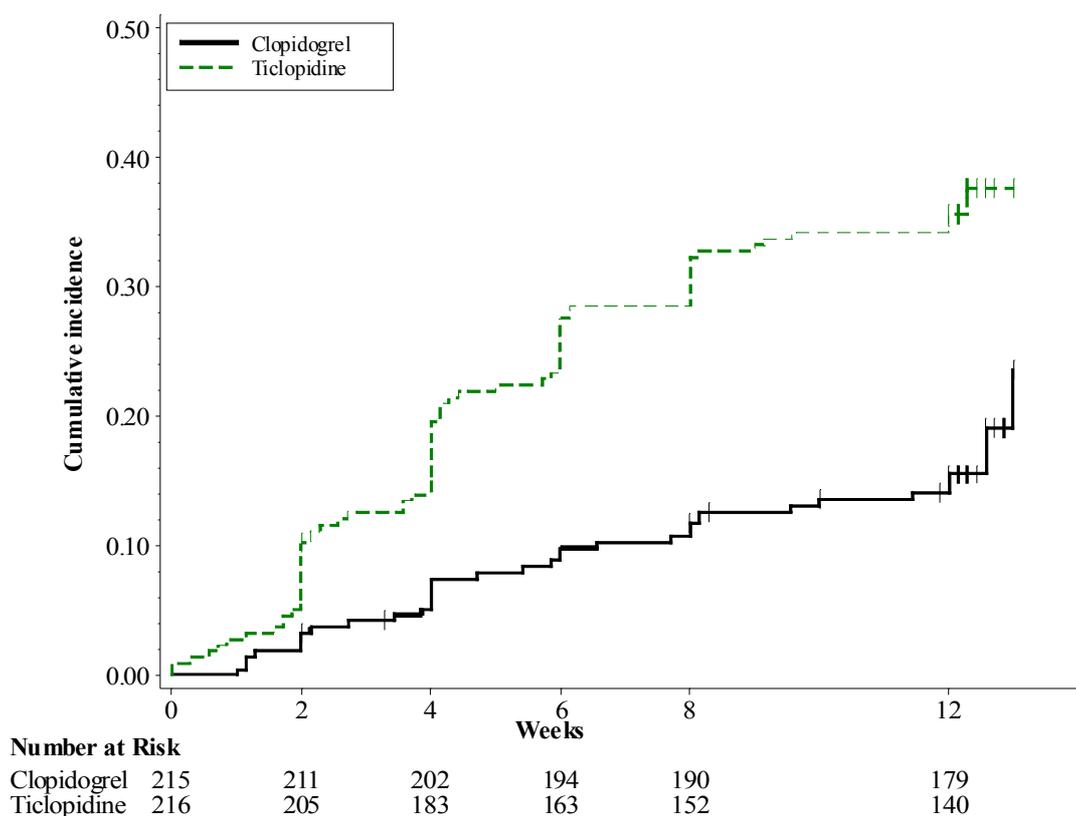


PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_g_km_ae_r_g_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_g_km_ae_r_g_i.rtf (08JUN2011 - 15:49)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

第1期（12週間）での初発の副作用の Kaplan-Meier 累積発現率曲線を図 14 に示す。12週時点での初発の副作用の累積発現率は、チクロピジン群（35.6%）に比べてクロピドグレル群（15.5%）で統計学的に有意に低かった（ $p < 0.0001$ 、層別 Log-rank 検定）。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 0.403（95% CI : 0.270 to 0.603）であった（[Module 5.3.5.1-1 Table 29]）。

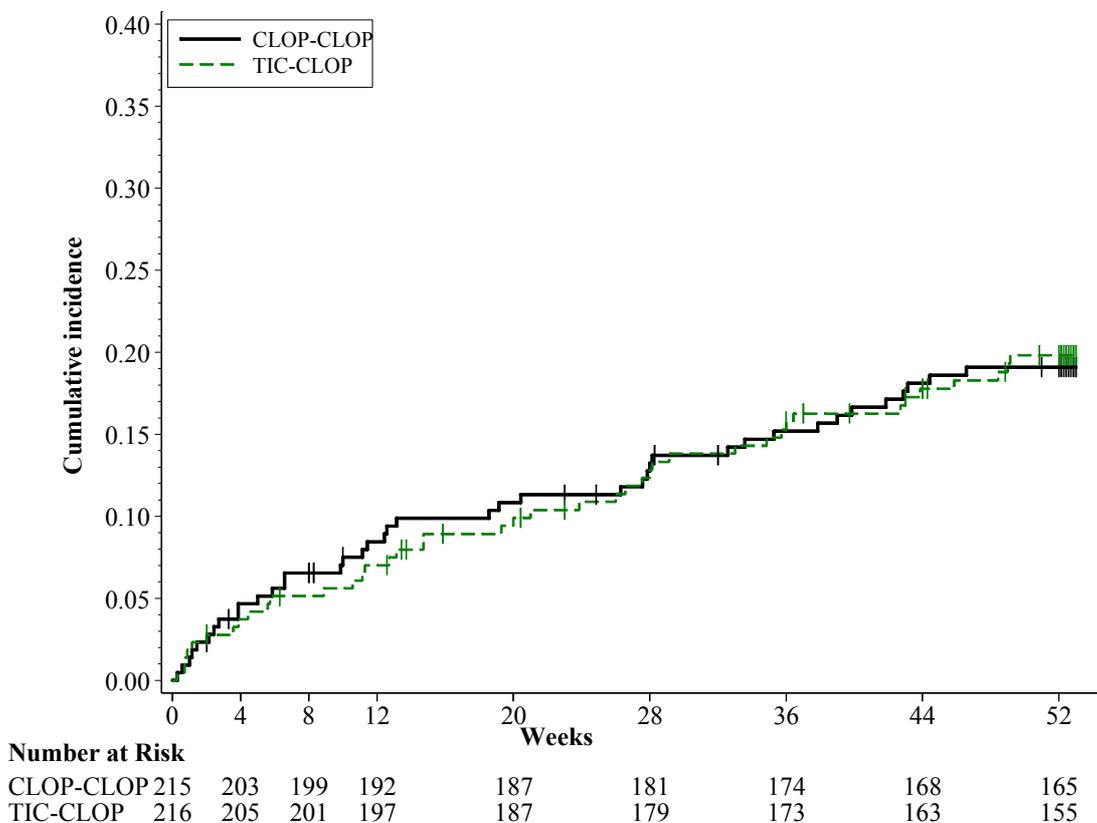
図 14 -初発の副作用の Kaplan-Meier 累積発現率曲線（第1期：12週間）—All randomized population、SFY10810



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)

全期間（52週間）での初発の出血性有害事象の累積発現率曲線を図 15 に示す。52週時点での初発の出血性有害事象の累積発現率は、クロピドグレル(CLOP-CLOP)群で19.1%、チクロピジン(TIC-CLOP)群で19.8%であった（[Module 5.3.5.1-1 Table 30]）。全期間（52週間）を通してクロピドグレル（CLOP-CLOP）群の初発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 15 -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

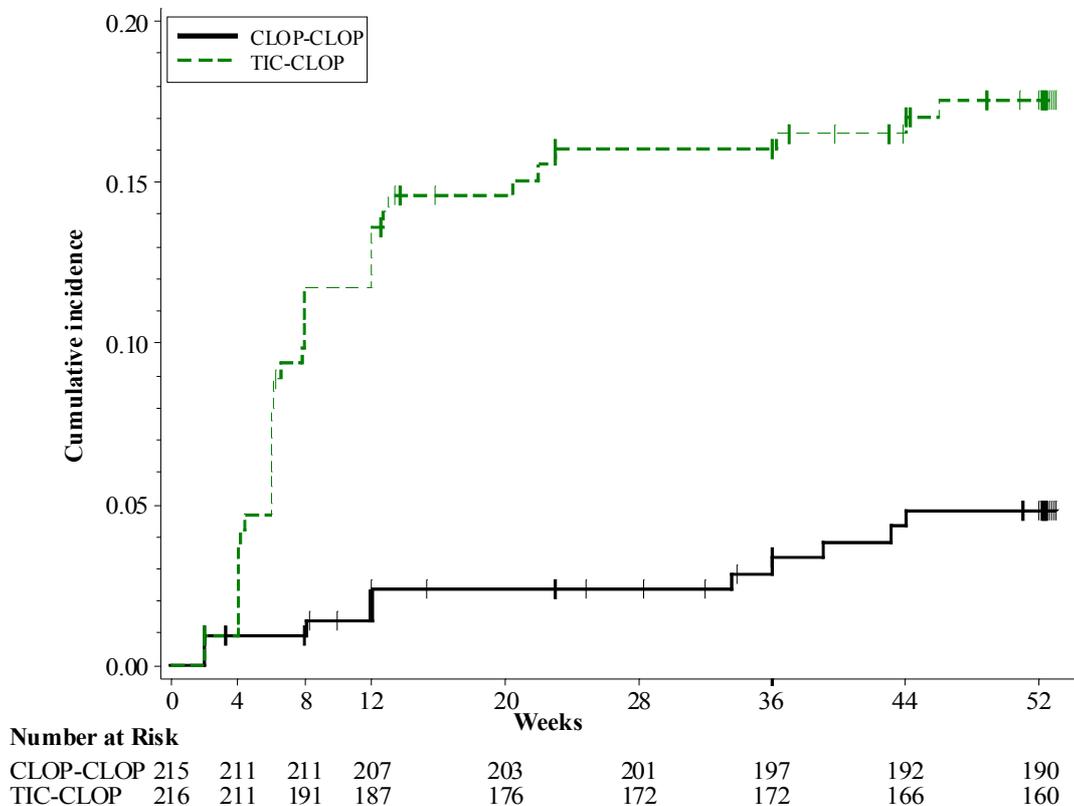


Note: Ticlopidine was switched to clopidogrel on Week 12 in ticlopidine (TIC-CLOP) group
PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_g_km_bae_w52_r_g_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_g_km_bae_w52_r_g_i.rtf (08JUN2011 -16:19)

全期間（52週間）での初発の重篤な有害事象の累積発現率は、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群で16.7%、チクロピジン（TIC-CLOP）群で19.0%であった（[Module 5.3.5.1-1 Table 31]）。全期間（52週間）を通じてクロピドグレル（CLOP-CLOP）群の初発の重篤な有害事象の累積発現率の推移は一定していた[Module 5.3.5.1-1 Figure 12]。

全期間（52週間）で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（CLOP-CLOP）群で4.8%、チクロピジン（TIC-CLOP）群で17.5%であった（[Module 5.3.5.1-1 Table 32]）。クロピドグレル（CLOP-CLOP）群に比べて、チクロピジン（TIC-CLOP）群では初発の安全性イベント発現が12週間までの早期に増加した。チクロピジンからクロピドグレルに切り替えた第2期以降では、初発の安全性イベントの累積発現率の推移は、両群で平行かつなだらかに推移した（図 16）。

図 16 -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

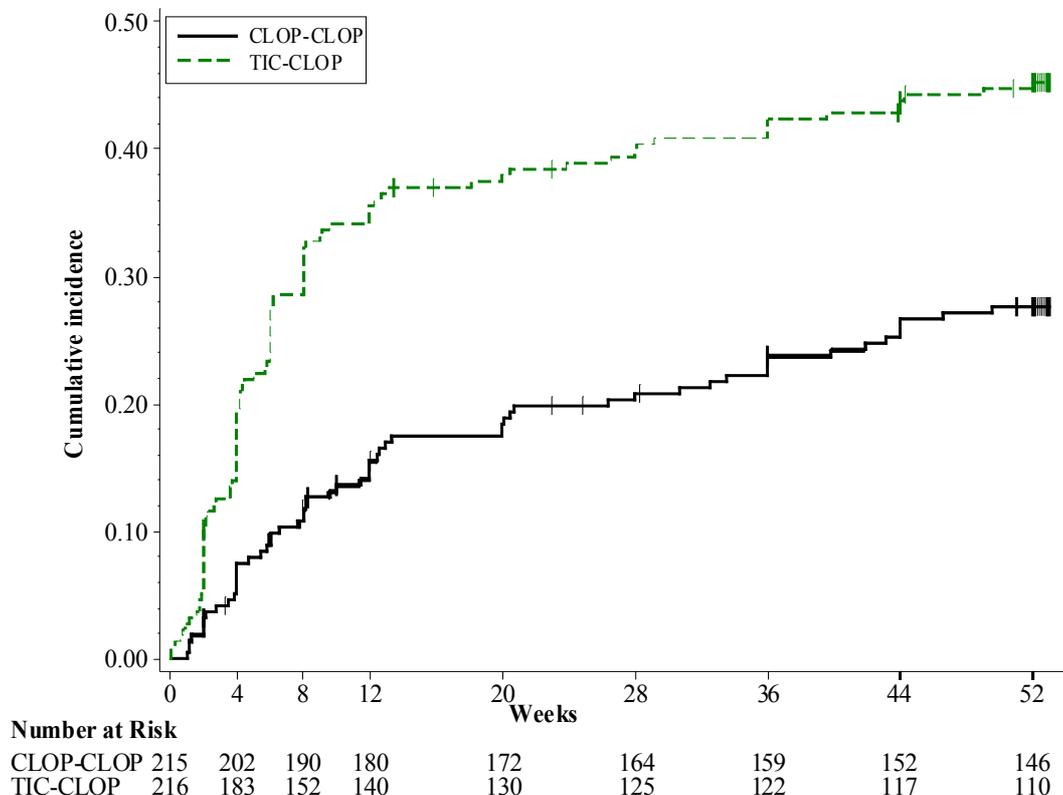


Note: Ticlopidine was switched to clopidogrel on Week 12 in ticlopidine (TIC-CLOP) group
PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_g_km_saf_w52_r_g_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_g_km_saf_w52_r_g_i.rtf (08JUN2011 - 10:04)

全期間 (52 週間) での初発の有害事象の累積発現率は、クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群で 90.8%、チクロピジン (TIC-CLOP) 群で 94.2%であった ([Module 5.3.5.1-1 Table 33]、[Module 5.3.5.1-1 Figure 14])。

全期間 (52 週間) での初発の副作用の累積発現率は、クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群で 27.7%、チクロピジン (TIC-CLOP) 群で 45.3%であった ([Module 5.3.5.1-1 Table 34])。クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群に比べて、チクロピジン (TIC-CLOP) 群では初発の副作用が 12 週間までの早期に増加した。チクロピジンからクロピドグレルに切り替えた第 2 期以降では、初発の副作用の累積発現率の推移は、両群で平行かつなだらかに推移した (図 17)。

図 17 -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



Note: Ticlopidine was switched to clopidogrel on Week 12 in ticlopidine (TIC-CLOP) group
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)

2.7.3.3 有害事象

2.7.3.3.1 Treatment-emergent adverse events (TEAE)

第1期（12週間）でのTEAEの概観を表67に示す。第1期（12週間）の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）であった。治験薬投与中止に至ったTEAE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）とクロピドグレル群で少なかった。これは、チクロピジン群で肝機能障害に関する治験薬投与中止が多いことが原因と考えられた（[Module 5.3.5.1-1 Table 43]）。

表 67 - 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%)

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_p1_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/ae_std_overview_p1_s_t_i.rtf (13JUL2011 - 10:27)

第 1 期（12 週間）において発現した TEAE を表 87 に示す。

第 1 期（12 週間）においてクロピドグレル群又はチクロピジン群で 5%以上みられた TEAE 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]）、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。

第 1 期（12 週間）における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 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]）、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。

全期間（52 週間）を通じて発現した TEAE の概観を表 68 に示す。全期間（52 週間）での TEAE 発現割合は、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。治験薬投与中止に至った TEAE は、クロピドグレル（CLOP-CLOP）

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

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、チクロピジン (TIC-CLOP) 群の第 1 期 (12 週間) での肝機能障害に関する治験薬投与中止が多かった。

表 68 - 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)

全期間 (52 週間) を通じて発現した TEAE を表 88 に示す。

全期間 (52 週間) においてクロピドグレル (CLOP-CLOP) 群で 5%以上発現した TEAE 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)、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) 群で 27.0% (58/215 例) であり、2%以上発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE 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)、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。

2.7.3.4 死亡、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象

2.7.3.4.1 死亡

2.7.3.4.1.1 死亡例数

試験期間中の死亡例は合計7例であった。第1期（12週間）での死亡例はなかった。第2期に、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群1例、チクロピジン（TIC-CLOP）群3例の死亡が認められた。また、治験薬の投与中止後14日を超えて死亡した症例がチクロピジン（TIC-CLOP）群で3例あった（表69）。

表 69 - 死亡症例の概観 – 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-study ^c	0	0

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

^c Includes deaths that occurred after the end of the study (as defined in footnote a) and reported in the database

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)

2.7.3.4.1.2 死亡に至った TEAE

第1期（12週間）及び全期間（52週間）で死亡に至った TEAE をそれぞれ表70及び表71に示す。

表 70 - 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%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
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 71 -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%)
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)

2.7.3.4.1.3 死亡例の詳細

本試験期間中に死亡した7症例の死亡に至った有害事象（AE）の一覧を表72に示し、それらの詳細は症例ごとに本章2.7.6.5項に示す。

表 72 - 死亡に至った AE 一覧—All randomized population、SFY10810

投与群	死亡例	死亡に至った AE (基本語)	治験薬 との因果 関係	死亡時期 ^a 死亡日 ^b	治験薬の中止日 ^b
クロピドグレル (CLOP-CLOP)	症例番号 011*	心筋虚血	なし	on-treatment (第2期) 108日目	107日目 (第2期22日目)
チクロピジン (TIC-CLOP)	症例番号 108*	心突然死	あり	on-treatment (第2期) 144日目	144日目 (第2期59日目)
チクロピジン (TIC-CLOP)	症例番号 119*	脳梗塞 卒中の出血性変化	なし あり	on-treatment (第2期) 91日目	88日目 (第2期3日目)
チクロピジン (TIC-CLOP)	症例番号 102*	一酸化炭素中毒	なし	on-treatment (第2期) 88日目	84日目 (第1期)
チクロピジン (TIC-CLOP)	症例番号 114*	心不全 播種性血管内凝固 多臓器不全 ブドウ球菌感染	なし なし なし なし	post-treatment 279日目	223日目 (第2期137日目)
チクロピジン (TIC-CLOP)	症例番号 126*	転移性膵癌	なし	post-treatment 311日目	62日目 (第1期)
チクロピジン (TIC-CLOP)	症例番号 132*	びまん性肺胞障害	なし	post-treatment 308日目	138日目 (第2期49日目)

^a on-treatment：治験薬投与開始から治験薬投与中止後14日以内の死亡。カッコ内は死亡時期（第1期又は第2期）を記載。post-treatment：治験薬投与中止後14日を超えての死亡。

^b 第1期の治験薬投与開始日からの日数。治験薬の中止日のカッコ内は中止時期（第1期又は第2期の場合は第2期の治験薬投与開始日からの日数）を記載。

治験薬との因果関係の判定は、「あり」、「なし」の2段階で行った。

2.7.3.4.2 重篤な有害事象（Treatment emergent SAE）

第1期（12週間）において発現した Treatment emergent SAE 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

2.7.6 個々の試験のまとめ SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

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。全期間（52 週間）におけるクロピドグレル（CLOP-CLOP）群での treatment emergent SAE の発現割合は 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（表 90）。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（CLOP-CLOP）群で 1.4%（3/215 例）であった。

なお、Treatment emergent SAE を発現した症例の有害事象一覧を表 91 に、症例ごとの詳細を[Module 5.3.5.1-1 Section 13.3.8]に示す。

2.7.3.5 その他の重要な有害事象

2.7.3.5.1 治験薬投与中止に至った TEAE

第1期（12 週間）及び全期間（52 週間）における治験薬投与中止に至った TEAE を[Module 5.3.5.1-1 Table 43]及び[Module 5.3.5.1-1 Table 89]に示す。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 92 に示す。

第1期（12 週間）で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、クロピドグレル群で低かった。この差は、主に臨床検査（SOC）に該当する肝機能障害に関連した TEAE（ γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加等）及び肝胆道系障害（SOC）に関連した TEAE による影響であった。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 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。

全期間（52 週間）を通じて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）、チクロピジン（TIC-CLOP）群 27.3%（59/216 例）であった。両群の差は、主に第1期（12 週間）における肝機能障害に関連した TEAE の発現割合の差に起因していた。

2.7.3.5.1.1 出血性 TEAE（bleeding TEAE）

第1期（12 週間）での治験薬投与下で認められた出血性有害事象（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（表 73）。また、背景因子毎のサブグループ解析を行った結果、治験薬投与群と背景因子の交互作用は認められなかった（[Module 5.3.5.1-1 Table 45]）。

表 73 -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

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)

治験薬との因果関係の判定は、「あり」、「なし」の2段階で行った。そのうち「あり」に該当するものを治験薬との因果関係が否定できないもの (Related) と取り扱った。

全期間 (52 週間) に発現した出血性 TEAE を表 74 に示す。また、サブグループ解析結果を [Module 5.3.5.1-1 Table 47] に示す。

表 74 -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

2.7.6 個々の試験のまとめ
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
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	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

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	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
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=PRODOPS\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)

治験薬との因果関係の判定は、「あり」、「なし」の2段階で行った。そのうち「あり」に該当するものを治験薬との因果関係が否定できないもの (Related) と取り扱った。

2.7.3.6 臨床検査値の評価

2.7.3.6.1 血液学的検査

第1期(12週間)及び全期間(52週間)における赤血球及び血小板に関する検査値が possibly clinically significant abnormalities (PCSA) に合致した患者を[Module 5.3.5.1-1 Table 94]及び[Module 5.3.5.1-1 Table 95]に示す。第1期(12週間)でPCSAに合致した症例数はクロピドグレル群及びチクロピジン群とで同様であった。

第1期(12週間)及び全期間(52週間)における白血球に関する検査値がPCSAに合致した患者を[Module 5.3.5.1-1 Table 48]及び[Module 5.3.5.1-1 Table 96]に示す。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)であり、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)であり、好中球数が1.5 Giga/L未満であった患者は1.4%(3/215例)であった。

2.7.3.6.2 脂質検査

第1期(12週間)及び全期間(52週間)における脂質に関する検査値がPCSAに合致した患者を[Module 5.3.5.1-1 Table 97]及び[Module 5.3.5.1-1 Table 98]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)のTEAEでは、血中トリグリセリド増加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 87)、PCSAの基準でのトリグリセリドの上昇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。

2.7.3.6.3 腎機能

第1期(12週間)及び全期間(52週間)における腎機能に関する検査値がPCSAに合致した患者を[Module 5.3.5.1-1 Table 101]及び[Module 5.3.5.1-1 Table 102]に示す。第1期(12週間)でクレアチニンがベースライン値から30%以上変動した症例の割合は、クロピドグレル群1.4%(3/215例)、チクロピジン群6.1%(13/216例)であった。全期間(52週間)を通じて、クロピドグレル(CLOP-CLOP)群でクレアチニン値がベースライン値から30%以上変動した症例の割合は5.1%(11/215例)であった。

2.7.3.6.4 肝機能

第1期(12週間)及び全期間(52週間)における肝機能に関する検査値がPCSAに合致した患者を[Module 5.3.5.1-1 Table 103]及び[Module 5.3.5.1-1 Table 104]に示す。全体的に、第1期(12週間)において肝機能に関するPCSAに合致した患者は、チクロピジン群と比較しクロピドグレル群で低かった。ALTが基準値上限の10倍を超える値を示した患者はチクロピジン群のみに1例認められた。また、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倍を超える値を示した患者は、チクロピジン群に1例認められた。全期間(52週間)におけるALTが基準値上限の10倍を超える値を示した患者は、クロピドグレル(CLOP-CLOP)群及びチクロピジン(TIC-CLOP)群でそれぞれ1例ずつ認められた。また、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倍を超える値を示した患者は、クロピドグレル(CLOP-CLOP)群及びチクロピジン(TIC-CLOP)群でそれぞれ1例及び2例であった。

2.7.4 有効性評価

2.7.4.1 主要評価項目

本試験の主要目的は安全性評価であり、有効性評価は副次評価とした。

2.7.4.2 副次評価項目

2.7.4.2.1 第1期（12週間）での血管性イベント

2.7.4.2.1.1 「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

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」の累積発現率は、クロピドグレル群 0%及びチクロピジン群 0.9%で、両群間に統計学的有意差は認められなかった（ $p=0.1539$ 、層別 Log-rank 検定）。本複合エンドポイ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 0.000（95%CI：0.000 to NC）であった。初発の本複合エンドポイントはチクロピジン群のみに2例認められ、その分類別発現状況は、致死性の脳梗塞1例と非致死性の心筋梗塞1例であった（[Module 5.3.5.1-1 Table 49]、[Module 5.3.5.1-1 Figure 16]、[Module 5.3.5.1-1 Table 50]）。

2.7.4.2.1.2 「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

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」の累積発現率は、クロピドグレル群で 0.9%、チクロピジン群で 0.9%であり、両群間で有意な差は認められなかった（ $p=0.9553$ 、層別 Log-rank 検定）。本複合エンドポイ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 1.058（95%CI：0.148 to 7.581）であった。第1期（12週間）での初発の本複合エンドポイントはクロピドグレル群2例、チクロピジン群2例に認められ、その分類別発現状況は、クロピドグレル群では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）、チクロピジン群では致死性の脳梗塞1例及び非致死性の心筋梗塞1例であった（[Module 5.3.5.1-1 Table 51]、[Module 5.3.5.1-1 Figure 17]、[Module 5.3.5.1-1 Table 52]）。

2.7.4.2.1.3 「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

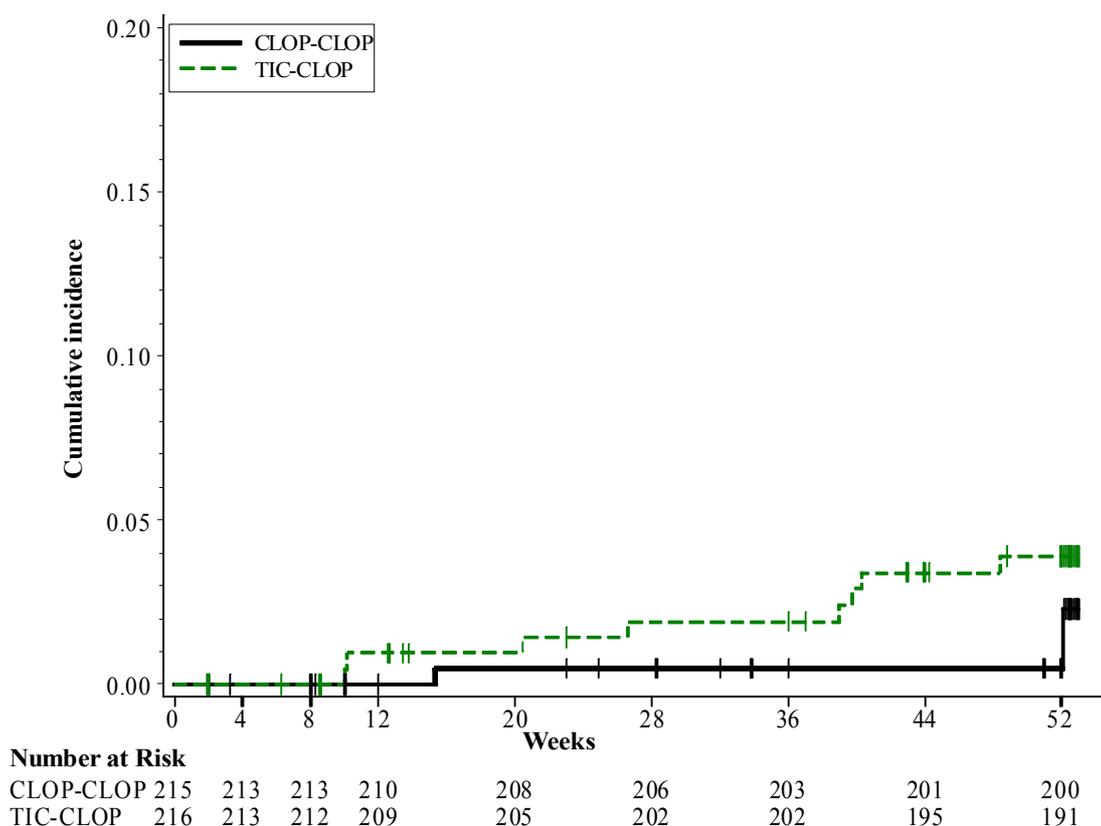
第1期（12週間）における初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／全ての入院」の累積発現率は、クロピドグレル群で 3.7%、チクロピジン群で 3.7%に認められ、両群間で有意な差は認められなかった（ $p=0.9534$ 、層別 Log-rank 検定）。本複合エンドポイントに関するクロピドグレル群のチクロピジン群に対する調整ハザード比は 1.030（95%CI：0.384 to 2.758）であった（[Module 5.3.5.1-1 Table 53]、[Module 5.3.5.1-1 Figure 18]、[Module 5.3.5.1-1 Table 54]）。

2.7.4.2.2 全期間（52 週間）での血管性イベント

2.7.4.2.2.1 「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

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」の累積発現率は、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群 0.5%、チクロピジン（TIC-CLOP）群 3.9%であった。本複合エンドポイントはクロピドグレル（CLOP-CLOP）群 2 例及びチクロピジン（TIC-CLOP）群 8 例に認められた。初発の本複合エンドポイントの分類別発現状況では、脳梗塞が、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群及びチクロピジン（TIC-CLOP）群でそれぞれ 1 例及び 5 例に認められた。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」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 18](#)、[\[Module 5.3.5.1-1 Table 55\]](#)、[\[Module 5.3.5.1-1 Table 56\]](#)）。

図 18 -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

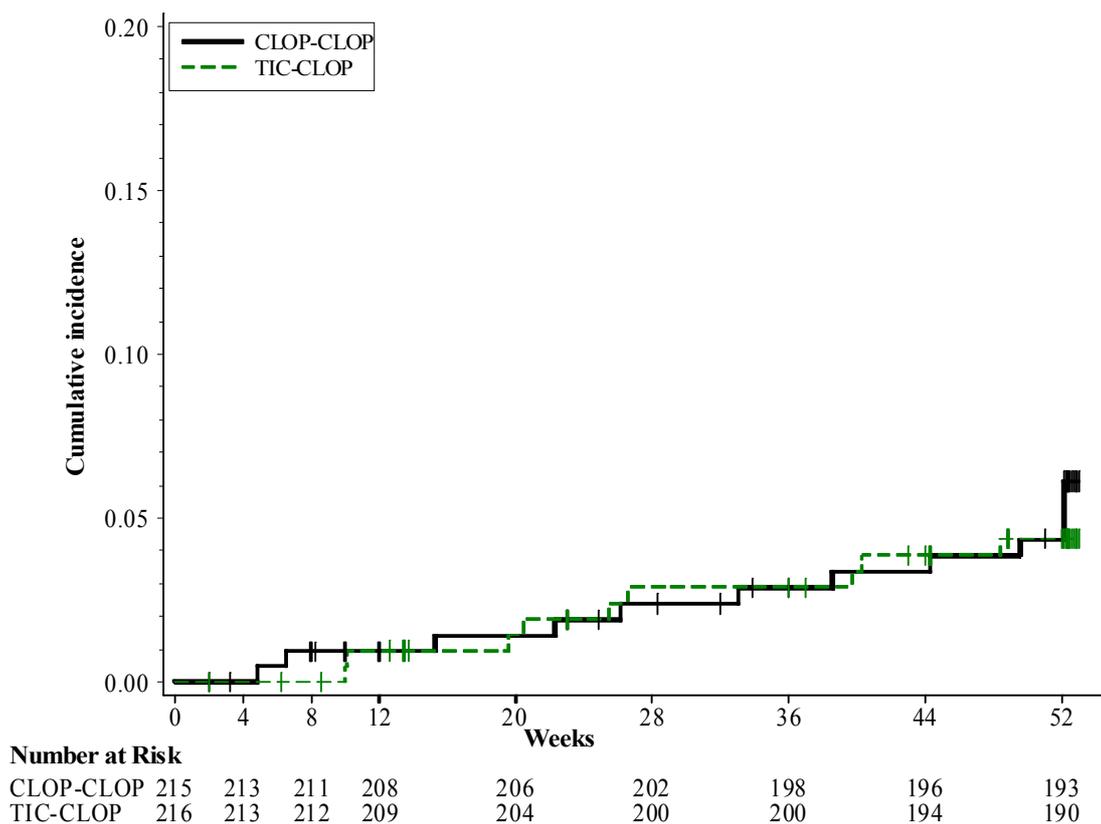


PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_g_km_vascular1_w52_r_g_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_g_km_vascular1_w52_r_g_i.rtf (09JUN2011 - 15:40)

2.7.4.2.2.2 「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

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」の累積発現率は、クロピドグレル(CLOP-CLOP)群4.3%、チクロピジン(TIC-CLOP)群4.4%であった（[Module 5.3.5.1-1 Table 57]）。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」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 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」の分類別発現状況を表 75 に示す。

図 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 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)

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／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

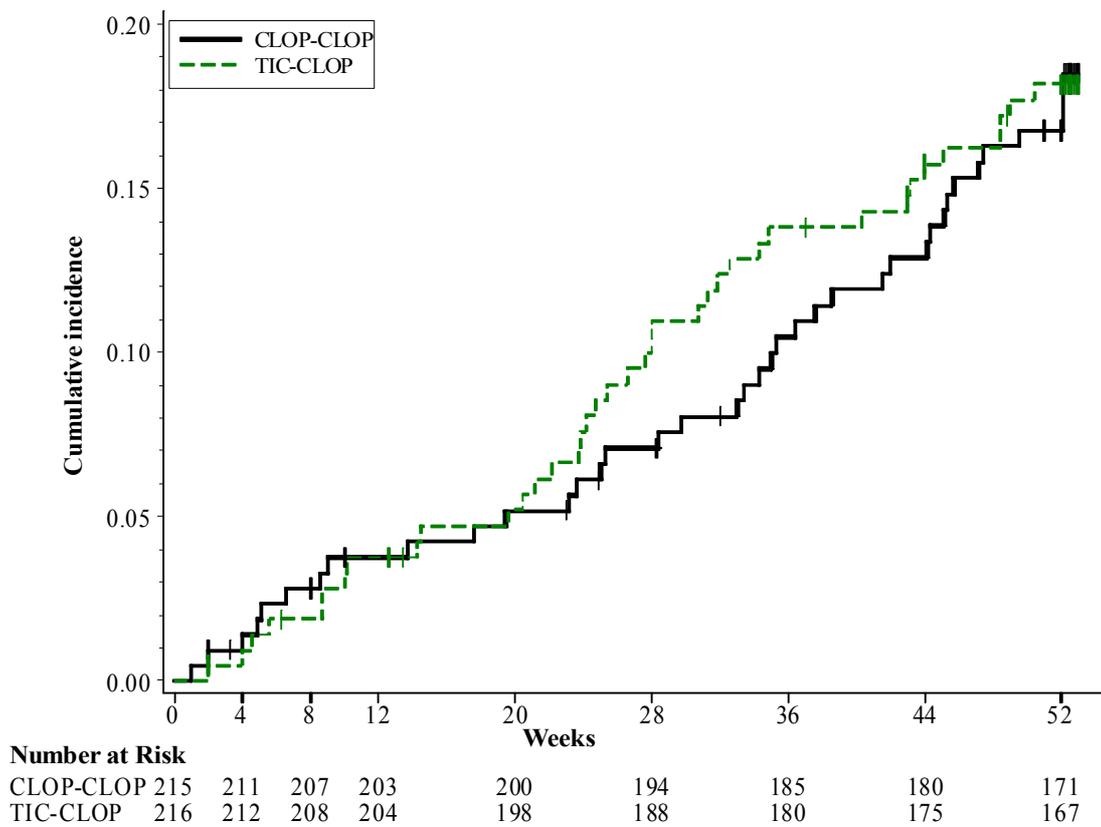
Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.

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)

2.7.4.2.2.3 「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

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」の累積発現率は、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群 16.8%、チクロピジン（TIC-CLOP）群 18.2%であった（図 20、[Module 5.3.5.1-1 Table 59]、[Module 5.3.5.1-1 Table 60]）。

図 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／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)

2.7.5 結論

主要評価項目として設定した第1期（12週間）における初発の安全性イベントの累積発現率は、クロピドグレル群で2.4%、チクロピジン群で13.6%であり、クロピドグレル群の方がチクロピジン群に比して有意に安全性イベント発現のリスクが低いことが示された（調整ハザード比0.161[95%CI:0.062 to 0.416]、 $p<0.0001$ 、層別 Log-rank 検定）。最も多く認められた初発の安全性イベントは肝機能障害であり、初発の肝機能障害の累積発現率はクロピドグレル群の方がチクロピジン群より低かった

（ $p=0.0001$ 、層別 Log-rank 検定）。12週時点の初発の出血性有害事象の累積発現率は、クロピドグレル群で8.4%、チクロピジン群で7.0%であり、両群間で統計学的な有意差はなかった（ $p=0.4478$ 、層別 Log-rank 検定）。

第1期（12週間）における有効性評価については、設定した3つの複合エンドポイント（初発の「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」）のいずれにおいても、クロピドグレル群とチクロピジン群との間に有意差はみられなかった（それぞれ $p=0.1539$ 、 $p=0.9553$ 及び $p=0.9534$ 、層別 Log-rank 検定）。「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については、チクロピジン群では致死性の脳梗塞1例と非致死性の心筋梗塞1例が認められたものの、クロピドグレル群では合致する事象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（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、副作用）に関しては、特に問題となる傾向は認められなかった。その他の安全性（TEAE、treatment-emergent SAE、臨床検査値、バイタルサイン）に関しても、新たな知見はなく、また、TEAEの増加も認められなかったことから、クロピドグレルの52週間投与において特に懸念する点はなく、長期安全性が示唆された。また、チクロピジン（TIC-CLOP）群（チクロピジンを12週間投与後にクロピドグレルを40週間投与）での第2期移行後に特記すべき事象は認められなかったことから、チクロピジンからクロピドグレルへの切り替えによる安全性上の問題はないと考えられた。

クロピドグレルを52週間投与した時の血管性イベントの累積発現率の推移は一定しており、クロピドグレルの長期投与時の有効性が示唆された。

以上より、末梢動脈疾患患者におけるクロピドグレル投与時の安全性イベント発現リスクは、チクロピジンに比べ、有意に低いことが示された。さらに、出血性有害事象及び血管性イベントの発現リスクは、クロピドグレルとチクロピジンで同程度であった。すなわち、末梢動脈疾患患者の治療において、クロピドグレルはチクロピジンよりも優れたベネフィット/リスクを有することが示唆された。

2.7.6 付録

2.7.6.1 ベースラインでの疾患特性、既往歴・合併症、前治療薬、基礎治療薬

表 76 - 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)

表 77 - 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			
Number	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			
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%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
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)
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)

表 78 - 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)

表 79 - 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)

表 80 - 主な既往歴及び合併症—All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	All (N=431)
Cerebrovascular diseases and/or coronary artery diseases	57 (26.5%)	54 (25.0%)	111 (25.8%)
Cerebrovascular diseases only without coronary artery disease	31 (14.4%)	32 (14.8%)	63 (14.6%)
Coronary artery diseases only without cerebrovascular disease	17 (7.9%)	14 (6.5%)	31 (7.2%)
Cerebrovascular diseases and coronary artery diseases	9 (4.2%)	8 (3.7%)	17 (3.9%)
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)

表 81 -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%)
Cilostazol	139 (64.7%)	124 (57.4%)
Aspirin	81 (37.7%)	77 (35.6%)
Sarpogrelate	34 (15.8%)	30 (13.9%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Generic name	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Beraprost	18 (8.4%)	33 (15.3%)
Eicosapentaenoic acid	14 (6.5%)	12 (5.6%)
Limaprost	14 (6.5%)	10 (4.6%)
Clopidogrel	1 (0.5%)	0
Dilazep	1 (0.5%)	0
Dipyridamole	1 (0.5%)	0
Alprostadiil	0	1 (0.5%)
Ticlopidine	0	1 (0.5%)

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

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/dem_t_cm_priorantip_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_t_cm_priorantip_r_t_i.rtf (08JUN2011 - 15:34)

表 82 - 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)

2.7.6.2 併用薬

表 83 - 併用薬（第 1 期：12 週間）—All randomized population、SFY10810

Anatomic Class Therapeutic Class	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Any concomitant medications	212 (98.6%)	210 (97.2%)
Cardiovascular system	199 (92.6%)	198 (91.7%)
Calcium channel blockers	126 (58.6%)	112 (51.9%)
Peripheral vasodilators	108 (50.2%)	105 (48.6%)
Agents acting on the renin-angiotensin system	103 (47.9%)	95 (44.0%)
Lipid modifying agents	93 (43.3%)	84 (38.9%)
Vasoprotectives	36 (16.7%)	24 (11.1%)
Cardiac therapy	35 (16.3%)	30 (13.9%)
Beta blocking agents	27 (12.6%)	25 (11.6%)
Antihypertensives	17 (7.9%)	9 (4.2%)
Diuretics	17 (7.9%)	13 (6.0%)
Alimentary tract and metabolism	151 (70.2%)	151 (69.9%)
Drugs for acid related disorders	89 (41.4%)	91 (42.1%)
Drugs used in diabetes	57 (26.5%)	50 (23.1%)
Stomatological preparations	41 (19.1%)	42 (19.4%)
Laxatives	28 (13.0%)	21 (9.7%)
Antidiarrheals, intestinal antiinflammatory/antiin	22 (10.2%)	31 (14.4%)
Mineral supplements	17 (7.9%)	11 (5.1%)
Vitamins	13 (6.0%)	12 (5.6%)
Drugs for functional gastrointestinal disorders	12 (5.6%)	13 (6.0%)
Bile and liver therapy	7 (3.3%)	3 (1.4%)
Digestives, incl. enzymes	4 (1.9%)	9 (4.2%)
Other alimentary tract and metabolism products	3 (1.4%)	2 (0.9%)
Antiemetics and antinauseants	2 (0.9%)	2 (0.9%)
Tonics	2 (0.9%)	0
Antiobesity preparations, excl. diet products	0	1 (0.5%)
Blood and blood forming organs	140 (65.1%)	142 (65.7%)
Antithrombotic agents	126 (58.6%)	126 (58.3%)
Antianemic preparations	20 (9.3%)	17 (7.9%)
Blood substitutes and perfusion solutions	13 (6.0%)	11 (5.1%)
Antihemorrhagics	3 (1.4%)	1 (0.5%)
Other hematological agents	2 (0.9%)	6 (2.8%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Anatomic Class Therapeutic Class	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Musculo-skeletal system	87 (40.5%)	82 (38.0%)
Antiinflammatory and antirheumatic products	55 (25.6%)	54 (25.0%)
Topical products for joint and muscular pain	52 (24.2%)	51 (23.6%)
Antigout preparations	27 (12.6%)	18 (8.3%)
Other drugs for disorders of the musculo-skeletal	14 (6.5%)	15 (6.9%)
Drugs for treatment of bone diseases	5 (2.3%)	7 (3.2%)
Muscle relaxants	4 (1.9%)	3 (1.4%)
Sensory organs	83 (38.6%)	69 (31.9%)
Ophthalmologicals	82 (38.1%)	67 (31.0%)
Otologicals	17 (7.9%)	17 (7.9%)
Ophthalmological and otological preparations	13 (6.0%)	13 (6.0%)
Dermatologicals	75 (34.9%)	64 (29.6%)
Corticosteroids, dermatological preparations	28 (13.0%)	25 (11.6%)
Other dermatological preparations	24 (11.2%)	18 (8.3%)
Preparations for treatment of wounds and ulcers	17 (7.9%)	12 (5.6%)
Antifungals for dermatological use	14 (6.5%)	10 (4.6%)
Anti-acne preparations	12 (5.6%)	12 (5.6%)
Antibiotics and chemotherapeutics for dermatologic	12 (5.6%)	7 (3.2%)
Emollients and protectives	12 (5.6%)	13 (6.0%)
Antipruritics, incl. antihistamines, anesthetics,	11 (5.1%)	11 (5.1%)
Medicated dressings	5 (2.3%)	5 (2.3%)
Antipsoriatics	3 (1.4%)	6 (2.8%)
Antiseptics and disinfectants	3 (1.4%)	7 (3.2%)
Nervous system	70 (32.6%)	61 (28.2%)
Psycholeptics	47 (21.9%)	38 (17.6%)
Analgesics	26 (12.1%)	19 (8.8%)
Other nervous system drugs	10 (4.7%)	5 (2.3%)
Psychoanaleptics	6 (2.8%)	5 (2.3%)
Anesthetics	5 (2.3%)	8 (3.7%)
Antiepileptics	1 (0.5%)	0
Anti-parkinson drugs	0	2 (0.9%)
Respiratory system	69 (32.1%)	65 (30.1%)
Cough and cold preparations	28 (13.0%)	18 (8.3%)
Nasal preparations	27 (12.6%)	26 (12.0%)
Antihistamines for systemic use	20 (9.3%)	23 (10.6%)
Throat preparations	13 (6.0%)	22 (10.2%)
Drugs for obstructive airway diseases	12 (5.6%)	14 (6.5%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Anatomic Class Therapeutic Class	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Antiinfectives for systemic use	45 (20.9%)	27 (12.5%)
Antibacterials for systemic use	34 (15.8%)	18 (8.3%)
Antimycotics for systemic use	7 (3.3%)	1 (0.5%)
Vaccines	5 (2.3%)	8 (3.7%)
Antivirals for systemic use	3 (1.4%)	1 (0.5%)
Antimycobacterials	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Genito urinary system and sex hormones	43 (20.0%)	35 (16.2%)
Urologicals	31 (14.4%)	24 (11.1%)
Gynecological antiinfectives and antiseptics	11 (5.1%)	10 (4.6%)
Other gynecologicals	5 (2.3%)	3 (1.4%)
Sex hormones and modulators of the genital system	1 (0.5%)	0
Various	35 (16.3%)	44 (20.4%)
Unspecified herbal and traditional medicine	22 (10.2%)	24 (11.1%)
Contrast media	6 (2.8%)	10 (4.6%)
All other therapeutic products	4 (1.9%)	9 (4.2%)
General nutrients	3 (1.4%)	2 (0.9%)
Diagnostic agents	1 (0.5%)	2 (0.9%)
Diagnostic radiopharmaceuticals	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones	15 (7.0%)	20 (9.3%)
Corticosteroids for systemic use	15 (7.0%)	13 (6.0%)
Calcium homeostasis	1 (0.5%)	4 (1.9%)
Pancreatic hormones	0	2 (0.9%)
Thyroid therapy	0	3 (1.4%)
Antineoplastic and immunomodulating agents	4 (1.9%)	4 (1.9%)
Antineoplastic agents	3 (1.4%)	3 (1.4%)
Endocrine therapy	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Immunosuppressants	0	1 (0.5%)
Antiparasitic products, insecticides and repellent	4 (1.9%)	5 (2.3%)
Ectoparasiticides, incl. scabicides, insecticides	4 (1.9%)	5 (2.3%)
Anthelmintics	1 (0.5%)	0

ATC: Anatomical therapeutic chemical, IP: Investigational product

WHO-DDE 2011 MARCH 1

Note: A medication can be counted in several ATC classes.

Concomitant medications are those the patient used at any time from first IP intake up to the last IP intake

Anatomic classes are sorted by decreasing frequency in treatment group Clopidogrel. Therapeutic classes are sorted by decreasing frequency in treatment group Clopidogrel within each medication class.

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/dem_std_concmed_p1_r_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/dem_std_concmed_p1_r_t_i.rtf (08JUN2011 - 15:32)

表 84 - 併用薬（全期間：52 週間）— All randomized population、FY10810

Anatomic Class Therapeutic Class	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Any concomitant medications	214 (99.5%)	214 (99.1%)
Cardiovascular system	204 (94.9%)	201 (93.1%)
Calcium channel blockers	132 (61.4%)	115 (53.2%)
Peripheral vasodilators	110 (51.2%)	106 (49.1%)
Agents acting on the renin-angiotensin system	104 (48.4%)	97 (44.9%)
Lipid modifying agents	98 (45.6%)	92 (42.6%)
Vasoprotectives	70 (32.6%)	57 (26.4%)
Cardiac therapy	69 (32.1%)	55 (25.5%)
Beta blocking agents	31 (14.4%)	29 (13.4%)
Diuretics	20 (9.3%)	14 (6.5%)
Antihypertensives	19 (8.8%)	10 (4.6%)
Alimentary tract and metabolism	167 (77.7%)	170 (78.7%)
Drugs for acid related disorders	107 (49.8%)	106 (49.1%)
Stomatological preparations	73 (34.0%)	65 (30.1%)
Drugs used in diabetes	59 (27.4%)	51 (23.6%)
Laxatives	42 (19.5%)	35 (16.2%)
Antidiarrheals, intestinal antiinflammatory/antiin	37 (17.2%)	48 (22.2%)
Drugs for functional gastrointestinal disorders	28 (13.0%)	23 (10.6%)
Mineral supplements	25 (11.6%)	19 (8.8%)
Vitamins	20 (9.3%)	15 (6.9%)
Bile and liver therapy	9 (4.2%)	3 (1.4%)
Digestives, incl. enzymes	8 (3.7%)	10 (4.6%)
Other alimentary tract and metabolism products	6 (2.8%)	5 (2.3%)
Antiemetics and antinauseants	4 (1.9%)	3 (1.4%)
Tonics	3 (1.4%)	1 (0.5%)
Antiobesity preparations, excl. diet products	0	1 (0.5%)
Blood and blood forming organs	149 (69.3%)	161 (74.5%)
Antithrombotic agents	129 (60.0%)	133 (61.6%)
Blood substitutes and perfusion solutions	40 (18.6%)	29 (13.4%)
Antianemic preparations	23 (10.7%)	21 (9.7%)
Antihemorrhagics	15 (7.0%)	8 (3.7%)
Other hematological agents	12 (5.6%)	12 (5.6%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Anatomic Class Therapeutic Class	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Sensory organs	136 (63.3%)	106 (49.1%)
Ophthalmologicals	135 (62.8%)	104 (48.1%)
Otologicals	51 (23.7%)	39 (18.1%)
Ophthalmological and otological preparations	29 (13.5%)	24 (11.1%)
Dermatologicals	121 (56.3%)	103 (47.7%)
Other dermatological preparations	52 (24.2%)	37 (17.1%)
Corticosteroids, dermatological preparations	49 (22.8%)	45 (20.8%)
Antipruritics, incl. antihistamines, anesthetics,	37 (17.2%)	34 (15.7%)
Emollients and protectives	30 (14.0%)	28 (13.0%)
Antibiotics and chemotherapeutics for dermatologic	27 (12.6%)	14 (6.5%)
Preparations for treatment of wounds and ulcers	27 (12.6%)	18 (8.3%)
Anti-acne preparations	22 (10.2%)	19 (8.8%)
Antifungals for dermatological use	20 (9.3%)	14 (6.5%)
Medicated dressings	13 (6.0%)	15 (6.9%)
Antiseptics and disinfectants	12 (5.6%)	16 (7.4%)
Antipsoriatics	6 (2.8%)	7 (3.2%)
Musculo-skeletal system	120 (55.8%)	105 (48.6%)
Antiinflammatory and antirheumatic products	94 (43.7%)	75 (34.7%)
Topical products for joint and muscular pain	93 (43.3%)	72 (33.3%)
Antigout preparations	28 (13.0%)	19 (8.8%)
Other drugs for disorders of the musculo-skeletal	23 (10.7%)	24 (11.1%)
Muscle relaxants	8 (3.7%)	9 (4.2%)
Drugs for treatment of bone diseases	5 (2.3%)	7 (3.2%)
Nervous system	110 (51.2%)	95 (44.0%)
Psycholeptics	58 (27.0%)	47 (21.8%)
Analgesics	52 (24.2%)	44 (20.4%)
Anesthetics	42 (19.5%)	32 (14.8%)
Other nervous system drugs	15 (7.0%)	13 (6.0%)
Psychoanaleptics	7 (3.3%)	6 (2.8%)
Antiepileptics	4 (1.9%)	1 (0.5%)
Anti-parkinson drugs	0	2 (0.9%)
Antiinfectives for systemic use	104 (48.4%)	59 (27.3%)
Antibacterials for systemic use	80 (37.2%)	45 (20.8%)
Vaccines	28 (13.0%)	24 (11.1%)
Antivirals for systemic use	12 (5.6%)	3 (1.4%)
Antimycotics for systemic use	9 (4.2%)	1 (0.5%)
Antimycobacterials	1 (0.5%)	1 (0.5%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Anatomic Class Therapeutic Class	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Respiratory system	104 (48.4%)	107 (49.5%)
Nasal preparations	51 (23.7%)	41 (19.0%)
Throat preparations	51 (23.7%)	49 (22.7%)
Cough and cold preparations	48 (22.3%)	44 (20.4%)
Antihistamines for systemic use	38 (17.7%)	36 (16.7%)
Drugs for obstructive airway diseases	28 (13.0%)	25 (11.6%)
Genito urinary system and sex hormones	72 (33.5%)	56 (25.9%)
Urologicals	51 (23.7%)	42 (19.4%)
Gynecological antiinfectives and antiseptics	21 (9.8%)	19 (8.8%)
Other gynecologicals	10 (4.7%)	4 (1.9%)
Sex hormones and modulators of the genital system	2 (0.9%)	0
Various	65 (30.2%)	72 (33.3%)
Unspecified herbal and traditional medicine	28 (13.0%)	33 (15.3%)
Contrast media	22 (10.2%)	27 (12.5%)
General nutrients	10 (4.7%)	3 (1.4%)
All other therapeutic products	9 (4.2%)	12 (5.6%)
Diagnostic radiopharmaceuticals	6 (2.8%)	4 (1.9%)
Allergens	4 (1.9%)	1 (0.5%)
Diagnostic agents	4 (1.9%)	4 (1.9%)
All other non-therapeutic products	3 (1.4%)	2 (0.9%)
Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones	39 (18.1%)	32 (14.8%)
Corticosteroids for systemic use	34 (15.8%)	24 (11.1%)
Pancreatic hormones	4 (1.9%)	5 (2.3%)
Calcium homeostasis	3 (1.4%)	4 (1.9%)
Pituitary and hypothalamic hormones and analogues	1 (0.5%)	0
Thyroid therapy	1 (0.5%)	3 (1.4%)
Antiparasitic products, insecticides and repellent	9 (4.2%)	9 (4.2%)
Ectoparasiticides, incl. scabicides, insecticides	9 (4.2%)	9 (4.2%)
Anthelmintics	1 (0.5%)	0
Antineoplastic and immunomodulating agents	8 (3.7%)	5 (2.3%)
Antineoplastic agents	7 (3.3%)	4 (1.9%)
Endocrine therapy	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Immunosuppressants	0	1 (0.5%)

ATC: Anatomical therapeutic chemical, IP: Investigational product
WHO-DDE 2011 MARCH 1

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Note: A medication can be counted in several ATC classes.

Concomitant medications are those the patient used at any time from first IP intake up to the last IP intake

Anatomic classes are sorted by decreasing frequency in treatment group Clopidogrel. Therapeutic classes are sorted by decreasing frequency in treatment group Clopidogrel within each medication class.

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/dem_std_concmed_w52_r_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/dem_std_concmed_w52_r_t_i.rtf (08JUN2011 - 15:33)

2.7.6.3 曝露状況

表 85 - 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)

表 86 - 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)

2.7.6.4 有害事象

表 87 - 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	Clopidogrel (N=215)		Ticlopidine (N=216)		
	Preferred Term n(%)	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
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

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class	Clopidogrel (N=215)		Ticlopidine (N=216)		
	Preferred Term n(%)	All	Related	All	Related
食道癌	1 (0.5%)	0	0	0	0
転移性膵癌	0	0	0	1 (0.5%)	0
甲状腺癌	0	0	0	1 (0.5%)	0
血液およびリンパ系障害	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	5 (2.3%)	3 (1.4%)
白血球減少症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
好中球減少症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
赤血球増加症	1 (0.5%)	0	0	0	0
貧血	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
好酸球増加症	0	0	0	1 (0.5%)	0
免疫系障害	1 (0.5%)	0	0	0	0
季節性アレルギー	1 (0.5%)	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	1 (0.5%)	0
高プロラクチン血症	0	0	0	1 (0.5%)	0
代謝および栄養障害	5 (2.3%)	0	0	17 (7.9%)	2 (0.9%)
高脂血症	3 (1.4%)	0	0	8 (3.7%)	1 (0.5%)
食欲減退	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
糖尿病	0	0	0	2 (0.9%)	0
低血糖症	0	0	0	1 (0.5%)	0
高コレステロール血症	0	0	0	1 (0.5%)	0
高カリウム血症	1 (0.5%)	0	0	0	0
脂質異常症	0	0	0	2 (0.9%)	0
痛風	0	0	0	1 (0.5%)	0
高尿酸血症	0	0	0	1 (0.5%)	0
精神障害	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
不眠症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
神経系障害	7 (3.3%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	8 (3.7%)	3 (1.4%)
浮動性めまい	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
頭痛	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
坐骨神経痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.5%)	0	0	0	0

Primary System Organ Class	Clopidogrel (N=215)		Ticlopidine (N=216)		
	Preferred Term n(%)	All	Related	All	Related
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%)
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

Primary System Organ Class	Clopidogrel (N=215)		Ticlopidine (N=216)		
	Preferred Term n(%)	All	Related	All	Related
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
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

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class	Clopidogrel (N=215)		Ticlopidine (N=216)		
	Preferred Term n(%)	All	Related	All	Related
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%)
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

Primary System Organ Class	Clopidogrel (N=215)		Ticlopidine (N=216)		
	Preferred Term n(%)	All	Related	All	Related
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
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

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class	Clopidogrel (N=215)		Ticlopidine (N=216)		
	Preferred Term n(%)	All	Related	All	Related
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%)
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%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class	Clopidogrel (N=215)		Ticlopidine (N=216)		
	Preferred Term n(%)	All	Related	All	Related
尿中蛋白陽性	3 (1.4%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	3 (1.4%)	0
低比重リポ蛋白増加	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	3 (1.4%)	0
リンパ球数減少	5 (2.3%)	5 (2.3%)	2 (0.9%)	5 (2.3%)	2 (0.9%)
リンパ球百分率減少	6 (2.8%)	6 (2.8%)	0	5 (2.3%)	0
足関節／上腕血圧指数減少	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0	4 (1.9%)	1 (0.5%)
血中クレアチニン増加	2 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	8 (3.7%)	2 (0.9%)
好酸球数増加	2 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	6 (2.8%)	3 (1.4%)
低比重リポ蛋白減少	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	0
血中カリウム増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (1.9%)	2 (0.9%)
血中尿素増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
好酸球百分率増加	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	5 (2.3%)	1 (0.5%)
好塩基球百分率増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	0
血中コレステロール減少	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
血中コレステロール増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	0
尿中白血球陽性	1 (0.5%)	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%)	1 (0.5%)	4 (1.9%)	3 (1.4%)
リンパ球数増加	2 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0
好中球数減少	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	8 (3.7%)	3 (1.4%)
血小板数減少	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
好塩基球数増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
血圧低下	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
拡張期血圧上昇	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
好中球百分率増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
白血球数減少	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
血中アルブミン減少	0	0	0	1 (0.5%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	2 (0.9%)	0
血中カリウム減少	0	0	0	1 (0.5%)	0
リンパ球百分率増加	0	0	0	1 (0.5%)	0
好中球数増加	0	0	0	1 (0.5%)	0
白血球数増加	0	0	0	1 (0.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	15 (7.0%)	15 (7.0%)	1 (0.5%)	10 (4.6%)	0
偶発的過量投与	6 (2.8%)	6 (2.8%)	0	3 (1.4%)	0
歯牙破折	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
外傷性出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0

Primary System Organ Class	Clopidogrel (N=215)		Ticlopidine (N=216)		
	Preferred Term n(%)	All	Related	All	Related
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)

治験薬との因果関係の判定は、「あり」、「なし」の2段階で行った。そのうち「あり」に該当するものを治験薬との因果関係が否定できないもの (Related) と取り扱った。

表 88 - 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	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)		
	Preferred Term n(%)	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

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)		
	Preferred Term n(%)	All	Related	All	Related
膀胱炎	4 (1.9%)	4	0	0	0
胃腸炎	3 (1.4%)	3	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
鼻炎	3 (1.4%)	3	0	1 (0.5%)	0
気管支炎	2 (0.9%)	2	0	2 (0.9%)	0
蜂巣炎	2 (0.9%)	2	0	0	0
口腔ヘルペス	2 (0.9%)	2	0	0	0
咽頭炎	2 (0.9%)	2	0	5 (2.3%)	0
足部白癬	2 (0.9%)	2	0	4 (1.9%)	0
尿路感染	2 (0.9%)	2	0	0	0
口腔膿瘍	1 (0.5%)	1	0	0	0
ダニ皮膚炎	1 (0.5%)	1	0	0	0
虫垂炎	1 (0.5%)	1	0	0	0
憩室炎	1 (0.5%)	1	0	0	0
毛包炎	1 (0.5%)	1	0	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.5%)	1	0	0	0
歯肉膿瘍	1 (0.5%)	1	0	0	0
麦粒腫	1 (0.5%)	1	0	0	0
感染性表皮嚢胞	1 (0.5%)	1	0	3 (1.4%)	0
感染	1 (0.5%)	1	0	0	0
大葉性肺炎	1 (0.5%)	1	0	0	0
爪真菌症	1 (0.5%)	1	0	0	0
外耳炎	1 (0.5%)	1	0	0	0
爪囲炎	1 (0.5%)	1	0	0	0
耳下腺炎	1 (0.5%)	1	0	0	0
肺炎	1 (0.5%)	1	0	2 (0.9%)	0
細菌性肺炎	1 (0.5%)	1	0	0	0
皮膚細菌感染	1 (0.5%)	1	0	0	0
歯膿瘍	1 (0.5%)	1	0	0	0
トリコフィトン感染症	1 (0.5%)	1	0	0	0
穿孔性虫垂炎	0	0	0	1 (0.5%)	0
カンジダ症	0	0	0	1 (0.5%)	0
膿痂疹性湿疹	0	0	0	1 (0.5%)	0
感染性腸炎	0	0	0	1 (0.5%)	0
ウイルス性腸炎	0	0	0	1 (0.5%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)		
	Preferred Term n(%)	All	Related	All	Related
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
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

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)		
	Preferred Term n(%)	All	Related	All	Related
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
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

Primary System Organ Class	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)		
	Preferred Term n(%)	All	Related	All	Related
小脳梗塞	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
脳梗塞	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
頸腕症候群	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
体位性めまい	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
神経痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
錯感覚	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
ヘルペス後神経痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
傾眠	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
緊張性頭痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	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%)	1 (0.5%)	0	0
味覚異常	0	0	0	1 (0.5%)	0
塞栓性脳梗塞	0	0	0	1 (0.5%)	0
卒中の出血性変化	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
感覚鈍麻	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
ラクナ梗塞	0	0	0	2 (0.9%)	0
血栓性脳梗塞	0	0	0	1 (0.5%)	0
視野欠損	0	0	0	1 (0.5%)	0
眼障害	19 (8.8%)	19 (8.8%)	3 (1.4%)	13 (6.0%)	2 (0.9%)
糖尿病網膜症	5 (2.3%)	5 (2.3%)	2 (0.9%)	0	0
白内障	4 (1.9%)	4 (1.9%)	0	3 (1.4%)	0
結膜炎	4 (1.9%)	4 (1.9%)	0	3 (1.4%)	0
網膜出血	4 (1.9%)	4 (1.9%)	2 (0.9%)	0	0
動脈硬化性網膜症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
眼瞼炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
結膜出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)
緑内障	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
虹彩炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
眼部不快感	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
眼充血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
網膜裂孔	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
硝子体浮遊物	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
眼瞼そう痒症	0	0	0	1 (0.5%)	0

Primary System Organ Class	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)		
	Preferred Term n(%)	All	Related	All	Related
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
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

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)		
	Preferred Term n(%)	All	Related	All	Related
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%)	21 (9.8%)	3 (1.4%)	14 (6.5%)	1 (0.5%)
高血圧	8 (3.7%)	8 (3.7%)	3 (1.4%)	5 (2.3%)	1 (0.5%)
閉塞性動脈硬化症	4 (1.9%)	4 (1.9%)	0	2 (0.9%)	0
腸骨動脈狭窄	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0
間欠性跛行	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
大動脈瘤	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
大動脈狭窄	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
青趾症候群	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
ほてり	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
血栓性静脈炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
大動脈解離	0	0	0	1 (0.5%)	0
大腿動脈狭窄	0	0	0	1 (0.5%)	0
大腿動脈閉塞	0	0	0	1 (0.5%)	0
末梢動脈解離	0	0	0	1 (0.5%)	0
表在性静脈炎	0	0	0	1 (0.5%)	0
鎖骨下動脈狭窄	0	0	0	1 (0.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (9.8%)	21 (9.8%)	6 (2.8%)	19 (8.8%)	6 (2.8%)
鼻出血	8 (3.7%)	8 (3.7%)	4 (1.9%)	3 (1.4%)	2 (0.9%)
上気道の炎症	5 (2.3%)	5 (2.3%)	0	2 (0.9%)	0
喀血	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
気管支拡張症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
咳嗽	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	0
肺気腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
口腔咽頭水疱形成	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
口腔咽頭不快感	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
咽頭の炎症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
肺臓炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
喘息	0	0	0	2 (0.9%)	0
しゃっくり	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
間質性肺疾患	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
気胸	0	0	0	1 (0.5%)	0

Primary System Organ Class	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)		
	Preferred Term n(%)	All	Related	All	Related
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%)	54	2 (0.9%)	52 (24.1%)	5 (2.3%)
下痢	11 (5.1%)	11	0	9 (4.2%)	0
歯周炎	9 (4.2%)	9	0	5 (2.3%)	0
便秘	8 (3.7%)	8	0	3 (1.4%)	0
歯周病	5 (2.3%)	5	0	4 (1.9%)	0
結腸ポリープ	4 (1.9%)	4	0	5 (2.3%)	0
口内炎	4 (1.9%)	4	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
齦歯	3 (1.4%)	3	0	1 (0.5%)	0
歯肉炎	3 (1.4%)	3	0	4 (1.9%)	0
痔出血	3 (1.4%)	3	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
腹部膨満	2 (0.9%)	2	0	1 (0.5%)	0
上腹部痛	2 (0.9%)	2	0	2 (0.9%)	0
胃炎	2 (0.9%)	2	0	3 (1.4%)	0
痔核	2 (0.9%)	2	0	2 (0.9%)	0
鼠径ヘルニア	2 (0.9%)	2	0	0	0
口腔内出血	2 (0.9%)	2	0	0	0
歯の脱落	2 (0.9%)	2	0	0	0
歯痛	2 (0.9%)	2	0	1 (0.5%)	0
嘔吐	2 (0.9%)	2	0	4 (1.9%)	0
腹部不快感	1 (0.5%)	1	0	4 (1.9%)	0
腹痛	1 (0.5%)	1	0	0	0
腸憩室	1 (0.5%)	1	0	1 (0.5%)	0
胃粘膜病変	1 (0.5%)	1	0	0	0
胃潰瘍	1 (0.5%)	1	0	1 (0.5%)	0
胃腸出血	1 (0.5%)	1	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
歯肉出血	1 (0.5%)	1	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
舌炎	1 (0.5%)	1	0	0	0
腸閉塞	1 (0.5%)	1	0	0	0

Primary System Organ Class	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)		
	Preferred Term n(%)	All	Related	All	Related
結腸メラノーシス	1 (0.5%)	0	0	0	0
急性膵炎	1 (0.5%)	0	0	0	0
逆流性食道炎	1 (0.5%)	0	0	0	0
下腹部痛	0	0	1 (0.5%)	0	0
異常便	0	0	1 (0.5%)	0	0
肛門出血	0	0	2 (0.9%)	0	0
口唇炎	0	0	1 (0.5%)	0	0
大腸炎	0	0	1 (0.5%)	0	0
びらん性大腸炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
虚血性大腸炎	0	0	2 (0.9%)	0	0
消化不良	0	0	2 (0.9%)	0	0
嚥下障害	0	0	1 (0.5%)	0	0
心窩部不快感	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
食中毒	0	0	1 (0.5%)	0	0
萎縮性胃炎	0	0	1 (0.5%)	0	0
血便排泄	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
メレナ	0	0	1 (0.5%)	0	0
肝胆道系障害	6 (2.8%)	1 (0.5%)	14 (6.5%)	10 (4.6%)	10 (4.6%)
アルコール性肝疾患	1 (0.5%)	0	0	0	0
胆管炎	1 (0.5%)	0	0	0	0
胆石症	1 (0.5%)	0	0	0	0
肝嚢胞	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
脂肪肝	1 (0.5%)	0	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
胆嚢炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
肝臓うっ血	0	0	1 (0.5%)	0	0
肝機能異常	0	0	8 (3.7%)	7 (3.2%)	7 (3.2%)
胆汁うっ滞性肝炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
肝障害	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	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%)	18 (8.3%)
接触性皮膚炎	4 (1.9%)	0	2 (0.9%)	0	0
湿疹	4 (1.9%)	1 (0.5%)	8 (3.7%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
皮下出血	3 (1.4%)	2 (0.9%)	8 (3.7%)	6 (2.8%)	6 (2.8%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)		
	Preferred Term n(%)	All	Related	All	Related
そう痒症	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0	3 (1.4%)	2 (0.9%)
発疹	3 (1.4%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)
皮膚炎	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
皮脂欠乏性湿疹	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	3 (1.4%)	0
過角化	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
嵌入爪	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
紫斑	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0
脂漏性皮膚炎	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0
蕁麻疹	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	3 (1.4%)	2 (0.9%)
脱毛症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
円形脱毛症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
皮脂欠乏症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
水疱	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚嚢腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
薬疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (1.9%)	3 (1.4%)
皮膚乾燥	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
紅斑	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
爪の障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
丘疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
色素沈着障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
糝糠疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
全身性皮疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
老人性そう痒症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
皮膚潰瘍	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
乾皮症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.5%)	0
発汗障害	0	0	0	1 (0.5%)	0
貨幣状湿疹	0	0	0	1 (0.5%)	0
全身性そう痒症	0	0	0	4 (1.9%)	1 (0.5%)
紅斑性皮疹	0	0	0	3 (1.4%)	3 (1.4%)
皮膚出血	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
皮膚硬結	0	0	0	1 (0.5%)	0
温熱蕁麻疹	0	0	0	1 (0.5%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	Preferred Term n(%)	All	Related	All
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
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

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)		
	Preferred Term n(%)	All	Related	All	Related
尿道出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
排尿困難	0	0	1 (0.5%)	0	0
腎硬化症	0	0	1 (0.5%)	0	0
頻尿	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
生殖系および乳房障害	9 (4.2%)	0	2 (0.9%)	0	0
良性前立腺肥大症	3 (1.4%)	0	2 (0.9%)	0	0
前立腺炎	3 (1.4%)	0	0	0	0
子宮脱	2 (0.9%)	0	0	0	0
萎縮性外陰腔炎	1 (0.5%)	0	0	0	0
膀胱瘤	1 (0.5%)	0	0	0	0
腔出血	1 (0.5%)	0	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%)	1 (0.5%)
末梢性浮腫	5 (2.3%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0
異常感	1 (0.5%)	0	0	0	0
体温変動感	1 (0.5%)	0	0	0	0
倦怠感	1 (0.5%)	0	0	0	0
血管穿刺部位出血	1 (0.5%)	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	1 (0.5%)	0	0
廃用症候群	0	0	1 (0.5%)	0	0
疲労	0	0	1 (0.5%)	0	0
全身性浮腫	0	0	1 (0.5%)	0	0
発熱	0	0	2 (0.9%)	0	0
心突然死	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
臨床検査	118 (54.9%)	27 (12.6%)	135 (62.5%)	56 (25.9%)	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%)	2 (0.9%)
尿中ブドウ糖陽性	21 (9.8%)	1 (0.5%)	16 (7.4%)	1 (0.5%)	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%)	28 (13.0%)
高比重リポ蛋白減少	15 (7.0%)	1 (0.5%)	8 (3.7%)	0	0
単球百分率増加	15 (7.0%)	2 (0.9%)	11 (5.1%)	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)	
	Preferred Term n(%)	All	Related	All
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
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

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)		
	Preferred Term n(%)	All	Related	All	Related
体重減少	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
白血球数減少	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)
血中アルブミン減少	0	0	0	2 (0.9%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	2 (0.9%)	0
血中クレアチニン減少	0	0	0	1 (0.5%)	0
血中カリウム減少	0	0	0	1 (0.5%)	0
血圧上昇	0	0	0	1 (0.5%)	0
心電図QT延長	0	0	0	1 (0.5%)	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	1 (0.5%)	0
ヘマトクリット増加	0	0	0	1 (0.5%)	0
リンパ球百分率増加	0	0	0	1 (0.5%)	0
単球百分率減少	0	0	0	1 (0.5%)	0
好中球数増加	0	0	0	2 (0.9%)	0
好中球百分率減少	0	0	0	2 (0.9%)	0
総蛋白減少	0	0	0	1 (0.5%)	0
尿沈渣陽性	0	0	0	1 (0.5%)	0
白血球数増加	0	0	0	3 (1.4%)	0
傷害、中毒および処置合併症	33 (15.3%)	33 (15.3%)	3 (1.4%)	26 (12.0%)	0
偶発的過量投与	9 (4.2%)	9 (4.2%)	0	3 (1.4%)	0
歯牙破折	4 (1.9%)	4 (1.9%)	0	0	0
挫傷	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0	2 (0.9%)	0
外傷性出血	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0	1 (0.5%)	0
関節捻挫	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)	0
処置後出血	2 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0
脊椎圧迫骨折	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
硬膜下血腫	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0
動物咬傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
節足動物刺傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
上顎炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
足骨折	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	0
頭部損傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
裂傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	4 (1.9%)	0
外傷後疼痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Primary System Organ Class	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)		Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)			
	Preferred Term	n(%)	All	Related	All	Related
	処置による疼痛	1 (0.5%)	0	0	0	0
	肋骨骨折	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
	皮下血腫	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
	舌損傷	1 (0.5%)	0	0	0	0
	歯牙損傷	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
	移植血管閉塞	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
	節足動物咬傷	0	0	0	1 (0.5%)	0
	一酸化炭素中毒	0	0	0	1 (0.5%)	0
	転倒	0	0	0	1 (0.5%)	0
	熱中症	0	0	0	1 (0.5%)	0
	筋損傷	0	0	0	1 (0.5%)	0
	骨格損傷	0	0	0	1 (0.5%)	0
	眼の擦過傷	0	0	0	1 (0.5%)	0
	腱損傷	0	0	0	1 (0.5%)	0
	熱傷	0	0	0	1 (0.5%)	0
	歯の完全脱臼	0	0	0	1 (0.5%)	0
	血管偽動脈瘤	0	0	0	1 (0.5%)	0
	創傷	0	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)

治験薬との因果関係の判定は、「あり」、「なし」の2段階で行った。そのうち「あり」に該当するものを治験薬との因果関係が否定できないもの (Related) と取り扱った。

表 89 - 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)	
	All	Related	All	Related
Any class	8 (3.7%)	1 (0.5%)	10 (4.6%)	2 (0.9%)
感染症および寄生虫症	1 (0.5%)	0	3 (1.4%)	0
大葉性肺炎	1 (0.5%)	0	0	0
感染性腸炎	0	0	1 (0.5%)	0
喉頭蓋炎	0	0	1 (0.5%)	0
丹毒	0	0	1 (0.5%)	0
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%)	0	2 (0.9%)	0
胃癌	0	0	1 (0.5%)	0
食道癌	1 (0.5%)	0	0	0
転移性膵癌	0	0	1 (0.5%)	0
神経系障害	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.5%)	0	0	0
脳梗塞	0	0	1 (0.5%)	0
心臓障害	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	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
血管障害	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
閉塞性動脈硬化症	0	0	1 (0.5%)	0
腸骨動脈狭窄	1 (0.5%)	0	0	0
胃腸障害	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
びらん性大腸炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
血便排泄	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
肝障害	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
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	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
横紋筋融解症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (0.5%)	0
疲労	0	0	1 (0.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5%)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.5%)	0	0	0

IP: Investigational product, TEAE: Treatment emergent adverse event, 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_sae_socpt_relation_1st_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_sae_socpt_relation_1st_s_t_j_i.rtf (20SEP2011 - 11:45)

治験薬との因果関係の判定は、「あり」、「なし」の2段階で行った。そのうち「あり」に該当するものを治験薬との因果関係が否定できないもの (Related) と取り扱った。

表 90 - 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)	
	All	Related	All	Related
Any class	34 (15.8%)	3 (1.4%)	35 (16.2%)	5 (2.3%)
感染症および寄生虫症	5 (2.3%)	0	5 (2.3%)	0
帯状疱疹	1 (0.5%)	0	0	0
虫垂炎	1 (0.5%)	0	0	0
憩室炎	1 (0.5%)	0	0	0
大葉性肺炎	1 (0.5%)	0	0	0
細菌性肺炎	1 (0.5%)	0	0	0
穿孔性虫垂炎	0	0	1 (0.5%)	0
感染性腸炎	0	0	1 (0.5%)	0
喉頭蓋炎	0	0	1 (0.5%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ
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
丹毒	0	0	1 (0.5%)	0
扁桃周囲膿瘍	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)	8 (3.7%)	0	3 (1.4%)	0
結腸癌	2 (0.9%)	0	0	0
胃癌	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	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
食道癌	1 (0.5%)	0	0	0
多発性骨髄腫	0	0	1 (0.5%)	0
転移性膀胱癌	0	0	1 (0.5%)	0
代謝および栄養障害	1 (0.5%)	0	0	0
食欲減退	1 (0.5%)	0	0	0
低血糖症	1 (0.5%)	0	0	0
低血糖性意識消失	1 (0.5%)	0	0	0
精神障害	1 (0.5%)	0	0	0
うつ病	1 (0.5%)	0	0	0
神経系障害	2 (0.9%)	0	6 (2.8%)	1 (0.5%)
一過性脳虚血発作	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
意識変容状態	0	0	1 (0.5%)	0
脳梗塞	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%)
ラクナ梗塞	0	0	1 (0.5%)	0
血栓性脳梗塞	0	0	1 (0.5%)	0
眼障害	0	0	1 (0.5%)	0
白内障	0	0	1 (0.5%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ
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
耳および迷路障害	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
回転性めまい	1 (0.5%)	0	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	1 (0.5%)	0
心臓障害	6 (2.8%)	0	5 (2.3%)	0
心房細動	0	0	1 (0.5%)	0
狭心症	1 (0.5%)	0	0	0
不安定狭心症	2 (0.9%)	0	0	0
心不全	0	0	1 (0.5%)	0
心筋虚血	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
冠動脈閉塞	0	0	1 (0.5%)	0
洞不全症候群	0	0	1 (0.5%)	0
血管障害	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)	0
閉塞性動脈硬化症	0	0	1 (0.5%)	0
腸骨動脈狭窄	2 (0.9%)	0	0	0
大動脈解離	0	0	1 (0.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)
喘息	0	0	1 (0.5%)	0
間質性肺疾患	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
胃腸障害	9 (4.2%)	1 (0.5%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)
結腸ポリープ	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
口内炎	1 (0.5%)	0	0	0
痔核	1 (0.5%)	0	0	0
鼠径ヘルニア	2 (0.9%)	0	0	0
胃腸出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
腸閉塞	1 (0.5%)	0	0	0
急性膵炎	1 (0.5%)	0	0	0
肛門出血	0	0	1 (0.5%)	0
びらん性大腸炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
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
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	3 (1.4%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
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	0	0
肝障害	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0
横紋筋融解症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
骨炎	0	0	1 (0.5%)	0
腎および尿路障害	1 (0.5%)	0	0	0
ネフローゼ症候群	1 (0.5%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.5%)	0
良性前立腺肥大症	0	0	1 (0.5%)	0
一般・全身障害および投与部位 の状態	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
疲労	0	0	1 (0.5%)	0
心突然死	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.4%)	1 (0.5%)	4 (1.9%)	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.5%)	0	0	0
硬膜下血腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
移植血管閉塞	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
一酸化炭素中毒	0	0	1 (0.5%)	0
筋損傷	0	0	1 (0.5%)	0
血管偽動脈瘤	0	0	1 (0.5%)	0

IP: Investigational product, TEAE: Treatment emergent adverse event, 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

2.7.6 個々の試験のまとめ

SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD_2011_01\REPORT\PGM\sfy10810_sae_socpt_relation_52w_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_sae_socpt_relation_52w_s_t_j_i.rtf (20SEP2011 - 11:54)

治験薬との因果関係の判定は、「あり」、「なし」の2段階で行った。そのうち「あり」に該当するものを治験薬との因果関係が否定できないもの (Related) と取り扱った。

表 91 - 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・悪 化日	持続 期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤	投与 中止	転帰
CLOP-CL OP	001*	Asian/Orie ntal	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
						D304	8	No	Mild	No	No	Recovered
CLOP-CL OP	002*	Asian/Orie ntal	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
CLOP-CL OP	004*	Asian/Orie ntal	M	63	そう痒症 (E)	D187	26	No	Mild	No	No	Recovered
					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

2.7.6 個々の試験のまとめ
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-CL OP	005*	Asian/Orie ntal	F	79	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
					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
					膣出血 (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					
接触性皮膚炎 (E)	D334	35	No	Mild	No	No	Recovered					

2.7.6 個々の試験のまとめ
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-CL OP	\$*†	Asian/Oriental	M	76	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	
					低血糖症 (E)	D365		No	Severe	Yes	No	Not recovered
					低血糖症 (E)	D364		No	Moderate	No	No	
CLOP-CL OP	007*	Asian/Oriental	M	73	背部痛 (E)	D365	100	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					高比重リポ蛋白減少 (E)	D366		No	Moderate	No	No	Recovering
					憩室炎 (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	
CLOP-CL OP	008*	Asian/Oriental	M	63	口腔内出血 (E)	D312	27	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					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
鼻出血 (E)	D186	<1	Yes	Mild	No	No	Recovered					

2.7.6 個々の試験のまとめ
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-CL OP	010*	Asian/Orie ntal	F	79	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
					洞性徐脈 (P)	D300	5	No	Moderate	No	No	Recovered
CLOP-CL OP	011*	Asian/Orie ntal	M	75	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
					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					

2.7.6 個々の試験のまとめ
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-CL OP	012*	Asian/Oriental	M	66	狭心症 (E)	D--		No	Moderate	No	Yes	
					狭心症 (P)	D348		No	Moderate	Yes	Yes	Recovered
					糖尿病網膜症 (E)	D347		No	Mild	No	No	Not recovered
CLOP-CL OP	013*	Asian/Oriental	M	67	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	
						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
CLOP-CL OP	014*	Asian/Oriental	M	74	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
					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
CLOP-CL OP	015*	Asian/Oriental	M	82	洞性徐脈 (E)	D15	8	No	Moderate	Yes	No	Recovered
CLOP-CL OP	016*	Asian/Oriental	M	71	浮動性めまい (E)	D11	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)	D29	169	Yes	Mild	No	No	Recovered

2.7.6 個々の試験のまとめ
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-CL OP	017*	Asian/Orie ntal	M	82	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					
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					
CLOP-CL OP	018*	Asian/Orie ntal	M	69	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

2.7.6 個々の試験のまとめ
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-CL OP	019*	Asian/Orie ntal	M	66	血中トリグリセリド増加 (E)	D134	64	No	Mild	No	No	Recovered
					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
					兎径ヘルニア (E)	D95		No	Moderate	No	No	
						D170	110	No	Moderate	Yes	No	Recovered
CLOP-CL OP	020*	Asian/Orie ntal	M	68	歯牙破折 (E)	D170	29	No	Mild	No	No	Recovered
					歯周炎 (E)	D186		No	Mild	No	No	Recovering
					下痢 (E)	D44		No	Mild	No	No	Recovering
CLOP-CL OP	021*	Asian/Orie ntal	M	83	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
					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
					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
CLOP-CL OP	022*	Asian/Orie ntal	M	70	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
					背部痛 (E)	D47	2	No	Mild	No	No	Recovered
					感染 (E)	D255	57	No	Mild	No	No	Recovered

2.7.6 個々の試験のまとめ
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-CL OP	023*	Asian/Oriental	M	78	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
					鼻漏 (P)	D108	5	No	Mild	No	No	Recovered
CLOP-CL OP	024*	Asian/Oriental	M	84	足関節／上腕血圧指数減少 (E)	D235	32	No	Mild	No	No	Recovered
					肺炎 (P)	D--		No	Moderate	No	No	
						D311		No	Moderate	Yes	No	Recovered
					胃癌 (E)	D57		No	Mild	No	No	Not recovered
CLOP-CL OP	025*	Asian/Oriental	M	70		D314		No	Mild	No	No	
						D368		No	Mild	Yes	No	Recovering
					動物咬傷 (E)	D13	17	No	Mild	No	No	Recovered
				頭部損傷 (E)	D28	16	No	Mild	No	No	Recovered	

2.7.6 個々の試験のまとめ
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
					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
					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
CLOP-CL OP	026*	Asian/Orie ntal	M	69	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	

2.7.6 個々の試験のまとめ
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
						D148	25	No	Mild	Yes	No	Recovered
					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
CLOP-CL OP	027*	Asian/Orie ntal	M	58	結腸ポリープ (E)	D295	2	No	Mild	Yes	No	Recovered
CLOP-CL OP	028*	Asian/Orie ntal	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
					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-CL OP	029*	Asian/Orie ntal	M	74	上室性頻脈 (E)	D14		No	Moderate	No	Yes	
						D37	37	No	Moderate	Yes	Yes	Recovered
CLOP-CL OP	030*	Asian/Orie ntal	M	75	帯状疱疹 (E)	D162		No	Mild	No	No	
						D166	49	No	Mild	Yes	No	Recovered
CLOP-CL OP	031*	Asian/Orie ntal	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

2.7.6 個々の試験のまとめ
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-CL OP	\$ & ' .	Asian/Oriental	M	84	嵌入爪 (E)	D3	11	No	Mild	No	No	Recovered
					気管支炎 (E)	D92	9	No	Mild	No	Recovered	
					痔核 (E)	D152	18	No	Mild	No	Recovered	
					上気道の炎症 (E)	D172	8	No	Mild	No	Recovered	
					前立腺炎 (E)	D188	7	No	Mild	No	Recovered	
					痔核 (E)	D224		No	Moderate	No		
						D230	14	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					咽頭炎 (E)	D288	13	No	Mild	No	Recovered	
					蜂巣炎 (E)	D319	4	No	Mild	No	Recovered	
					帯状疱疹 (E)	D344	7	No	Mild	No	Recovered	
					神経痛 (E)	D350		No	Mild	No	Recovering	
					結腸ポリープ (E)	D368		No	Mild	No	Recovering	
					腸憩室 (E)	D368		No	Mild	No	Not recovered	
					結腸メラノーシス (E)	D368		No	Mild	No	Not recovered	
					高血圧 (E)	D369		No	Mild	No	Recovering	
CLOP-CL OP	034*	Asian/Oriental	M	75	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	Recovered	
					足関節／上腕血圧指数減少 (E)	D85	114	No	Mild	No	Recovered	
					便秘 (E)	D142		No	Mild	No	Not recovered	
					低比重リポ蛋白減少 (E)	D142	57	No	Mild	No	Recovered	
					腎機能障害 (E)	D198	169	No	Mild	No	Recovered	

2.7.6 個々の試験のまとめ
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-CL OP	035*	Asian/Orie ntal	M	66	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	
						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
					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					

2.7.6 個々の試験のまとめ
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-CL OP	036*	Asian/Oriental	M	73	臬径ヘルニア (E)	D236	18	No	Mild	No	No	Recovered
					臬径ヘルニア (E)	D310	11	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					回転性めまい (E)	D348	18	Yes	Mild	No	No	Recovered
CLOP-CL OP	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	
						D97	110	No	Moderate	Yes	No	Recovered
CLOP-CL OP	038*	Asian/Oriental	M	76	歯肉出血 (E)	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
CLOP-CL OP	039*	Asian/Oriental	M	82	便秘 (E)	D364	6	No	Mild	No	No	Recovered
					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

2.7.6 個々の試験のまとめ
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-CL OP	040*	Asian/Oriental	F	87	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
					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	
TIC-CLOP	101*	Asian/Oriental	M	76		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
					びらん性大腸炎 (E)	D32		Yes	Moderate	No	Yes	
						D33	30	Yes	Moderate	Yes	Yes	Recovered
TIC-CLOP	102*	Asian/Oriental	M	66	血便排泄 (E)	D32		Yes	Moderate	No	Yes	
						D33	7	Yes	Moderate	Yes	Yes	Recovered
					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				

2.7.6 個々の試験のまとめ
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)	D56	33	Yes	Mild	No	No	Recovered
					高比重リポ蛋白減少 (E)	D56		No	Mild	No	No	Not recovered
					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/Oriental	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/Oriental	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/Oriental	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

2.7.6 個々の試験のまとめ
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	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
					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
TIC-CLOP	108*	Asian/Oriental	M	63	肺腺癌 (P)	D155		No	Moderate	No	No	
					心突然死 (E)	D197		No	Moderate	Yes	No	Not recovered
TIC-CLOP	110*	Asian/Oriental	M	66	口内炎 (E)	D144		Yes	Severe	Yes	Yes	Fatal
TIC-CLOP	111*	Asian/Oriental	M	80	口内炎 (E)	D15		Yes	Mild	No	No	Recovering
					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					

2.7.6 個々の試験のまとめ
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/Orie ntal	M	74	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
					足関節／上腕血圧指数 減少 (E)	D29	113	Yes	Mild	No	No	Recovered
TIC-CLOP	113*	Asian/Orie ntal	M	84	扁桃周囲膿瘍 (E)	D236		No	Severe	No	No	
						D241	18	No	Severe	Yes	No	Recovered
					関節痛 (E)	D--		Yes	Mild	No	No	Recovering
TIC-CLOP	114*	Asian/Orie ntal	F	85	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
					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					

2.7.6 個々の試験のまとめ
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	80	狭心症 (E)	D162		No	Moderate	No	No	
					狭心症 (P)	D163	17	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					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
TIC-CLOP	117*	Asian/Oriental	M	69	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	
						D188		No	Moderate	Yes	Yes	Recovering
TIC-CLOP	118*	Asian/Oriental	M	68	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	末梢動脈解離 (E)	D170		No	Moderate	Yes	No	Recovering
					脳梗塞 (E)	D168	<1	No	Mild	No	No	Recovered
TIC-CLOP	121*	Asian/Oriental	M	61	卒中の出血性変化 (E)	D71		No	Severe	No	Yes	Fatal
					血中クレアチニン増加 (E)	D79		Yes	Severe	Yes	No	Fatal
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (E)	D90		Yes	Mild	No	No	Recovering
					好酸球数増加 (E)	D29		Yes	Mild	No	No	Recovering
TIC-CLOP	121*	Asian/Oriental	M	61	血管偽動脈瘤 (E)	D43	400	Yes	Mild	No	Yes	Recovered
					好酸球数増加 (E)	D43	43	No	Mild	No	No	Recovered
					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

2.7.6 個々の試験のまとめ
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	123*	Asian/Orie ntal	M	78	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
					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
					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

2.7.6 個々の試験のまとめ
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	125*	Asian/Oriental	M	80	リンパ球百分率減少 (E)	D57	29	No	Mild	No	No	Recovered
					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	126*	Asian/Oriental	F	72	腹部不快感 (E)	D1	2	No	Mild	No	No	Recovered
TIC-CLOP	128*	Asian/Oriental	M	54	意識変容状態 (E)	D197	3	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					転移性膵癌 (E)	D5		No	Moderate	No	Yes	
TIC-CLOP	129*	Asian/Oriental	M	60	肛門出血 (E)	D62		No	Moderate	Yes	Yes	Fatal
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)	D--		No	Moderate	No	No	
						D141		No	Moderate	Yes	No	Recovered
					移植血管閉塞 (E)	D15		No	Mild	No	No	Recovering
						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
TIC-CLOP	130*	Asian/Oriental	M	77	吻合部出血 (P)	D208	<1	No	Moderate	No	No	Recovered
					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

2.7.6 個々の試験のまとめ
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					

2.7.6 個々の試験のまとめ
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
					便秘 (P)	D124		No	Mild	No	No	Not recovered

2.7.6 個々の試験のまとめ
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	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	
					関節炎 (P)	D283	61	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					貧血 (E)	D309		No	Mild	No	No	Not recovered
TIC-CLOP	137*	Asian/Oriental	M	65	肝障害 (E)	D27		No	Mild	No	No	Recovering
						D43		Yes	Mild	No	Yes	
						D64	78	Yes	Mild	Yes	Yes	Recovered
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (P)	D309		No	Mild	No	No	Recovering
TIC-CLOP	138*	Asian/Oriental	M	74	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					
糖尿病網膜症 (P)	D101		No	Mild	No	No	Not recovered					
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					

2.7.6 個々の試験のまとめ
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/Orie ntal	M	74	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
					湿疹 (E)	D226		No	Mild	No	No	Recovering
					歯髄炎 (E)	D--		No	Mild	No	No	Recovered
TIC-CLOP	141*	Asian/Orie ntal	F	80	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
					心房細動 (E)	D229		No	Severe	Yes	No	Recovering
嘔吐 (E)	D231	<1	No	Mild	No	No	Recovered					

2.7.6 個々の試験のまとめ
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/Orie ntal	M	75	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					
TIC-CLOP	143*	Asian/Orie ntal	M	85	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					
					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					
					TIC-CLOP	144*	Asian/Orie ntal	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

2.7.6 個々の試験のまとめ
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	145*	Asian/Orie ntal	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	
TIC-CLOP	146*	Asian/Orie ntal	M	75		D218	37	No	Moderate	Yes	No	Recovered
					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
					心室性期外収縮 (E)	D365	29	No	Mild	No	No	Recovered
TIC-CLOP	147*	Asian/Orie ntal	M	71	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

2.7.6 個々の試験のまとめ
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
					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
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

2.7.6 個々の試験のまとめ
 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
					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_l.sas OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810_ae_serious_s_l.i.rtf (17AUG2011 - 12:5

治験薬との因果関係の判定は、「あり (Yes)」、「なし (No)」の2段階で行った。

表 92 - 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	001*	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	
			アラニン・アミノトランスフェ ラーゼ増加	D62	1	
	025*	D301	アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ増加	D253	2	
			アラニン・アミノトランスフェ ラーゼ増加	D253	2	
	033*	D24	白血球減少症	D15	1	
			好中球減少症	D15	1	
	034*	D310	胃癌	D--	2	
			胃腸出血	D--	2	
	TIC-CLOP	101*	D32	びらん性大腸炎	D32	1
				血便排泄	D32	1
105*		D47	白血球数減少	D15	1	
			好中球数減少	D15	1	
109*		D48	アラニン・アミノトランスフェ ラーゼ増加	D29	1	
			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	
			γ-グルタミルトランスフェラ ーゼ増加	D44	1	
115*		D44	アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ増加	D44	1	
			γ-グルタミルトランスフェラ ーゼ増加	D44	1	
120*	D155	アラニン・アミノトランスフェ ラーゼ増加	D141	2		

投与群	症例番号	最終 投与日	有害事象	発現日	発現 時期
			アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ増加	D141	2
	127*	D31	白血球減少症	D29	1
			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
			単球数増加	D29	1
	133*	D18	白血球数減少	D15	1
			好中球数減少	D15	1
	135*	D15	排尿困難	D3	1
			頭痛	D3	1
	139*	D44	白血球減少症	D43	1
			好中球減少症	D43	1
	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)

2.7.6.5 死亡症例の詳細

以下に死亡症例の詳細一覧を示す (XX = 不明)。

2.7.6.5.1 クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群

1. 症例番号 011*

PATIENT IDENTIFICATION

Patient number:

011*

Study center:

Treatment group as randomized (1st period):

Clopidogrel 75 mg o.d.

Treatment group as treated (1st period):

Clopidogrel 75 mg o.d.

Reason for end of treatment:

Adverse event

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Age (years)	Sex	Weight (kg)	BMI (kg/m ²)	Race	Tobacco use	Primary disease
75	Male	74.9	26.5	Asian/Oriental	Former	ASO

SUBJECT STATUS AT LEAST CONTACT

Subject condition	Date of death	Cause of death
DEAD	20 [REDACTED] (D108)	Cardiovascular death (Heart failure)
D1 is the day of first study drug intake		

REASON FOR NARRATIVES

Preferred term	Verbatim	Reason for narratives
大葉性肺炎	RIGHT LOWER LOBE PNEUMONIA	SAE (Other)
心筋虚血	ISCHEMIC HEART DISEASE	Death, SAE (Ischemic heart disease), SAE (IP discontinuation)

EXPOSURE TO STUDY MEDICATION

Study period	Drug name	Start date	End date	Duration (days)
1st	Clopidogrel 75 mg o.d.	20 [REDACTED] (D1)	20 [REDACTED] (D85)	85
1st	Ticlopidine placebo o.d.	20 [REDACTED] (D1)	20 [REDACTED] (D85)	85
2nd	Clopidogrel 75 mg o.d.	20 [REDACTED] (D86)	20 [REDACTED] (D107)	22
D1 is the day of first study drug intake				

COMMENT, if any

<p>75歳男性。既往歴・合併症として結核、高血圧、閉塞性動脈硬化症、腎機能障害があり、末梢動脈形成術、バイパス術歴があった。第1期にクロピドグレルが投与された。治験薬投与開始から27日目の夜間に嘔気、嘔吐が出現し、翌日、患者は悪寒、血痰を報告。29日目に患者は症状の悪化により入院。入院時体温は36.8℃。白血球16,000/mm³、CRP19.72 mg/L。喀痰培養でNeisseria、α-StreptococcusとBacillusが陽性。CTにて陰影が見られ、大葉性肺炎（医師報告名：right lobar pneumonia）と診断された。アジスロマイシン、セフトリアキソンが投与された。翌日、白血球143,000/mm³、CRP22.43 mg/Lと高値のまま推移。体温は38.5℃。このためクリンダマイシンが追加されたが肝酵素上昇のため34日目に中止された。42日目に状態の改善によりセフトリアキソンはレボフロキサシンに変更された。57日目に患者は回復した。</p> <p>治験責任医師コメント：肺炎の原因は結核後遺症による低肺機能由来を考える。治験薬との因果関係はないと思われる。血痰自体は入院を要する程度の出血量ではなかった。</p> <p>企業コメント：大葉性肺炎とクロピドグレルの因果関係はないと思われる。</p> <p>109日目に、一人住まいで在宅酸素療法を実施中の患者は、自宅にて、肺機能低下に対する酸素をつないだまま就寝の状態での死亡しているのを発見された。110日目に実施された監察医務院による検屍の結果、患者は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。</p> <p>治験責任医師コメント：死因は虚血性心不全である。クロピドグレルが本来虚血性心疾患に使用する薬剤であることを考慮すると、治験薬との因果関係は無いと判断する。</p> <p>企業による因果関係：心筋虚血はクロピドグレルと因果関係はないと考える。</p>
--

企業コメント：末梢動脈疾患、動脈硬化、結核後遺症、高血圧、頻脈を有し、酸素療法下にある高齢者における、虚血性心不全による死亡との因果関係は否定的である。

MEDICAL OR SURGICAL HISTORY

Preferred term	Onset	Persistence of symptoms
末梢冷感		Persistent
椎間板突出	19■■XX	Persistent (Controlled)
腎機能障害	20■■XX	Persistent (Controlled)
高血圧	20■■XX	Persistent (Controlled)
不眠症	20■■XX	Persistent (Controlled)
間欠性跛行	20■■XX	Not Persistent
良性前立腺肥大症	20■■■■	Persistent (Controlled)
末梢動脈形成	20■■■■	Not Persistent
血管グラフト	20■■■■	Not Persistent
椎弓形成術	20■■■■	Not Persistent
便秘	XXXX-XX	Persistent (Controlled)
高尿酸血症	XXXX-XX	Persistent (Controlled)
結核	XXXX-XX	Persistent (Controlled)

CONCOMITANT MEDICATION

Time period	WHO drug name	Dosage (Route)	Start date	End date
PCF	OXYGEN	PRN (INHALATIONAL)	19■■XX-XX	20■■■■ (D108)
PC	ALLOPURINOL	100 mg (ORAL)	20■■■■ (D-225)	20■■■■ (D28)
PC	MAGNESIUM OXIDE	990 mg (ORAL)	20■■■■ (D-221)	20■■■■ (D28)
PC	NAFTOPIDIL	50 mg (ORAL)	20■■■■ (D-221)	20■■■■XX
PC	BENZBROMARONE	50 mg (ORAL)	20■■■■ (D-221)	20■■■■ (D107)
PC	AMLODIPINE BESILATE	5 mg (ORAL)	20■■■■ (D-218)	20■■■■ (D34)
PC	CILOSTAZOL	150 mg (ORAL)	20■■■■ (D-154)	20■■■■ (D28)
PC	CILOSTAZOL	150 mg (ORAL)	20■■■■ (D-154)	20■■■■ (D28)
PC	TOLTERODINE L-TARTRATE	4 mg (ORAL)	20■■■■ (D-41)	20■■■■ (D28)
C	AZITHROMYCIN	2 g (ORAL)	20■■■■ (D29)	20■■■■ (D29)
C	MAGNESIUM OXIDE	500 mg (ORAL)	20■■■■ (D29)	20■■■■ (D29)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Time period	WHO drug name	Dosage (Route)	Start date	End date
C	SOLITA-T1	500 ml (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D29)	20 [REDACTED] (D29)
C	BROMHEXINE HYDROCHLORIDE	MD (INHALATIONAL)	20 [REDACTED] (D29)	20 [REDACTED] (D39)
C	SALBUTAMOL SULFATE	MD (INHALATIONAL)	20 [REDACTED] (D29)	20 [REDACTED] (D39)
C	CEFTRIAXONE SODIUM	2 g (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D29)	20 [REDACTED] (D41)
C	ZOPICLONE	7.5 PRN mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D29)	20 [REDACTED] (D48)
C	CLINDAMYCIN PHOSPHATE	600 mg (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D30)	20 [REDACTED] (D30)
C	DIGOXIN	0.125 mg (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D30)	20 [REDACTED] (D30)
C	EUFUSOL	500 ml (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D30)	20 [REDACTED] (D30)
C	SOLITA T /01128901/	1000 ml (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D30)	20 [REDACTED] (D30)
C	ALLOPURINOL	100 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D30)	20 [REDACTED] (D44)
C	MAGNESIUM OXIDE	1000 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D30)	20 [REDACTED] (D48)
C	FUROSEMIDE	20 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D30)	20 [REDACTED] (D107)
C	CLINDAMYCIN PHOSPHATE	1200 mg (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D31)	20 [REDACTED] (D34)
C	DIGOXIN	0.25 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D32)	20 [REDACTED] (D33)
C	DIGOXIN	0.125 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D33)	20 [REDACTED] (D41)
C	DILTIAZEM HYDROCHLORIDE	100 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D34)	20 [REDACTED] (D62)
C	LEVOFLOXACIN	500 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D42)	20 [REDACTED] (D42)
C	LEVOFLOXACIN	250 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D43)	20 [REDACTED] (D47)
C	ALLOPURINOL	50 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D45)	20 [REDACTED] (D48)
C	CILOSTAZOL	100 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D49)	20 [REDACTED] (D49)
C	CILOSTAZOL	100 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D49)	20 [REDACTED] (D49)
C	ALLOPURINOL	100 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D49)	20 [REDACTED] (D107)
C	AMLODIPINE BESILATE	2.5 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D49)	20 [REDACTED] (D107)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Time period	WHO drug name	Dosage (Route)	Start date	End date
C	CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE	10 g (ORAL)	20 [REDACTED] (D49)	20 [REDACTED] (D107)
C	FLUNITRAZEPAM	2 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D49)	20 [REDACTED] (D107)
C	MAGNESIUM OXIDE	990 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D49)	20 [REDACTED] (D107)
C	TOLTERODINE L-TARTRATE	MD (ORAL)	20 [REDACTED] (D49)	20 [REDACTED] (D107)
C	NAFTOPIDIL	75 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D91)	20 [REDACTED] (D107)
PC	FLUNITRAZEPAM	2 PRN mg (ORAL)	XXXX-XX-XX	20 [REDACTED] (D28)
PC	FUROSEMIDE	20 mg (ORAL)	XXXX-XX-XX	20 [REDACTED] (D28)
PC	CYANOCOBALAMIN	PRN (OPHTHALMIC)	XXXX-XX-XX	20 [REDACTED] (D107)

Time period: P = pre-treatment, C = concomitant, F = after the last IP intake
D1 is the day of first study drug intake

TRANSFUSION

Date and time	Type	Dose	Indication for use
No data			

D1 is the day of first study drug intake

ANKLE BRACHIAL INDEX

Visit	Date and time	Right leg	Left leg
SCR	20 [REDACTED] 14:24 (D1)	0.54 B	0.67 B
Week4	20 [REDACTED] 14:21 (D29)	0.63	0.63
Week8	20 [REDACTED] 15:24 (D57)	0.77	0.88
Week12	20 [REDACTED] 13:37 (D85)	0.75	0.78

SCR = Screening
B = Baseline value
D1 is the day of first study drug intake

HEMATOLOGY PARAMETERS

Visit	Sampling date	WBC (GIGA/L)	Neutrophils (GIGA/L)	Platelets (GIGA/L)
SCR	20 [REDACTED] (D-21)	6.7 B	3.58 B	169 B
Week2	20 [REDACTED] (D15)	6.1	3.12	204
	20 [REDACTED] 15:34 (D29)	16.0 H+	14.40	

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Visit	Sampling date	WBC (GIGA/L)	Neutrophils (GIGA/L)	Platelets (GIGA/L)
Week4	20 [REDACTED] (D29)	16.2 H+	14.09 H	163
	20 [REDACTED] 09:34 (D30)	14.3 H	10.30	
	20 [REDACTED] 09:25 (D31)	9.3 H	7.06	
	20 [REDACTED] 09:24 (D34)	6.6	4.45	
	20 [REDACTED] 07:00 (D36)	7.7	5.37	
	20 [REDACTED] 07:00 (D38)	7.2	5.11	
	20 [REDACTED] 09:23 (D41)	6.7	4.44	
	20 [REDACTED] 08:35 (D44)	6.5	4.45	
Week8	20 [REDACTED] (D57)	5.8	3.38	152
Week12	20 [REDACTED] (D85)	5.1	2.75	153

SCR = Screening
B = Baseline value, L or H = lower or upper than normal range, - or + = reaching the lower or the upper P
CSA limit
D1 is the day of first study drug intake

LIVER FUNCTION PARAMETERS

Visit	Sampling date	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	GGT (IU/L)	Total bilirubin (μ mol/L)
SCR	20 [REDACTED] (D-21)	26 B	20 B	288 B	16 B	13.7 B
Week2	20 [REDACTED] (D15)	28	16	264	18	12.0
Week4	20 [REDACTED] (D29)	18	15	207	16	18.8
	20 [REDACTED] (D34)	30	41 H	302	104 H	15.4
	20 [REDACTED] (D36)	30	43 H	252	73 H	13.7
	20 [REDACTED] (D38)	38	53 H	239	59	13.7
	20 [REDACTED] (D41)	38	59 H	264	53	15.4
	20 [REDACTED] (D44)	26	40 H	241	39	15.4
Week8	20 [REDACTED] (D57)	26	34	241	21	12.0
Week12	20 [REDACTED] (D85)	23	18	221	14	13.7

SCR = Screening
B = Baseline value, L or H = lower or upper than normal range, - or + = reaching the lower or the upper P
CSA limit
D1 is the day of first study drug intake

ALL ADVERSE EVENTS (sorted by day of onset)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS / Preferred term (Verbatim)	(a)	Onset or worsening date	Outcome / Date / Duration	Intensity / Causality by Investigator	Correc tive treatment / Action taken with IP	Serious ness (Criteria)	Safety event of interest / Onset date
感染症および寄生虫 症 / 大葉性肺炎 (RIGHT LOWER LOBE PNEUMONIA)	T	20███ ███ (D27)		Severe / No	Yes / No	Not serious	
呼吸器、胸郭および 縦隔障害 / 喀血 (BLOODY SPUTUM)	T	20███ ███ (D29)	Recover ed / 20███ (D57) / 31 days	Severe / No	Yes / No	Serious (Requiring/ prolonging hospitalizat ion)	
	T	20███ ███XX:XX (D28)	Recover ed / 20███ (D35) / 8 days	Mild / Yes	Yes / No	Not serious	
	T	20███ ███ (D30)	Recoveri ng	Moderate / No	Yes / No	Not serious	
心臓障害 / 心房細動 (ATRIAL FIBRILLATION)	T	20███ ███ (D30)	Recoveri ng	Moderate / No	Yes / No	Not serious	
心臓障害 / 心房粗動 (ATRIAL FLUTTER)	T	20███ ███ (D30)	Recoveri ng	Moderate / No	Yes / No	Not serious	
臨床検査 / γ-グルタ ミルトランスフェラー ゼ増加 (GAMMA GTP ELEVATION)	T	20███ ███ (D34)	Recover ed / 20███ (D38) / 5 days	Mild / No	Yes / No	Not serious	
臨床検査 / アラニ ン・アミノトランスフ ェラーゼ増加 (ALT ELEVATION)	T	20███ ███ (D34)	Recover ed / 20███ (D57) / 24 days	Mild / No	Yes / No	Not serious	
代謝および栄養障害 / 高カリウム血症 (HYPERKALEMIA)	T	20███ ███ (D34)	Recoveri ng	Mild / No	Yes / No	Not serious	
心臓障害 / 心筋虚血 (ISCHEMIC HEART DISEASE)	T	20███ ███ (D108)	Fatal	Severe / No	No / Yes	Serious (Resulting in death)	
<p>AE causing narrative is in bold. (a) No flag = Pre-treatment emergent AE, T = Treatment emergent AE, P = Post-treatment emergent AE Study day: D1 is the day of first study drug intake</p>							

2.7.6.5.2 チクロピジン (TIC-CLOP) 群

2. 症例番号 102*

PATIENT IDENTIFICATION

Patient number: 102*
Study center: [REDACTED]
Treatment group as randomized (1st period): Ticlopidine 200 mg o.d.
Treatment group as treated (1st period): Ticlopidine 200 mg o.d.
Reason for end of treatment: Poor compliance to protocol

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA

Age (years)	Sex	Weight (kg)	BMI (kg/m ²)	Race	Tobacco use	Primary disease
66	Male	58.0	21.3	Asian/Oriental	Current	ASO

SUBJECT STATUS AT LEAST CONTACT

Subject condition	Date of death	Cause of death
DEAD	20 [REDACTED] (D88)	Non-cardiovascular death (Carbon monoxide poisoning)

D1 is the day of first study drug intake

REASON FOR NARRATIVES

Preferred term	Verbatim	Reason for narratives
閉塞性動脈硬化症	ARTERIOSCLEROSIS OBLITERANS AGGRAVATED	SAE (Peripheral arterial disease)
一酸化炭素中毒	CARBON MONOXIDE POISONING	Death

EXPOSURE TO STUDY MEDICATION

Study period	Drug name	Start date	End date	Duration (days)
1st	Clopidogrel placebo o.d.	20 [REDACTED] (D1)	20 [REDACTED] (D84)	84
1st	Ticlopidine 200 mg o.d.	20 [REDACTED] (D1)	20 [REDACTED] (D84)	84

D1 is the day of first study drug intake

COMMENT, if any

66歳男性。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、高血圧を有しており、左下肢バイパス術の手術歴があった。患者は生活が不規則で、喫煙の習慣を有していた。治験薬投与開始から84日目に閉塞性動脈硬化症（報告事象名：arteriosclerosis obliterans aggravated）の悪化が発現。CTで左総腸骨動脈から総大腿動脈、大腿-膝窩動脈バイパスの閉塞、左浅大腿動脈の閉塞と狭窄の連続が確認された。緊急の治療は必要なかったが、手術が予定された。コンプライアンス不良のためチクロピジンは同日中止され、第2期の治験薬の投与は開始されなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

88 日目、自宅アパートから出火し、患者は心肺停止で発見された。救急隊により心臓マッサージが実施され、救急室に搬送された。到着時、患者は心肺停止状態で、心電図波形は心停止。心臓マッサージが継続され、挿管された。酢酸リンゲル 500 mL 補液が開始され、エピネフリンが投与された。血液ガス検査で一酸化炭素ヘモグロビンが 61%、炭酸ガス分圧：98.7 mmHg、酸素分圧：6.2 mmHg、酸素飽和度 16.5% で一酸化炭素中毒（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。警察により検屍が実施されたが、結果は未入手。

死亡時、閉塞性動脈硬化症は未回復。

閉塞性動脈硬化症に対する治験責任医師のコメント：患者は、高血圧、高脂血症を合併しており、の生活習慣の乱れや喫煙の習慣もあったことから動脈硬化が急激に進行し閉塞性動脈硬化症が悪化したと考えられる為、因果関係なしと判断した。

一酸化炭素中毒に対する治験責任医師のコメント：本事象は火災が原因である事から因果関係なしと判断した。

企業による因果関係：閉塞性動脈硬化症及び一酸化炭素中毒とチクロピジンの因果関係はないと考える。

MEDICAL OR SURGICAL HISTORY

Preferred term	Onset	Persistence of symptoms
感覚鈍麻		Persistent
四肢痛		Persistent
末梢冷感		Persistent
皮膚潰瘍		Persistent
間欠性跛行	19 [REDACTED] XX	Persistent
下痢	20 [REDACTED] XX	Not Persistent
嘔吐	20 [REDACTED] XX	Not Persistent
十二指腸潰瘍	20 [REDACTED]	Persistent (Controlled)
胃潰瘍	20 [REDACTED]	Persistent (Controlled)
裂孔ヘルニア	20 [REDACTED]	Persistent (Controlled)
高血圧	20 [REDACTED]	Persistent (Controlled)
高尿酸血症	20 [REDACTED]	Persistent (Controlled)
脊椎圧迫骨折	20 [REDACTED]	Not Persistent
齲歯	20 [REDACTED]	Not Persistent
歯周病	20 [REDACTED]	Persistent (Controlled)
処置による疼痛	20 [REDACTED]	Persistent (Controlled)
外科的脊椎固定	20 [REDACTED]	Not Persistent
血管グラフト	20 [REDACTED]	Not Persistent
高脂血症	20 [REDACTED]	Persistent (Controlled)
鉄欠乏性貧血	20 [REDACTED]	Persistent (Controlled)

CONCOMITANT MEDICATION

Time period	WHO drug name	Dosage (Route)	Start date	End date
PCF	AMLODIPINE BESILATE	5 mg (ORAL)	20 [REDACTED] XX-XX	20 [REDACTED] (D87)
P	ACETYLSALICYLIC ACID	100 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D-35)	20 [REDACTED] (D-1)
PC	CILOSTAZOL	200 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D-34)	20 [REDACTED] (D83)
PC	CILOSTAZOL	200 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D-34)	20 [REDACTED] (D83)
PCF	ALLOPURINOL	300 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D-34)	20 [REDACTED] (D87)
PCF	OMEPRAZOLE	20 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D-34)	20 [REDACTED] (D87)
PCF	POLAPREZINC	150 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D-34)	20 [REDACTED] (D87)
PCF	VALSARTAN	20 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D-34)	20 [REDACTED] (D87)
PC	REBAMIPIDE	300 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D-1)	20 [REDACTED] (D1)
PCF	CELECOXIB	300 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D-1)	20 [REDACTED] (D87)
C	BFLUID	1000 ml (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D5)	20 [REDACTED] (D5)
C	DOMPERIDONE	30 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D5)	20 [REDACTED] (D8)
C	DOMPERIDONE	60 PRN mg (RECTAL)	20 [REDACTED] (D5)	20 [REDACTED] (D8)
C	ANTIBIOTICS-RESIST ANT LACTIC ACID BACTERIAE	3 g (ORAL)	20 [REDACTED] (D5)	20 [REDACTED] (D9)
C	ACETATED RINGER	1000 ml (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D22)	20 [REDACTED] (D22)
C	ALBUMIN TANNATE	3 g (ORAL)	20 [REDACTED] (D28)	20 [REDACTED] (D34)
C	ALUMINIUM SILICATE	3 g (ORAL)	20 [REDACTED] (D28)	20 [REDACTED] (D34)
C	LAC-B GRANULAR POWDER N	3 g (ORAL)	20 [REDACTED] (D28)	20 [REDACTED] (D34)
C	DOMPERIDONE	30 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D37)	20 [REDACTED] (D43)
C	SOLITA-T1	500 ml (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D53)	20 [REDACTED] (D53)
C	ACETATED RINGER	250 ml (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D70)	20 [REDACTED] (D70)
C	CILOSTAZOL	100 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D84)	20 [REDACTED] (D84)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Time period	WHO drug name	Dosage (Route)	Start date	End date
C	CILOSTAZOL	100 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D84)	20 [REDACTED] (D84)
F	ACETATED RINGER	500 ml (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D88)	20 [REDACTED] (D88)
F	EPINEPHRINE	1 ml (INTRAVENOUS (NOT OTHERWISE SPECIFIED))	20 [REDACTED] (D88)	20 [REDACTED] (D88)
F	OXYGEN	MD (INHALATIONAL)	20 [REDACTED] (D88)	20 [REDACTED] (D88)

Time period: P = pre-treatment, C = concomitant, F = after the last IP intake
D1 is the day of first study drug intake

TRANSFUSION

Date and time	Type	Dose	Indication for use
No data			

D1 is the day of first study drug intake

ANKLE BRACHIAL INDEX

Visit	Date and time	Right leg	Left leg
SCR	20 [REDACTED] 10:37 (D-1)	1.00 B	0.64 B
Week4	20 [REDACTED] 09:51 (D28)	0.97	0.65
Week8	20 [REDACTED] 10:19 (D56)	0.91	0.70
Week12	20 [REDACTED] 09:59 (D84)	0.98	0.43

SCR = Screening
B = Baseline value
D1 is the day of first study drug intake

HEMATOLOGY PARAMETERS

Visit	Sampling date	WBC (GIGA/L)	Neutrophils (GIGA/L)	Platelets (GIGA/L)
SCR	20 [REDACTED] (D-15)	7.1 B	4.07 B	428 BH
Week2	20 [REDACTED] (D14)	6.4	3.87	277
Week4	20 [REDACTED] (D28)	5.8	3.31	239
Week6	20 [REDACTED] (D44)	5.4	2.73	340
Week8	20 [REDACTED] (D56)	5.8	3.27	252
	20 [REDACTED] (D84)	7.2	4.66	307

SCR = Screening
B = Baseline value, L or H = lower or upper than normal range, - or + = reaching the lower or the upper PCSA limit
D1 is the day of first study drug intake

LIVER FUNCTION PARAMETERS

Visit	Sampling date	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	GGT (IU/L)	Total bilirubin (μ mol/L)
SCR	20 [REDACTED] (D-15)	22 B	8 B	311 B	50 B	15.4 B
Week2	20 [REDACTED] (D14)	28	10	298	55	12.0
Week4	20 [REDACTED] (D28)	27	16	244	44	6.8
Week6	20 [REDACTED] (D44)	30	18	237	53	8.6
Week8	20 [REDACTED] (D56)	59 H	29	291	71	6.8
	20 [REDACTED] (D70)	63 H				
	20 [REDACTED] (D84)	50 H	30	300	51	17.1
	20 [REDACTED] (D88)	36				

SCR = Screening
B = Baseline value, L or H = lower or upper than normal range, - or + = reaching the lower or the upper PCSA limit
D1 is the day of first study drug intake

ALL ADVERSE EVENTS (sorted by day of onset)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS / Preferred term (Verbatim)	(a)	Onset or worsening date	Outcome / Date / Duration	Intensity / Causality by Investigator	Correc tive treatment / Action taken with IP	Serious ness (Criteria)	Safety event of interest / Onset date
胃腸障害 / 嘔吐 (EMESIS)	T	20 [REDACTED] (D2)	Not recovered	Mild / No	Yes / No	Not serious	
胃腸障害 / 下痢 (DIARRHEA)	T	20 [REDACTED] (D2)	Not recovered	Mild / No	Yes / No	Not serious	
腎および尿路障害 / 腎機能障害 (FUNCTION KIDNEY DECREASED)	T	20 [REDACTED] (D53)	Not recovered	Mild / No	No / No	Not serious	
臨床検査 / アスパラ ギン酸アミノトランス フェラーゼ増加 (AST INCREASED)	T	20 [REDACTED] (D56)	Recovere d / 20 [REDACTED] (D88) / 33 days	Mild / Yes	No / No	Not serious	
臨床検査 / 高比重リ ポ蛋白減少 (HDL DECREASED)	T	20 [REDACTED] (D56)	Not recovered	Mild / No	No / No	Not serious	
臨床検査 / 血中クレ アチンホスホキナーゼ 増加 (CPK INCREASED)	T	20 [REDACTED] (D70)	Recovere d / 20 [REDACTED] (D88) / 19 days	Mild / No	No / No	Not serious	

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS / Preferred term (Verbatim)	(a)	Onset or worsening date	Outcome / Date / Duration	Intensity / Causality by Investigato r	Correc tive treatment / Action taken with IP	Serious ness (Criteria)	Safety event of interest / Onset date
血管障害 / 閉塞性動脈硬化症 (ARTERIOSCLEROSIS OBLITERANS AGGRAVATED)	T	20███ ███ (D84)	Not recovered	Moderate / No	No / No	Serious (Other medically important event)	
傷害、中毒および処置合併症 / 一酸化炭素中毒 (CARBON MONOXIDE POISONING)	T	20███ ███ (D88)	Fatal	Severe / No	Yes / No	Serious (Resulting in death)	
傷害、中毒および処置合併症 / 熱傷 (BURN OF UNSPECIFIED SITE)	T	20███ ███ (D88)	Not recovered	Moderate / No	No / No	Not serious	

AE causing narrative is in bold.
(a) No flag = Pre-treatment emergent AE, T = Treatment emergent AE, P = Post-treatment emergent AE
Study day: D1 is the day of first study drug intake

3. 症例番号 108*

PATIENT IDENTIFICATION

Patient number:

108*

Study center:

Treatment group as randomized (1st period):

Ticlopidine 200 mg o.d.

Treatment group as treated (1st period):

Ticlopidine 200 mg o.d.

Reason for end of treatment:

Adverse event

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA

Age (years)	Sex	Weight (kg)	BMI (kg/m ²)	Race	Tobacco use	Primary disease
63	Male	62.9	24.9	Asian/Oriental	Current	ASO

SUBJECT STATUS AT LEAST CONTACT

Subject condition	Date of death	Cause of death
DEAD	20███ (D144)	Cardiovascular death (Sudden death)

D1 is the day of first study drug intake

REASON FOR NARRATIVES

Preferred term	Verbatim	Reason for narratives
心突然死	SUDDEN CARDIAC DEATH	Death, SAE (IP discontinuation)

EXPOSURE TO STUDY MEDICATION

Study period	Drug name	Start date	End date	Duration (days)
1st	Clopidogrel placebo o.d.	20 [REDACTED] (D1)	20 [REDACTED] (D85)	85
1st	Ticlopidine 200 mg o.d.	20 [REDACTED] (D1)	20 [REDACTED] (D85)	85
2nd	Clopidogrel 75 mg o.d.	20 [REDACTED] (D86)	20 [REDACTED] (D144)	59

D1 is the day of first study drug intake

COMMENT, if any

<p>63歳男性。第1期はチクロピジンが投与され、治験薬投与開始から86日目にクロピドグレルが開始された。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。</p> <p>144日目、入浴後、安静時に突然嘔気を訴え、21:30救急隊が要請された。21:40嘔吐後、意識障害が出現。21:53救急隊到着時、患者は心肺停止状態であった。心肺蘇生が開始され、挿管され、エピネフリンが投与された。医療機関到着時も心肺停止状態であり、エピネフリンとアトロピンが投与された。しかしながら心肺蘇生は不成功に終わり、患者は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。</p> <p>治験責任医師のコメント：頭部CT及び検屍にて明らかな原因が特定できず、亡くなる同日の朝まで治験薬を服用していたことを考慮すると、因果関係は完全には否定できないと考える。</p> <p>企業による因果関係：心突然死はチクロピジン又はクロピドグレルとの因果関係はないと思われる。</p> <p>企業のコメント：喫煙習慣を有し高血圧を合併する患者であり、入手した情報やクロピドグレルの安全性プロファイルより、チクロピジン又はクロピドグレルとの因果関係は否定的と考える。</p>
--

MEDICAL OR SURGICAL HISTORY

Preferred term	Onset	Persistence of symptoms
高血圧	19 [REDACTED] XX	Persistent (Controlled)
間欠性跛行	20 [REDACTED]	Persistent
脳梗塞	20 [REDACTED]	Persistent (Controlled)
頸動脈狭窄	20 [REDACTED]	Persistent (Controlled)

CONCOMITANT MEDICATION

Time period	WHO drug name	Dosage (Route)	Start date	End date
PC	AMLODIPINE BESILATE	2.5 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D-2085)	20 [REDACTED] (D144)
PC	ENALAPRIL MALEATE	2.5 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D-2085)	20 [REDACTED] (D144)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Time period	WHO drug name	Dosage (Route)	Start date	End date
P	BERAPROST SODIUM	60 ug (ORAL)	20 [REDACTED] (D-245)	20 [REDACTED] (D-1)
P	BERAPROST SODIUM	20 ug (ORAL)	20 [REDACTED] (D1)	20 [REDACTED] (D1)
C	ATROPINE SULFATE	3 mg (INTRAVENOUS (NOT OTHERWISE SPECIFIED))	20 [REDACTED] (D144)	20 [REDACTED] (D144)
C	EPINEPHRINE	MD (INTRAVENOUS (NOT OTHERWISE SPECIFIED))	20 [REDACTED] (D144)	20 [REDACTED] (D144)

Time period: P = pre-treatment, C = concomitant, F = after the last IP intake
D1 is the day of first study drug intake

TRANSFUSION

Date and time	Type	Dose	Indication for use
No data			

D1 is the day of first study drug intake

ANKLE BRACHIAL INDEX

Visit	Date and time	Right leg	Left leg
SCR	20 [REDACTED] 13:33 (D1)	0.54 B	0.59 B
Week4	20 [REDACTED] 13:32 (D29)	0.50	0.61
Week8	20 [REDACTED] 13:29 (D57)	0.51	0.54
Week12	20 [REDACTED] 13:57 (D85)	0.51	0.58
Week20	20 [REDACTED] 13:30 (D141)	0.56	0.60

SCR = Screening
B = Baseline value
D1 is the day of first study drug intake

HEMATOLOGY PARAMETERS

Visit	Sampling date	WBC (GIGA/L)	Neutrophils (GIGA/L)	Platelets (GIGA/L)
SCR	20 [REDACTED] (D-14)	9.1 BH	5.28 B	209 B
Week2	20 [REDACTED] (D15)	10.5 H	6.39	227
Week4	20 [REDACTED] (D29)	8.5	5.19	199
Week6	20 [REDACTED] (D43)	8.4	5.38	228
Week8	20 [REDACTED] (D57)	8.6	5.85	213
Week12	20 [REDACTED] (D85)	8.5	5.27	255
Week20	20 [REDACTED] (D141)	7.9	4.62	204

SCR = Screening
B = Baseline value, L or H = lower or upper than normal range, - or + = reaching the lower or the upper PCSA limit
D1 is the day of first study drug intake

LIVER FUNCTION PARAMETERS

Visit	Sampling date	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	GGT (IU/L)	Total bilirubin (μ mol/L)
SCR	20 [REDACTED] (D-14)	23 B	19 B	196 B	68 B	10.3 B
Week2	20 [REDACTED] (D15)	21	17	213	88 H	5.1
Week4	20 [REDACTED] (D29)	20	16	221	81 H	5.1
Week6	20 [REDACTED] (D43)	23	21	218	77	5.1
Week8	20 [REDACTED] (D57)	22	20	225	76	6.8
Week12	20 [REDACTED] (D85)	23	24	271	87 H	6.8
Week20	20 [REDACTED] (D141)	24	19	195	54	6.8

SCR = Screening
B = Baseline value, L or H = lower or upper than normal range, - or + = reaching the lower or the upper PCSA limit
D1 is the day of first study drug intake

ALL ADVERSE EVENTS (sorted by day of onset)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS / Preferred term (Verbatim)	(a)	Onset or worsening date	Outcome / Date / Duration	Intensity / Causality by Investigator	Correc tive treatmen t / Action taken with IP	Serious ness (Criteria)	Safety event of interest / Onset date
一般・全身障害および投与部位の状態 / 心突然死 (SUDDEN CARDIAC DEATH)	T	20 [REDACTED] (D144)	Fatal	Severe / Yes	Yes / Yes	Serious (Resulting in death)	Other serious adverse drug reaction (Results in death) / 20 [REDACTED] (D144)

AE causing narrative is in bold.
(a) No flag = Pre-treatment emergent AE, T = Treatment emergent AE, P = Post-treatment emergent AE
Study day: D1 is the day of first study drug intake

4. 症例番号 114*

PATIENT IDENTIFICATION

Patient number:

114*

Study center:

[REDACTED]

Treatment group as randomized (1st period):

Ticlopidine 200 mg o.d.

Treatment group as treated (1st period):

Ticlopidine 200 mg o.d.

Reason for end of treatment:

Other reason (TEMPORARY TREATMENT DISCONTINUATION WITH INVESTIGATIONAL PRODUCT BECAUSE OF RESPIRATORY CARE FOR MORE THAN FOUR WEEKS WAS NEEDED)

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA

Age (years)	Sex	Weight (kg)	BMI (kg/m ²)	Race	Tobacco use	Primary disease
85	Female	52.5	25.7	Asian/Oriental	Never	ASO

SUBJECT STATUS AT LEAST CONTACT

Subject condition	Date of death	Cause of death
DEAD	20 [REDACTED] (D279)	Cardiovascular death (Heart failure)

D1 is the day of first study drug intake

REASON FOR NARRATIVES

Preferred term	Verbatim	Reason for narratives
喘息	ASTHMATIC ATTACK	SAE (Other)
心不全	HEART FAILURES	Death
播種性血管内凝固	DIC	Death
多臓器不全	MULTIPLE ORGAN FAILURE	Death
ブドウ球菌感染	INFECTION MRSA	Death

EXPOSURE TO STUDY MEDICATION

Study period	Drug name	Start date	End date	Duration (days)
1st	Clopidogrel placebo o.d.	20 [REDACTED] (D1)	20 [REDACTED] (D86)	86
1st	Ticlopidine 200 mg o.d.	20 [REDACTED] (D1)	20 [REDACTED] (D86)	86
2nd	Clopidogrel 75 mg o.d.	20 [REDACTED] (D87)	20 [REDACTED] (D223)	137

D1 is the day of first study drug intake

COMMENT, if any

<p>85歳女性。第1期はチクロピジンが投与され、治験薬投与開始から87日目に第2期のクロピドグレルが開始された。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。</p> <p>223日目、喘息発作（医師報告名：asthmatic attack）が発現。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。集中治療下となった（治療の詳細は不明）。一時状態は改善するも、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。諸治療（ミドドリン、ピモベンダン、アミオダロン、カルペリチド、ドーパミン、フロセミド、ノルエピネフリン等）にもかかわらず、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。265日目、徐々に炎症反応増悪。メロペネム、免疫グロブリンによる治療が開始された。274日目、炎症反応のコントロールができず、CRPは27.6mg/Lまで上昇。同日播種性血管内凝固（医師報告名：DIC）、多臓器不全（医師報告名：multiple organ failure）を併発。アンチトロンビンIIIが投与された。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、バンコマイシンが投与された。279日目、改善が認められず、15:20前後に心拍数が突然低下した。15:30、心停止となり心肺蘇生が行われ一時蘇生するも、17:00過ぎに再度心停止し、処置に反応せず17:42死亡が確認された。剖検は実施されず。死因は心不全、播種性血管内凝固、ブドウ球菌感染、多臓器不全とされた。</p>

治験責任医師のコメント：喘息発作から呼吸不全、さらに心房細動、心不全へと循環動態が悪化し、昇圧剤などの知慮にも反応せず、MRSA 感染も重なって DIC、多臓器不全となり、死に至った。喘息発作は元々の合併症から発生したものであり、治験薬の中止から 55 日が経過していることなどから、治験薬と喘息発作、死亡に因果関係はないと判断する。心不全は喘息発作により発症したものであり、治験薬との因果関係はないと判断する。DIC、MRSA、多臓器不全について、治験薬との因果関係はない。

企業の因果関係：喘息はチクロピジンとの因果関係はないが、クロピドグレルとの因果関係は否定できない。他の 4 事象は治験薬との因果関係は否定できると考える。

MEDICAL OR SURGICAL HISTORY

Preferred term	Onset	Persistence of symptoms
感覚鈍麻		Persistent
末梢冷感		Persistent
糖尿病	19■■■XX	Persistent (Controlled)
高脂血症	19■■■XX	Persistent (Controlled)
高血圧	19■■■XX	Persistent (Controlled)
喘息	19■■■XX	Persistent (Controlled)
自己免疫性肝炎	20■■■	Persistent (Controlled)
間欠性跛行	20■■■XX	Persistent
不眠症	20■■■XX	Persistent (Controlled)
坐骨神経痛	20■■■	Persistent (Controlled)
不整脈	20■■■XX	Persistent (Controlled)

CONCOMITANT MEDICATION

Time period	WHO drug name	Dosage (Route)	Start date	End date
PCF	FLUTICASONE PROPIONATE	200 ug (INHALATIONAL)	19■■■XX-XX	20■■■XX
PCF	POVIDONE-IODINE	PRN (TOPICAL)	19■■■XX-XX	20■■■XX
PC	LOSARTAN POTASSIUM	50 mg (ORAL)	20■■■XX-XX	20■■■ (D223)
PC	SIMVASTATIN	5 mg (ORAL)	20■■■XX-XX	20■■■ (D223)
PCF	INSULIN ASPART	14 Units (SUBCUTANEOUS)	20■■■XX-XX	20■■■XX
PCF	NOVOMIX	12 Units (SUBCUTANEOUS)	20■■■XX-XX	20■■■XX
PC	ALENDRONATE SODIUM	5 mg (ORAL)	20■■■XX	20■■■ (D223)
PC	PREDNISOLONE	5 mg (ORAL)	20■■■XX	20■■■ (D223)
PC	BROTIZOLAM	0.25 mg (ORAL)	20■■■XX	20■■■ (D223)
PC	LANSOPRAZOLE	15 mg (ORAL)	20■■■XX-XX	20■■■ (D223)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Time period	WHO drug name	Dosage (Route)	Start date	End date
P	BUFFERIN /00009201/	81 mg (ORAL)	20[REDACTED]XX	20[REDACTED] (D-1)
PCF	KETOPROFEN	1 PRN Sheet (TRANSDERMAL)	20[REDACTED]XX	20[REDACTED]XX
C	MEXILETINE HYDROCHLORIDE	450 mg (ORAL)	20[REDACTED] (D65)	20[REDACTED] (D67)
C	SARPOGRELATE HYDROCHLORIDE	300 mg (ORAL)	20[REDACTED] (D155)	20[REDACTED] (D178)
F	MIDODRINE HYDROCHLORIDE	4 mg (ORAL)	20[REDACTED] (D239)	20[REDACTED] (D247)
F	PIMOBENDAN	2.5 mg (ORAL)	20[REDACTED] (D239)	20[REDACTED] (D247)
F	AMIODARONE HYDROCHLORIDE	200 mg (ORAL)	20[REDACTED] (D239)	20[REDACTED]XX
F	CARPERITIDE	MD (INTRAVENOUS DRIP)	20[REDACTED] (D239)	20[REDACTED]XX
CF	AMIODARONE HYDROCHLORIDE	MD (INTRAVENOUS DRIP)	20[REDACTED]XX	20[REDACTED]XX
CF	DOBUTAMINE HYDROCHLORIDE	MD (INTRAVENOUS DRIP)	20[REDACTED]XX	20[REDACTED]XX
CF	DOPAMINE HYDROCHLORIDE	MD (INTRAVENOUS DRIP)	20[REDACTED]XX	20[REDACTED]XX
CF	FUROSEMIDE	MD (INTRAVENOUS DRIP)	20[REDACTED]XX	20[REDACTED]XX
CF	NOREPINEPHRINE	MD (INTRAVENOUS DRIP)	20[REDACTED]XX	20[REDACTED] (D279)
CF	OXYGEN	MD (MISSING DATA)	20[REDACTED]XX	20[REDACTED]XX
F	IMMUNOGLOBULIN	5 g (INTRAVENOUS DRIP)	20[REDACTED] (D265)	20[REDACTED] (D267)
F	MEROPENEM TRIHYDRATE	1 g (INTRAVENOUS DRIP)	20[REDACTED] (D265)	20[REDACTED] (D267)
F	ANTITHROMBIN III	1500 Units (INTRAVENOUS DRIP)	20[REDACTED] (D274)	20[REDACTED]XX
F	VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE	MD (INTRAVENOUS DRIP)	20[REDACTED] (D275)	20[REDACTED]XX
F	EPINEPHRINE	MD (INTRAVENOUS DRIP)	20[REDACTED] (D279)	20[REDACTED] (D279)

Time period: P = pre-treatment, C = concomitant, F = after the last IP intake
D1 is the day of first study drug intake

TRANSFUSION

Date and time	Type	Dose	Indication for use
No data			

D1 is the day of first study drug intake

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

ANKLE BRACHIAL INDEX

Visit	Date and time	Right leg	Left leg
SCR	20 [REDACTED] 14:02 (D1)	0.50 B	0.65 B
Week4	20 [REDACTED] 13:33 (D30)	0.45	0.37
Week8	20 [REDACTED] 14:01 (D58)	0.47	0.65
Week12	20 [REDACTED] 14:27 (D86)	0.53	0.71
Week20	20 [REDACTED] 15:05 (D139)	0.55	0.80
Week28	20 [REDACTED] 15:13 (D198)	0.54	0.62

SCR = Screening
B = Baseline value
D1 is the day of first study drug intake

HEMATOLOGY PARAMETERS

Visit	Sampling date	WBC (GIGA/L)	Neutrophils (GIGA/L)	Platelets (GIGA/L)
SCR	20 [REDACTED] (D-13)	7.1 B	5.69 BH	229 B
Week2	20 [REDACTED] (D16)	6.7	5.42 H	208
Week4	20 [REDACTED] (D30)	7.7	5.88 H	227
Week6	20 [REDACTED] (D44)	7.2	5.88 H	187
Week8	20 [REDACTED] (D58)	7.0	5.45 H	196
Week12	20 [REDACTED] (D86)	6.3	4.62	190
Week20	20 [REDACTED] (D139)	7.3	5.43	226
Week28	20 [REDACTED] (D198)	8.3	6.74 H	199

SCR = Screening
B = Baseline value, L or H = lower or upper than normal range, - or + = reaching the lower or the upper PCSA limit
D1 is the day of first study drug intake

LIVER FUNCTION PARAMETERS

Visit	Sampling date	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	GGT (IU/L)	Total bilirubin (μ mol/L)
SCR	20 [REDACTED] (D-13)	23 B	13 B	147 B	28 B	6.8 B
Week2	20 [REDACTED] (D16)	28	13	160	37 H	6.8
Week4	20 [REDACTED] (D30)	28	18	166	38 H	6.8
Week6	20 [REDACTED] (D44)	35	33	168	46 H	6.8
Week8	20 [REDACTED] (D58)	29	21	169	52 H	6.8
Week12	20 [REDACTED] (D86)	25	19	167	64 H	6.8
Week20	20 [REDACTED] (D139)	31	15	188	58 H	6.8
Week28	20 [REDACTED] (D198)	23	9	150	26	6.8

SCR = Screening
B = Baseline value, L or H = lower or upper than normal range, - or + = reaching the lower or the upper PCSA limit
D1 is the day of first study drug intake

ALL ADVERSE EVENTS (sorted by day of onset)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS / Preferred term (Verbatim)	(a)	Onset or worseni ng date	Outcome / Date / Duration	Intensity / Causality by Investigato r	Correc tive treatment / Action taken with IP	Serious ness (Criteria)	Safety event of interest / Onset date
臨床検査 / γ-グルタ ミルトランスフェラーゼ 増加 (GAMMAGLUTAMYL TRANSPEPTIDASE INCREASED)	T	20 [REDACTED] (D16)	Recover ed / 20 [REDACTED] (D198) / 183 days	Mild / Yes	No / No	Not serious	
心臓障害 / 不整脈 (CARDIAC ARRHYTHMIAS DETERIORATED)	T	20 [REDACTED] (D55)	Recover ed / 20 [REDACTED] (D86) / 32 days	Mild / No	Yes / No	Not serious	
神経系障害 / 坐骨神 経痛 (SCIATICA DETERIORATED)	T	20 [REDACTED] (D139)	Not recovered	Mild / No	Yes / No	Not serious	
胃腸障害 / 腹部不快 感 (STOMACH DISCOMFORT)	T	20 [REDACTED] (D162)	Recover ed / 20 [REDACTED] (D198) / 37 days	Mild / No	Yes / No	Not serious	
呼吸器、胸郭および 縦隔障害 / 喘息 (ASTHMATIC ATTACK)	T	20 [REDACTED] (D223)		Severe / No	Yes / No	Not serious	
	T	20 [REDACTED] (D224)	Not recovered	Severe / No	Yes / No	Serious (Requiring/ prolonging hospitalizat ion)	
心臓障害 / 心不全 (HEART FAILURES)	T	20 [REDACTED] (D224)	Fatal	Severe / No	Yes / No	Serious (Resulting in death , Requiring/ prolonging hospitalizat ion)	
血液およびリンパ系障 害 / 播種性血管内凝固 (DIC)	P	20 [REDACTED] (D274)	Fatal	Severe / No	Yes / No	Serious (Resulting in death , Requiring/ prolonging hospitalizat ion)	

REASON FOR NARRATIVES

Preferred term	Verbatim	Reason for narratives
脳梗塞	CEREBRAL INFARCTION	Death, SAE (Ischemic cerebrovascular disorder), SAE (IP discontinuation)
卒中の出血性変化	HAEMORRHAGE AFTER CEREBRAL INFARCTION	Death, SAE (Bleeding)

EXPOSURE TO STUDY MEDICATION

Study period	Drug name	Start date	End date	Duration (days)
1st	Clopidogrel placebo o.d.	20[REDACTED] (D1)	20[REDACTED] (D85)	85
1st	Ticlopidine 200 mg o.d.	20[REDACTED] (D1)	20[REDACTED] (D85)	85
2nd	Clopidogrel 75 mg o.d.	20[REDACTED] (D86)	20[REDACTED] (D88)	3

D1 is the day of first study drug intake

COMMENT, if any

<p>83歳男性。第1期はチクロピジンを投与された。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、バイパス術の手術歴があった。</p> <p>治験薬投与開始から71日目、夜から眩暈、ふらつきあり。73日目に患者は近医を受診、抗眩暈薬（塩酸ジフェニドール、メシル酸ベタヒスチン）を処方される。78日目、抗眩暈薬を内服するも症状は改善せず。79日目、患者は他院を紹介され、検査目的で入院。歩行時ふらつきと軽度見当識障害がみられた。頭部CTでは器質的病変は確認されなかった。85日目、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、MRIが予定された。86日目、第2期のクロピドグレルを開始。3日後の89日目、早朝より左半身麻痺が出現、近医に搬送される。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れた。クロピドグレルは中止された。診断後患者は治療のため、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90日目、朝から血尿などの出血傾向が発現。検査にてクレアチニン>3 mg/dLと腎機能悪化が確認された。同日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。91日目、死亡。剖検は未施行。</p> <p>治験責任医師のコメント：患者は高齢で閉塞性動脈硬化症があり、動脈硬化が強くもともと脳梗塞の発症因子は強いと考えられるため、脳梗塞と治験薬の因果関係はないと判断する。また梗塞後出血に関しては、梗塞後の合併症のひとつであるが、治験薬が出血を助長した可能性は否定できないと考える。</p> <p>企業の因果関係：脳梗塞はチクロピジン又はクロピドグレルとの因果関係はないと考える。卒中の出血性変化はチクロピジン、クロピドグレルとの因果関係を否定できない。</p>
--

MEDICAL OR SURGICAL HISTORY

Preferred term	Onset	Persistence of symptoms
糖尿病	19[REDACTED]XX	Persistent (Controlled)
高血圧	19[REDACTED]XX	Persistent (Controlled)
不整脈	20[REDACTED]XX	Persistent (Controlled)
心房細動	20[REDACTED]XX	Persistent (Controlled)
間欠性跛行	20[REDACTED]	Not Persistent
高脂血症	20[REDACTED]	Persistent (Controlled)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Preferred term	Onset	Persistence of symptoms
脳梗塞	20[REDACTED]	Persistent (Controlled)
血管グラフト	20[REDACTED]	Not Persistent
胃炎	20[REDACTED]	Persistent (Controlled)
膵臓の良性新生物	20[REDACTED]	Persistent (Controlled)
糖尿病性腎症	20[REDACTED]	Persistent (Controlled)

CONCOMITANT MEDICATION

Time period	WHO drug name	Dosage (Route)	Start date	End date
PC	ADENOSINE TRIPHOSPHATE, DISODIUM SALT	300 mg (ORAL)	20[REDACTED] XX-XX	20[REDACTED] (D88)
PC	CARVEDILOL	10 mg (ORAL)	20[REDACTED] XX-XX	20[REDACTED] (D88)
PC	NIFEDIPINE	40 mg (ORAL)	20[REDACTED] XX-XX	20[REDACTED] (D88)
PC	PILSICAINIDE HYDROCHLORIDE	150 mg (ORAL)	20[REDACTED] XX-XX	20[REDACTED] (D88)
PC	PRAVASTATIN SODIUM	10 mg (ORAL)	20[REDACTED] XX-XX	20[REDACTED] (D88)
PC	VALSARTAN	80 mg (ORAL)	20[REDACTED] XX-XX	20[REDACTED] (D88)
PC	CILOSTAZOL	100 mg (ORAL)	20[REDACTED] (D-813)	20[REDACTED] (D70)
PC	CILOSTAZOL	100 mg (ORAL)	20[REDACTED] (D-813)	20[REDACTED] (D70)
P	ACETYLSALICYLIC ACID	100 mg (ORAL)	20[REDACTED] (D-735)	20[REDACTED] (D-1)
PC	OMEPRAZOLE	20 mg (ORAL)	20[REDACTED] (D-693)	20[REDACTED] (D71)
C	CILOSTAZOL	50 mg (ORAL)	20[REDACTED] (D71)	20[REDACTED] (D88)
C	CILOSTAZOL	50 mg (ORAL)	20[REDACTED] (D71)	20[REDACTED] (D88)
C	DIFENIDOL HYDROCHLORIDE	75 mg (ORAL)	20[REDACTED] (D73)	20[REDACTED] (D84)
C	BETAHISTINE MESILATE	18 mg (ORAL)	20[REDACTED] (D73)	20[REDACTED] (D88)
C	DIFENIDOL HYDROCHLORIDE	150 mg (ORAL)	20[REDACTED] (D85)	20[REDACTED] (D88)
C	FAMOTIDINE	20 mg (ORAL)	20[REDACTED] XX	20[REDACTED] (D88)
C	NATEGLINIDE	60 mg (ORAL)	20[REDACTED] XX	20[REDACTED] (D88)
C	YOKUKAN-SAN	7.5 g (ORAL)	20[REDACTED] XX	20[REDACTED] (D88)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Time period	WHO drug name	Dosage (Route)	Start date	End date
Time period: P = pre-treatment, C = concomitant, F = after the last IP intake D1 is the day of first study drug intake				

TRANSFUSION

Date and time	Type	Dose	Indication for use
No data D1 is the day of first study drug intake			

ANKLE BRACHIAL INDEX

Visit	Date and time	Right leg	Left leg
SCR	20 [REDACTED] 12:58 (D1)	0.66 B	0.84 B
Week4	20 [REDACTED] 14:42 (D30)	0.66	0.91
Week8	20 [REDACTED] 14:54 (D57)	0.85	0.87
Week12	20 [REDACTED] 14:54 (D85)	0.69	0.27

SCR = Screening
B = Baseline value
D1 is the day of first study drug intake

HEMATOLOGY PARAMETERS

Visit	Sampling date	WBC (GIGA/L)	Neutrophils (GIGA/L)	Platelets (GIGA/L)
SCR	20 [REDACTED] (D-8)	6.3 B	4.10 B	201 B
Week2	20 [REDACTED] (D15)	6.3	3.86	222
Week4	20 [REDACTED] (D30)	6.7	4.69	199
Week6	20 [REDACTED] (D43)	6.7	4.36	212
Week8	20 [REDACTED] (D57)	6.2	4.01	223
Week12	20 [REDACTED] (D85)	6.2	4.25	221

SCR = Screening
B = Baseline value, L or H = lower or upper than normal range, - or + = reaching the lower or the upper PCSA limit
D1 is the day of first study drug intake

LIVER FUNCTION PARAMETERS

Visit	Sampling date	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	GGT (IU/L)	Total bilirubin (μ mol/L)
SCR	20 [REDACTED] (D-8)	17 B	10 B	193 B	18 B	10.3 B
Week2	20 [REDACTED] (D15)	17	9	238	21	13.7
Week4	20 [REDACTED] (D30)	16	11	237	24	12.0
Week6	20 [REDACTED] (D43)	17	9	240	24	12.0
Week8	20 [REDACTED] (D57)	19	13	233	23	10.3
Week12	20 [REDACTED] (D85)	19	14	262	28	8.6

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Visit	Sampling date	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	GGT (IU/L)	Total bilirubin (μ mol/L)
SCR = Screening B = Baseline value, L or H = lower or upper than normal range, - or + = reaching the lower or the upper PCSA limit D1 is the day of first study drug intake						

ALL ADVERSE EVENTS (sorted by day of onset)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS / Preferred term (Verbatim)	(a)	Onset or worsening date	Outcome / Date / Duration	Intensity / Causality by Investigato r	Correc tive treatment / Action taken with IP	Serious ness (Criteria)	Safety event of interest / Onset date
神経系障害 / 脳梗塞 (CEREBRAL INFARCTION)	T	20 [REDACTED] [REDACTED]XX:XX (D71)		Severe / No	Yes / Yes	Not serious	
	T	20 [REDACTED] [REDACTED] (D79)	Fatal	Severe / No	Yes / Yes	Serious (Resulting in death , Requiring/ prolonging hospitalizat ion)	
神経系障害 / 卒中の 出血性変化 (HAEMORRHAGE AFTER CEREBRAL INFARCTION)	T	20 [REDACTED] [REDACTED]XX:XX (D90)	Fatal	Severe / Yes	Yes / No	Serious (Resulting in death , Requiring/ prolonging hospitalizat ion)	Clinically significant bleeding(Spont aneous)/20 [REDACTED] [REDACTED] (D90)

AE causing narrative is in bold.
(a) No flag = Pre-treatment emergent AE, T = Treatment emergent AE, P = Post-treatment emergent AE
Study day: D1 is the day of first study drug intake

6. 症例番号 126*

PATIENT IDENTIFICATION

Patient number:

126*

Study center:

[REDACTED]

Treatment group as randomized (1st period):

Ticlopidine 200 mg o.d.

Treatment group as treated (1st period):

Ticlopidine 200 mg o.d.

Reason for end of treatment:

Adverse event

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA

Age (years)	Sex	Weight (kg)	BMI (kg/m ²)	Race	Tobacco use	Primary disease
72	Female	40.0	18.0	Asian/Oriental	Former	ASO

SUBJECT STATUS AT LEAST CONTACT

Subject condition	Date of death	Cause of death
DEAD D1 is the day of first study drug intake	20 [REDACTED] (D311)	Non-cardiovascular death (Pancreatic carcinoma metastatic)

REASON FOR NARRATIVES

Preferred term	Verbatim	Reason for narratives
転移性膵癌	PANCREATIC CARCINOMA METASTATIC	Death, SAE (IP discontinuation)

EXPOSURE TO STUDY MEDICATION

Study period	Drug name	Start date	End date	Duration (days)
1st	Clopidogrel placebo o.d.	20 [REDACTED] (D1)	20 [REDACTED] (D62)	62
1st	Ticlopidine 200 mg o.d.	20 [REDACTED] (D1)	20 [REDACTED] (D62)	62

D1 is the day of first study drug intake

COMMENT, if any

<p>72歳女性。第1期はチクロピジンを投与された。治験薬投与の14日前、スクリーニング時検査で、CRPが0.6 mg/dL(基準値:0-0.1 mg/dL)と上昇しており、白血球は$5.98 \times 10^3/\text{mm}^3$(基準値:$4-8.5 \times 10^3/\text{mm}^3$)であった。無症候性であり、治験組み入れに問題なしと判断された。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。14日目、CRPは2 mg/dLで特に治療はされなかった。54日目、右肩径部痛が発現。セフカペンとジクロフェンゲルが処方された。61日目、体温が38°Cに上昇、翌日の検査ではCRPが5.8 mg/dL、白血球が$7.38 \times 10^3/\text{mm}^3$であり、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と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。癌胎児性抗原は5.8 mcg/L(基準値:0-5 mcg/L)、糖鎖抗原19-9は1068.3 IU/mL(基準値:0-37 IU/mL)であった。本事象のため、チクロピジンは62日目に中止された。67日目、ダイナミックCTにて脾臓転移が確認された。74日目に退院。85日目、消化器内科受診、テガフルが処方された。311日目、治験薬中止の約8ヵ月後、死亡。</p> <p>治験責任医師のコメント:膵癌の進行及び肝転移の状態から膵癌は治験前から発症していたと考えられるため、治験薬との因果関係は否定できると判断する。</p> <p>企業の因果関係:膵癌とチクロピジンの因果関係はないと考える。</p>
--

MEDICAL OR SURGICAL HISTORY

Preferred term	Onset	Persistence of symptoms
感覚鈍麻		Persistent

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Preferred term	Onset	Persistence of symptoms
末梢冷感		Persistent
間欠性跛行	19 [REDACTED] XX	Persistent
糖尿病	20 [REDACTED]	Persistent (Controlled)
高脂血症	20 [REDACTED]	Not Persistent
高血圧	20 [REDACTED]	Persistent (Controlled)
血管グラフト	20 [REDACTED]	Not Persistent
爪真菌症	20 [REDACTED]	Persistent (Controlled)

CONCOMITANT MEDICATION

Time period	WHO drug name	Dosage (Route)	Start date	End date
P	ACETYLSALICYLIC ACID	100 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D-955)	20 [REDACTED] (D1)
PCF	AMLODIPINE BESILATE	5 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D-955)	20 [REDACTED] (D248)
PCF	FAMOTIDINE	20 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D-651)	20 [REDACTED] (D210)
PCF	TERBINAFINE HYDROCHLORIDE	125 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D-337)	Ongoing
PCF	VALSARTAN	160 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D-203)	20 [REDACTED] (D248)
PCF	AZELNIDIPINE	16 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D-21)	20 [REDACTED] (D248)
C	CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	300 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D57)	20 [REDACTED] (D62)
C	DICLOFENAC SODIUM	PRN (TRANSDERMAL)	20 [REDACTED] (D57)	20 [REDACTED] (D62)
C	ENTERONON R	3 g (ORAL)	20 [REDACTED] (D57)	20 [REDACTED] (D62)
CF	VITAMEDIN /00274301/	2 Capsule (ORAL)	20 [REDACTED] (D57)	Ongoing
C	CEFAZOLIN SODIUM	1 g (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D62)	20 [REDACTED] (D62)
F	CEFAZOLIN SODIUM	2 g (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D63)	20 [REDACTED] (D74)
F	AMIDOTRIZOIC ACID	5 ml (ORAL)	20 [REDACTED] (D67)	20 [REDACTED] (D67)
F	IOPAMIDOL	100 ml (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D67)	20 [REDACTED] (D67)
F	DIAZEPAM	5 mg (INTRAVENOUS (NOT OTHERWISE SPECIFIED))	20 [REDACTED] (D68)	20 [REDACTED] (D68)
F	DIMETICONE	5 ml (ORAL)	20 [REDACTED] (D68)	20 [REDACTED] (D68)
F	HYOSCINE BUTYLBROMIDE	20 mg (INTRAVENOUS (NOT OTHERWISE SPECIFIED))	20 [REDACTED] (D68)	20 [REDACTED] (D68)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Time period	WHO drug name	Dosage (Route)	Start date	End date
F	LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	2 g (OROPHARYNGEAL)	20 [REDACTED] (D68)	20 [REDACTED] (D68)
F	LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	10 ml (OROPHARYNGEAL)	20 [REDACTED] (D68)	20 [REDACTED] (D68)

Time period: P = pre-treatment, C = concomitant, F = after the last IP intake
D1 is the day of first study drug intake

TRANSFUSION

Date and time	Type	Dose	Indication for use
No data			

D1 is the day of first study drug intake

ANKLE BRACHIAL INDEX

Visit	Date and time	Right leg	Left leg
SCR	20 [REDACTED] 13:02 (D1)	0.93 B	0.91 B
Week4	20 [REDACTED] 10:54 (D29)	0.92	0.84
Week8	20 [REDACTED] 14:09 (D57)	0.89	0.91
	20 [REDACTED] 15:34 (D63)	0.93	0.86

SCR = Screening
B = Baseline value
D1 is the day of first study drug intake

HEMATOLOGY PARAMETERS

Visit	Sampling date	WBC (GIGA/L)	Neutrophils (GIGA/L)	Platelets (GIGA/L)
SCR	20 [REDACTED] (D-14)	5.9 B	4.37 B	181 B
Week2	20 [REDACTED] (D14)	4.5	3.15	211
Week4	20 [REDACTED] (D29)	5.7	4.13	208
Week6	20 [REDACTED] (D43)	6.5	5.10 H	183
Week8	20 [REDACTED] (D57)	5.7	4.36 H	168
	20 [REDACTED] (D63)	4.0	2.44	MD

SCR = Screening
B = Baseline value, L or H = lower or upper than normal range, - or + = reaching the lower or the upper PCSA limit
D1 is the day of first study drug intake

LIVER FUNCTION PARAMETERS

Visit	Sampling date	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	GGT (IU/L)	Total bilirubin (μ mol/L)
SCR	20 [REDACTED] (D-14)	20 B	7 B	280 B	35 BH	5.1 B
Week2	20 [REDACTED] (D14)	19	7	280	50 H	5.1
Week4	20 [REDACTED] (D29)	18	6	323	61 H	5.1

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Visit	Sampling date	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	GGT (IU/L)	Total bilirubin (μ mol/L)
Week6	20 [REDACTED] (D43)	18	8	328 H	69 H	5.1
Week8	20 [REDACTED] (D57)	22	9	326 H	77 H	5.1
	20 [REDACTED] (D63)	21	8	257	67 H	5.1

SCR = Screening
B = Baseline value, L or H = lower or upper than normal range, - or + = reaching the lower or the upper PCSA limit
D1 is the day of first study drug intake

ALL ADVERSE EVENTS (sorted by day of onset)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS / Preferred term (Verbatim)	(a)	Onset or worsening date	Outcome / Date / Duration	Intensity / Causality by Investigato r	Correc tive treatment / Action taken with IP	Serious ness (Criteria)	Safety event of interest / Onset date
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） / 転移性膵癌 (PANCREATIC CARCINOMA METASTATIC)	T	20 [REDACTED] (D5)		Moderate / No	Yes / Yes	Not serious	
	T	20 [REDACTED] (D62)	Fatal	Moderate / No	Yes / Yes	Serious (Resulting in death, Requiring/ prolonging hospitalization)	

AE causing narrative is in bold.
(a) No flag = Pre-treatment emergent AE, T = Treatment emergent AE, P = Post-treatment emergent AE
Study day: D1 is the day of first study drug intake

7. 症例番号 132*

PATIENT IDENTIFICATION

Patient number:

132*

Study center:

[REDACTED]

Treatment group as randomized (1st period):

Ticlopidine 200 mg o.d.

Treatment group as treated (1st period):

Ticlopidine 200 mg o.d.

Reason for end of treatment:

Adverse event

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA

Age (years)	Sex	Weight (kg)	BMI (kg/m ²)	Race	Tobacco use	Primary disease
71	Male	63.0	23.1	Asian/Oriental	Never	ASO

SUBJECT STATUS AT LEAST CONTACT

Subject condition	Date of death	Cause of death
DEAD	20 [REDACTED] (D308)	Non-cardiovascular death (Diffuse alveolar damage)

D1 is the day of first study drug intake

REASON FOR NARRATIVES

Preferred term	Verbatim	Reason for narratives
一過性脳虚血発作	TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK	SAE (Ischemic cerebrovascular disorder), SAE (IP discontinuation)
びまん性肺胞障害	DIFFUSE ALVEOLAR DAMAGE	Death

EXPOSURE TO STUDY MEDICATION

Study period	Drug name	Start date	End date	Duration (days)
1st	Clopidogrel placebo o.d.	20 [REDACTED] (D1)	20 [REDACTED] (D89)	89
1st	Ticlopidine 200 mg o.d.	20 [REDACTED] (D1)	20 [REDACTED] (D89)	89
2nd	Clopidogrel 75 mg o.d.	20 [REDACTED] (D90)	20 [REDACTED] (D138)	49

D1 is the day of first study drug intake

COMMENT, if any

<p>71 歳男性。第 1 期はチクロピジンを投与された。治験薬投与開始から 90 日目、第 2 期のクロピドグレルを開始。既往歴・合併症として、高血圧、閉塞性動脈硬化症を有しており、末梢動脈形成術の手術歴があった。</p> <p>123 日目、右半身に一時的な脱力感が出現。138 日目、頭部 MRI にて右内頸動脈の高度狭窄を疑う所見と頭蓋内主幹動脈の高度アテローム変化が確認された。同日一過性脳虚血発作（医師報告名：transient ischaemic attack）と診断され入院。本事象のため、クロピドグレルは中止され、アスピリンとアトルバスタチンが開始された。141 日目に実施された脳血管造影検査、脳血流シンチの結果、左内頸動脈の 95% の狭窄が確認された。166 日目に左頸動脈へのステント留置が実施され、治療のため市販のクロピドグレルが処方された。176 日目、頸部動脈エコーでステント留置部位の良好な血流が確認された。194 日目、一過性脳虚血発作は回復。</p> <p>治験責任医師のコメント：抗血小板薬の作用により一過性脳虚血発作と関係あるとは考えられない。治験薬との因果関係はないと考える。</p> <p>企業の因果関係：一過性脳虚血発作とチクロピジン、クロピドグレルとの因果関係はないと考える。</p> <p>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。303 日目に抜管されたものの、304 日目に飽和酸素濃度 85.5%（正常範囲：92-98.5%）と呼吸状態悪化が認められたため再挿管された。呼吸状態は悪化の傾向をたどり、血圧も 90 mmHg 未満となったため、セフォゾプラン、プリマキシン、ブロムヘキシン、シベレスタットナトリウム、</p>
--

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

ドーパミン、ドプタミンが投与された。308日目、徐々に全身状態が悪化し、同日死亡した。剖検の結果、肺水腫、心筋虚血、脳動脈硬化、腹部動脈の強い動脈硬化等の所見等が認められた。死因はびまん性肺胞障害（医師報告名：diffuse alveolar damage）とされた。

治験責任医師のコメント：治験薬は138日目、一過性脳虚血発作の際に中止しており、治験薬との因果関係はないと考える。

企業の因果関係：びまん性肺胞障害とチクロピジン、クロピドグレルとの因果関係はないと考える。

MEDICAL OR SURGICAL HISTORY

Preferred term	Onset	Persistence of symptoms
胃炎	20██XX	Persistent (Controlled)
高血圧	20██XX	Persistent (Controlled)
高尿酸血症	20██	Persistent (Controlled)
間欠性跛行	20██	Not Persistent
末梢動脈形成	20██	Not Persistent
背部痛	20██	Persistent (Controlled)
変形性関節症	20██	Persistent (Controlled)

CONCOMITANT MEDICATION

Time period	WHO drug name	Dosage (Route)	Start date	End date
PC	NIZATIDINE	150 mg (ORAL)	20██ (D-1435)	20██XX
PCF	AMLODIPINE BESILATE	2.5 mg (ORAL)	20██ (D-1435)	20██ (D140)
PCF	ALLOPURINOL	100 mg (ORAL)	20██ (D-1435)	20██ (D165)
PCF	ATENOLOL	50 mg (ORAL)	20██ (D-1435)	20██ (D165)
P	SARPOGRELATE HYDROCHLORIDE	300 mg (ORAL)	20██ (D-1071)	20██ (D1)
PC	CILOSTAZOL	150 mg (ORAL)	20██ (D-1071)	20██ (D27)
PC	CILOSTAZOL	150 mg (ORAL)	20██ (D-1071)	20██ (D27)
CF	CILOSTAZOL	150 mg (ORAL)	20██ (D36)	20██ (D164)
CF	CILOSTAZOL	150 mg (ORAL)	20██ (D36)	20██ (D164)
CF	ACETYLSALICYLIC ACID	100 mg (ORAL)	20██ (D138)	20██ (D299)
CF	ATORVASTATIN CALCIUM	5 mg (ORAL)	20██ (D138)	20██ (D299)
F	ACETAZOLAMIDE SODIUM	1000 mg (INTRAVENOUS DRIP)	20██ (D142)	20██ (D142)
F	CLOPIDOGREL BISULFATE	100 mg (ORAL)	20██ (D162)	20██ (D169)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Time period	WHO drug name	Dosage (Route)	Start date	End date
F	LIDOCAINE	18 mg (TRANSDERMAL)	20 [REDACTED] (D163)	20 [REDACTED] (D163)
F	ATROPINE SULFATE	PRN (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D166)	20 [REDACTED] (D166)
F	EDARAVONE	30 mg (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D166)	20 [REDACTED] (D166)
F	EPHEDRINE HYDROCHLORIDE	PRN (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D166)	20 [REDACTED] (D166)
F	HEPARIN SODIUM	PRN (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D166)	20 [REDACTED] (D166)
F	LIDOCAINE	PRN (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D166)	20 [REDACTED] (D166)
F	OMEPRAZOLE SODIUM	30 mg (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D166)	20 [REDACTED] (D166)
F	PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE	PRN (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D166)	20 [REDACTED] (D166)
F	VECURONIUM BROMIDE	PRN (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D166)	20 [REDACTED] (D166)
F	CEFAZOLIN SODIUM	2 g (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D166)	20 [REDACTED] (D168)
F	MIDAZOLAM	PRN (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D166)	20 [REDACTED] (D168)
F	PROPOFOL	PRN (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D166)	20 [REDACTED] (D168)
F	ARGATROBAN	20 mg (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D166)	20 [REDACTED] (D169)
F	NICARDIPINE	PRN (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D166)	20 [REDACTED] (D173)
F	PHENYTOIN	200 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D166)	20 [REDACTED] (D183)
F	CANDESARTAN CILEXETIL	8 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D166)	20 [REDACTED] (D299)
F	OMEPRAZOLE SODIUM	40 mg (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D167)	20 [REDACTED] (D168)
F	FUROSEMIDE	10 mg (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D167)	20 [REDACTED] (D171)
F	EDARAVONE	60 mg (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D167)	20 [REDACTED] (D173)
F	DEXMEDETOMIDINE HYDROCHLORIDE	400 ug (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D168)	20 [REDACTED] (D169)
F	HEPARIN SODIUM	PRN (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D169)	20 [REDACTED] (D169)
F	CEFAZOLIN SODIUM	1 g (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D169)	20 [REDACTED] (D171)
F	OMEPRAZOLE SODIUM	20 mg (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D169)	20 [REDACTED] (D173)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Time period	WHO drug name	Dosage (Route)	Start date	End date
F	BROMHEXINE HYDROCHLORIDE	8 mg (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D169)	20 [REDACTED] (D182)
F	CARVEDILOL	20 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D169)	20 [REDACTED] (D299)
F	NIFEDIPINE	40 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D169)	20 [REDACTED] (D299)
F	FLOMOXEF SODIUM	1 g (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D170)	20 [REDACTED] (D170)
F	METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	125 mg (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D170)	20 [REDACTED] (D170)
F	ALBUMIN HUMAN	20 g (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D170)	20 [REDACTED] (D171)
F	BROMHEXINE HYDROCHLORIDE	2 ml (INHALATIONAL)	20 [REDACTED] (D170)	20 [REDACTED] (D183)
F	CLOPIDOGREL BISULFATE	75 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D170)	20 [REDACTED] (D252)
F	FLOMOXEF SODIUM	2 g (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D171)	20 [REDACTED] (D175)
F	NIFEDIPINE	10 PRN mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D173)	20 [REDACTED] (D184)
F	METOPROLOL TARTRATE	120 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D173)	20 [REDACTED] (D190)
F	DICLOFENAC SODIUM	75 PRN mg (RECTAL)	20 [REDACTED] (D174)	20 [REDACTED] (D177)
F	ALBUMIN HUMAN	20 g (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D175)	20 [REDACTED] (D175)
F	POTASSIUM CHLORIDE	4.5 g (ORAL)	20 [REDACTED] (D175)	20 [REDACTED] (D179)
F	PRIMAXIN	1 g (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D175)	20 [REDACTED] (D182)
F	STRONG NEO-MINOPHAGEN C	40 ml (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D175)	20 [REDACTED] (D183)
F	ALBUMIN TANNATE	3 g (ORAL)	20 [REDACTED] (D177)	20 [REDACTED] (D183)
F	BIOFERMIN /00275501/	3 g (ORAL)	20 [REDACTED] (D177)	20 [REDACTED] (D183)
F	ZINC OXIDE	PRN (TRANSDERMAL)	20 [REDACTED] (D177)	20 [REDACTED] (D194)
F	SODIUM CHLORIDE	6 g (ORAL)	20 [REDACTED] (D181)	20 [REDACTED] (D184)
F	AMBROXOL HYDROCHLORIDE	45 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D182)	20 [REDACTED] (D190)
F	ACETAZOLAMIDE SODIUM	1000 mg (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D183)	20 [REDACTED] (D183)
F	KETOPROFEN	40 mg (TRANSDERMAL)	20 [REDACTED] (D189)	20 [REDACTED] (D189)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Time period	WHO drug name	Dosage (Route)	Start date	End date
F	ALLOPURINOL	100 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D191)	20 [REDACTED] (D299)
F	METOPROLOL TARTRATE	60 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D191)	20 [REDACTED] (D299)
F	RILMAZAFONE HYDROCHLORIDE	2 PRN mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D193)	20 [REDACTED] (D299)
F	MAGNESIUM OXIDE	1.5 g (ORAL)	20 [REDACTED] (D223)	20 [REDACTED] (D299)
F	IOPAMIDOL	61.24 g (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D257)	20 [REDACTED] (D257)
F	CILOSTAZOL	200 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D257)	20 [REDACTED] (D299)
F	CILOSTAZOL	200 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D257)	20 [REDACTED] (D299)
F	ATROPINE SULFATE	0.5 mg (INTRAMUSCULAR)	20 [REDACTED] (D273)	20 [REDACTED] (D273)
F	HEPARIN SODIUM	3000 Units (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D273)	20 [REDACTED] (D273)
F	HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE	25 mg (INTRAMUSCULAR)	20 [REDACTED] (D273)	20 [REDACTED] (D273)
F	IOPAMIDOL	61.24 g (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D273)	20 [REDACTED] (D273)
F	LIDOCAINE	5 ml (INTRAVENOUS (NOT OTHERWISE SPECIFIED))	20 [REDACTED] (D273)	20 [REDACTED] (D273)
F	CLOPIDOGREL BISULFATE	50 mg (ORAL)	20 [REDACTED] (D274)	20 [REDACTED] (D299)
F	OZAGREL SODIUM	40 mg (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D275)	20 [REDACTED] (D275)
F	EDARAVONE	60 mg (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D275)	20 [REDACTED] (D280)
F	OZAGREL SODIUM	80 mg (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D276)	20 [REDACTED] (D281)
F	OZAGREL SODIUM	40 mg (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D282)	20 [REDACTED] (D284)
F	HEPARIN SODIUM	3000 Units (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D285)	20 [REDACTED] (D285)
F	IOPAMIDOL	61.24 g (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D285)	20 [REDACTED] (D285)
F	LIDOCAINE	MD (INTRAVENOUS (NOT OTHERWISE SPECIFIED))	20 [REDACTED] (D285)	20 [REDACTED] (D285)
F	ACETAZOLAMIDE SODIUM	1000 mg (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D287)	20 [REDACTED] (D287)
F	IODINE (123 I)	296 Mega Becquerel (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D287)	20 [REDACTED] (D287)
F	HEPARIN SODIUM	3000 Units (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D300)	20 [REDACTED] (D300)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Time period	WHO drug name	Dosage (Route)	Start date	End date
F	LIDOCAINE	MD (INTRAVENOUS (NOT OTHERWISE SPECIFIED))	20 [REDACTED] (D300)	20 [REDACTED] (D300)
F	VECURONIUM BROMIDE	MD (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D300)	20 [REDACTED] (D300)
F	CEFAZOLIN SODIUM	1 g (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D300)	20 [REDACTED] (D301)
F	REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE	MD (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D300)	20 [REDACTED] (D303)
F	NICARDIPINE HYDROCHLORIDE	MD (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D300)	20 [REDACTED] (D304)
F	ARGATROBAN	10 mg (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D300)	20 [REDACTED] (D305)
F	MIDAZOLAM	MD (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D300)	20 [REDACTED] (D308)
F	OXYGEN	MD (INHALATIONAL)	20 [REDACTED] (D300)	20 [REDACTED] (D308)
F	PROPOFOL	MD (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D300)	20 [REDACTED] (D308)
F	FUROSEMIDE	10 mg (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D301)	20 [REDACTED] (D304)
F	FAMOTIDINE	20 mg (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D302)	20 [REDACTED] (D303)
F	NICARDIPINE HYDROCHLORIDE	MD (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D303)	20 [REDACTED] (D304)
F	CEFOZOPRAN	1 g (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D304)	20 [REDACTED] (D305)
F	SODIUM CHLORIDE	4 g (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D304)	20 [REDACTED] (D305)
F	BROMHEXINE HYDROCHLORIDE	8 mg (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D304)	20 [REDACTED] (D308)
F	PRIMAXIN	1 g (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D304)	20 [REDACTED] (D308)
F	SIVELESTAT SODIUM	100 mg (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D304)	20 [REDACTED] (D308)
F	DOPAMINE HYDROCHLORIDE	MD (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D305)	20 [REDACTED] (D307)
F	ALBUMIN HUMAN	20 g (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D306)	20 [REDACTED] (D307)
F	DOBUTAMINE HYDROCHLORIDE	MD (INTRAVENOUS DRIP)	20 [REDACTED] (D306)	20 [REDACTED] (D308)

Time period: P = pre-treatment, C = concomitant, F = after the last IP intake
D1 is the day of first study drug intake

TRANSFUSION

Date and time	Type	Dose	Indication for use
No data			

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

Date and time	Type	Dose	Indication for use
D1 is the day of first study drug intake			

ANKLE BRACHIAL INDEX

Visit	Date and time	Right leg	Left leg
SCR	20 [REDACTED] 09:42 (D1)	0.96 B	0.80 B
Week4	20 [REDACTED] 10:18 (D29)	0.97	0.88
Week8	20 [REDACTED] 08:49 (D57)	1.02	0.84
Week12	20 [REDACTED] 09:04 (D89)	0.95	0.82
Week20	20 [REDACTED] 08:57 (D138)	0.88	0.78
Week28	20 [REDACTED] 10:59 (D194)	0.59	0.73
Week36	20 [REDACTED] 12:10 (D257)	0.61	0.79
	20 [REDACTED] 15:12 (D274)	0.77	0.85

SCR = Screening
B = Baseline value
D1 is the day of first study drug intake

HEMATOLOGY PARAMETERS

Visit	Sampling date	WBC (GIGA/L)	Neutrophils (GIGA/L)	Platelets (GIGA/L)
SCR	20 [REDACTED] (D-14)	4.7 B	1.95 B	226 B
Week2	20 [REDACTED] (D15)	5.5	1.96 L	223
Week4	20 [REDACTED] (D29)	5.9	2.54	204
Week6	20 [REDACTED] (D47)	5.9	3.89	249
Week8	20 [REDACTED] (D57)	4.4	2.02	224
Week12	20 [REDACTED] (D89)	5.0	2.31	189
Week20	20 [REDACTED] (D138)	4.9	2.02	221
	20 [REDACTED] XX:XX (D170)	8.1		
	20 [REDACTED] XX:XX (D173)	11.4 H		
	20 [REDACTED] XX:XX (D175)	24.1 H+		
	20 [REDACTED] XX:XX (D177)	16.0 H+		
	20 [REDACTED] XX:XX (D180)	8.6		
Week28	20 [REDACTED] (D194)	5.5	2.34	342 H
Week36	20 [REDACTED] (D257)	5.2	2.28	210
	20 [REDACTED] XX:XX (D304)	13.4 H		
	20 [REDACTED] XX:XX (D306)	6.8		

SCR = Screening
B = Baseline value, L or H = lower or upper than normal range, - or + = reaching the lower or the upper PCSA limit
D1 is the day of first study drug intake

LIVER FUNCTION PARAMETERS

Visit	Sampling date	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	GGT (IU/L)	Total bilirubin (μ mol/L)
SCR	20 [REDACTED] (D-14)	21 B	22 B	254 B	14 B	10.3 B
Week2	20 [REDACTED] (D15)	19	21	254	15	8.6
Week4	20 [REDACTED] (D29)	23	25	266	18	8.6
Week6	20 [REDACTED] (D47)	25	33	292	24	10.3
Week8	20 [REDACTED] (D57)	22	25	229	23	12.0
Week12	20 [REDACTED] (D89)	17	20	236	19	8.6
Week20	20 [REDACTED] (D138)	22	32	281	16	8.6
	20 [REDACTED] (D170)	28	17			
	20 [REDACTED] (D173)	35 H	25			
	20 [REDACTED] (D175)	106 H+	132 H+			
	20 [REDACTED] (D180)	64 H	97 H			
Week28	20 [REDACTED] (D194)	15	20	356 H	80	6.8
Week36	20 [REDACTED] (D257)	18	20	283	17	6.8
	20 [REDACTED] (D306)	80 H	43 H			

SCR = Screening
B = Baseline value, L or H = lower or upper than normal range, - or + = reaching the lower or the upper PCSA limit
D1 is the day of first study drug intake

ALL ADVERSE EVENTS (sorted by day of onset)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS / Preferred term (Verbatim)	(a)	Onset or worsening date	Outcome / Date / Duration	Intensity / Causality by Investigator	Corrective treatment / Action taken with IP	Seriousness (Criteria)	Safety event of interest / Onset date
心臓障害 / 心筋梗塞 (MYOCARDIAL NECROSIS)	P	20 [REDACTED] XX -XX	Not recovered	Moderate / No	No / No	Not serious	
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） / 甲状腺癌 (PAPILLARY THYROID CANCER)	T	XXXX-X X-XX	Not recovered	Mild / No	No / No	Not serious	
肝胆道系障害 / 肝臓うっ血 (HEPATIC CONGESTION)	T	XXXX-X X-XX	Not recovered	Mild / No	No / No	Not serious	
胃腸障害 / 虚血性大腸炎 (ISCHAEMIC ENTEROCOLITIS)	T	XXXX-X X-XX	Not recovered	Mild / No	No / No	Not serious	

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS / Preferred term (Verbatim)	(a)	Onset or worsening date	Outcome / Date / Duration	Intensity / Causality by Investigato r	Correc tive treatment / Action taken with IP	Serious ness (Criteria)	Safety event of interest / Onset date
胃腸障害 / 萎縮性胃 炎 (ATROPHIC GASTRITIS WITHOUT MENSION OF HAEMORRHAGE)	T	XXXX-X X-XX	Not recovered	Mild / No	No / No	Not serious	
腎および尿路障害 / 腎硬化症 (NEPHROSCLEROSIS ARTERIOLAR)	T	XXXX-X X-XX	Not recovered	Mild / No	No / No	Not serious	
心臓障害 / 心筋出血 (MYOCARDIAL HAEMORRHAGE)	T	XXXX-X X-XX:XX:X X	Not recovered	Mild / No	No / No	Not serious	
胃腸障害 / 歯周病 (PERIODONTAL DISEASE)	T	20 (D15)	Recover e d / 20 (D47) / 33 days	Mild / No	Yes / No	Not serious	
神経系障害 / 一過性 脳虚血発作 (TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK)	T	20 (D123)		Moderate / No	Yes / Yes	Not serious	
	T	20 (D138)	Recover e d / 20 (D194) / 72 days	Moderate / No	Yes / Yes	Serious (Requiring/ prolonging hospitalizat ion)	
皮膚および皮下組織 障害 / 皮下出血 (HAEMORRHAGE SUBCUTANEOUS (RIGHT ELBOW))	T	20 XX:XX (D148)	Recover e d / 20 (D150) / 3 days	Mild / No	No / No	Not serious	
傷害、中毒および処 置合併症 / 脳過灌流症 候群 (CEREBRAL HYPERPERFUSION SYNDROME)	P	20 (D169)	Recover e d / 20 (D184) / 16 days	Mild / No	Yes / No	Not serious	
神経系障害 / 脳出血 (CEREBRAL HAEMORRHAGE)	P	20 XX:XX (D169)	Recover e d / 20 (D184) / 16 days	Mild / No	No / No	Not serious	

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS / Preferred term (Verbatim)	(a)	Onset or worsening date	Outcome / Date / Duration	Intensity / Causality by Investigato r	Correc tive treatment / Action taken with IP	Serious ness (Criteria)	Safety event of interest / Onset date
感染症および寄生虫 症 / 肺炎 (PNEUMONIA)	P	20███ ███ (D173)	Recover ed / 20███ (D182) / 10 days	Moderate / No	Yes / No	Not serious	
臨床検査 / 尿中血陽 性 (URINARY OCCULT BLOOD POSITIVE)	P	20███ ███:███ (D174)	Recover ed / 20███ (D194) / 21 days	Mild / No	No / No	Not serious	
胃腸障害 / 下痢 (LOOSE STOOLS)	P	20███ ███ (D175)	Recover ed / 20███ (D183) / 9 days	Mild / No	Yes / No	Not serious	
胃腸障害 / 肛門周囲 炎 (PERIPROCTITIS)	P	20███ ███ (D175)	Recover ed / 20███ (D194) / 20 days	Mild / No	Yes / No	Not serious	
臨床検査 / ヘモグロ ビン減少 (HAEMOGLOBIN DECREASED)	P	20███ ███ (D184)	Recover ed / 20███ (D257) / 74 days	Mild / No	No / No	Not serious	
臨床検査 / ヘマトク リット減少 (HAEMATOCRIT DECREASED)	P	20███ ███ (D184)	Recover ed / 20███ (D257) / 74 days	Mild / No	No / No	Not serious	
筋骨格系および結合 組織障害 / 筋肉痛 (MYALGIA (BACK))	P	20███ ███ (D189)	Recover ed / 20███ (D189) / <1 day	Mild / No	Yes / No	Not serious	
呼吸器、胸郭および 縦隔障害 / 鼻出血 (EPISTAXIS)	P	20███ ███:███ (D190)	Recover ed / 20███ (D190) / <1 day	Mild / No	No / No	Not serious	
精神障害 / 不眠症 (INSOMNIA)	P	20███ ███ (D191)	Not recovered	Mild / No	Yes / No	Not serious	

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS / Preferred term (Verbatim)	(a)	Onset or worsening date	Outcome / Date / Duration	Intensity / Causality by Investigato r	Correc tive treatment / Action taken with IP	Serious ness (Criteria)	Safety event of interest / Onset date
血管障害 / 閉塞性動脈硬化症 (ARTERIOSCLEROSIS OBLITERANS AGGRAVATED)	P	20███ ███ (D194)		Mild / No	No / No	Not serious	
	P	20███ ███ (D264)	Recovered / 20███ (D275) / 82 days	Moderate / No	Yes / No	Serious (Requiring/prolonging hospitalization, Other medically important event)	
臨床検査 / 単球百分率増加 (MONOCYTE PERCENTAGE INCREASED)	P	20███ ███ (D194)	Recovered / 20███ (D257) / 64 days	Mild / No	No / No	Not serious	
臨床検査 / 血中トリグリセリド増加 (TRIGLYCERIDE INCREASED)	P	20███ ███ (D194)	Recovered / 20███ (D257) / 64 days	Mild / No	No / No	Not serious	
傷害、中毒および処置合併症 / 転倒 (LOSS OF POSTURE (ACCIDENTAL EVENT))	P	20███ ███ (D264)	Recovered / 20███ (D264) / <1 day	Mild / No	No / No	Not serious	
傷害、中毒および処置合併症 / 挫傷 (BRUISING (RIGHT ELBOW, LUMBAR REGION))	P	20███ ███ (D274)	Not recovered	Mild / No	No / No	Not serious	
神経系障害 / 血栓性脳梗塞 (RIGHT ATHEROTHROMBOTIC CEREBRAL INFARCTION)	P	20███ ███ 02:00 (D274)	Not recovered	Moderate / No	Yes / No	Serious (Requiring/prolonging hospitalization)	
神経系障害 / 頸動脈狭窄 (RIGHT INTERNAL CAROTID ARTERY STENOSIS)	P	20███ ███ (D285)		Moderate / No	Yes / No	Not serious	

2.7.6 個々の試験のまとめ
 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS / Preferred term (Verbatim)	(a)	Onset or worsening date	Outcome / Date / Duration	Intensity / Causality by Investigato r	Correc tive treatment / Action taken with IP	Serious ness (Criteria)	Safety event of interest / Onset date
	P	20███ ███ (D288)	Not recovered	Moderate / No	Yes / No	Serious (Requiring/ prolonging hospitalizat ion)	
臨床検査 / 血圧低下 (BLOOD PRESSURE DECREASED)	P	20███ ███ (D289)	Not recovered	Mild / No	Yes / No	Not serious	
呼吸器、胸郭および 縦隔障害 / びまん性肺 胞障害 (DIFFUSE ALVEOLAR DAMAGE)	P	20███ ███ (D304)	Fatal	Severe / No	Yes / No	Serious (Resulting in death , Requiring/ prolonging hospitalizat ion)	

AE causing narrative is in bold.
 (a) No flag = Pre-treatment emergent AE, T = Treatment emergent AE, P = Post-treatment emergent AE
 Study day: D1 is the day of first study drug intake

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

[Module 5.3.5.1-2 : DV7314-23]

2.8.1 概要

表 93 - 概要、DV7314-23

治験実施計画書の識別コード : DV7314-23
治験の標題 : SR25990C 第Ⅲ相臨床試験－脳梗塞症－
治験調整医師 : ██████████、他 2 名
実施医療機関 : 多施設共同 (129 施設)
公表文献 : Fukuuchi Y, Tohgi H, Okudera T, Ikeda Y, Miyanaga Y, Uchiyama S, Hirano M, Shinohara Y, Matsumoto M, Yamaguchi T. A randomized, double-blind study comparing the safety and efficacy of clopidogrel versus ticlopidine in Japanese patients with noncardioembolic cerebral infarction. Cerebrovasc Dis. 2008;25(1-2):40-9.
治験期間 : 最初の患者の組入れ日 : 2001 年 09 月 █ 日 最後の患者の完了日 : 2003 年 11 月 █ 日
開発のフェーズ : 第Ⅲ相
目的 : 塩酸チクロピジン (以下チクロピジン) を対照薬として、SR25990C の安全性における優越性の検証を行う。また、有効性の指標である血管性事故の発現率を検討し、前回の第Ⅲ相臨床試験 A*における血管性事故の発現率との併合解析により非劣性の検証を行う。 *1996 年～1998 年に実施した脳梗塞症患者を対象とし、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回とチクロピジン 200 mg 1 日 1 回の臨床的有用性を比較した国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 (DV7314-16)
治験方法 : 無作為化多施設二重盲検 2 群比較試験 (ダブルダミー) (1) 被験薬群 : SR25990C 75 mg (1 日 1 回) 群 (SR 群) (2) 対照薬群 : チクロピジン 200 mg (1 日 1 回) 群 (TP 群)
患者数 (計画時及び解析時) : 計画時 : 1200 例 (1 群 600 例) 全症例 : 1172 例 (SR25990C 群 584 例、チクロピジン群 588 例) 安全性解析対象集団 : 1155 例 (SR25990C 群 575 例、チクロピジン群 580 例) 最大の解析対象集団 (FAS) : 1151 例 (SR25990C 群 573 例、チクロピジン群 578 例)

治験実施計画書の識別コード : DV7314-23

診断及び選択基準 :

脳梗塞症 (ただし心原性脳塞栓症は除く)

選択基準

- (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
 - (2) 当該施設において頭部 CT 又は MRI により脳梗塞病変の存在が確認された者
 - (3) 年齢 : 20 歳以上、80 歳以下
 - (4) 性別 : 問わない
 - (5) 入院・外来 : 問わない
-

被験薬群 : SR25990

SR25990C 75 mg 錠及び塩酸チクロピジンプラセボ錠

用量 : SR25990C 75 mg/日

投与方法 : 1 日 1 回、食後に経口投与 (朝食後が望ましい)

ロット番号 :

SR25990C 75 mg 錠 / S00042-7A、S00042-2A、S01003-1A、S01003-2A

塩酸チクロピジンプラセボ錠 / S00042-6A、S00042-6B、S00042-6C

対照薬群 : チクロピジン

塩酸チクロピジン 100 mg 錠及び SR25990C プラセボ錠

用量 : 塩酸チクロピジン 200 mg/日

投与方法 : 1 日 1 回、食後に経口投与 (朝食後が望ましい)

ロット番号 :

塩酸チクロピジン 100 mg 錠 / S00042-5A、S01003-5A、S00042-5B

SR25990C プラセボ錠 / S00042-3A、S00042-4A、S01003-3A、S01003-4A、S00042-4B

投与期間 :

52 週間

評価基準

安全性 :

以下のいずれかの有害事象のうち、薬剤との関連性が否定できないものを安全性の主要評価項目と定義し、その発現率を検討する。

1) 以下に該当する血液検査所見

白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症

2) 肝機能障害

3) 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

4) その他の以下に該当する副作用

治験実施計画書の識別コード : DV7314-23

- 死亡又は死亡につながるおそれのあるもの
- 入院又は入院期間の延長が必要なもの
- 非可逆的障害を残すもの

有効性 :

以下の血管性事故を有効性の主要評価項目とし、そのうちいずれかを発現した症例の割合に基づき有効性の評価を行う。

- 1) 非致死性又は致死性の脳梗塞症
- 2) 非致死性又は致死性の心筋梗塞症
- 3) その他の血管死

統計手法

安全性 :

最大の解析集団 (FAS) を解析対象とし、SR 群と TP 群における安全性の主要評価項目の発現率を検討した (χ^2 検定、有意水準 : 両側 5%) 。

有効性 :

FAS を解析対象とし、有効性の主要評価項目として設定した血管性事故の発現率について TP 群に対する SR 群のハザード比を求めた。併合解析により前回の第Ⅲ相臨床試験 A の結果と併合したハザード比を求め、その 95%CI の上限が 2 を超えていないことを基準として非劣性の検証を行った。

要約 :

安全性の結果 :

安全性の主要評価項目として設定した副作用の発現割合は SR 群で 7.0% (40/573 例)、TP 群で 15.1% (87/578 例) と、SR 群で発現割合が有意に低く ($p < 0.001$ 、 χ^2 検定)、SR25990C 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。その内訳は、肝機能障害が SR 群 4.2% (24/573 例)、TP 群 11.9% (69/578 例)、血液障害が SR 群 1.0% (6/573 例)、TP 群 2.4% (14/578 例)、非外傷性重篤出血が SR 群 1.4% (8/573 例)、TP 群 0.9% (5/578 例)、その他重篤な副作用が SR 群 0.9% (5/573 例)、TP 群 0.2% (1/578 例) であった。

有効性の結果 :

32 例の脳梗塞症の再発が認められ、他に有効性の主要評価項目として設定した血管性事故は認められなかった。内訳は SR 群で 17 例、TP 群で 15 例であり、ハザード比は 0.977 (95%CI : 0.488 to 1.957)、前回の第Ⅲ相臨床試験の結果との併合解析による併合ハザード比は 0.921 (95%CI : 0.520 to 1.632) であった。併合ハザード比の 95%CI の上限が 1.632 となり、予め設定した 2 を下回った。よって、SR25990C 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。

結論 :

脳梗塞症患者における血管性事故の発現リスク低減を目的とした治療において、SR25990C 75 mg/日はチクロピジン 200 mg/日と比較して安全性において優れ、有効性では劣らないことが明らかとなった。

報告書の日付 : 20 年 月 日

2.8.2 治験の計画

治験計画の概要を表 93 に示す。

二重盲検法により、SR25990C 75 mg/日又は対照薬のチクロピジン 200 mg/日を 1 日 1 回食後（朝食後が望ましいとした）に、52 週間（364 日間）経口投与し、有効性評価の指標として規定した血管性事故の発現率及び安全性評価の指標として規定した副作用の発現率をそれぞれ検討した。

2.8.2.1 症例数設定の根拠

脳梗塞症を対象にする本治験では、チクロピジン 200 mg/日に対する SR25990C 75 mg/日の安全性における優越性及び有効性における非劣性を共に検証することを目的としている。しかし、厳密な非劣性の検証には膨大な症例数が必要となることから、治験相談での助言に基づき、本領域において日本で実施可能な治験規模を先に設定し、そこから検証できる非劣性の基準を定めることとした。

2.8.2.1.1 実施可能な治験規模の設定

本治験の実施施設として 120 の医療機関が選定された。本治験では、1 施設あたり平均 10 例の登録を期待し、集積可能な症例数を 1000 例と推定した。

2.8.2.1.2 安全性評価における目標例数の妥当性

本治験で安全性の主要評価項目と規定した副作用について、前回の第Ⅲ相臨床試験 A での発現頻度を検討したところ、SR 群及び TP 群でそれぞれ 3.7%及び 9.8%であった。これらのうち、全ての血液所見と 28 件中 22 件の肝機能障害は投与開始から 12 週後までに発現しており、また、その他の副作用についても経時的推移よりほとんどが 26 週までに発現すると考え、年間での発現率を SR 群：5.0%、TP 群：10.0%と推定した。

両群間で χ^2 検定を行うことを前提に、1000 例で治験を行った場合の統計学的検出力を計算すると 86%となり、安全性評価において 1000 例は妥当な例数であると判断した。

2.8.2.1.3 有効性評価における非劣性の基準設定

有効性評価の信頼性を高めるために、第Ⅲ相臨床試験 A におけるハザード比を併合解析し、併合されたハザード比に関して非劣性の基準を設定することとした。前回の第Ⅲ相臨床試験 A における 6 ヶ月後の累積事故発現率 2~3%を参考に、本治験における年間の血管性事故発現率を 4~5%程度と推定した。今回の治験に基準を合わせた有効性の評価項目を用いると、第Ⅲ相臨床試験 A での血管性事故

2.7.6 個々の試験のまとめ SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

は SR 群で 7 例、TP 群で 8 例発現しており、ハザード比は 0.811 (95%CI : 0.294 to 2.237) となる。これまでの成績から、SR25990C 75mg/日とチクロピジン 200mg/日の有効性は同程度と推定されることから、本治験ではチクロピジンに対する SR25990C のハザード比を 1 と設定した。年間の血管性事故発現率を 4%と仮定した場合の統計学的検出力が約 80%となるように非劣性限界（ハザード比の 95%信頼区間上限）を算出し、本治験での非劣性の基準を 2 と設定した。

2.8.2.1.4 全体の検出力

血管性事故の発現率を 4%/年と仮定すると、有効性に関する統計学的検出力はほぼ 80%以上、安全性に関する統計学的検出力は 86%となる。したがって、有効性・安全性ともに検証する際の統計学的検出力は 68%となり、本治験での目標症例数を 1000 例とすることは妥当と判断した。

2.8.2.1.5 目標症例数の変更

両群における血管性事故の発現率が現在の予想と異なった場合、必要に応じて治験計画の変更等の対応をはかれるように、独立データモニタリング委員会 (IDMC) を設置した。

1000 例の登録が完了した 20██年██月██日時点で、確認されていた血管性事故の発現件数は 7 件であった。1000 例登録完了時点の早期中止・脱落率より、1 例あたりの平均投与日数が 265 日と当初の設定である 298 日よりも低くなり、有効性の主要評価項目に規定した血管性事故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。そのため、第 2 回 IDMC において「治験継続」の勧告が出された後に、医学専門家及び統計専門家と相談の上、1200 例を目処に 20██年██月末まで登録を継続することとした。

2.8.3 治験対象集団

2.8.3.1 被験者の内訳

被験者の内訳を [図 21](#) に示す。本治験には 1171 例 (SR 群 583 例、TP 群 588 例) の被験者が登録された。なお、これ以外に未登録のまま投薬が開始された症例が 1 例あり、全症例数は 1172 例となった。

2.8.3.2 治験の中止・脱落

安全性解析対象集団における治験の中止・脱落率に関する解析結果を表 94 に、中止・脱落症例の累積発現率を表 95 に示す。また、治験の中止・脱落症例の理由の内訳を表 96 に示す。なお、患者が治験途中に来院しなくなった場合など、治験薬投与終了時の調査、観察及び検査が実施不能となった場合を脱落とした。

何らかの理由により治験薬の投与を中止又は脱落した症例は、SR 群 27.1% (156/575 例)、TP 群 40.2% (233/580 例) であり、SR 群の TP 群に対するハザード比 (中止のリスク) は 0.592 (95%CI : 0.483 to 0.725) と推定され、中止・脱落率は SR 群で有意に低かった ($p < 0.001$ 、Log-rank 検定)。年間累積中止・脱落率の推定値は、SR 群 27.2% (95%CI : 23.6 to 30.8%)、TP 群 40.2% (95%CI : 36.2 to 44.2%) であった。主たる中止の理由は SR 群、TP 群ともに有害事象の発現であった。また、脱落は TP 群の 2 例のみであった。

表 94 - 中止・脱落症例—安全性解析対象集団、DV7314-23

〈治験を中止〉					
群	評価例数	治験を中止		ハザード比 (95%信頼区間) ^{*1}	検定 ^{*2}
		あり	なし		
SR25990C群	575	156 (27.1)	419 (72.9)	0.592	P<0.001
チクロピジン群	580	233 (40.2)	347 (59.8)	(0.483, 0.725)	

〈有害事象によって治験を中止〉					
群	評価例数	治験を中止		ハザード比 (95%信頼区間) ^{*1}	検定 ^{*2}
		あり	なし		
SR25990C群	575	97 (16.9)	478 (83.1)	0.559	P<0.001
チクロピジン群	580	154 (26.6)	426 (73.4)	(0.434, 0.721)	

〈副作用によって治験を中止〉					
群	評価例数	治験を中止		ハザード比 (95%信頼区間) ^{*1}	検定 ^{*2}
		あり	なし		
SR25990C群	575	63 (11.0)	512 (89.0)	0.507	P<0.001
チクロピジン群	580	111 (19.1)	469 (80.9)	(0.372, 0.691)	

*1 Cox比例ハザードモデルによる推定 (95%信頼区間:Wald信頼区間)

*2 Log-Rank検定

表 95 - 中止・脱落症例の累積発現率－安全性解析対象集団、DV7314-23

イベント発現 までの期間	SR25990C群						チクロピジン群					
	評価例数	あり	打ち切り	なし	累積発現率*1	95%信頼区間*2	評価例数	あり	打ち切り	なし	累積発現率*1	95%信頼区間*2
1日 ≤ ≤ 2週	575	12	0	563	2.1	(0.9, 3.3)	580	25	0	555	4.3	(2.7, 6.0)
2週 < ≤ 4週	563	10	0	553	3.8	(2.3, 5.4)	555	30	0	525	9.5	(7.1, 11.9)
4週 < ≤ 6週	553	9	0	544	5.4	(3.5, 7.2)	525	32	0	493	15.0	(12.1, 17.9)
6週 < ≤ 8週	544	15	0	529	8.0	(5.8, 10.2)	493	28	0	465	19.8	(16.6, 23.1)
8週 < ≤ 12週	529	11	0	518	9.9	(7.5, 12.4)	465	24	0	441	24.0	(20.5, 27.4)
12週 < ≤ 16週	518	13	0	505	12.2	(9.5, 14.8)	441	17	0	424	26.9	(23.3, 30.5)
16週 < ≤ 20週	505	15	0	490	14.8	(11.9, 17.7)	424	11	0	413	28.8	(25.1, 32.5)
20週 < ≤ 24週	490	16	0	474	17.6	(14.5, 20.7)	413	11	0	402	30.7	(26.9, 34.4)
24週 < ≤ 28週	474	16	0	458	20.3	(17.1, 23.6)	402	16	0	386	33.4	(29.6, 37.3)
28週 < ≤ 32週	458	5	0	453	21.2	(17.9, 24.6)	386	7	0	379	34.7	(30.8, 38.5)
32週 < ≤ 36週	453	7	0	446	22.4	(19.0, 25.8)	379	6	0	373	35.7	(31.8, 39.6)
36週 < ≤ 40週	446	7	0	439	23.7	(20.2, 27.1)	373	7	0	366	36.9	(33.0, 40.8)
40週 < ≤ 44週	439	1	0	438	23.8	(20.3, 27.3)	366	9	0	357	38.4	(34.5, 42.4)
44週 < ≤ 48週	438	10	0	428	25.6	(22.0, 29.1)	357	8	0	349	39.8	(35.8, 43.8)
48週 < ≤ 52週	428	9	403	16	27.2	(23.6, 30.8)	349	2	340	7	40.2	(36.2, 44.2)
52週 <	16	0	16	0	27.2	(23.6, 30.8)	7	0	7	0	40.2	(36.2, 44.2)

*1 累積発現率:Kaplan-Meier法による推定

*2 信頼区間:Greenwoodの公式による信頼区間

表 96 - 中止・脱落症例の内訳－安全性解析対象集団、DV7314-23

項目	群 評価例数	SR25990C群	チクロピジン群
		575	580
中止	あり	156 (27.1)	233 (40.2)
	なし	419 (72.9)	347 (59.8)
内訳 ^{*1}	中止 ^{*2}	156	231
	血管性事故の発現	20	19
	有害事象の発現 ^{*3}	97	154
	患者本人あるいは家族からの同意の撤回・中止の申し出	24	42
	他の治療への変更を必要とした場合	4	3
	その他	25	34
	脱落 ^{*2}	0	2

*1 重複集計とし、件数を表示

*2 例数を表示

*3 合併症の悪化を含む (039-1 : 血管性事故の発現のため有害事象の発現には含めない)

2.8.3.3 人口統計学

SR 群と TP 群の背景因子を表 104 に示す。背景因子のうち、有意水準両側 15% で投与群間の分布に差が認められた項目は以下のとおりであった (χ^2 検定)。

血管領域椎骨脳底動脈 (SR 群 < TP 群、 $p=0.125$)、血管領域前大脳動脈 (SR 群 > TP 群、 $p=0.117$)、血管領域中大脳動脈 (SR 群 > TP 群、 $p=0.042$)、梗塞の大きさ (小梗塞 : SR 群 < TP 群、中梗塞 : SR 群 > TP 群、大梗塞 : SR 群 < TP 群、 $p=0.084$)、梗塞部位基底核 (SR 群 > TP 群、 $p=0.094$)、梗塞数 (多発 : SR 群 > TP 群、 $p=0.087$)、喫煙の有無 (喫煙 (歴) なし : SR 群 > TP 群、過去に吸っていた : SR 群 < TP 群、現在吸っている : SR 群 < TP 群、 $p=0.071$)。

2.8.3.4 曝露状況及び治験期間

安全性解析対象集団での服薬状況及び治験期間を表 97 及び表 98 示す。1155 例に治験薬が投与された (安全性解析対象集団)。治験期間の平均値 (標準偏差) 及び中央値はそれぞれ、SR 群で 302.7 (111.9) 日及び 364 日、TP 群で 258.4 (140.7) 日及び 362 日であった。また、分布状況より TP 群は SR 群に比べ 12 週以下での打ち切りが多いことが確認された。

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 97 - 服薬状況 - 安全性解析対象集団、DV7314-23

群	服薬率*1	調査時期							
		2週	4週	6週	8週	12週	16週	20週	24週
SR25990C群	90%以上	561 (97.6)	536 (96.8)	531 (97.4)	527 (98.1)	514 (97.3)	495 (95.9)	488 (97.6)	468 (96.9)
	75%以上90%未満	11 (1.9)	10 (1.8)	7 (1.3)	8 (1.5)	11 (2.1)	14 (2.7)	10 (2.0)	14 (2.9)
	50%以上75%未満	2 (0.3)	4 (0.7)	4 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	50%未満	1 (0.2)	4 (0.7)	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.8)	2 (0.4)	1 (0.2)
	合計	575	554	545	537	528	516	500	483
チクロピジン群	90%以上	556 (95.9)	534 (97.1)	501 (97.5)	464 (95.9)	451 (98.0)	421 (96.3)	407 (96.4)	399 (97.6)
	75%以上90%未満	18 (3.1)	11 (2.0)	7 (1.4)	11 (2.3)	9 (2.0)	13 (3.0)	9 (2.1)	7 (1.7)
	50%以上75%未満	2 (0.3)	4 (0.7)	5 (1.0)	6 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.9)	1 (0.2)
	50%未満	4 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.5)
	合計	580	550	514	484	460	437	422	409

群	服薬率*1	調査時期						
		28週	32週	36週	40週	44週	48週	52週
SR25990C群	90%以上	451 (96.4)	447 (97.8)	447 (98.7)	432 (98.0)	425 (97.7)	423 (97.2)	414 (97.2)
	75%以上90%未満	14 (3.0)	6 (1.3)	5 (1.1)	6 (1.4)	8 (1.8)	9 (2.1)	11 (2.6)
	50%以上75%未満	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.2)
	50%未満	1 (0.2)	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
	合計	468	457	453	441	435	435	426
チクロピジン群	90%以上	383 (97.0)	378 (97.9)	367 (97.9)	358 (96.8)	351 (97.8)	347 (97.7)	335 (96.5)
	75%以上90%未満	12 (3.0)	7 (1.8)	7 (1.9)	10 (2.7)	6 (1.7)	6 (1.7)	9 (2.6)
	50%以上75%未満	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)
	50%未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)
	合計	395	386	375	370	359	355	347

*1 未服薬日数が不明の場合は50%未満として表示

表 98 - 治験期間 - 安全性解析対象集団、DV7314-23

群 評価例数	SR25990C群	チクロピジン群
	575	580
1日 ≤ ≤ 2週	12(2.1)	25(4.3)
2週 < ≤ 4週	10(1.7)	30(5.2)
4週 < ≤ 6週	9(1.6)	32(5.5)
6週 < ≤ 8週	15(2.6)	28(4.8)
8週 < ≤ 12週	11(1.9)	24(4.1)
12週 < ≤ 16週	13(2.3)	17(2.9)
16週 < ≤ 20週	15(2.6)	11(1.9)
20週 < ≤ 24週	16(2.8)	11(1.9)
24週 < ≤ 28週	16(2.8)	16(2.8)
28週 < ≤ 32週	5(0.9)	7(1.2)
32週 < ≤ 36週	7(1.2)	6(1.0)
36週 < ≤ 40週	7(1.2)	7(1.2)
40週 < ≤ 44週	1(0.2)	9(1.6)
44週 < ≤ 48週	10(1.7)	8(1.4)
48週 < ≤ 52週	412(71.7)	342(59.0)
52週 <	16(2.8)	7(1.2)
n	575	580
mean ± SD	302.7 ± 111.9	258.4 ± 140.7
median	364	362
min, max	2, 371	2, 371
検定*1	-	P<0.001

*1 Wilcoxon順位和検定

2.8.4 有効性の評価

2.8.4.1 主要評価項目の解析

有効性の主要評価項目である血管性事故（脳梗塞症、心筋梗塞症、その他の血管死）の生存時間解析を表 99 に、発現した血管性事故の内訳を表 100 に示す。また、有効性の主要評価項目である血管性事故の発現までの期間及び累積発現率を表 105 に、その Kaplan-Meier 累積発現率曲線を図 22 に示す。

本治験単独における有効性の主要評価項目と規定した血管性事故の発現割合は、SR 群 3.0% (17/573 例)、TP 群 2.6% (15/578 例) であった。総観察期間は、SR 群 476.6 人年及び TP 群 410.0 人年であった。初発の血管性事故の年間累積発現率は、SR 群で 3.6% (95%CI: 1.9 to 5.2%)、TP 群で 3.4% (95%CI: 1.7 to 5.1%)、SR 群の TP 群に対する血管性事故のハザード比は 0.977 (95%CI: 0.488 to 1.957) とそれぞれ推定された。また、投与開始から血管性事故の発現の推移に有意差は認められなかった (p=0.948、Log-rank 検定)。主要評価項目に該当する血管性事故は、全て脳梗塞症であった。

表 99 - 有効性の主要評価項目である血管性事故の生存時間解析—FAS、DV7314-23

プロトコール番号	群	評価例数	血管性事故イベント		総観察期間 (人×年)	ハザード比 (95%信頼区間)*2	検定*3
			発現	非発現			
16*1	SR25990C群	368	7(1.9)	361(98.1)	158.9	0.812	P=0.687
前回の第Ⅲ相試験	チクロピジン群	351	8(2.3)	343(97.7)	146.4	(0.295, 2.240)	
23	SR25990C群	573	17(3.0)	556(97.0)	476.6	0.977	P=0.948
今回の第Ⅲ相試験	チクロピジン群	578	15(2.6)	563(97.4)	410.0	(0.488, 1.957)	
併合	SR25990C群	941	24(2.6)	917(97.4)	635.5	0.921	P=0.778
	チクロピジン群	929	23(2.5)	906(97.5)	556.4	(0.520, 1.632)	

*1 解析対象集団：ITT

*2 Cox比例ハザードモデルによる推定（95%信頼区間：Wald信頼区間）

*3 Log-Rank検定

表 100 - 有効性の主要評価項目である血管性事故の内訳—FAS、DV7314-23

項目	群 評価例数	SR25990C群	チクロピジン群
		573	578
有効性の主要評価項目である 血管性事故	発現	17(3.0)	15(2.6)
	非発現	556(97.0)	563(97.4)
内訳*1	脳梗塞症	17	15
	心筋梗塞症	0	0
	その他の血管死	0	0

*1 重複集計とし、件数を表示

2.8.4.2 副次評価項目の解析

有効性の副次評価項目として、有効性の主要評価項目である血管性事故（脳梗塞症、心筋梗塞症、その他の血管死）にその他の血管性事故を加えた全ての血管性事故を検討した。全ての血管性事故の発現頻度を表 101 に、その内訳を表 102 に示す。全ての血管性事故の発現までの期間及び累積発現率を表 106 に、その Kaplan-Meier 累積発現率曲線を図 23 に示す。

血管性事故の発現割合は、SR 群 4.4% (25/573 例)、TP 群 4.2% (24/578 例) であった。年間累積発現率は、SR 群で 5.1% (95%CI : 3.1 to 7.1%)、TP 群で 5.4% (95%CI : 3.3 to 7.6%) で、SR 群の TP 群に対する血管性事故のハザード比は 0.898 (95%CI : 0.513 to 1.573) とそれぞれ推定された。また、投与開始から血管性事故の発現の推移に有意差は認められなかった (p=0.708、Log-rank 検定)。

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

脳梗塞を除いた血管性事故の内訳は、TIA が 6 例（SR 群 2 例、TP 群 4 例）、狭心症が 7 例（SR 群 3 例、TP 群 4 例）、末梢動脈閉塞が 2 例（SR 群 1 例、TP 群 1 例）、その他の血管性事故が 3 例（狭心症の疑いが SR 群 1 例、脳虚血によると思われる四肢の感覚異常が SR 群及び TP 群で各 1 例ずつ）であった。

表 101 - 全ての血管性事故の発現頻度－FAS、DV7314-23

群	評価例数	血管性事故イベント		ハザード比 (95%信頼区間) ^{*1}	検定 ^{*2}
		発現	非発現		
SR25990C群	573	25 (4.4)	548 (95.6)	0.898	P=0.708
チクロピジン群	578	24 (4.2)	554 (95.8)	(0.513, 1.573)	

*1 Cox比例ハザードモデルによる推定（95%信頼区間:Wald信頼区間）

*2 Log-Rank検定

表 102 - 全ての血管性事故の内訳－FAS、DV7314-23

項目	群 評価例数	SR25990C群	チクロピジン群
		573	578
血管性事故	発現	25 (4.4)	24 (4.2)
	非発現	548 (95.6)	554 (95.8)
内訳 ^{*1}	脳梗塞症	17	15
	心筋梗塞症	0	0
	その他の血管死	0	0
	TIA	2	4
	一過性黒内障	0	0
	狭心症	3	4
	末梢動脈閉塞	1	1
	その他	2	1

*1 重複集計とし、件数を表示

2.8.5 安全性の評価

安全性の主要評価項目の解析では FAS における解析を主解析とした。それ以外の安全性の評価については、安全性解析対象集団における解析のみ実施した。

2.8.5.1 主要評価項目に規定した有害事象

安全性の主要評価項目の発現割合を表 103 に示す。各投与群における安全性の主要評価項目の発現割合は、SR 群で 7.0% (95%CI: 4.9 to 9.1%、40/573 例)、TP 群で 15.1% (95%CI: 12.1 to 18.0%、87/578 例) であり、その差は-8.1% (95%CI: -11.7% to -4.5%) と有意であった ($p<0.001$ 、 χ^2 検定)。以上の結果から、SR25990C 75 mg/日の塩酸チクロピジン 200 mg/日に対する安全性における優越性が検証された。

安全性の主要評価項目の生存時間解析を表 107 に示し、安全性の主要評価項目の累積発現率とその Kaplan-Meier 累積発現率曲線を表 108 と図 24 に示す。年間累積発現率は SR 群で 7.9% (95%CI: 5.6 – 10.3%)、TP 群で 17.6% (95%CI: 14.2–21.0%) と推定され、SR 群の TP 群に対するハザード比は 0.401 (95%CI: 0.276–0.583) と SR 群で低く、累積発現率の推移に有意差が認められた ($p<0.001$ 、Log-rank 検定)。

安全性の主要評価項目の内訳を表 109 に示す。肝機能障害が SR 群 4.2% (24/573 例)、TP 群 11.9% (69/578 例)、血液障害が SR 群 1.0% (6/573 例)、TP 群 2.4% (14/578 例)、非外傷性重篤出血が SR 群 1.4% (8/573 例)、TP 群 0.9% (5/578 例)、その他重篤な副作用が SR 群 0.9% (5/573 例)、TP 群 0.2% (1/578 例) であった。

安全性の主要評価項目の項目別の生存時間解析を表 110 に示す。血液障害、肝機能障害の累積発現率はともに SR 群で有意に低い推移をたどった ($p=0.043$ 及び $p<0.001$ 、Log-rank 検定)。

表 103 - 安全性の主要評価項目の発現頻度 – FAS、DV7314-23

群	評価例数	安全性イベント ^{*1}		発現率の 95%信頼区間 ^{*2}	発現率の差 (95%信頼区間) ^{*2}	検定 ^{*3}
		発現	非発現			
SR25990C群	573	40 (7.0)	533 (93.0)	(4.9, 9.1)	-8.1 (-11.7, -4.5)	$P<0.001$ C
チクロピジン群	578	87 (15.1)	491 (84.9)	(12.1, 18.0)		

- *1 以下の副作用を安全性の主要評価項目とする。
- 治験実施計画書にて「特に注意を要する有害事象」と定義したもの
 - 白血球減少症
 - 好中球減少症
 - 血小板減少症
 - 肝機能障害
 - 非外傷性の出血性事故で以下の基準に該当するもの
 - 死亡したもの
 - 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
 - その他の副作用で以下の基準に該当するもの
 - 死亡または死亡につながるおそれのあるもの
 - 入院または入院期間の延長が必要なもの
 - 非可逆的障害を残すもの
- *2 信頼区間: 正規近似による信頼区間
*3 C: χ^2 検定 F: Fisherの直接確率計算法

2.8.5.2 有害事象

全期間において発現した有害事象を表 111 に示す。各投与群における発現割合は、SR 群で 94.4% (95%CI : 92.6% to 96.3%、543/575 例)、TP 群で 95.2% (95%CI : 93.4% to 96.9%、552/580 例) と両群間に差は認められなかった ($p=0.572$ 、 χ^2 検定)。

しかし、生存時間解析を行った結果 (表 112、表 113 及び図 25)、有害事象の年間累積発現率は SR 群で 95.4% (95%CI : 93.6 to 97.2%)、TP 群で 97.0% (95%CI : 95.5 to 98.4%)、TP 群に対する SR 群のハザード比は 0.784 (95%CI : 0.696 to 0.883) と推定され、SR 群における有害事象発現のリスクが TP 群よりも有意に低いことが示された ($p<0.001$ 、Log-rank 検定)。

SR 群で多く認められた事象は、血清ビリルビン上昇 (SR 群 3.3%、TP 群 0.5%) であった。TP 群で多く認められた事象は、 γ -GTP 上昇 (SR 群 17.2%、TP 群 34.5%)、GPT 上昇 (SR 群 17.9%、TP 群 23.6%)、GOT 上昇 (SR 群 13.6%、TP 群 17.4%)、Al-P 上昇 (SR 群 8.3%、TP 群 13.1%)、そう痒感 (SR 群 3.7%、TP 群 6.9%)、白血球減少 (SR 群 3.1%、TP 群 5.9%)、好中球減少 (SR 群 1.0%、TP 群 3.8%)、尿蛋白増加 (SR 群 3.0%、TP 群 5.7%) であった。

2.8.5.3 副作用

全期間で認められた副作用を表 114 に示す。

副作用の発現割合は、SR 群で 35.0% (95%CI : 31.1% to 38.9%、201/575 例 : 487 件)、TP 群で 47.8% (95%CI : 43.7% to 51.8%、277/580 例 : 708 件) と SR 群の発現割合が有意に低かった ($p<0.001$ 、 χ^2 検定)。

また、副作用の発現について生存時間解析を行った結果を表 115、表 116 及び図 26 に示す。有害事象の年間累積発現率は SR 群で 36.6% (95%CI : 32.6% to 40.7%)、TP 群で 50.2% (95%CI : 45.9% to 54.4%)、TP 群に対する SR 群のハザード比は 0.613 (95%CI : 0.511 to 0.735) と推定され、SR 群における有害事象発現のリスクが TP 群よりも有意に低いことが示された ($p<0.001$ 、Log-rank 検定)。

2.8.5.4 出血性有害事象 (出血性事故)

全ての出血性有害事象の発現頻度、累積発現率、及び Kaplan-Meier 累積発現率曲線をそれぞれ表 117、表 118 及び図 27 に示す。また、出血性有害事象の内訳を表 119 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

SR 群の 29.4% (169/575 例)、TP 群の 26.4% (153/580 例) に何らかの出血性有害事象が発現した。年間累積発現率は SR 群で 32.1% (95%CI : 28.1 to 36.2%)、TP 群で 33.0% (95%CI : 28.6 to 37.4%)、また SR 群の TP 群に対する出血性事故のハザード比は 1.015 (95%CI : 0.816 to 1.264) と推定され、出血性事故の累積発現率の推移に有意差は認められなかった (p=0.893、Log-rank 検定)。

出血性副作用の発現頻度、累積発現率、及び Kaplan-Meier 累積発現率曲線をそれぞれ表 120、表 121 及び図 28 に示す。また、出血性副作用の内訳を表 122 に示す。

出血性副作用は、SR 群で 14.1% (81/575 例)、TP 群で 11.7% (68/580 例) 認められた。年間累積発現率は、SR 群で 15.8% (95%CI : 12.6 to 19.0%)、TP 群で 14.5% (95%CI : 11.3 to 17.7%)、SR 群の TP 群に対する出血性事故発現のハザード比は 1.068 (95%CI : 0.773 to 1.474) と推定され、発現の推移に有意差は認められなかった (p=0.689、Log-rank 検定)。

治験薬との因果関係の有無にかかわらず、投与群間で統計学的な差は見られなかった。

2.8.5.5 死亡

死亡症例の発現頻度及び累積発現率をそれぞれ表 123 及び表 124 に示す。また、死亡例一覧を表 125 に示す。

本治験では治験実施計画書で規定した観察期間中に 5 例の死亡 5 例の死亡が認められ、その内訳は SR 群 4 例、TP 群 1 例であった。SR 群の 4 例中 2 例は因果関係が否定された。因果関係の有無にかかわらず投与群間で統計学的な差は認められなかった。血管死は、脳梗塞症で死亡した 1 例 (SR 群) のみであった。本事象については、治験薬との因果関係は否定された。非血管死の内訳は、脳出血 2 例 (SR 群、TP 群それぞれ 1 例ずつ)、腹部大動脈瘤破裂後の止血困難 1 例 (SR 群) 及び自殺 1 例 (SR 群) であった。このうち自殺については治験薬との因果関係が否定されたが、他の 3 例については、いずれも出血性事故であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

2.8.5.6 重篤な有害事象

死亡を含めた重篤な有害事象及び重篤な副作用を表 126 及び表 127 にそれぞれ示した。

死亡を含めた重篤な有害事象は SR 群で 75 例に 102 件、TP 群で 54 例に 74 件認められ、発現率は SR 群で有意に高かった (p=0.044、 χ^2 検定)。重篤な副作用は SR 群で 17 例に 32 件、TP 群で 8 例に 17 件認められ、有意差はなかったものの、SR 群で発現率が高い傾向にあった (p=0.066、 χ^2 検定)。

本治験では、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 及び無顆粒球症は報告されていないが、因果関係が否定できない黄疸を伴う重篤な肝障害が 1 例 SR 群で報告された。

2.8.6 結論

有効性

本治験で有効性の主要評価項目として規定した血管性事故の発現について、脳梗塞症患者を対象として1996年より実施した第Ⅲ相臨床試験Aとの併合解析を行ったところ、TP群に対するSR群のハザード比0.921（95%CI：0.520 to 1.632）であった。本治験における非劣性基準である併合ハザード比の95%信頼上限2以下を満たしていることが確認され、TP群に対するSR群の有効性における非劣性が検証された。また、副次的評価項目である全ての血管性事故の発現率も有効性の主要評価項目と同様の結果が得られた。

安全性

安全性の主要評価項目の解析において、TP群に対するSR群の優越性が検証された。主要評価項目としていた血液障害、肝機能障害の生存時間解析における累積発現率は、いずれもSR群で低く、TP群では投与開始後比較的早い時期に多くの肝機能異常が発現した。器官別分類では、治験薬との因果関係が否定できない肝臓・胆管系障害、代謝・栄養障害、白血球・網内系障害、皮膚障害ならびに消化器障害の発現頻度がTP群に比べSR群で低かった。

一方、出血は重篤なものを含めて投与群間で大きな差はなく、脳出血の頻度も従来の報告や調査と変わらないレベルであった。

以上より、SR25990C 75 mg/日はチクロピジンで問題となっている重篤な肝機能障害をはじめとする副作用の発現リスクが低く、より安全に使用できる薬剤であると考えられた。

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

2.8.7 付録

表 104 - 被験者背景 - FAS、DV7314-23

項目	群	SR25990C群	チクロピジン群	検定*1	
	評価例数	573	578		
性別	男	413 (72.1)	427 (73.9)	P=0.492 C	
	女	160 (27.9)	151 (26.1)		
年齢	40歳未満	9 (1.6)	5 (0.9)	-	
	40歳以上50歳未満	31 (5.4)	26 (4.5)		
	50歳以上60歳未満	132 (23.0)	137 (23.7)		
	60歳以上70歳未満	205 (35.8)	207 (35.8)		
	70歳以上80歳未満	192 (33.5)	199 (34.4)		
	80歳以上	4 (0.7)	4 (0.7)		
	65歳未満	253 (44.2)	250 (43.3)		-
	65歳以上	320 (55.8)	328 (56.7)		
身長	n	573	578	P=0.444 T	
	mean ± SD	64.3 ± 9.4	64.7 ± 9.1		
	median	66	66		
	min, max	27, 80	25, 80		
	n	571	577		P=0.196 T
mean ± SD	159.4 ± 8.1	160.1 ± 8.4			
median	160.2	160.7			
min, max	136.0, 179.0	125.5, 180.0			
体重	50 kg未満	64 (11.2)	75 (13.0)	-	
	50 kg以上60 kg未満	198 (34.6)	193 (33.4)		
	60 kg以上70 kg未満	202 (35.3)	203 (35.1)		
	70 kg以上80 kg未満	86 (15.0)	89 (15.4)		
	80 kg以上	22 (3.8)	18 (3.1)		
	欠測*2	1 (0.2)	0 (0.0)		
	n	572	578		P=0.387 T
mean ± SD	61.0 ± 9.9	60.5 ± 9.7			
median	60.0	60.0			
min, max	32.0, 109.7	32.1, 95.2			
入院・外来	入院	131 (22.9)	124 (21.5)	P=0.565 C	
	外来	442 (77.1)	454 (78.5)		

*1 C:χ²検定 F:Fisherの直接確率計算法 W:Wilcoxon順位和検定 T:t検定

*2 検定から除外

表 104 - 被験者背景 - FAS、DV7314-23 (続き)

項目	群	SR25990C群	チクロピジン群	検定*1
	評価例数	573	578	
最終の脳梗塞発症からの期間*2	4週未満	114 (19.9)	105 (18.2)	P=0.588 W
	4週以上12週未満	96 (16.8)	114 (19.7)	
	12週以上26週未満	57 (9.9)	59 (10.2)	
	26週以上52週未満	51 (8.9)	62 (10.7)	
	52週以上	255 (44.5)	238 (41.2)	
	n	573	578	
mean ± SD	889.7 ± 1514.2	765.9 ± 1250.7		
median	243	214		
min, max	8, 10495	8, 9217		
最終の脳梗塞の病型	アテローム血栓性梗塞	171 (29.8)	170 (29.4)	P=0.957 C
	ラクナ梗塞	390 (68.1)	397 (68.7)	
	病型不明	12 (2.1)	11 (1.9)	
血管領域 (複数選択あり)	内頸動脈	56 (9.8)	60 (10.4)	P=0.732 C
	椎骨脳底動脈	153 (26.7)	178 (30.8)	P=0.125 C
	前大脳動脈	27 (4.7)	17 (2.9)	P=0.117 C
	中大脳動脈	418 (72.9)	390 (67.5)	P=0.042 C
	後大脳動脈	53 (9.2)	56 (9.7)	P=0.799 C
	その他	12 (2.1)	10 (1.7)	-
	不明	2 (0.3)	1 (0.2)	-
梗塞の大きさ	小梗塞 (1.5 cm以下)	427 (74.5)	444 (76.8)	P=0.084 C
	中梗塞	141 (24.6)	122 (21.1)	
	大梗塞 (1/2脳葉以上)	4 (0.7)	11 (1.9)	
	不明*3	1 (0.2)	1 (0.2)	

*1 C: χ^2 検定 F: Fisherの直接確率計算法 W: Wilcoxon順位和検定 T: t検定

*2 服薬開始日-最終の脳梗塞発症日

*3 検定から除外

表 104 - 被験者背景 - FAS、DV7314-23 (続き)

項目	群 評価例数	SR25990C群	チクロピジン群	検定*1
		573	578	
梗塞部位 (複数選択あり)	大脳皮質	84 (14.7)	79 (13.7)	P=0.629 C
	皮質下白質	296 (51.7)	295 (51.0)	P=0.833 C
	基底核	279 (48.7)	253 (43.8)	P=0.094 C
	視床	103 (18.0)	94 (16.3)	P=0.441 C
	橋	111 (19.4)	128 (22.1)	P=0.246 C
	小脳	35 (6.1)	41 (7.1)	P=0.501 C
	その他	35 (6.1)	38 (6.6)	-
	不明	1 (0.2)	1 (0.2)	-
梗塞の数	単発	201 (35.1)	231 (40.0)	P=0.087 C
	多発	371 (64.7)	346 (59.9)	
	不明*2	1 (0.2)	1 (0.2)	
最終の脳梗塞以前に発現した 脳血管障害の既往歴 (複数選択あり)	あり	100 (17.5)	89 (15.4)	P=0.347 C
	なし	473 (82.5)	489 (84.6)	
	脳梗塞症	73 (12.7)	66 (11.4)	-
	アテローム血栓性梗塞	13 (2.3)	15 (2.6)	
	ラクナ梗塞	55 (9.6)	51 (8.8)	
	その他	7 (1.2)	3 (0.5)	
	TIA	25 (4.4)	26 (4.5)	
	一過性黒内障	1 (0.2)	2 (0.3)	
その他の既往歴	その他	4 (0.7)	0 (0.0)	
	あり	395 (68.9)	395 (68.3)	P=0.827 C
	なし	178 (31.1)	183 (31.7)	
	狭心症	6 (1.0)	5 (0.9)	-
	うっ血性心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	
	慢性動脈閉塞症	3 (0.5)	3 (0.5)	
	消化性潰瘍	55 (9.6)	66 (11.4)	
	心筋梗塞症	8 (1.4)	6 (1.0)	
	その他	378 (66.0)	374 (64.7)	

*1 C:χ²検定 F:Fisherの直接確率計算法 W:Wilcoxon順位和検定 T:t検定

*2 検定から除外

表 104 - 被験者背景—FAS、DV7314-23 (続き)

項目	群	SR25990C群	チクロピジン群	検定*1		
	評価例数	573	578			
合併症	あり	547 (95.5)	545 (94.3)	P=0.367 C		
	なし	26 (4.5)	33 (5.7)			
	重篤でない狭心症	15 (2.6)	12 (2.1)	-		
	重篤でないうつ血性心不全	3 (0.5)	1 (0.2)			
	慢性動脈閉塞症	7 (1.2)	4 (0.7)			
	コントロール可能な高血圧症	396 (69.1)	385 (66.6)			
	糖尿病	107 (18.7)	115 (19.9)			
	高脂血症	216 (37.7)	218 (37.7)			
	肥満	13 (2.3)	8 (1.4)			
	不眠	85 (14.8)	77 (13.3)			
	便秘	127 (22.2)	103 (17.8)			
	その他	418 (72.9)	405 (70.1)			
	喫煙の有無	なし	229 (40.0)		194 (33.6)	P=0.071 C
		過去に吸っていた	214 (37.3)		235 (40.7)	
現在吸っている		129 (22.5)	149 (25.8)			
欠測*2		1 (0.2)	0 (0.0)			

*1 C:χ²検定 F:Fisherの直接確率計算法 W:Wilcoxon順位和検定 T:t検定

*2 検定から除外

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 105 - 有効性の主要評価項目である血管性事故の発現までの期間及び累積発現率—FAS、DV7314-23

イベント発現 までの期間	SR25990C群						チクロピジン群					
	評価例数	発現	打ち切り	非発現	累積発現率*1	95%信頼区間*2	評価例数	発現	打ち切り	非発現	累積発現率*1	95%信頼区間*2
1日 ≤ ≤ 2週	573	1	10	562	0.2	(0.0, 0.5)	578	1	24	553	0.2	(0.0, 0.5)
2週 < ≤ 4週	562	0	10	552	0.2	(0.0, 0.5)	553	2	28	523	0.5	(0.0, 1.2)
4週 < ≤ 6週	552	0	8	544	0.2	(0.0, 0.5)	523	1	30	492	0.7	(0.0, 1.5)
6週 < ≤ 8週	544	0	15	529	0.2	(0.0, 0.5)	492	1	27	464	0.9	(0.1, 1.8)
8週 < ≤ 12週	529	2	9	518	0.6	(0.0, 1.2)	464	2	22	440	1.4	(0.4, 2.4)
12週 < ≤ 16週	518	0	13	505	0.6	(0.0, 1.2)	440	1	16	423	1.6	(0.5, 2.7)
16週 < ≤ 20週	505	2	14	489	1.0	(0.1, 1.8)	423	1	10	412	1.8	(0.6, 3.0)
20週 < ≤ 24週	489	3	12	474	1.6	(0.5, 2.6)	412	1	10	401	2.1	(0.8, 3.4)
24週 < ≤ 28週	474	1	15	458	1.8	(0.6, 2.9)	401	1	14	386	2.3	(1.0, 3.7)
28週 < ≤ 32週	458	1	4	453	2.0	(0.8, 3.2)	386	2	5	379	2.8	(1.3, 4.4)
32週 < ≤ 36週	453	1	6	446	2.2	(0.9, 3.5)	379	0	6	373	2.8	(1.3, 4.4)
36週 < ≤ 40週	446	0	7	439	2.2	(0.9, 3.5)	373	0	7	366	2.8	(1.3, 4.4)
40週 < ≤ 44週	439	0	1	438	2.2	(0.9, 3.5)	366	2	7	357	3.4	(1.7, 5.1)
44週 < ≤ 48週	438	4	8	426	3.1	(1.6, 4.7)	357	0	8	349	3.4	(1.7, 5.1)
48週 < ≤ 52週	426	2	408	16	3.6	(1.9, 5.2)	349	0	342	7	3.4	(1.7, 5.1)
52週 <	16	0	16	0	3.6	(1.9, 5.2)	7	0	7	0	3.4	(1.7, 5.1)

*1 累積発現率:Kaplan-Meier法による推定

*2 信頼区間:Greenwoodの公式による信頼区間

2.7.6 個々の試験のまとめ
 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

図 22 - 有効性の主要評価項目である血管性事故の Kaplan-Meier 累積発現率曲線—FAS、DV7314-23

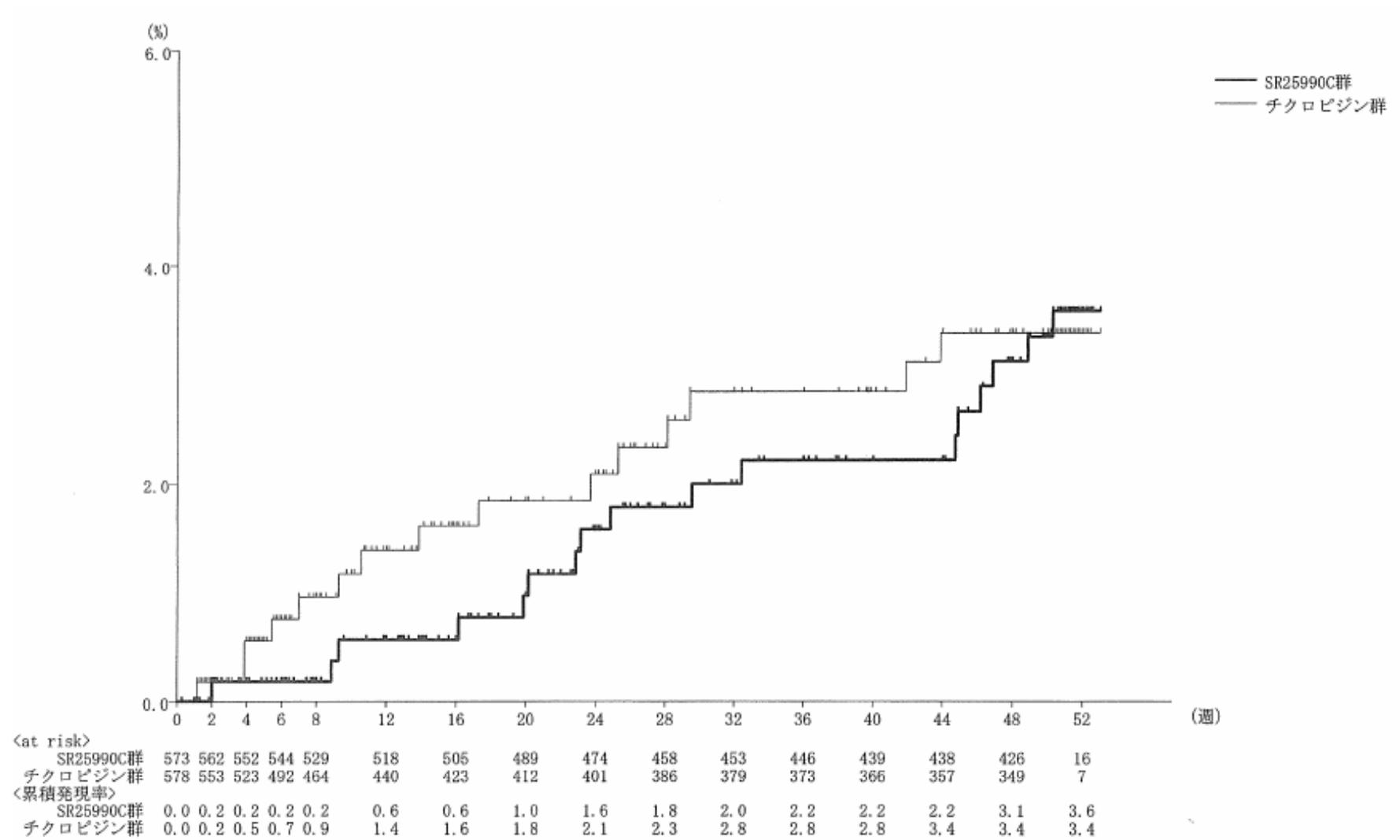


表 106 - 全ての血管性事故の累積発現率—FAS、DV7314-23

イベント発現 までの期間	SR25990C群						チクロピジン群					
	評価例数	発現	打ち切り	非発現	累積発現率*1	95%信頼区間*2	評価例数	発現	打ち切り	非発現	累積発現率*1	95%信頼区間*2
1日 ≤ 2週	573	1	10	562	0.2	(0.0, 0.5)	578	2	24	552	0.4	(0.0, 0.8)
2週 < ≤ 4週	562	1	10	551	0.4	(0.0, 0.8)	552	2	28	522	0.7	(0.0, 1.4)
4週 < ≤ 6週	551	0	8	543	0.4	(0.0, 0.8)	522	1	30	491	0.9	(0.1, 1.7)
6週 < ≤ 8週	543	2	12	529	0.7	(0.0, 1.4)	491	1	27	463	1.1	(0.2, 2.0)
8週 < ≤ 12週	529	5	9	515	1.7	(0.6, 2.7)	463	5	22	436	2.2	(0.9, 3.5)
12週 < ≤ 16週	515	0	13	502	1.7	(0.6, 2.7)	436	2	14	420	2.7	(1.2, 4.1)
16週 < ≤ 20週	502	2	14	486	2.1	(0.9, 3.3)	420	1	10	409	2.9	(1.4, 4.4)
20週 < ≤ 24週	486	4	11	471	2.9	(1.4, 4.3)	409	2	9	398	3.4	(1.7, 5.0)
24週 < ≤ 28週	471	1	15	455	3.1	(1.6, 4.6)	398	2	14	382	3.9	(2.1, 5.6)
28週 < ≤ 32週	455	1	4	450	3.3	(1.8, 4.8)	382	2	5	375	4.4	(2.5, 6.3)
32週 < ≤ 36週	450	1	6	443	3.5	(1.9, 5.1)	375	1	5	369	4.6	(2.7, 6.6)
36週 < ≤ 40週	443	0	7	436	3.5	(1.9, 5.1)	369	0	7	362	4.6	(2.7, 6.6)
40週 < ≤ 44週	436	0	1	435	3.5	(1.9, 5.1)	362	2	7	353	5.2	(3.1, 7.2)
44週 < ≤ 48週	435	4	8	423	4.4	(2.6, 6.2)	353	1	8	344	5.4	(3.3, 7.6)
48週 < ≤ 52週	423	3	404	16	5.1	(3.1, 7.1)	344	0	337	7	5.4	(3.3, 7.6)
52週 <	16	0	16	0	5.1	(3.1, 7.1)	7	0	7	0	5.4	(3.3, 7.6)

*1 累積発現率:Kaplan-Meier法による推定
*2 信頼区間:Greenwoodの公式による信頼区間

2.7.6 個々の試験のまとめ
 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

図 23 - 全ての血管性事故の Kaplan-Meier 累積発現率曲線—FAS、DV7314-23

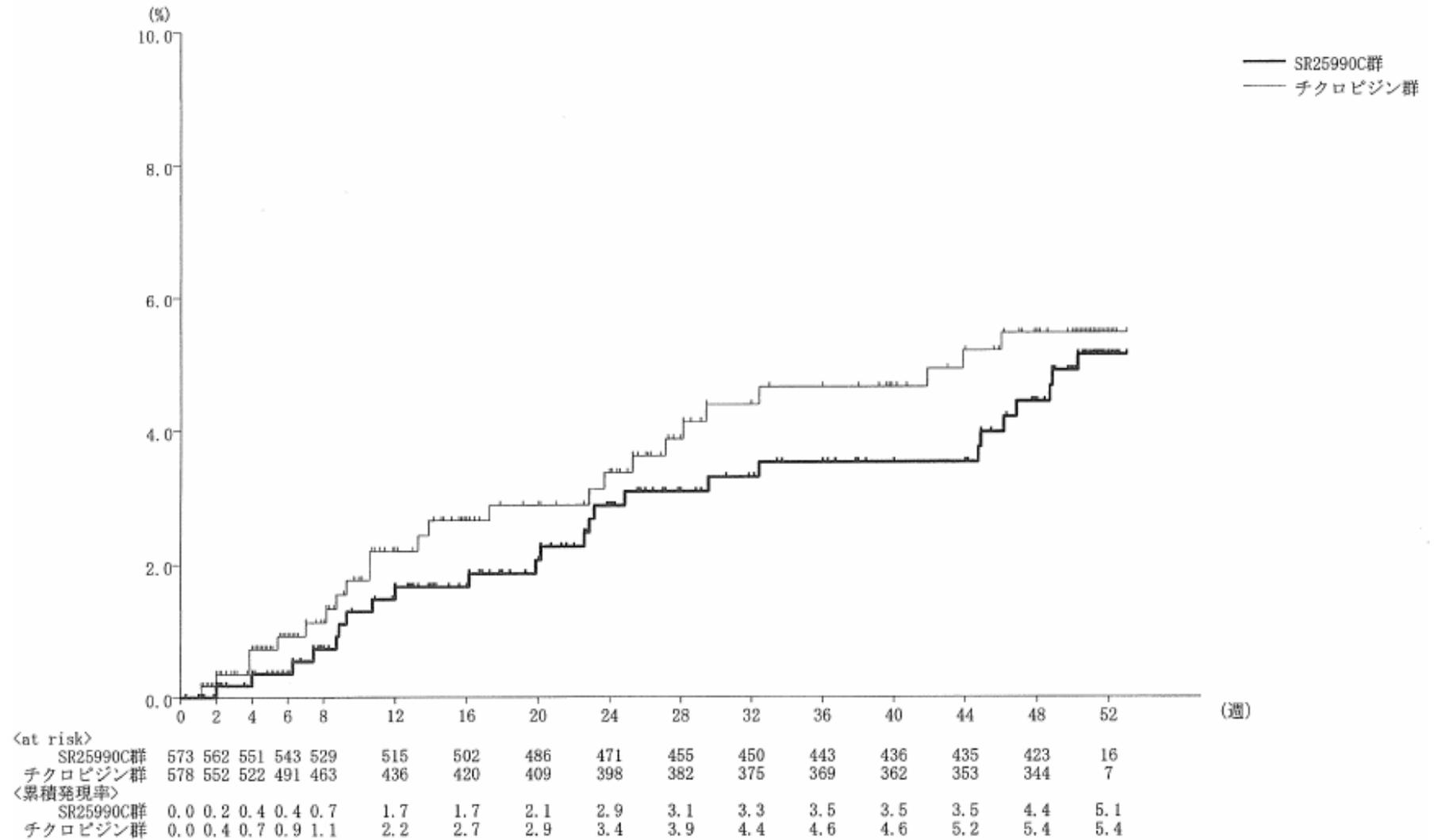


表 107 -安全性の主要評価項目の生存時間解析－FAS、DV7314-23

群	評価例数	安全性イベント ^{*1}		総観察期間 (人×年)	ハザード比 (95%信頼区間) ^{*2}	検定 ^{*3}
		発現	非発現			
SR25990C群	573	40 (7.0)	533 (93.0)	473.4	0.401	P<0.001
チクロピジン群	578	87 (15.1)	491 (84.9)	399.3	(0.276, 0.583)	

*1 以下の副作用を安全性の主要評価項目とする。

1) 治験実施計画書にて「特に注意を要する有害事象」と定義したもの

- ・ 白血球減少症
- ・ 好中球減少症
- ・ 血小板減少症
- ・ 肝機能障害

2) 非外傷性の出血性事故で以下の基準に該当するもの

- ・ 死亡したもの
- ・ 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

3) その他の副作用で以下の基準に該当するもの

- ・ 死亡または死亡につながるおそれのあるもの
- ・ 入院または入院期間の延長が必要なもの
- ・ 非可逆的障害を残すもの

*2 Cox比例ハザードモデルによる推定 (95%信頼区間:Wald信頼区間)

*3 Log-Rank検定

表 108 - 安全性の主要評価項目の累積発現率—FAS、DV7314-23

イベント発現 までの期間	SR25990C群						チクロピジン群					
	評価例数	発現	打ち切り	非発現	累積発現率*1	95%信頼区間*2	評価例数	発現	打ち切り	非発現	累積発現率*1	95%信頼区間*2
1日 ≤ ≤ 2週	573	2	9	562	0.4	(0.0, 0.8)	578	8	22	548	1.4	(0.4, 2.4)
2週 < ≤ 4週	562	2	9	551	0.7	(0.0, 1.4)	548	10	23	515	3.3	(1.8, 4.7)
4週 < ≤ 6週	551	4	4	543	1.4	(0.4, 2.4)	515	19	19	477	6.9	(4.8, 9.1)
6週 < ≤ 8週	543	6	13	524	2.5	(1.2, 3.8)	477	21	12	444	11.0	(8.4, 13.7)
8週 < ≤ 12週	524	3	6	515	3.1	(1.6, 4.5)	444	6	13	425	12.3	(9.4, 15.1)
12週 < ≤ 16週	515	2	12	501	3.5	(1.9, 5.0)	425	4	11	410	13.1	(10.2, 16.0)
16週 < ≤ 20週	501	3	14	484	4.1	(2.4, 5.7)	410	2	7	401	13.5	(10.6, 16.5)
20週 < ≤ 24週	484	3	12	469	4.7	(2.9, 6.5)	401	6	6	389	14.8	(11.7, 17.9)
24週 < ≤ 28週	469	3	12	454	5.3	(3.4, 7.2)	389	4	9	376	15.7	(12.5, 18.9)
28週 < ≤ 32週	454	1	4	449	5.5	(3.6, 7.5)	376	2	5	369	16.2	(12.9, 19.4)
32週 < ≤ 36週	449	3	4	442	6.1	(4.1, 8.2)	369	0	6	363	16.2	(12.9, 19.4)
36週 < ≤ 40週	442	3	3	436	6.8	(4.6, 9.0)	363	1	6	356	16.4	(13.2, 19.6)
40週 < ≤ 44週	436	2	1	433	7.2	(5.0, 9.5)	356	2	7	347	16.9	(13.6, 20.2)
44週 < ≤ 48週	433	0	8	425	7.2	(5.0, 9.5)	347	0	8	339	16.9	(13.6, 20.2)
48週 < ≤ 52週	425	3	406	16	7.9	(5.6, 10.3)	339	2	331	6	17.6	(14.2, 21.0)
52週 <	16	0	16	0	7.9	(5.6, 10.3)	6	0	6	0	17.6	(14.2, 21.0)

*1 累積発現率:Kaplan-Meier法による推定
*2 信頼区間:Greenwoodの公式による信頼区間

2.7.6 個々の試験のまとめ
 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

図 24 - 安全性の主要評価項目の Kaplan-Meier 累積発現率曲線 - FAS、DV7314-23

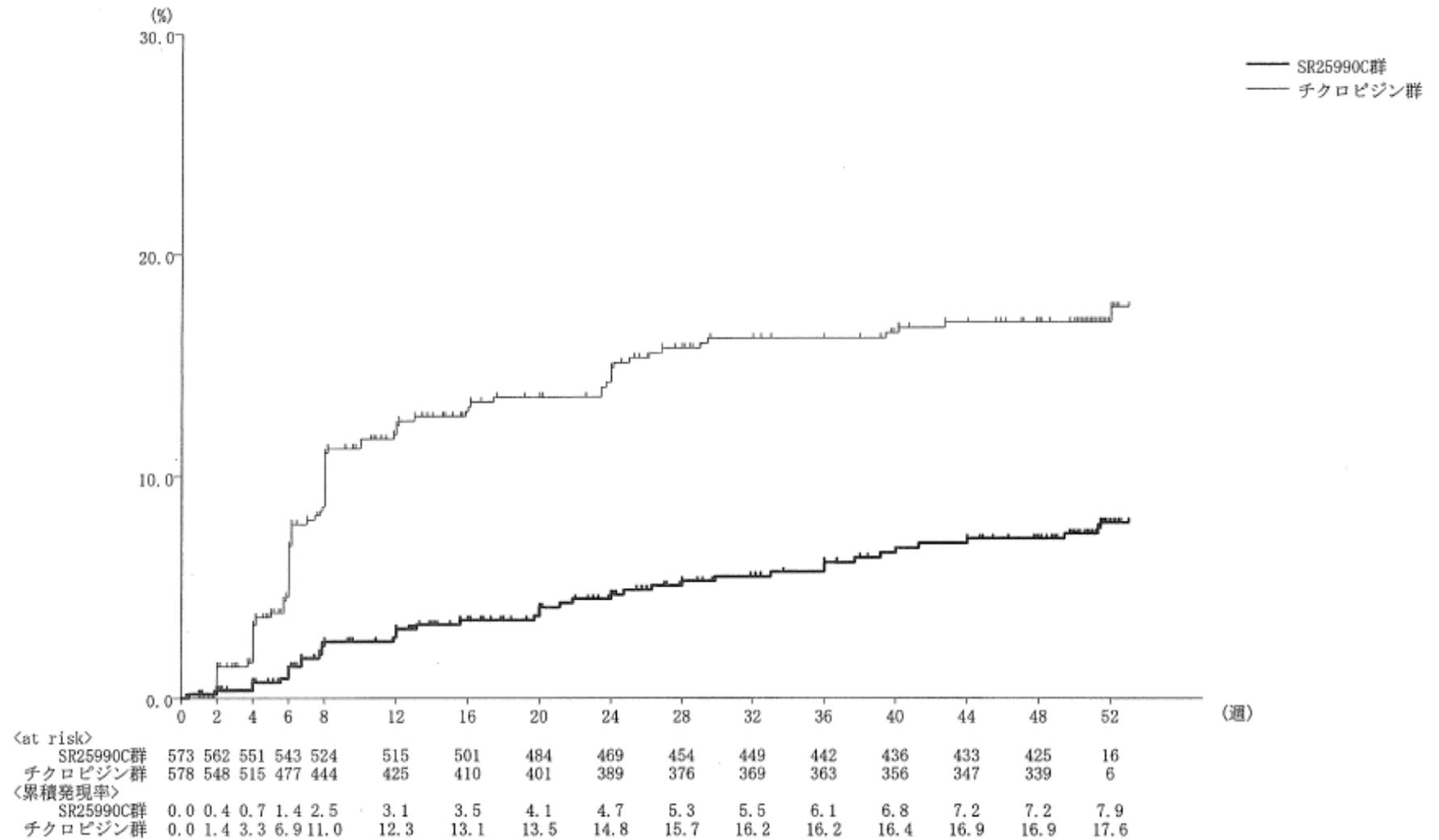


表 109 - 安全性の主要評価項目の内訳 - FAS、DV7314-23

項目	群 評価例数	SR25990C群	チクロピジン群
		573	578
安全性の主要評価項目*1	発現	40 (7.0)	87 (15.1)
	非発現	533 (93.0)	491 (84.9)
内訳*2	血液障害*3	6	14
	白血球減少 (症)	0	4
	好中球減少 (症)	5	14
	血小板減少 (症)	1	0
	肝機能障害*3	24	69
	AST (GOT) 上昇	5	13
	ALT (GPT) 上昇	10	36
	γ-GTP 上昇	16	54
	Al-P 上昇	1	2
	総ビリルビン上昇 黄疸	1 1	0 0

*1 以下の副作用を安全性の主要評価項目とする。

1) 治験実施計画書にて「特に注意を要する有害事象」と定義したもの

- ・ 白血球減少症
- ・ 好中球減少症
- ・ 血小板減少症
- ・ 肝機能障害

2) 非外傷性の出血性事故で以下の基準に該当するもの

- ・ 死亡したもの
- ・ 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

3) その他の副作用で以下の基準に該当するもの

- ・ 死亡または死亡につながるおそれのあるもの
- ・ 入院または入院期間の延長が必要なもの
- ・ 非可逆的障害を残すもの

*2 重複集計とし、件数を表示

*3 該当するいずれかの症状を発現した症例の総数を表示

表 109 - 安全性の主要評価項目の内訳 - FAS、DV7314-23 (続き)

項目	群 評価例数	SR25990C群	チクロピジン群
		573	578
安全性の主要評価項目 ^{*1}	発現	40 (7.0)	87 (15.1)
	非発現	533 (93.0)	491 (84.9)
内訳 ^{*2}	非外傷性重篤出血 ^{*3}	8	5
	脳出血	3	1
	鼻出血	0	2
	下血	1	1
	胃潰瘍	0	1
	胃出血	1	0
	止血延長	1	0
	眼底出血	1	0
	頭蓋内出血	1	0

*1 以下の副作用を安全性の主要評価項目とする。

1) 治験実施計画書にて「特に注意を要する有害事象」と定義したもの

- ・ 白血球減少症
- ・ 好中球減少症
- ・ 血小板減少症
- ・ 肝機能障害

2) 非外傷性の出血性事故で以下の基準に該当するもの

- ・ 死亡したもの
 - ・ 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
- 3) その他の副作用で以下の基準に該当するもの
- ・ 死亡または死亡につながるおそれのあるもの
 - ・ 入院または入院期間の延長が必要なもの
 - ・ 非可逆的障害を残すもの

*2 重複集計とし、件数を表示

*3 該当するいずれかの症状を発現した症例の総数を表示

表 109 - 安全性の主要評価項目の内訳 - FAS、DV7314-23 (続き)

項目	群 評価例数	SR25990C群	チクロピジン群
		573	578
安全性の主要評価項目 ^{*1}	発現	40 (7.0)	87 (15.1)
	非発現	533 (93.0)	491 (84.9)
内訳 ^{*2}	その他重篤副作用 ^{*3*}	5	1
	発疹	0	1
	めまい	1	0
	胃腸炎	1	0
	十二指腸潰瘍	1	0
	食欲不振	1	0
	胸水	1	0
	急性腎不全	1	0

*1 以下の副作用を安全性の主要評価項目とする。

1) 治験実施計画書にて「特に注意を要する有害事象」と定義したもの

- ・ 白血球減少症
- ・ 好中球減少症
- ・ 血小板減少症
- ・ 肝機能障害

2) 非外傷性の出血性事故で以下の基準に該当するもの

- ・ 死亡したもの
- ・ 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

3) その他の副作用で以下の基準に該当するもの

- ・ 死亡または死亡につながるおそれのあるもの
- ・ 入院または入院期間の延長が必要なもの
- ・ 非可逆的障害を残すもの

*2 重複集計とし、件数を表示

*3 該当するいずれかの症状を発現した症例の総数を表示

*4 101-3、140-1 :

非外傷性重篤出血に付随する重篤副作用である[赤血球減少][ヘモグロビン減少][ヘマトクリット値減少]は、その他重篤副作用としては表示しない

130-2 :

肝機能障害に付随する重篤副作用である[非黄疸性肝機能異常][GOT上昇][ALP上昇]は、その他重篤副作用としては表示しない

表 110 - 安全性の主要評価項目の生存時間解析：項目別－FAS、DV7314-23

項目	群	評価例数	安全性イベント		ハザード比 (95%信頼区間) ^{*5}	検定 ^{*6}
			発現	非発現		
血液障害 ^{*1}	SR25990C群	573	6 (1.0)	567 (99.0)	0.386 (0.148, 1.005)	P=0.043
	チクロピジン群	578	14 (2.4)	564 (97.6)		
肝機能障害 ^{*2}	SR25990C群	573	24 (4.2)	549 (95.8)	0.305 (0.192, 0.486)	P<0.001
	チクロピジン群	578	69 (11.9)	509 (88.1)		
非外傷性重篤出血 ^{*3}	SR25990C群	573	8 (1.4)	565 (98.6)	1.342 (0.439, 4.104)	P=0.604
	チクロピジン群	578	5 (0.9)	573 (99.1)		
その他重篤副作用 ^{*4}	SR25990C群	573	5 (0.9)	568 (99.1)	4.432 (0.517, 37.965)	P=0.137
	チクロピジン群	578	1 (0.2)	577 (99.8)		

*1 治験実施計画書にて「特に注意を要する有害事象」と定義したもの

- ・白血球減少症
- ・好中球減少症
- ・血小板減少症

*2 治験実施計画書にて「特に注意を要する有害事象」と定義したもの

*3 非外傷性の出血性事故で以下の基準に該当するもの

- ・死亡したもの
- ・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

*4 その他の副作用で以下の基準に該当するもの

- ・死亡または死亡につながるおそれのあるもの
- ・入院または入院期間の延長が必要なもの
- ・非可逆的障害を残すもの

101-3、140-1：

非外傷性重篤出血に付随する重篤副作用である[赤血球減少][ヘモグロビン減少][ヘマトクリット値減少]は、その他重篤副作用としては表示しない

130-2：

肝機能障害に付随する重篤副作用である[非黄疸性肝機能異常][GOT上昇][ALP上昇]は、その他重篤副作用としては表示しない

*5 Cox比例ハザードモデルによる推定 (95%信頼区間:Wald信頼区間)

*6 Log-Rank検定

表 111 - 有害事象 - 安全性解析対象集団、DV7314-23

有害事象 器官別大分類	群 評価例数 発現例数 (%) 95%信頼区間*1 検定*2 発現件数 発現症状	SR25990C群		チクロピジン群	
		575 543 (94.4) (92.6, 96.3) - 3133	発現件数	580 552 (95.2) (93.4, 96.9) P=0.572 C 3215	発現件数
		症状別発現例数 (%)	発現件数	症状別発現例数 (%)	発現件数
皮膚・皮膚付属器障害	湿疹	39 (6.8)	44	33 (5.7)	37
	そう痒感	21 (3.7)	21	40 (6.9)	43
	発疹	18 (3.1)	19	20 (3.4)	21
	皮疹	10 (1.7)	12	19 (3.3)	22
	蕁麻疹	10 (1.7)	11	16 (2.8)	18
	白癬	11 (1.9)	13	8 (1.4)	8
	紅斑	11 (1.9)	15	7 (1.2)	7
	接触 (性) 皮膚炎	9 (1.6)	9	7 (1.2)	9
	皮膚乾燥	7 (1.2)	7	5 (0.9)	5
	皮膚感染	3 (0.5)	3	6 (1.0)	7
	かぶれ	7 (1.2)	7	1 (0.2)	1
	皮膚炎	6 (1.0)	6	2 (0.3)	2
	角質増殖 (症) (過角化)	3 (0.5)	4	2 (0.3)	2
	脂漏性皮膚炎	3 (0.5)	3	2 (0.3)	2
	角化 (症)	5 (0.9)	5	0 (0.0)	0
	中毒疹	1 (0.2)	1	2 (0.3)	3
	皮膚嚢腫	2 (0.3)	3	1 (0.2)	1
	膨疹	0 (0.0)	0	3 (0.5)	3
	水疱性皮疹	2 (0.3)	2	1 (0.2)	1
	薬疹	1 (0.2)	1	2 (0.3)	2
	毛包炎 (毛嚢炎)	2 (0.3)	2	1 (0.2)	1
	脱毛	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
	苔癬様皮膚炎	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
	爪疾患	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
	丘疹	0 (0.0)	0	2 (0.3)	2
	皮膚糜爛	2 (0.3)	2	0 (0.0)	0
	皮膚疾患	0 (0.0)	0	2 (0.3)	2
	褥瘡	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1

*1 信頼区間:正規近似による信頼区間

*2 C:χ²検定 F:Fisherの直接確率計算法

表 111 - 有害事象 - 安全性解析対象集団、DV7314-23 (続き)

有害事象 器官別大分類	群 評価例数 発現症状	SR25990C群 575		チクロピジン群 580		
		症状別発現例数(%)	発現件数	症状別発現例数(%)	発現件数	
皮膚・皮膚付属器障害	汗疹	0(0.0)	0	2(0.3)	2	
	疣贅	0(0.0)	0	2(0.3)	2	
	結節性紅斑	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	光線過敏性皮膚炎	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	ざ瘡	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	多形滲出性紅斑	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	皮膚腫瘍状態	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	爪囲炎(爪郭炎)	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	筋・骨格系障害	腰痛	35(6.1)	35	27(4.7)	28
		関節痛	18(3.1)	22	16(2.8)	19
肩痛		14(2.4)	14	15(2.6)	16	
筋肉痛		15(2.6)	15	13(2.2)	13	
骨折		14(2.4)	15	10(1.7)	10	
関節炎		9(1.6)	9	7(1.2)	8	
関節症		12(2.1)	13	4(0.7)	4	
頸部痛		7(1.2)	7	5(0.9)	5	
頸椎症		3(0.5)	3	6(1.0)	6	
背(部)痛		6(1.0)	6	2(0.3)	2	
腱鞘炎		2(0.3)	2	4(0.7)	4	
頸腕症候群		2(0.3)	2	3(0.5)	3	
脊柱管狭窄症		3(0.5)	3	2(0.3)	2	
坐骨神経痛		4(0.7)	4	1(0.2)	1	
変形性脊椎症		4(0.7)	4	1(0.2)	1	
ヘルニア		3(0.5)	3	1(0.2)	1	
腱炎		3(0.5)	3	1(0.2)	1	
滑液包炎		2(0.3)	2	1(0.2)	1	
腰椎症		2(0.3)	2	1(0.2)	1	
腰椎すべり症		2(0.3)	2	0(0.0)	0	
骨粗鬆症		1(0.2)	1	1(0.2)	1	
骨炎		2(0.3)	2	0(0.0)	0	
関節拘縮		0(0.0)	0	1(0.2)	1	
デュピイトラン拘縮		1(0.2)	1	0(0.0)	0	
腰椎分離症		1(0.2)	1	0(0.0)	0	
脱臼		1(0.2)	1	0(0.0)	0	
筋断裂		1(0.2)	1	0(0.0)	0	
骨痛		1(0.2)	1	0(0.0)	0	

表 111 - 有害事象 - 安全性解析対象集団、DV7314-23 (続き)

有害事象 器官別大分類	群 評価例数 発現症状	SR25990C群		チクロピジン群	
		575	発現件数	580	発現件数
		症状別発現例数(%)		症状別発現例数(%)	
筋・骨格系障害	顎痛	1(0.2)	1	0(0.0)	0
膠原病	リウマチ様関節炎	0(0.0)	0	1(0.2)	1
中枢・末梢神経系障害	頭痛	33(5.7)	35	44(7.6)	53
	めまい	32(5.6)	35	33(5.7)	36
	しびれ(感)	21(3.7)	24	20(3.4)	20
	頭重(感)	18(3.1)	19	15(2.6)	16
	肩こり	14(2.4)	15	12(2.1)	12
	ふらつき(感)	13(2.3)	13	11(1.9)	11
	立ちくらみ	10(1.7)	11	6(1.0)	6
	神経痛	7(1.2)	7	5(0.9)	5
	筋のこわばり	3(0.5)	3	6(1.0)	6
	筋痙攣	3(0.5)	3	3(0.5)	3
	てんかん	3(0.5)	3	2(0.3)	3
	口唇しびれ(感)	2(0.3)	2	2(0.3)	2
	頭部不快感	0(0.0)	0	3(0.5)	3
	手指のこわばり	1(0.2)	1	1(0.2)	1
	意識喪失	2(0.3)	2	0(0.0)	0
	顔面感覚異常	1(0.2)	1	1(0.2)	1
	頭がボーとする	1(0.2)	1	1(0.2)	1
	顔面麻痺	0(0.0)	0	2(0.3)	2
	手根管症候群	1(0.2)	1	1(0.2)	1
	嘔声	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	強直性痙攣	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	手指感覚異常	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	感覚障害	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	感覚鈍麻	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	視神経萎縮	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	視神経炎	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	神経障害	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	振戦	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	錐体外路症候群	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	舌しびれ	0(0.0)	0	1(0.2)	1
動眼神経麻痺	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
偏頭痛	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
不安定歩行	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
歩行障害	1(0.2)	1	0(0.0)	0	

表 111 - 有害事象 - 安全性解析対象集団、DV7314-23 (続き)

有害事象 器宮別大分類	群 評価例数 発現症状	SR25990C群 575		チクロピジン群 580	
		症状別発現例数(%)	発現件数	症状別発現例数(%)	発現件数
中枢・末梢神経系障害	神経麻痺	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	末梢神経障害	0(0.0)	0	1(0.2)	1
自律神経系障害	血圧上昇	36(6.3)	37	38(6.6)	47
	高血圧	17(3.0)	17	19(3.3)	22
	自律神経失調	0(0.0)	0	4(0.7)	4
	起立性低血圧	2(0.3)	2	1(0.2)	1
	血圧低下	1(0.2)	1	2(0.3)	2
	低血圧	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	流涙	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	結膜炎	10(1.7)	10	15(2.6)	15
視覚障害	白内障	6(1.0)	6	11(1.9)	12
	眼の充血	3(0.5)	3	6(1.0)	6
	結膜充血	5(0.9)	6	2(0.3)	2
	糖尿病性網膜症	1(0.2)	1	5(0.9)	5
	眼精疲労	4(0.7)	5	1(0.2)	1
	眼痛	3(0.5)	3	2(0.3)	2
	眼球乾燥	2(0.3)	2	3(0.5)	3
	眼輪炎	1(0.2)	1	3(0.5)	3
	眼の感染	3(0.5)	3	1(0.2)	1
	緑内障	1(0.2)	1	2(0.3)	2
	角膜潰瘍形成	2(0.3)	2	0(0.0)	0
	眼内異和感	2(0.3)	2	0(0.0)	0
	眼脂	1(0.2)	1	1(0.2)	1
	視覚異常	0(0.0)	0	2(0.3)	2
	疲れ目	1(0.2)	1	1(0.2)	1
	網膜血管障害	1(0.2)	1	1(0.2)	1
	角結膜炎	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	角膜上皮障害	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	睫毛内反	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	乱視	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	かすみ目	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	複視	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	網膜微小循環障害	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	高血圧性網膜症	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	眼圧上昇	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	涙液分泌低下	0(0.0)	0	1(0.2)	1

表 111 - 有害事象－安全性解析対象集団、DV7314-23 (続き)

有害事象 器官別大分類	群 評価例数 発現症状	SR25990C群 575		チクロピジン群 580		
		症状別発現例数(%)	発現件数	症状別発現例数(%)	発現件数	
視覚障害	飛蚊症	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	翼状片	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	黄斑変性	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
聴覚・前庭障害	耳鳴	5(0.9)	5	7(1.2)	8	
	難聴	2(0.3)	2	4(0.7)	4	
	耳の障害	0(0.0)	0	3(0.5)	3	
	メニエル症候群	1(0.2)	1	1(0.2)	1	
	耳閉感	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	耳漏	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	迷路障害	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	耳痛	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	その他の特殊感覚障害	1(0.2)	1	2(0.3)	2	
	味覚異常	1(0.2)	1	2(0.3)	2	
精神障害	味覚低下	1(0.2)	1	1(0.2)	1	
	不眠(症)	18(3.1)	18	23(4.0)	23	
	不安	3(0.5)	5	5(0.9)	5	
	抑うつ状態	5(0.9)	5	1(0.2)	1	
	眠気	1(0.2)	1	4(0.7)	4	
	浮遊感	3(0.5)	3	2(0.3)	2	
	神経症	0(0.0)	0	2(0.3)	3	
	感情不安定	1(0.2)	1	1(0.2)	1	
	健忘(症)	1(0.2)	1	1(0.2)	1	
	自殺企図	0(0.0)	0	2(0.3)	2	
	痴呆	1(0.2)	1	1(0.2)	1	
	うつ病	1(0.2)	1	1(0.2)	1	
	指力低下(見当識障害)	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	注意力低下	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	自殺	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	睡眠障害	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	躁状態	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	消化管障害	便秘	33(5.7)	35	32(5.5)	33
		下痢	20(3.5)	24	27(4.7)	28
		胃不快感	19(3.3)	20	24(4.1)	24
齲歯		13(2.3)	13	15(2.6)	15	
嘔気		14(2.4)	14	11(1.9)	11	
口内炎		18(3.1)	19	6(1.0)	6	

表 111 - 有害事象 - 安全性解析対象集団、DV7314-23 (続き)

有害事象 器官別大分類	群 評価例数 発現症状	SR25990C群 575		チクロピジン群 580	
		症状別発現例数(%)	発現件数	症状別発現例数(%)	発現件数
消化管障害	胃炎	10 (1.7)	10	14 (2.4)	14
	嘔吐	11 (1.9)	11	10 (1.7)	11
	食欲不振	6 (1.0)	6	13 (2.2)	14
	歯痛	12 (2.1)	12	6 (1.0)	6
	胃腸炎	12 (2.1)	13	4 (0.7)	4
	胃痛	7 (1.2)	7	8 (1.4)	10
	歯肉 (齦) 炎	5 (0.9)	5	9 (1.6)	11
	腹痛	5 (0.9)	5	9 (1.6)	9
	歯周症	7 (1.2)	7	7 (1.2)	7
	胸やけ	5 (0.9)	6	7 (1.2)	8
	歯周炎	6 (1.0)	6	6 (1.0)	6
	上腹部痛	5 (0.9)	5	6 (1.0)	7
	口渇	5 (0.9)	5	6 (1.0)	6
	腹部膨満	1 (0.2)	1	10 (1.7)	10
	腸炎	5 (0.9)	5	6 (1.0)	6
	胃もたれ感	3 (0.5)	3	7 (1.2)	8
	軟便	2 (0.3)	2	8 (1.4)	8
	歯牙脱落	5 (0.9)	5	3 (0.5)	3
	むかつき	3 (0.5)	3	4 (0.7)	4
	食道炎	3 (0.5)	3	4 (0.7)	4
	痔核	3 (0.5)	3	3 (0.5)	4
	アフタ性口内炎	2 (0.3)	2	3 (0.5)	3
	腹部不快感	1 (0.2)	1	4 (0.7)	4
	口角炎	1 (0.2)	1	3 (0.5)	6
	糜爛性胃炎	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2
	歯牙異常	2 (0.3)	2	1 (0.2)	1
	歯肉腫脹	1 (0.2)	1	2 (0.3)	2
	下腹部痛	2 (0.3)	2	1 (0.2)	1
	心窩部痛	1 (0.2)	1	2 (0.3)	2
	胃潰瘍	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
	悪心	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
	肛門異常	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
	肛門痛	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
	しゃっくり	0 (0.0)	0	2 (0.3)	2
	舌炎	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
	唾液分泌過多	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1

表 111 - 有害事象 - 安全性解析対象集団、DV7314-23 (続き)

有害事象 器官別大分類	群 評価例数 発現症状	SR25990C群		チクロピジン群		
		575	発現件数	580	発現件数	
消化管障害	心窩部不快感	1(0.2)	1	1(0.2)	1	
	虫垂炎	2(0.3)	2	0(0.0)	0	
	歯髄炎	1(0.2)	1	1(0.2)	1	
	憩室炎	2(0.3)	2	0(0.0)	0	
	消化管障害	1(0.2)	1	1(0.2)	1	
	嚥下障害	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	十二指腸潰瘍	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	消化不良	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	空腹感	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	急性膵炎	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	舌痛	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	耳下腺痛	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	下腹部異和感	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	便失禁	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	口唇腫脹	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	肛門周囲炎	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	胃食道逆流	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	口腔内ロイコプラキ	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	肝臓・胆管系障害	γ-GTP上昇	99(17.2)	100	200(34.5)	205
		GPT上昇	103(17.9)	104	137(23.6)	140
GOT上昇		78(13.6)	79	101(17.4)	103	
血清ビリルビン上昇		19(3.3)	19	3(0.5)	3	
非黄疸性肝機能異常		0(0.0)	0	5(0.9)	5	
脂肪肝		1(0.2)	1	4(0.7)	4	
胆石症		2(0.3)	2	1(0.2)	1	
黄疸		1(0.2)	1	1(0.2)	1	
肝嚢胞		1(0.2)	1	1(0.2)	1	
C型肝炎		0(0.0)	0	1(0.2)	1	
総ビリルビン低下		1(0.2)	1	0(0.0)	0	
γ-GTP低下		1(0.2)	1	0(0.0)	0	
肝内石灰化		1(0.2)	1	0(0.0)	0	
胆嚢炎		1(0.2)	1	0(0.0)	0	
LAP上昇		0(0.0)	0	1(0.2)	1	
ビリルビン尿(症)		0(0.0)	0	1(0.2)	1	
胆管炎		0(0.0)	0	1(0.2)	1	
代謝・栄養障害	トリグリセライド上昇	88(15.3)	90	84(14.5)	88	

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 111 - 有害事象 - 安全性解析対象集団、DV7314-23 (続き)

有害事象 器官別大分類	群 評価例数 発現症状	SR25990C群 575		チクロピジン群 580		
		症状別発現例数(%)	発現件数	症状別発現例数(%)	発現件数	
代謝・栄養障害	A1P上昇	48(8.3)	48	76(13.1)	77	
	LDH上昇	46(8.0)	46	49(8.4)	49	
	尿糖陽性	50(8.7)	50	41(7.1)	42	
	総コレステロール上昇	30(5.2)	31	38(6.6)	38	
	血清カリウム上昇	9(1.6)	9	8(1.4)	8	
	血清総蛋白減少	6(1.0)	6	4(0.7)	4	
	糖尿病	6(1.0)	6	4(0.7)	4	
	血清アルブミン低下	7(1.2)	7	3(0.5)	3	
	痛風	7(1.2)	7	2(0.3)	2	
	CPK上昇	4(0.7)	4	2(0.3)	2	
	高脂血症	1(0.2)	1	5(0.9)	5	
	脱水(症)	3(0.5)	4	2(0.3)	2	
	総コレステロール低下	5(0.9)	5	0(0.0)	0	
	血清カリウム低下	1(0.2)	1	3(0.5)	3	
	血中尿酸上昇	2(0.3)	2	1(0.2)	1	
	血清クロールト上昇	2(0.3)	2	1(0.2)	1	
	LDH低下	2(0.3)	2	1(0.2)	1	
	血糖値上昇	1(0.2)	1	1(0.2)	1	
	高尿酸血症	1(0.2)	1	1(0.2)	1	
	低カリウム血症	1(0.2)	1	1(0.2)	1	
	低血糖	0(0.0)	0	2(0.3)	2	
	血清総蛋白上昇	1(0.2)	1	1(0.2)	1	
	アミラーゼ上昇	1(0.2)	1	1(0.2)	1	
	高血糖	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	トリグリセライド低下	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	血清アルブミン増加	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	A1P低下	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	ビタミンB群欠乏症状	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	内分泌系障害	女性型乳房	1(0.2)	1	1(0.2)	1
		甲状腺炎	0(0.0)	0	1(0.2)	1
		甲状腺結節	1(0.2)	1	0(0.0)	0
		男性乳房痛	1(0.2)	1	0(0.0)	0
		TSH上昇	1(0.2)	1	0(0.0)	0
心・血管障害(一般)	心内血栓	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	心不全	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	動脈瘤	1(0.2)	1	0(0.0)	0	

表 111 - 有害事象 - 安全性解析対象集団、DV7314-23 (続き)

有害事象 器官別大分類	群 評価例数 発現症状	SR25990C群 575		チクロピジン群 580		
		症状別発現例数(%)	発現件数	症状別発現例数(%)	発現件数	
心・血管障害(一般) 心筋・心内膜・心臓・弁膜障害 心拍数・心リズム障害	動脈瘤破裂	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	心筋梗塞	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	動悸	10(1.7)	10	10(1.7)	11	
	不整脈	2(0.3)	2	3(0.5)	3	
	心室性期外収縮	0(0.0)	0	3(0.5)	3	
	心房性期外収縮	1(0.2)	1	1(0.2)	1	
	心房細動	0(0.0)	0	2(0.3)	2	
	発作性心房細動	1(0.2)	1	1(0.2)	1	
	期外収縮	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	右脚ブロック	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	上室性頻脈	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	洞性徐脈	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	心悸亢進	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	上室性期外収縮	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	頻脈	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	脈拍数増加	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	血管(心臓外)障害	血管腫	0(0.0)	0	3(0.5)	3
		頸部雑音	0(0.0)	0	1(0.2)	1
		頸動脈狭窄	0(0.0)	0	1(0.2)	1
		毛細血管拡張(症)	0(0.0)	0	1(0.2)	1
末梢冷感		0(0.0)	0	1(0.2)	1	
血管痛		1(0.2)	1	0(0.0)	0	
呼吸器系障害	上気道感染	30(5.2)	53	38(6.6)	50	
	咳	18(3.1)	18	18(3.1)	19	
	咽頭炎	6(1.0)	7	11(1.9)	11	
	咽頭痛	6(1.0)	6	7(1.2)	8	
	気管支炎	9(1.6)	9	3(0.5)	3	
	鼻汁	7(1.2)	7	4(0.7)	4	
	副鼻腔炎	5(0.9)	5	4(0.7)	4	
	咽頭異和感	3(0.5)	3	5(0.9)	5	
	鼻炎	3(0.5)	3	5(0.9)	5	
	痰	4(0.7)	4	1(0.2)	1	
	肺炎	4(0.7)	6	0(0.0)	0	
	鼻閉	2(0.3)	2	1(0.2)	1	
	息切れ	2(0.3)	2	0(0.0)	0	
	気管支肺炎	1(0.2)	1	1(0.2)	1	

表 111 - 有害事象 - 安全性解析対象集団、DV7314-23 (続き)

有害事象 器官別大分類	群 評価例数 発現症状	SR25990C群		チクロピジン群	
		575 症状別発現例数(%)	発現件数	580 症状別発現例数(%)	発現件数
呼吸器系障害	上顎洞炎	2(0.3)	2	0(0.0)	0
	喘息	2(0.3)	2	0(0.0)	0
	扁桃炎	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	胸膜炎	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	胸水	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	喉頭炎	1(0.2)	1	0(0.0)	0
赤血球障害	ヘモグロビン減少	21(3.7)	21	14(2.4)	14
	赤血球減少	18(3.1)	18	14(2.4)	14
	ヘマトクリット値減少	18(3.1)	18	13(2.2)	13
	赤血球増加 (症)	0(0.0)	0	2(0.3)	2
	貧血	1(0.2)	1	1(0.2)	1
白血球・網内系障害	鉄欠乏性貧血	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	白血球増多 (症)	41(7.1)	46	48(8.3)	51
	白血球減少 (症)	18(3.1)	19	34(5.9)	34
	リンパ球減少	23(4.0)	26	27(4.7)	29
	好酸球増多 (症)	21(3.7)	21	28(4.8)	28
	好中球増多 (症)	20(3.5)	21	23(4.0)	23
	単球増多 (症)	16(2.8)	16	17(2.9)	17
	好中球減少	6(1.0)	6	22(3.8)	22
	好塩基球増多 (症)	10(1.7)	10	7(1.2)	8
	好酸球減少	9(1.6)	9	7(1.2)	7
	リンパ球増多 (症)	4(0.7)	4	7(1.2)	7
	単球減少	2(0.3)	2	4(0.7)	4
	リンパ節腫脹	1(0.2)	1	1(0.2)	1
	頸部リンパ節腫脹	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	好塩基球減少	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	頸部リンパ節炎	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	血小板・出血・凝血障害	皮下出血	55(9.6)	102	52(9.0)
鼻出血		34(5.9)	49	38(6.6)	50
血小板増加		15(2.6)	15	8(1.4)	8
歯肉出血		13(2.3)	18	6(1.0)	6
痔出血		10(1.7)	11	5(0.9)	11
止血延長		12(2.1)	12	2(0.3)	4
結膜下出血		10(1.7)	12	4(0.7)	4
血小板減少 (症)		7(1.2)	7	4(0.7)	4
紫斑 (病)		4(0.7)	5	6(1.0)	12

表 111 - 有害事象－安全性解析対象集団、DV7314-23 (続き)

有害事象 器別大分類	群 評価例数 発現症状	SR25990C群		チクロピジン群		
		575		580		
		症状別発現例数(%)	発現件数	症状別発現例数(%)	発現件数	
血小板・出血凝血障害	下血	4(0.7)	4	6(1.0)	6	
	眼底出血	4(0.7)	4	5(0.9)	5	
	尿潜血陽性	8(1.4)	9	0(0.0)	0	
	口腔内出血	1(0.2)	1	7(1.2)	8	
	出血	3(0.5)	3	5(0.9)	5	
	結膜出血	3(0.5)	3	4(0.7)	5	
	血尿	3(0.5)	4	3(0.5)	3	
	血痰	5(0.9)	5	0(0.0)	0	
	脳出血	3(0.5)	3	1(0.2)	1	
	胃出血	3(0.5)	3	0(0.0)	0	
	出血性膀胱炎	2(0.3)	2	1(0.2)	1	
	便潜血陽性	2(0.3)	2	1(0.2)	1	
	消化管出血	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	血小板凝集能低下	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	性器出血	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	黄斑部出血	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	眼の出血	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	頭蓋内出血	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	血腫	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	泌尿器系障害	BUN上昇	43(7.5)	43	41(7.1)	42
		尿沈渣白血球増加	47(8.2)	47	34(5.9)	35
尿蛋白増加		17(3.0)	17	33(5.7)	34	
尿沈渣赤血球増加		27(4.7)	27	22(3.8)	22	
血中クレアチニン上昇		16(2.8)	18	21(3.6)	21	
尿沈渣円柱増加		19(3.3)	19	16(2.8)	17	
尿路感染		8(1.4)	8	6(1.0)	6	
頻尿		7(1.2)	7	3(0.5)	3	
膀胱炎		4(0.7)	5	3(0.5)	3	
残尿感		3(0.5)	3	3(0.5)	4	
排尿困難		4(0.7)	4	1(0.2)	1	
BUN低下		3(0.5)	3	2(0.3)	2	
尿失禁		0(0.0)	0	4(0.7)	4	
尿管結石		1(0.2)	1	2(0.3)	2	
腎囊胞		0(0.0)	0	3(0.5)	3	
尿細菌陽性		2(0.3)	2	0(0.0)	0	
排尿障害		1(0.2)	1	1(0.2)	1	

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 111 - 有害事象－安全性解析対象集団、DV7314-23 (続き)

有害事象 器官別大分類	群 評価例数 発現症状	SR25990C群 575		テクロピジン群 580		
		症状別発現例数(%)	発現件数	症状別発現例数(%)	発現件数	
泌尿器系障害	急性腎不全	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	腎機能悪化	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	腎不全	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	腎結石	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	多尿	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	尿変色	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	神経因性膀胱	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	尿閉	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	膀胱憩室	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	排尿痛	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	乏尿	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	血中クレアチニン低下	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	男性生殖(器)障害	前立腺肥大	6(1.0)	6	4(0.7)	4
前立腺炎		4(0.7)	4	0(0.0)	0	
インポテンス		0(0.0)	0	1(0.2)	1	
女性生殖(器)障害	月経過多	1(0.2)	1	3(0.5)	4	
	膣炎	1(0.2)	1	1(0.2)	1	
新生物(腫瘍)	不正(子宮)出血	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	消化管良性腫瘍	9(1.5)	9	3(0.5)	3	
	胃癌	3(0.5)	3	1(0.2)	1	
	膀胱癌	3(0.5)	3	0(0.0)	0	
	直腸癌	1(0.2)	1	1(0.2)	1	
	脂肪腫	1(0.2)	1	1(0.2)	1	
	舌癌	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	咽頭癌	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	胆嚢癌	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	胸腺腫	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	咽頭悪性腫瘍	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	喉頭良性腫瘍	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	腫瘍	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	腺腫	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	腺癌	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	一般全身障害	インフルエンザ様症候群	211(36.7)	350	200(34.5)	290
		四肢疼痛	19(3.3)	22	11(1.9)	14
倦怠(感)		12(2.1)	14	14(2.4)	15	
アレルギー反応		12(2.1)	12	11(1.9)	12	

表 111 - 有害事象 - 安全性解析対象集団、DV7314-23 (続き)

有害事象 器官別大分類	群 評価例数 発現症状	SR25990C群 575		チクロピジン群 580		
		症状別発現例数(%)	発現件数	症状別発現例数(%)	発現件数	
一般全身障害	発熱	9(1.5)	12	10(1.7)	10	
	胸痛	9(1.5)	9	7(1.2)	7	
	浮腫	9(1.5)	9	4(0.7)	4	
	疲労	5(0.9)	5	2(0.3)	2	
	胸部不快感	4(0.7)	4	2(0.3)	2	
	体重増加	6(1.0)	6	0(0.0)	0	
	全身倦怠(感)	2(0.3)	2	3(0.5)	3	
	四肢腫脹	2(0.3)	2	3(0.5)	3	
	脱力(感)	3(0.5)	3	2(0.3)	2	
	胸部圧迫感	1(0.2)	2	3(0.5)	3	
	疼痛	1(0.2)	1	3(0.5)	3	
	気分不良	1(0.2)	1	3(0.5)	3	
	腫瘤	2(0.3)	2	2(0.3)	2	
	悪寒	2(0.3)	2	1(0.2)	1	
	側腹部痛	1(0.2)	1	2(0.3)	2	
	ほてり	2(0.3)	2	1(0.2)	1	
	顔面潮紅	0(0.0)	0	2(0.3)	3	
	顔面腫脹	0(0.0)	0	2(0.3)	2	
	筋力低下	1(0.2)	1	1(0.2)	1	
	CRP上昇	0(0.0)	0	2(0.3)	2	
	眼瞼腫脹	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	体重減少	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	顔の痛み	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	発汗	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	下肢異常感	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	意欲減退	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	右季肋部痛	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	創傷治癒遅延	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	中毒症状	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	腫眼	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	熱感	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	適応部位障害 抵抗機構障害	外耳炎	3(0.5)	3	2(0.3)	2
		帯状疱疹	3(0.5)	3	6(1.0)	6
単純疱疹		5(0.9)	5	3(0.5)	3	
中耳炎		3(0.5)	3	4(0.7)	4	
	真菌感染(症)	2(0.3)	2	2(0.3)	2	

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 111 - 有害事象－安全性解析対象集団、DV7314-23 (続き)

有害事象 器官別大分類	群 評価例数 発現症状	SR25990C群 575		チクロピジン群 580	
		症状別発現例数(%)	発現件数	症状別発現例数(%)	発現件数
抵抗機構障害	カンジダ症	1(0.2)	1	2(0.3)	2
	寄生虫感染	2(0.3)	2	1(0.2)	1
	膿瘍	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	アスペルギルス症	1(0.2)	1	0(0.0)	0
二次用語	打撲	31(5.4)	36	21(3.6)	30
	裂傷	12(2.1)	14	11(1.9)	12
	擦過傷	5(0.9)	6	12(2.1)	13
	咬刺傷	6(1.0)	6	6(1.0)	6
	捻挫	3(0.5)	3	6(1.0)	6
	熱傷	3(0.5)	3	5(0.9)	5
	挫創	2(0.3)	2	4(0.7)	6
	損傷	3(0.5)	3	3(0.5)	3
	表皮剥離	2(0.3)	3	2(0.3)	2
	転倒	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	誤飲	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	外耳道異物	1(0.2)	1	0(0.0)	0

日本医薬品副作用用語集 (J-ART、1996 年版) に基づく。

表 112 - 有害事象の生存時間解析－安全性解析対象集団、DV7314-23

群	評価例数	有害事象		ハザード比 (95%信頼区間)*1	検定*2
		発現	非発現		
SR25990C群	575	543(94.4)	32(5.6)	0.784 (0.696, 0.883)	P<0.001
チクロピジン群	580	552(95.2)	28(4.8)		

*1 Cox比例ハザードモデルによる推定 (95%信頼区間:Wald信頼区間)

*2 Log-Rank検定

表 113 - 有害事象の累積発現率－安全性解析対象集団、DV7314-23

イベント発現 までの期間	SR25990C群						チクロピジン群					
	評価例数	発現	打ち切り	非発現	累積発現率*1	95%信頼区間*2	評価例数	発現	打ち切り	非発現	累積発現率*1	95%信頼区間*2
1日 ≤ 2週	575	217	3	355	37.8	(33.8, 41.7)	580	254	5	321	44.0	(39.9, 48.0)
2週 < 4週	355	97	0	258	54.8	(50.7, 58.9)	321	124	2	195	65.7	(61.8, 69.6)
4週 < 6週	258	65	0	193	66.2	(62.3, 70.0)	195	54	0	141	75.2	(71.7, 78.7)
6週 < 8週	193	34	0	159	72.1	(68.5, 75.8)	141	39	2	100	82.1	(79.0, 85.3)
8週 < 12週	159	40	0	119	79.1	(75.8, 82.5)	100	36	1	63	88.6	(86.0, 91.2)
12週 < 16週	119	23	0	96	83.2	(80.1, 86.2)	63	9	1	53	90.2	(87.8, 92.7)
16週 < 20週	96	16	1	79	86.0	(83.2, 88.9)	53	11	1	41	92.3	(90.0, 94.5)
20週 < 24週	79	12	1	66	88.2	(85.5, 90.8)	41	6	0	35	93.4	(91.3, 95.5)
24週 < 28週	66	8	0	58	89.6	(87.1, 92.1)	35	3	0	32	94.0	(92.0, 96.0)
28週 < 32週	58	8	0	50	91.0	(88.7, 93.4)	32	6	0	26	95.1	(93.3, 96.9)
32週 < 36週	50	6	0	44	92.1	(89.9, 94.3)	26	4	0	22	95.8	(94.2, 97.5)
36週 < 40週	44	6	0	38	93.2	(91.1, 95.3)	22	3	0	19	96.4	(94.8, 98.0)
40週 < 44週	38	6	1	31	94.3	(92.3, 96.2)	19	3	0	16	97.0	(95.5, 98.4)
44週 < 48週	31	2	1	28	94.6	(92.8, 96.5)	16	0	0	16	97.0	(95.5, 98.4)
48週 < 52週	28	3	24	1	95.4	(93.6, 97.2)	16	0	16	0	97.0	(95.5, 98.4)
52週 <	1	0	1	0	95.4	(93.6, 97.2)	0	0	0	0	97.0	(95.5, 98.4)

*1 累積発現率:Kaplan-Meier法による推定

*2 信頼区間:Greenwoodの公式による信頼区間

2.7.6 個々の試験のまとめ
 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

図 25 - 有害事象の Kaplan-Meier 累積発現率曲線 - 安全性解析対象集団、DV7314-23

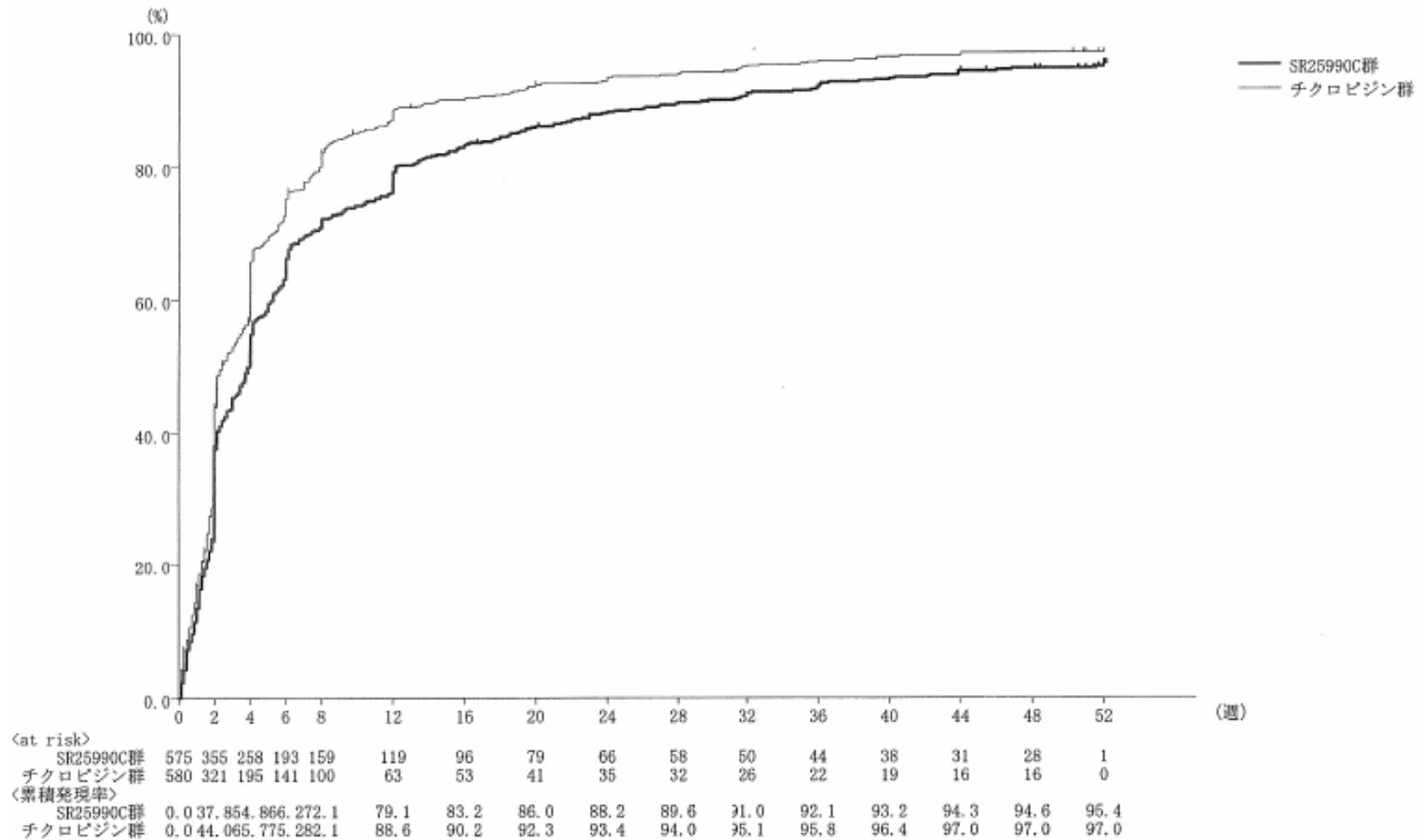


表 114 - 副作用－安全性解析対象集団、DV7314-23

副作用 器官別大分類	群 評価例数 発現例数 (%) 95%信頼区間*1 検定*2 発現件数 発現症状	SR25990C群		チクロピジン群	
		症状別発現例数 (%)	発現件数	症状別発現例数 (%)	発現件数
			575		580
			201 (35.0)		277 (47.8)
			(31.1, 38.9)		(43.7, 51.8)
			-		P<0.001 C
			487		708
皮膚・皮膚付属器障害	蕁麻疹	2(0.3)	2	9(1.6)	10
	皮疹	2(0.3)	2	8(1.4)	8
	そう痒感	4(0.7)	4	4(0.7)	4
	発疹	1(0.2)	1	7(1.2)	7
	湿疹	5(0.9)	5	2(0.3)	2
	葉疹	1(0.2)	1	2(0.3)	2
	紅斑	2(0.3)	5	0(0.0)	0
	中毒疹	0(0.0)	0	2(0.3)	3
	脱毛	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	光線過敏性皮膚炎	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	膨疹	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	かぶれ	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	皮膚疾患	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	疣贅	0(0.0)	0	1(0.2)	1
筋・骨格系障害	関節炎	2(0.3)	2	0(0.0)	0
	腰痛	1(0.2)	1	1(0.2)	1
	関節痛	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	背(部)痛	1(0.2)	1	0(0.0)	0
中枢・末梢神経系障害	頭痛	0(0.0)	0	5(0.9)	5
	ふらつき(感)	1(0.2)	1	3(0.5)	3
	めまい	1(0.2)	1	2(0.3)	2
	頭重(感)	2(0.3)	2	0(0.0)	0
	しびれ(感)	0(0.0)	0	2(0.3)	2
	立ちくらみ	1(0.2)	1	1(0.2)	1
	てんかん	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	意識喪失	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	頭がボーとする	1(0.2)	1	0(0.0)	0
自律神経系障害	血圧上昇	2(0.3)	2	3(0.5)	3

*1 信頼区間:正規近似による信頼区間

*2 C:χ²検定 F:Fisherの直接確率計算法

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 114 - 副作用－安全性解析対象集団、DV7314-23 (続き)

副作用 器官別大分類	群 評価例数 発現症状	SR25990C群		チクロピジン群	
		575 症状別発現例数(%)	発現件数	580 症状別発現例数(%)	発現件数
自律神経系障害	高血圧	1(0.2)	1	3(0.5)	3
	流涙	1(0.2)	1	0(0.0)	0
視覚障害	結膜充血	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	眼の充血	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	網膜微小循環障害	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	涙液分泌低下	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	眼瞼炎	1(0.2)	1	0(0.0)	0
聴覚・前庭障害	耳鳴	0(0.0)	0	2(0.3)	2
	耳痛	0(0.0)	0	1(0.2)	1
その他の特殊感覚障害	味覚低下	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	苦味	0(0.0)	0	1(0.2)	1
精神障害	眠気	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	不眠(症)	1(0.2)	1	0(0.0)	0
消化管障害	浮遊感	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	胃不快感	1(0.2)	1	8(1.4)	8
	便秘	4(0.7)	4	2(0.3)	2
	食欲不振	1(0.2)	1	4(0.7)	4
	胃もたれ感	2(0.3)	2	2(0.3)	2
	胃炎	2(0.3)	2	1(0.2)	1
	嘔気	0(0.0)	0	3(0.5)	3
	むかつき	0(0.0)	0	3(0.5)	3
	下痢	0(0.0)	0	3(0.5)	3
	腹部膨満	0(0.0)	0	3(0.5)	3
	糜爛性胃炎	1(0.2)	1	1(0.2)	1
	嘔吐	1(0.2)	1	1(0.2)	1
	口渇	0(0.0)	0	2(0.3)	2
	胸やけ	0(0.0)	0	2(0.3)	2
	食道炎	2(0.3)	2	0(0.0)	0
	胃痛	1(0.2)	1	1(0.2)	1
	消化管障害	1(0.2)	1	1(0.2)	1
	胃潰瘍	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	胃腸炎	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	口内炎	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	痔核	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	十二指腸潰瘍	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	耳下腺痛	1(0.2)	1	0(0.0)	0

表 114 - 副作用－安全性解析対象集団、DV7314-23 (続き)

副作用 器官別大分類	群 評価例数 発現症状	SR25990C群		チクロピジン群		
		575 症状別発現例数(%)	発現件数	580 症状別発現例数(%)	発現件数	
消化管障害	唾液分泌過多	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	上腹部痛	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	心窩部不快感	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	腹部不快感	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	憩室炎	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	腸炎	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	歯周炎	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	肝臓・胆管系障害	γ-GTP上昇	47(8.2)	47	126(21.7)	127
		GPT上昇	43(7.5)	43	83(14.3)	85
		GOT上昇	34(5.9)	34	63(10.9)	65
非黄疸性肝機能異常		0(0.0)	0	5(0.9)	5	
血清ビリルビン上昇		5(0.9)	5	0(0.0)	0	
黄疸		1(0.2)	1	0(0.0)	0	
胆石症		1(0.2)	1	0(0.0)	0	
胆嚢炎		1(0.2)	1	0(0.0)	0	
LAP上昇		0(0.0)	0	1(0.2)	1	
AIP上昇		24(4.2)	24	51(8.8)	52	
代謝・栄養障害	LDH上昇	15(2.6)	15	18(3.1)	18	
	トリグリセライド上昇	10(1.7)	10	11(1.9)	11	
	総コレステロール上昇	3(0.5)	3	3(0.5)	3	
	尿糖陽性	2(0.3)	2	2(0.3)	2	
	血清総蛋白減少	2(0.3)	2	1(0.2)	1	
	血清アルブミン低下	2(0.3)	2	0(0.0)	0	
	CPK上昇	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	血清カリウム上昇	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	低カリウム血症	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	血清カリウム低下	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
内分泌系障害	糖尿病	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	アミラーゼ上昇	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
心拍数・心リズム障害	男性乳房痛	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	動悸	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
呼吸器系障害	気管支炎	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	胸水	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
赤血球障害	ヘモグロビン減少	11(1.9)	11	8(1.4)	8	
	赤血球減少	9(1.6)	9	8(1.4)	8	
	ヘマトクリット値減少	8(1.4)	8	8(1.4)	8	

表 114 - 副作用－安全性解析対象集団、DV7314-23 (続き)

副作用	群 評価例数	SR25990C群		チクロピジン群		
		575	発現件数	580	発現件数	
器官別大分類	発現症状	症状別発現例数(%)	発現件数	症状別発現例数(%)	発現件数	
赤血球障害 白血球・網内系障害	貧血	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	白血球減少(症)	10(1.7)	11	20(3.4)	20	
	好中球減少	5(0.9)	5	15(2.6)	15	
	好酸球增多(症)	4(0.7)	4	11(1.9)	11	
	単球增多(症)	2(0.3)	2	2(0.3)	2	
	白血球增多(症)	3(0.5)	3	1(0.2)	1	
	リンパ球減少	2(0.3)	2	2(0.3)	2	
	好中球增多(症)	2(0.3)	2	1(0.2)	1	
	リンパ球增多(症)	0(0.0)	0	2(0.3)	2	
	好塩基球增多(症)	0(0.0)	0	2(0.3)	2	
	好酸球減少	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	血小板・出血凝血障害	皮下出血	28(4.9)	57	32(5.5)	41
		鼻出血	17(3.0)	28	20(3.4)	24
止血延長		11(1.9)	11	2(0.3)	4	
結膜下出血		5(0.9)	7	3(0.5)	3	
紫斑(病)		4(0.7)	5	3(0.5)	7	
下血		2(0.3)	2	5(0.9)	5	
歯肉出血		5(0.9)	5	1(0.2)	1	
口腔内出血		1(0.2)	1	4(0.7)	5	
血小板減少(症)		3(0.5)	3	2(0.3)	2	
結膜出血		2(0.3)	2	2(0.3)	3	
脳出血		3(0.5)	3	1(0.2)	1	
眼底出血		2(0.3)	2	2(0.3)	2	
痔出血		1(0.2)	1	2(0.3)	2	
胃出血		2(0.3)	2	0(0.0)	0	
血痰		2(0.3)	2	0(0.0)	0	
血小板増加		1(0.2)	1	1(0.2)	1	
血尿		1(0.2)	1	1(0.2)	1	
尿潜血陽性		2(0.3)	2	0(0.0)	0	
出血		0(0.0)	0	2(0.3)	2	
消化管出血		0(0.0)	0	1(0.2)	1	
血小板凝集能低下		1(0.2)	1	0(0.0)	0	
眼の出血		1(0.2)	1	0(0.0)	0	
頭蓋内出血		1(0.2)	1	0(0.0)	0	
血腫	1(0.2)	1	0(0.0)	0		
泌尿器系障害	BUN上昇	8(1.4)	8	7(1.2)	7	

表 114 - 副作用－安全性解析対象集団、DV7314-23 (続き)

副作用 器官別大分類	群 評価例数 発現症状	SR25990C群 575		チクロピジン群 580	
		症状別発現例数(%)	発現件数	症状別発現例数(%)	発現件数
泌尿器系障害	血中クレアチニン上昇	3(0.5)	3	4(0.7)	4
	尿沈渣赤血球増加	3(0.5)	3	3(0.5)	3
	尿沈渣白血球増加	5(0.9)	5	1(0.2)	1
	尿蛋白増加	1(0.2)	1	3(0.5)	3
	尿沈渣円柱増加	3(0.5)	3	1(0.2)	1
	急性腎不全	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	女性生殖(器)障害	月経過多	1(0.2)	1	3(0.5)
新生物(腫瘍)	消化管良性腫瘍	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	一般全身障害	胸部圧迫感	0(0.0)	0	2(0.3)
二次用語	倦怠(感)	0(0.0)	0	2(0.3)	2
	アレルギー反応	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	疼痛	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	発熱	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	ほてり	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	顔面潮紅	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	熱感	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	裂傷	1(0.2)	1	1(0.2)	1
	挫創	0(0.0)	0	1(0.2)	2
	損傷	0(0.0)	0	1(0.2)	1

日本医薬品副作用用語集 (J-ART、1996年版) に基づく。

治験薬との因果関係以下の5段階で判定し、1)、2)又は5)と判定された場合は副作用として取り扱うこととした。

- 1) あり : 明確に関連性を示す根拠がある
- 2) 可能性あり : 明確な根拠はないが状況等から因果関係が否定できない
- 3) 多分なし : 状況等から関連性は否定的で、他に原因と思われるものがある
- 4) なし : 明らかに他の原因によることが説明できる
- 5) 判定不能 : 情報が不足しており判断できない

2.7.6 個々の試験のまとめ
 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 115 - 副作用の生存時間解析－安全性解析対象集団、DV7314-23

群	評価例数	副作用		ハザード比 (95%信頼区間) ^{*1}	検定 ^{*2}
		発現	非発現		
SR25990C群	575	201 (35.0)	374 (65.0)	0.613	P<0.001
チクロピジン群	580	277 (47.8)	303 (52.2)	(0.511, 0.735)	

*1 Cox比例ハザードモデルによる推定 (95%信頼区間:Wald信頼区間)
 *2 Log-Rank検定

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 116 - 副作用の累積発現率－安全性解析対象集団、DV7314-23

イベント発現 までの期間	SR25990C群					チクロピジン群						
	評価例数	発現	打ち切り	非発現	累積発現率*1	95%信頼区間*2	評価例数	発現	打ち切り	非発現	累積発現率*1	95%信頼区間*2
1日 ≤ ≤ 2週	575	48	8	519	8.4	(6.1, 10.7)	580	96	11	473	16.7	(13.6, 19.7)
2週 < ≤ 4週	519	42	3	474	15.8	(12.8, 18.8)	473	67	8	398	28.6	(24.9, 32.3)
4週 < ≤ 6週	474	21	3	450	19.6	(16.3, 22.8)	398	41	9	348	36.0	(32.0, 39.9)
6週 < ≤ 8週	450	14	6	430	22.1	(18.7, 25.5)	348	20	7	321	39.7	(35.6, 43.7)
8週 < ≤ 12週	430	24	3	403	26.4	(22.8, 30.1)	321	13	7	301	42.1	(38.0, 46.2)
12週 < ≤ 16週	403	9	6	388	28.1	(24.4, 31.8)	301	4	5	292	42.9	(38.8, 47.0)
16週 < ≤ 20週	388	5	6	377	29.0	(25.3, 32.8)	292	6	2	284	44.1	(40.0, 48.2)
20週 < ≤ 24週	377	11	4	362	31.1	(27.3, 35.0)	284	11	1	272	46.3	(42.1, 50.4)
24週 < ≤ 28週	362	5	9	348	32.1	(28.2, 36.0)	272	2	4	266	46.7	(42.5, 50.8)
28週 < ≤ 32週	348	2	2	344	32.5	(28.6, 36.4)	266	3	3	260	47.3	(43.1, 51.5)
32週 < ≤ 36週	344	5	2	337	33.5	(29.5, 37.4)	260	5	5	250	48.3	(44.1, 52.5)
36週 < ≤ 40週	337	4	2	331	34.3	(30.3, 38.2)	250	5	3	242	49.3	(45.1, 53.5)
40週 < ≤ 44週	331	5	1	325	35.2	(31.2, 39.3)	242	0	7	235	49.3	(45.1, 53.5)
44週 < ≤ 48週	325	1	5	319	35.5	(31.4, 39.5)	235	1	4	230	49.6	(45.3, 53.8)
48週 < ≤ 52週	319	5	300	14	36.6	(32.6, 40.7)	230	2	223	5	50.2	(45.9, 54.4)
52週 <	14	0	14	0	36.6	(32.6, 40.7)	5	1	4	0	60.1	(42.3, 77.9)

*1 累積発現率:Kaplan-Meier法による推定
*2 信頼区間:Greenwoodの公式による信頼区間

2.7.6 個々の試験のまとめ
 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

図 26 - 副作用の Kaplan-Meier 累積発現率曲線 - 安全性解析対象集団、DV7314-23

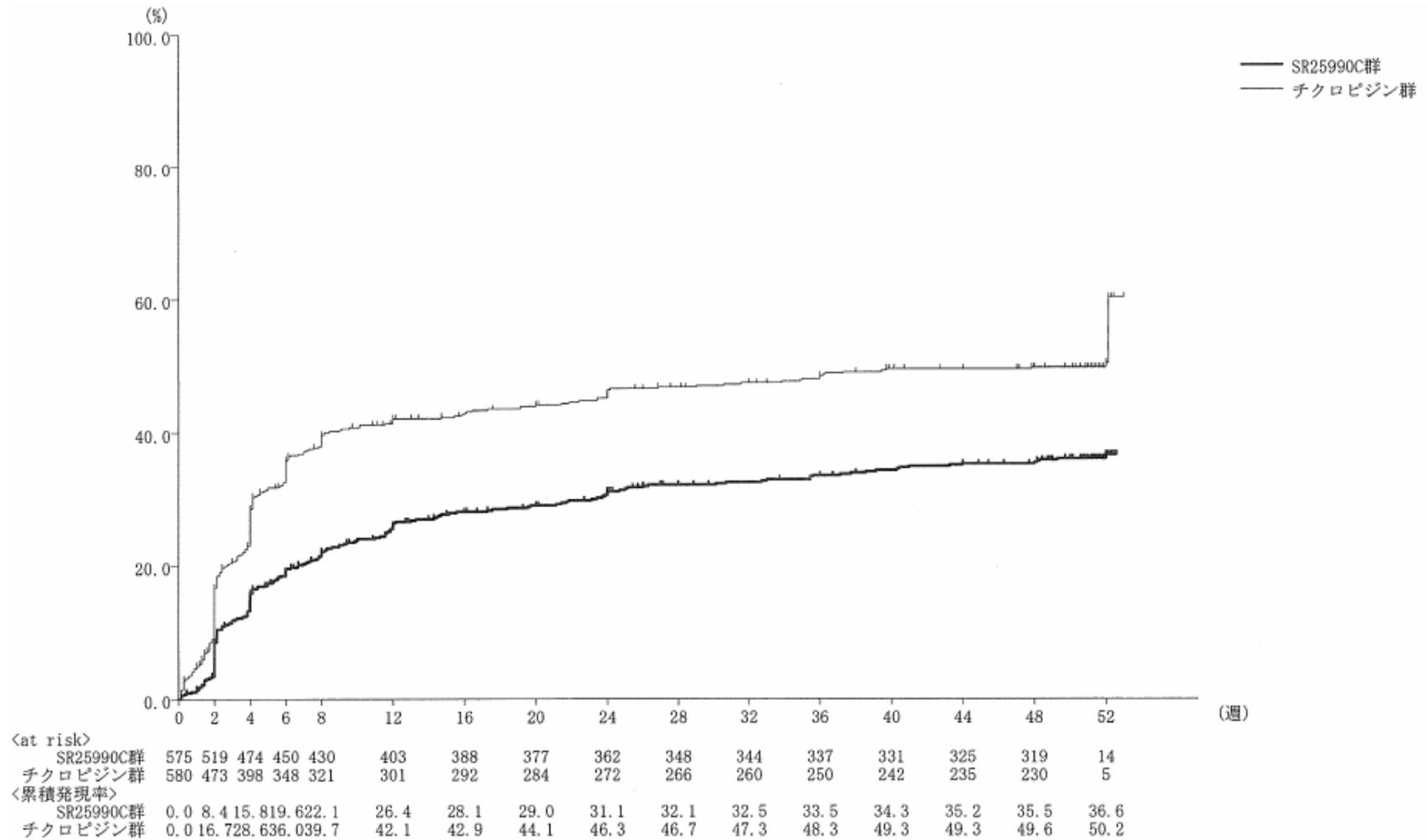


表 117 - 全ての出血性有害事象の発現頻度 - 安全性解析対象集団、DV7314-23

出血性事故	群	評価例数	出血性事故イベント		ハザード比 (95%信頼区間)*1	検定*2	
			発現	非発現			
全出血性事故	SR25990C群	575	169(29.4)	406(70.6)	1.015	P=0.893	
	チクロピジン群	580	153(26.4)	427(73.6)	(0.816, 1.264)		
非外傷性 ・外傷性の別	非外傷性						
	SR25990C群	575	108(18.8)	467(81.2)	1.050	P=0.733	
	チクロピジン群	580	93(16.0)	487(84.0)	(0.795, 1.385)		
	外傷性						
SR25990C群	575	80(13.9)	495(86.1)	0.853	P=0.309		
チクロピジン群	580	84(14.5)	496(85.5)	(0.628, 1.159)			
重症度	高度						
	SR25990C群	575	8(1.4)	567(98.6)	1.717	P=0.372	
	チクロピジン群	580	4(0.7)	576(99.3)	(0.517, 5.703)		
	中等度						
	SR25990C群	575	15(2.6)	560(97.4)	0.863	P=0.687	
	チクロピジン群	580	15(2.6)	565(97.4)	(0.422, 1.766)		
軽度							
SR25990C群	575	150(26.1)	425(73.9)	0.996	P=0.970		
チクロピジン群	580	139(24.0)	441(76.0)	(0.790, 1.254)			
発現部位	頭蓋内						
	SR25990C群	575	4(0.7)	571(99.3)	3.356	P=0.250	
	チクロピジン群	580	1(0.2)	579(99.8)	(0.375, 30.029)		
	眼底						
	SR25990C群	575	6(1.0)	569(99.0)	0.744	P=0.595	
	チクロピジン群	580	7(1.2)	573(98.8)	(0.250, 2.216)		
	消化管						
	SR25990C群	575	6(1.0)	569(99.0)	1.043	P=0.944	
	チクロピジン群	580	5(0.9)	575(99.1)	(0.318, 3.421)		
	鼻						
	SR25990C群	575	34(5.9)	541(94.1)	0.785	P=0.302	
	チクロピジン群	580	39(6.7)	541(93.3)	(0.495, 1.244)		
	口腔内						
	SR25990C群	575	20(3.5)	555(96.5)	0.998	P=0.995	
	チクロピジン群	580	18(3.1)	562(96.9)	(0.528, 1.887)		
	皮下						
	SR25990C群	575	62(10.8)	513(89.2)	0.889	P=0.510	
	チクロピジン群	580	63(10.9)	517(89.1)	(0.626, 1.262)		
	月経過多						
	SR25990C群	575	1(0.2)	574(99.8)	0.322	P=0.300	
	チクロピジン群	580	3(0.5)	577(99.5)	(0.033, 3.093)		
	その他						
	SR25990C群	575	69(12.0)	506(88.0)	1.189	P=0.347	
	チクロピジン群	580	52(9.0)	528(91.0)	(0.829, 1.705)		

*1 Cox比例ハザードモデルによる推定 (95%信頼区間:Wald信頼区間)

*2 Log-Rank検定

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 118 - 全ての出血性有害事象の累積発現率－安全性解析対象集団、DV7314-23

イベント発現 までの期間	SR25990C群						チクロピジン群					
	評価例数	発現	打ち切り	非発現	累積発現率*1	95%信頼区間*2	評価例数	発現	打ち切り	非発現	累積発現率*1	95%信頼区間*2
1日 ≤ ≤ 2週	575	29	10	536	5.1	(3.3, 6.9)	580	25	22	533	4.3	(2.7, 6.0)
2週 < ≤ 4週	536	25	7	504	9.5	(7.1, 11.9)	533	17	24	492	7.4	(5.3, 9.6)
4週 < ≤ 6週	504	17	9	478	12.6	(9.9, 15.4)	492	9	24	459	9.2	(6.8, 11.6)
6週 < ≤ 8週	478	8	11	459	14.1	(11.2, 17.0)	459	14	27	418	12.0	(9.2, 14.7)
8週 < ≤ 12週	459	20	8	431	17.9	(14.7, 21.0)	418	12	17	389	14.6	(11.5, 17.6)
12週 < ≤ 16週	431	9	7	415	19.6	(16.3, 22.9)	389	9	14	366	16.6	(13.3, 19.8)
16週 < ≤ 20週	415	11	10	394	21.7	(18.3, 25.2)	366	13	8	345	19.6	(16.1, 23.1)
20週 < ≤ 24週	394	10	10	374	23.8	(20.2, 27.4)	345	13	8	324	22.6	(18.9, 26.4)
24週 < ≤ 28週	374	9	10	355	25.6	(21.9, 29.3)	324	6	8	310	24.1	(20.2, 27.9)
28週 < ≤ 32週	355	7	5	343	27.1	(23.3, 30.9)	310	8	5	297	26.1	(22.1, 30.0)
32週 < ≤ 36週	343	7	4	332	28.6	(24.7, 32.5)	297	6	5	286	27.6	(23.5, 31.6)
36週 < ≤ 40週	332	6	2	324	29.9	(25.9, 33.8)	286	6	3	277	29.1	(24.9, 33.3)
40週 < ≤ 44週	324	4	1	319	30.7	(26.8, 34.7)	277	8	8	261	31.2	(26.9, 35.5)
44週 < ≤ 48週	319	0	6	313	30.7	(26.8, 34.7)	261	7	4	250	33.0	(28.6, 37.4)
48週 < ≤ 52週	313	6	293	14	32.1	(28.1, 36.2)	250	0	245	5	33.0	(28.6, 37.4)
52週 <	14	1	13	0	37.0	(27.1, 46.9)	5	0	5	0	33.0	(28.6, 37.4)

*1 累積発現率:Kaplan-Meier法による推定
*2 信頼区間:Greenwoodの公式による信頼区間

2.7.6 個々の試験のまとめ
 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

図 27 - 全ての出血性有害事象の Kaplan-Meier 累積発現率曲線 - 安全性解析対象集団、DV7314-23

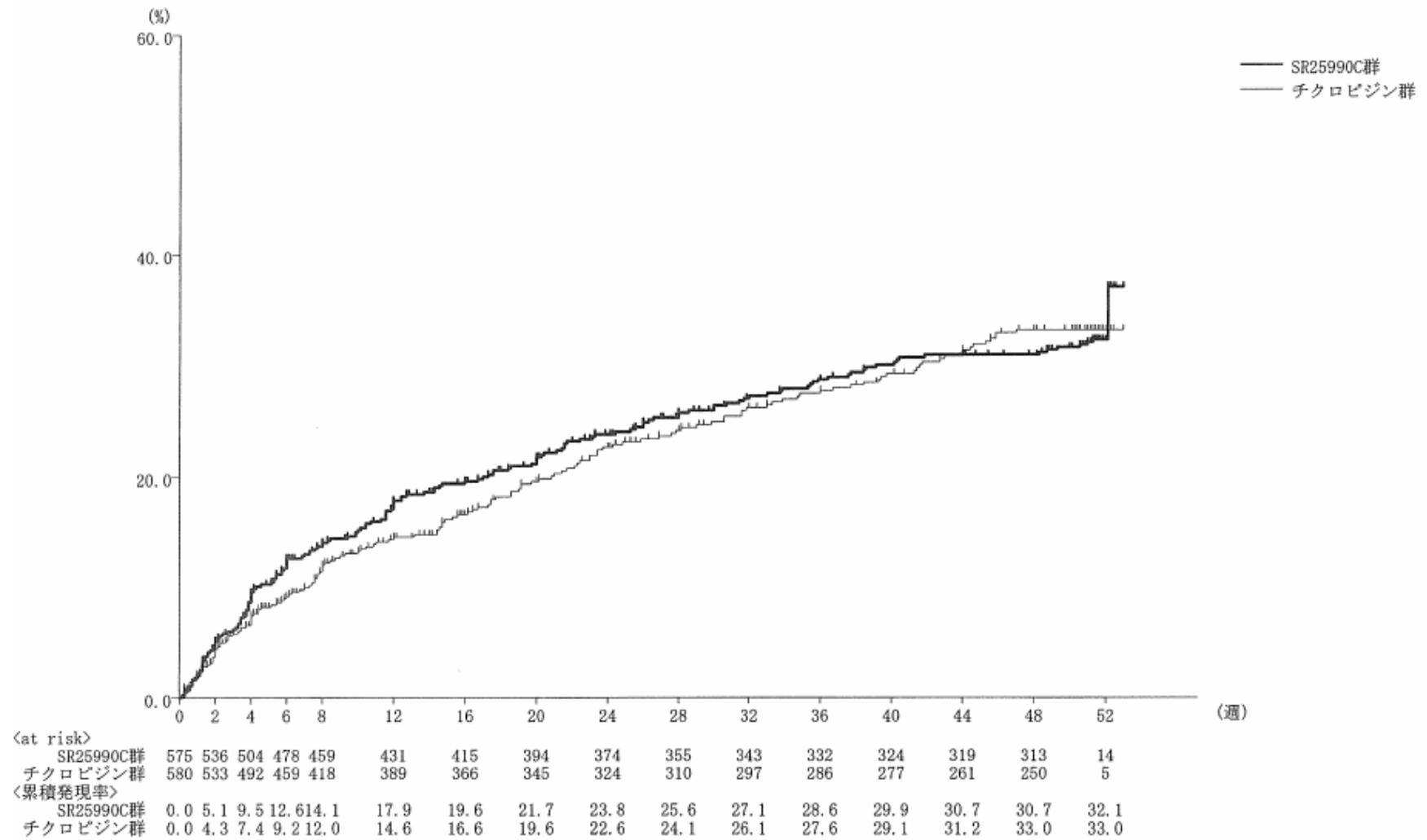


表 119 - 全ての出血性有害事象の内訳 - 安全性解析対象集団、DV7314-23

項目	群 評価例数	SR25990C群		チクロピジン群	
		575		580	
出血性事故	発現	169 (29.4)		153 (26.4)	
	非発現	406 (70.6)		427 (73.6)	
出血部位	発現症状	症状別発現例数 (%)	発現件数	症状別発現例数 (%)	発現件数
合計		169 (29.4)	289	153 (26.4)	254
頭蓋内	合計	4 (0.7)	4	1 (0.2)	1
	脳出血	3 (0.5)	3	1 (0.2)	1
	頭蓋内出血	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
眼底	合計	6 (1.0)	6	7 (1.2)	8
	眼底出血	4 (0.7)	4	5 (0.9)	5
	網膜血管障害	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
	網膜微小循環障害	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
	糖尿病性網膜症	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
	黄斑部出血	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
消化管	合計	6 (1.0)	6	5 (0.9)	6
	下血	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2
	胃出血	3 (0.5)	3	0 (0.0)	0
	胃潰瘍	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
	痔核	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
	消化管出血	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
	止血延長	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
	痔出血	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
鼻	合計	34 (5.9)	49	39 (6.7)	51
	鼻出血	34 (5.9)	49	38 (6.6)	50
	インフルエンザ様症候群	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
口腔内	合計	20 (3.5)	25	18 (3.1)	20
	歯肉出血	13 (2.3)	18	6 (1.0)	6
	口腔内出血	1 (0.2)	1	7 (1.2)	8

表 119 - 全ての出血性有害事象の内訳－安全性解析対象集団、DV7314-23（続き）

項目	群 評価例数	SR25990C群		チクロピジン群	
		575		580	
出血性事故	発現	169 (29.4)		153 (26.4)	
	非発現	406 (70.6)		427 (73.6)	
出血部位	発現症状	症状別発現例数 (%)	発現件数	症状別発現例数 (%)	発現件数
口腔内	歯牙脱落	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
	血痰	2 (0.3)	2	0 (0.0)	0
	止血延長	2 (0.3)	2	0 (0.0)	0
	齲歯	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
	歯牙異常	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
	歯痛	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
	歯肉 (齦) 炎	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
	歯周症	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
	裂傷	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
	皮下	合計	62 (10.8)	113	63 (10.9)
皮下出血		53 (9.2)	100	51 (8.8)	70
打撲		8 (1.4)	8	9 (1.6)	13
紫斑 (病)		3 (0.5)	3	6 (1.0)	12
そう痒感		1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
裂傷		1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
擦過傷		0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
月経過多		合計	1 (0.2)	1	3 (0.5)
	月経過多	1 (0.2)	1	3 (0.5)	4
その他	合計	69 (12.0)	85	52 (9.0)	68
	裂傷	12 (2.1)	13	10 (1.7)	11
	痔出血	10 (1.7)	11	4 (0.7)	10
	結膜下出血	10 (1.7)	12	4 (0.7)	4
	止血延長	9 (1.6)	9	2 (0.3)	4
	擦過傷	2 (0.3)	2	8 (1.4)	9

表 119 - 全ての出血性有害事象の内訳－安全性解析対象集団、DV7314-23 (続き)

項目	群 評価例数	SR25990C群		チクロピジン群	
		575		580	
出血性事故	発現	169 (29.4)		153 (26.4)	
	非発現	406 (70.6)		427 (73.6)	
出血部位	発現症状	症状別発現例数 (%)	発現件数	症状別発現例数 (%)	発現件数
その他	出血	3 (0.5)	3	5 (0.9)	5
	結膜出血	3 (0.5)	3	4 (0.7)	5
	血尿	3 (0.5)	4	3 (0.5)	3
	下血	2 (0.3)	2	4 (0.7)	4
	挫創	1 (0.2)	1	2 (0.3)	3
	血痰	3 (0.5)	3	0 (0.0)	0
	出血性膀胱炎	2 (0.3)	2	1 (0.2)	1
	皮下出血	2 (0.3)	2	1 (0.2)	1
	打撲	2 (0.3)	2	1 (0.2)	1
	表皮剥離	2 (0.3)	3	0 (0.0)	0
	損傷	0 (0.0)	0	2 (0.3)	2
	紫斑 (病)	1 (0.2)	2	0 (0.0)	0
	ざ瘡	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
	湿疹	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
	水疱性皮疹	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
	皮膚感染	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
	関節症	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
	骨折	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
	痔核	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
	動脈瘤破裂	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
	気管支炎	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
	便潜血陽性	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
	性器出血	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
眼の出血	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0	

表 119 - 全ての出血性有害事象の内訳－安全性解析対象集団、DV7314-23 (続き)

項目	群 評価例数	SR25990C群		チクロピジン群	
		575		580	
出血性事故	発現	169 (29.4)		153 (26.4)	
	非発現	406 (70.6)		427 (73.6)	
出血部位	発現症状	症状別発現例数 (%)	発現件数	症状別発現例数 (%)	発現件数
その他	血腫	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
	尿管結石	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
	不正 (子宮) 出血	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
	膀胱癌	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0

表 120 - 出血性副作用の発現頻度 - 安全性解析対象集団、DV7314-23

出血性事故	群	評価例数	出血性事故イベント		ハザード比 (95%信頼区間)*1	検定*2	
			発現	非発現			
全出血性事故	SR25990C群	575	81(14.1)	494(85.9)	1.068	P=0.689	
	チクロピジン群	580	68(11.7)	512(88.3)	(0.773, 1.474)		
非外傷性 ・外傷性の別	非外傷性 SR25990C群	575	81(14.1)	494(85.9)	1.068	P=0.689	
	非外傷性 チクロピジン群	580	68(11.7)	512(88.3)	(0.773, 1.474)		
	外傷性 SR25990C群	575	0(0.0)	575(100.0)	-	P=-	
	外傷性 チクロピジン群	580	0(0.0)	580(100.0)	-		
重症度	高度 SR25990C群	575	6(1.0)	569(99.0)	2.512	P=0.243	
	高度 チクロピジン群	580	2(0.3)	578(99.7)	(0.507, 12.445)		
	中等度 SR25990C群	575	8(1.4)	567(98.6)	0.998	P=0.998	
	中等度 チクロピジン群	580	7(1.2)	573(98.8)	(0.362, 2.755)		
	軽度 SR25990C群	575	68(11.8)	507(88.2)	1.005	P=0.979	
	軽度 チクロピジン群	580	61(10.5)	519(89.5)	(0.711, 1.420)		
発現部位	頭蓋内 SR25990C群	575	4(0.7)	571(99.3)	3.356	P=0.250	
	頭蓋内 チクロピジン群	580	1(0.2)	579(99.8)	(0.375, 30.029)		
	眼底 SR25990C群	575	2(0.3)	573(99.7)	0.874	P=0.893	
	眼底 チクロピジン群	580	2(0.3)	578(99.7)	(0.123, 6.207)		
	消化管 SR25990C群	575	4(0.7)	571(99.3)	0.700	P=0.594	
	消化管 チクロピジン群	580	5(0.9)	575(99.1)	(0.188, 2.610)		
	鼻 SR25990C群	575	17(3.0)	558(97.0)	0.752	P=0.387	
	鼻 チクロピジン群	580	20(3.4)	560(96.6)	(0.394, 1.437)		
	口腔内 SR25990C群	575	8(1.4)	567(98.6)	1.471	P=0.496	
	口腔内 チクロピジン群	580	5(0.9)	575(99.1)	(0.481, 4.499)		
	皮下 SR25990C群	575	28(4.9)	547(95.1)	0.734	P=0.225	
	皮下 チクロピジン群	580	34(5.9)	546(94.1)	(0.445, 1.211)		
	月経過多 SR25990C群	575	1(0.2)	574(99.8)	0.322	P=0.300	
	月経過多 チクロピジン群	580	3(0.5)	577(99.5)	(0.033, 3.093)		
	その他	SR25990C群	575	24(4.2)	551(95.8)	1.197	P=0.563
		チクロピジン群	580	18(3.1)	562(96.9)	(0.650, 2.207)	

*1 Cox比例ハザードモデルによる推定 (95%信頼区間:Wald信頼区間)

*2 Log-Rank検定

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 121 - 出血性副作用の累積発現率－安全性解析対象集団、DV7314-23

イベント発現 までの期間	SR25990C群						チクロピジン群					
	評価例数	発現	打ち切り	非発現	累積発現率*1	95%信頼区間*2	評価例数	発現	打ち切り	非発現	累積発現率*1	95%信頼区間*2
1日 ≤ ≤ 2週	575	11	11	553	1.9	(0.8, 3.1)	580	12	24	544	2.1	(0.9, 3.3)
2週 < ≤ 4週	553	16	8	529	4.8	(3.0, 6.5)	544	9	29	506	3.7	(2.2, 5.3)
4週 < ≤ 6週	529	4	9	516	5.5	(3.6, 7.4)	506	6	27	473	4.9	(3.1, 6.7)
6週 < ≤ 8週	516	1	14	501	5.7	(3.8, 7.6)	473	9	28	436	6.7	(4.6, 8.9)
8週 < ≤ 12週	501	10	9	482	7.6	(5.4, 9.8)	436	5	20	411	7.8	(5.5, 10.1)
12週 < ≤ 16週	482	5	9	468	8.6	(6.2, 10.9)	411	2	16	393	8.3	(5.9, 10.7)
16週 < ≤ 20週	468	6	11	451	9.7	(7.2, 12.2)	393	8	8	377	10.2	(7.5, 12.8)
20週 < ≤ 24週	451	6	12	433	11.0	(8.3, 13.6)	377	4	8	365	11.1	(8.3, 13.9)
24週 < ≤ 28週	433	3	14	416	11.6	(8.9, 14.3)	365	2	12	351	11.6	(8.8, 14.5)
28週 < ≤ 32週	416	3	5	408	12.2	(9.4, 15.0)	351	3	6	342	12.4	(9.4, 15.4)
32週 < ≤ 36週	408	3	4	401	12.9	(10.0, 15.7)	342	4	6	332	13.4	(10.3, 16.5)
36週 < ≤ 40週	401	4	4	393	13.8	(10.8, 16.7)	332	2	6	324	14.0	(10.8, 17.1)
40週 < ≤ 44週	393	3	1	389	14.4	(11.4, 17.4)	324	1	8	315	14.2	(11.0, 17.4)
44週 < ≤ 48週	389	0	8	381	14.4	(11.4, 17.4)	315	1	7	307	14.5	(11.3, 17.7)
48週 < ≤ 52週	381	6	359	16	15.8	(12.6, 19.0)	307	0	302	5	14.5	(11.3, 17.7)
52週 <	16	0	16	0	15.8	(12.6, 19.0)	5	0	5	0	14.5	(11.3, 17.7)

*1 累積発現率:Kaplan-Meier法による推定
*2 信頼区間:Greenwoodの公式による信頼区間

2.7.6 個々の試験のまとめ
 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

図 28 - 出血性副作用の Kaplan-Meier 累積発現率曲線 - 安全性解析対象集団、DV7314-23

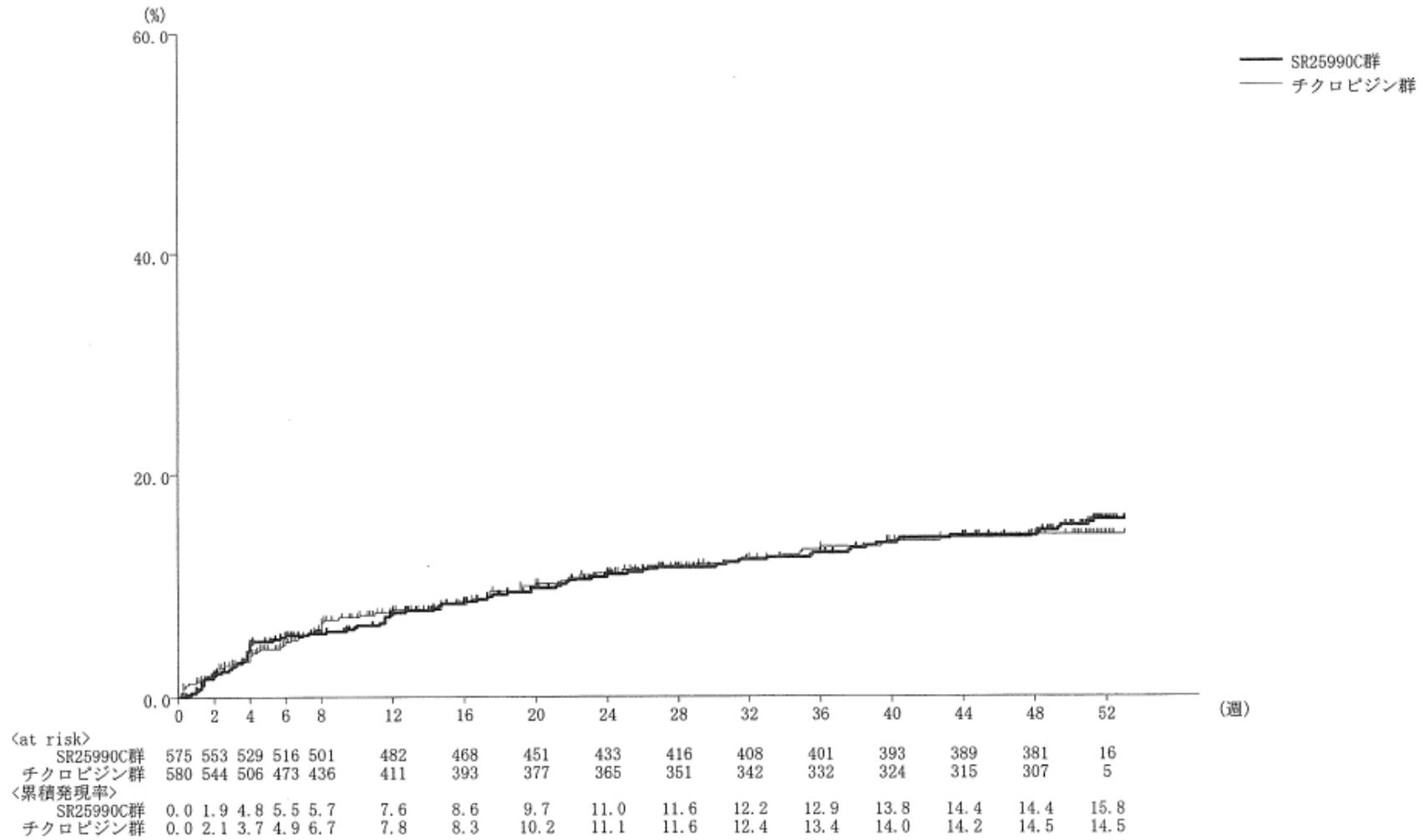


表 122 - 出血性副作用の内訳 - 安全性解析対象集団、DV7314-23

項目	群 評価例数	SR25990C群		チクロピジン群	
		575		580	
出血性事故	発現	81 (14.1)		68 (11.7)	
	非発現	494 (85.9)		512 (88.3)	
出血部位	発現症状	症状別発現例数 (%)	発現件数	症状別発現例数 (%)	発現件数
合計		81 (14.1)	134	68 (11.7)	113
頭蓋内	合計	4 (0.7)	4	1 (0.2)	1
	脳出血	3 (0.5)	3	1 (0.2)	1
	頭蓋内出血	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
眼底	合計	2 (0.3)	2	2 (0.3)	3
	眼底出血	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2
	網膜微小循環障害	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
消化管	合計	4 (0.7)	4	5 (0.9)	5
	下血	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2
	胃出血	2 (0.3)	2	0 (0.0)	0
	胃潰瘍	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
	痔核	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
	消化管出血	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
鼻	合計	17 (3.0)	28	20 (3.4)	24
	鼻出血	17 (3.0)	28	20 (3.4)	24
口腔内	合計	8 (1.4)	8	5 (0.9)	6
	歯肉出血	5 (0.9)	5	1 (0.2)	1
	口腔内出血	1 (0.2)	1	4 (0.7)	5
	止血延長	2 (0.3)	2	0 (0.0)	0
皮下	合計	28 (4.9)	59	34 (5.9)	48
	皮下出血	27 (4.7)	56	32 (5.5)	41
	紫斑 (病)	3 (0.5)	3	3 (0.5)	7
月経過多	合計	1 (0.2)	1	3 (0.5)	4
	月経過多	1 (0.2)	1	3 (0.5)	4

表 122 - 出血性副作用の内訳－安全性解析対象集団、DV7314-23 (続き)

項目	群 評価例数	SR25990C群		チクロピジン群	
		575		580	
出血性事故	発現	81 (14.1)		68 (11.7)	
	非発現	494 (85.9)		512 (88.3)	
出血部位	発現症状	症状別発現例数 (%)	発現件数	症状別発現例数 (%)	発現件数
その他	合計	24 (4.2)	28	18 (3.1)	22
	止血延長	9 (1.6)	9	2 (0.3)	4
	結膜下出血	5 (0.9)	7	3 (0.5)	3
	結膜出血	2 (0.3)	2	2 (0.3)	3
	下血	0 (0.0)	0	3 (0.5)	3
	痔出血	1 (0.2)	1	2 (0.3)	2
	血痰	2 (0.3)	2	0 (0.0)	0
	血尿	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
	出血	0 (0.0)	0	2 (0.3)	2
	裂傷	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
	紫斑 (病)	1 (0.2)	2	0 (0.0)	0
	挫創	0 (0.0)	0	1 (0.2)	2
	皮下出血	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
	眼の出血	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
	血腫	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
	損傷	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 123 - 死亡症例の発現頻度 - 安全性解析対象集団、DV7314-23

死亡	群	評価例数	死亡		ハザード比 (95%信頼区間) ^{*1}	検定 ^{*2}	
			あり	なし			
全死亡	SR25990C群	575	4(0.7)	571(99.3)	3.325	P=0.254	
	チクロピジン群	580	1(0.2)	579(99.8)	(0.372, 29.753)		
内訳	血管死	SR25990C群	1(0.2)	574(99.8)	-	P=0.364	
		チクロピジン群	580	0(0.0)	580(100.0)		-
	非血管死	SR25990C群	575	3(0.5)	572(99.5)	2.501	P=0.411
		チクロピジン群	580	1(0.2)	579(99.8)	(0.260, 24.042)	

*1 Cox比例ハザードモデルによる推定 (95%信頼区間:Wald信頼区間)

*2 Log-Rank検定

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 124 - 死亡症例の累積発現率：全死亡－安全性解析対象集団、DV7314-23

イベント発現 までの期間	SR25990C群					チクロピジン群						
	評価例数	あり	打ち切り	なし	累積発現率*1	95%信頼区間*2	評価例数	あり	打ち切り	なし	累積発現率*1	95%信頼区間*2
1日 ≤ 2週	575	0	12	563	0.0	(0.0, 0.0)	580	0	25	555	0.0	(0.0, 0.0)
2週 < 4週	563	0	10	553	0.0	(0.0, 0.0)	555	0	30	525	0.0	(0.0, 0.0)
4週 < 6週	553	0	9	544	0.0	(0.0, 0.0)	525	0	32	493	0.0	(0.0, 0.0)
6週 < 8週	544	0	15	529	0.0	(0.0, 0.0)	493	0	28	465	0.0	(0.0, 0.0)
8週 < 12週	529	0	11	518	0.0	(0.0, 0.0)	465	0	24	441	0.0	(0.0, 0.0)
12週 < 16週	518	0	13	505	0.0	(0.0, 0.0)	441	0	17	424	0.0	(0.0, 0.0)
16週 < 20週	505	0	15	490	0.0	(0.0, 0.0)	424	0	11	413	0.0	(0.0, 0.0)
20週 < 24週	490	1	15	474	0.2	(0.0, 0.6)	413	0	11	402	0.0	(0.0, 0.0)
24週 < 28週	474	0	16	458	0.2	(0.0, 0.6)	402	0	16	386	0.0	(0.0, 0.0)
28週 < 32週	458	0	5	453	0.2	(0.0, 0.6)	386	0	7	379	0.0	(0.0, 0.0)
32週 < 36週	453	0	7	446	0.2	(0.0, 0.6)	379	0	6	373	0.0	(0.0, 0.0)
36週 < 40週	446	1	6	439	0.4	(0.0, 1.0)	373	1	6	366	0.3	(0.0, 0.8)
40週 < 44週	439	0	1	438	0.4	(0.0, 1.0)	366	0	9	357	0.3	(0.0, 0.8)
44週 < 48週	438	2	8	428	0.9	(0.0, 1.8)	357	0	8	349	0.3	(0.0, 0.8)
48週 < 52週	428	0	412	16	0.9	(0.0, 1.8)	349	0	342	7	0.3	(0.0, 0.8)
52週 <	16	0	16	0	0.9	(0.0, 1.8)	7	0	7	0	0.3	(0.0, 0.8)

*1 累積発現率:Kaplan-Meier法による推定
*2 信頼区間:Greenwoodの公式による信頼区間

表 125 - 死亡症例の一覧 - 安全性解析対象集団、DV7314-23

[重篤度分類にて「死亡」と判定されたもの]

医療機関名 科名	症例番号	年齢 性別	治験 期間	血管性事故または有害事象		発現日 (発現時期)	死亡日 (死亡時期)	因果** 関係	判定理由
				用語集準拠*	報告書記載				
■■■■病院	077-4	49歳 男	334日間	自殺	自殺	20■■■■ (334日目)	20■■■■ (発現1日目)	4	その他
■■■■大学医学部 ■■■■病院	109-3	73歳 女	265日間	頭蓋内出血	頭蓋内出血(左 被殻)	20■■■■ (264日目)	20■■■■ (発現3日目)	2	治験薬投与開始後有害事象が発現し、他に明確な原因がない
■■■■病院	174-4	72歳 女	313日間	脳梗塞	脳梗塞症	20■■■■ (313日目)	20■■■■ (発現5日目)	-	
■■■■病院	221-1	75歳 男	151日間	動脈瘤破裂	腹部大動脈瘤破 裂	20■■■■ (151日目)	20■■■■ (発現3日目)	3	偶発的な一過性の事象であり関連性は(多分)ない
				止血延長	止血困難	20■■■■ (153日目)	20■■■■ (発現1日目)	2	その他
■■■■大学 ■■■■病院	294-4	61歳 男	277日間	脳出血	脳内出血	20■■■■ (276日目)	20■■■■ (発現3日目)	2	その他

SR25990C 群：上段 4 例、塩酸チクロピジン群：下段 1 例

表 126 - 重篤な有害事象－安全性解析対象集団、DV7314-23

	群	SR25990C群		チクロピジン群	
		評価例数	発現例数 (%)	575	75 (13.0)
	95%信頼区間*2	(10.3, 15.8)		(6.9, 11.7)	
	検定*3	-		P=0.044 C	
重篤な有害事象*1	発現件数	102		74	
器官別大分類	発現症状	症状別発現例数 (%)	発現件数	症状別発現例数 (%)	発現件数
皮膚・皮膚付属器障害	皮膚感染	2 (0.3)	2	0 (0.0)	0
	発疹	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
筋・骨格系障害	骨折	4 (0.7)	5	1 (0.2)	1
	脊柱管狭窄症	2 (0.3)	2	1 (0.2)	1
	関節炎	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
	腰椎すべり症	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
	腰痛	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
	腱炎	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
	変形性脊椎症	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
	頸椎症	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
中枢・末梢神経系障害	めまい	4 (0.7)	4	3 (0.5)	3
	てんかん	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
	意識喪失	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
自律神経系障害	高血圧	0 (0.0)	0	2 (0.3)	2
視覚障害	角膜潰瘍形成	2 (0.3)	2	0 (0.0)	0
	白内障	0 (0.0)	0	2 (0.3)	2
精神障害	自殺企図	0 (0.0)	0	2 (0.3)	2
	自殺	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
消化管障害	胃腸炎	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
	虫垂炎	2 (0.3)	2	0 (0.0)	0

*1 重篤度: 薬安第80号副作用の重篤度分類基準

- 重篤な有害事象 ①死亡
 ②死亡につながるおそれのあるもの
 ③治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要とされるもの
 ④障害
 ⑤障害につながるおそれのあるもの
 ⑥上記に①～⑤に掲げる症例に準じて重篤であるもの
 ⑦後世代における先天性の疾病または異常

*2 信頼区間: 正規近似による信頼区間

*3 C: χ^2 検定 F: Fisherの直接確率計算法

表 126 - 重篤な有害事象 - 安全性解析対象集団、DV7314-23 (続き)

重篤な有害事象 ^{*1} 器官別大分類	群 評価例数 発現症状	SR25990C群		チクロピジン群		
		575 症状別発現例数(%)	発現件数	580 症状別発現例数(%)	発現件数	
消化管障害	胃潰瘍	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	十二指腸潰瘍	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	食欲不振	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	腹痛	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	憩室炎	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	腸炎	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
肝臓・胆管系障害	GOT上昇	3(0.5)	3	3(0.5)	3	
	GPT上昇	3(0.5)	3	3(0.5)	3	
	γ-GTP上昇	3(0.5)	3	3(0.5)	3	
	血清ビリルビン上昇	2(0.3)	2	1(0.2)	1	
	黄疸	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
	非黄疸性肝機能異常	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	胆石症	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	胆管炎	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
	代謝・栄養障害	ALP上昇	3(0.5)	3	1(0.2)	1
		LDH上昇	3(0.5)	3	1(0.2)	1
痛風		0(0.0)	0	1(0.2)	1	
アミラーゼ上昇		0(0.0)	0	1(0.2)	1	
心・血管障害(一般)		動脈瘤破裂	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	狭心症	2(0.3)	2	2(0.3)	2
		心筋梗塞	1(0.2)	1	0(0.0)	0
心拍数・心リズム障害	発作性心房細動	1(0.2)	1	0(0.0)	0	
血管(心臓外)障害	脳梗塞	16(2.8)	16	14(2.4)	14	
	一過性(脳)虚血発作	1(0.2)	1	1(0.2)	1	
	脳虚血	1(0.2)	1	1(0.2)	1	
	末梢動脈閉塞	0(0.0)	0	1(0.2)	1	
呼吸器系障害	胸水	1(0.2)	1	0(0.0)	0	

*1 重篤度:薬安第80号副作用の重篤度分類基準

- 重篤な有害事象
- ①死亡
 - ②死亡につながるおそれのあるもの
 - ③治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要とされるもの
 - ④障害
 - ⑤障害につながるおそれのあるもの
 - ⑥上記に①～⑤に掲げる症例に準じて重篤であるもの
 - ⑦後世代における先天性の疾病または異常

表 126 - 重篤な有害事象 - 安全性解析対象集団、DV7314-23 (続き)

重篤な有害事象 ^{*1} 器官別大分類	群 評価例数 発現症状	SR25990C群		チクロピジン群	
		575 症状別発現例数(%)	発現件数	580 症状別発現例数(%)	発現件数
呼吸器系障害	肺炎	1(0.2)	1	0(0.0)	0
赤血球障害	赤血球減少	1(0.2)	1	1(0.2)	1
	ヘマトクリット値減少	1(0.2)	1	1(0.2)	1
	ヘモグロビン減少	1(0.2)	1	1(0.2)	1
血小板・出血凝血障害	脳出血	3(0.5)	3	1(0.2)	1
	下血	2(0.3)	2	1(0.2)	1
	止血延長	2(0.3)	2	0(0.0)	0
	鼻出血	0(0.0)	0	2(0.3)	2
	胃出血	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	血小板減少(症)	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	眼底出血	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	黄斑部出血	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	頭蓋内出血	1(0.2)	1	0(0.0)	0
泌尿器系障害	急性腎不全	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	尿管結石	0(0.0)	0	1(0.2)	1
新生物(腫瘍)	胃癌	3(0.5)	3	1(0.2)	1
	膀胱癌	3(0.5)	3	0(0.0)	0
	直腸癌	1(0.2)	1	1(0.2)	1
	舌癌	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	咽頭癌	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	胆嚢癌	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	胸腺腫	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	咽頭悪性腫瘍	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	脾癌	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	消化管良性腫瘍	1(0.2)	1	0(0.0)	0
一般全身障害	胸痛	1(0.2)	1	1(0.2)	1
	腫瘍	1(0.2)	1	1(0.2)	1

*1 重篤度:薬安第80号副作用の重篤度分類基準

- 重篤な有害事象 ①死亡
 ②死亡につながるおそれのあるもの
 ③治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要とされるもの
 ④障害
 ⑤障害につながるおそれのあるもの
 ⑥上記に①～⑤に掲げる症例に準じて重篤であるもの
 ⑦後世代における先天性の疾病または異常

表 126 - 重篤な有害事象 - 安全性解析対象集団、DV7314-23 (続き)

重篤な有害事象*1 器官別大分類	群 評価例数 発現症状	SR25990C群 575		チクロピジン群 580	
		症状別発現例数(%)	発現件数	症状別発現例数(%)	発現件数
一般全身障害	胸部不快感	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	中毒症状	1(0.2)	1	0(0.0)	0
抵抗機構障害	真菌感染 (症)	0(0.0)	0	1(0.2)	1
二次用語	裂傷	0(0.0)	0	1(0.2)	1
	打撲	0(0.0)	0	1(0.2)	1

*1 重篤度:薬安第80号副作用の重篤度分類基準

- 重篤な有害事象
- ①死亡
 - ②死亡につながるおそれのあるもの
 - ③治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要とされるもの
 - ④障害
 - ⑤障害につながるおそれのあるもの
 - ⑥上記に①～⑤に掲げる症例に準じて重篤であるもの
 - ⑦後世代における先天性の疾病または異常

表 127 - 重篤な副作用－安全性解析対象集団、DV7314-23

	群	SR25990C群		チクロピジン群	
		評価例数	発現例数(%)	評価例数	発現例数(%)
		575	17 (3.0)	580	8 (1.4)
		95%信頼区間*2		(0.4, 2.3)	
		検定*3		P=0.066 C	
重篤な副作用*1		発現件数		17	
器官別大分類		発現症状		発現件数	
		症状別発現例数(%)	発現件数	症状別発現例数(%)	発現件数
皮膚・皮膚付属器障害	発疹	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
筋・骨格系障害	関節炎	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
中枢・末梢神経系障害	てんかん	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
	めまい	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
消化管障害	胃潰瘍	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
	胃腸炎	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
	十二指腸潰瘍	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
	食欲不振	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
肝臓・胆管系障害	GOT上昇	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2
	GPT上昇	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2
	γ-GTP上昇	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2
	黄疸	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
	非黄疸性肝機能異常	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
	血清ビリルビン上昇	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
代謝・栄養障害	ALP上昇	2 (0.3)	2	1 (0.2)	1
	LDH上昇	2 (0.3)	2	0 (0.0)	0
呼吸器系障害	胸水	1 (0.2)	1	0 (0.0)	0
赤血球障害	赤血球減少	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
	ヘマトクリット値減少	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
	ヘモグロビン減少	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1

*1 重篤度:薬安第80号副作用の重篤度分類基準

重篤な有害事象 ①死亡

②死亡につながるおそれのあるもの

③治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要とされるもの

④障害

⑤障害につながるおそれのあるもの

⑥上記に①～⑤に掲げる症例に準じて重篤であるもの

⑦後世代における先天性の疾病または異常

*2 信頼区間:正規近似による信頼区間

*3 C:χ²検定 F:Fisherの直接確率計算法

表 127 - 重篤な副作用－安全性解析対象集団、DV7314-23 (続き)

重篤な副作用*1 器官別大分類	群 評価例数 発現症状	SR25990C群 575		チクロピジン群 580	
		症状別発現例数(%)	発現件数	症状別発現例数(%)	発現件数
血小板・出血凝血障害	脳出血	3(0.5)	3	1(0.2)	1
	鼻出血	0(0.0)	0	2(0.3)	2
	下血	1(0.2)	1	1(0.2)	1
	胃出血	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	血小板減少(症)	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	止血延長	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	眼底出血	1(0.2)	1	0(0.0)	0
	頭蓋内出血	1(0.2)	1	0(0.0)	0
泌尿器系障害	急性腎不全	1(0.2)	1	0(0.0)	0

*1 重篤度: 薬安第80号副作用の重篤度分類基準

重篤な有害事象

- ①死亡
- ②死亡につながるおそれのあるもの
- ③治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要とされるもの
- ④障害
- ⑤障害につながるおそれのあるもの
- ⑥上記に①～⑤に掲げる症例に準じて重篤であるもの
- ⑦後世代における先天性の疾病または異常

2.9 アテローム血栓症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (CAPRIE) (参考資料)

[Module 5.3.5.1-3 : P1633]

2.9.1 概要

表 128 - 概要 (CAPRIE)

治験実施計画書の識別コード : P1633
治験の標題 : Clopidogrel vs. Aspirine in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE) (虚血性イベントのリスクを有する患者におけるクロピドグレルとアスピリンの比較試験)
治験調整医師名 : Prof. M. Gent (Clinical Trials Methodology Group Hamilton Civic Hospitals Research Center, Ontario ; カナダ)
治験実施施設 : 国際多施設共同 (304 施設 ; 欧州、オーストラリア、ニュージーランド、北米)
公表文献 : Lancet 1996; 348: 1329-39
治験期間 : 最初の患者の組み入れ日 : 1992 年 3 月 20 日 最後の患者の完了日 : 1996 年 2 月 29 日
開発のフェーズ : 第Ⅲ相
目的 : 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) の相対的有効性を検討した。また、両剤の相対的安全性及び忍容性も検討した。
治験方法 : クロピドグレル (75 mg/日) とアスピリン (325 mg/日) を比較する第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、層別割付け、三重盲検、並行群間比較試験
患者数 : 計画時 : 15,000 例 ランダム化 : 19,185 例 (クロピドグレル群 : 9599 例、アスピリン群 : 9586 例) (目標症例数の設定根拠) 血管性イベント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、被験者数を設定した。なお、十分な統計的検出力を達成するために途中で症例数を追加した。

治験実施計画書の識別コード : P1633

診断及び選択基準 :

21 歳以上で下記の確定診断がなされた患者

- ランダム化前 6 ヶ月からランダム化前 1 週間までに発症した脳梗塞
- ランダム化前 35 日以内に発症した心筋梗塞
- 末梢動脈疾患

登録時の主要な臨床症状に基づいて、各患者をこれら 3 つの対象疾患の 1 つに分類した。患者全員より同意を取得することとした。抗血小板薬又はアスピリンの長期投与が禁忌となる条件を有する患者は登録されなかった。

被験薬 :

クロピドグレル (75 mg/日) を 1 日 1 回朝に経口投与した

対照薬 :

アスピリン (325 mg/日) を 1 日 1 回朝に経口投与した

投与期間

1~3 年

評価基準 :

有効性については、脳梗塞、心筋梗塞、下肢切断（足首より上）、死亡及び原発性頭蓋内出血を本試験の評価指標とした。これらの評価指標の基準は治験実施計画書に示した。各評価指標は、治験薬投与開始後 3 年間経過観察することとした。ただし、試験完了以降は経過観察しなかった。安全性については、有害事象と臨床検査値を評価した。中止例は治験薬投与中止後 28 日間経過観察した。

統計手法 :

有効性の主要評価は、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）の発現率を intent-to-treat (ITT) 解析 (Mantel-Haenszel 検定) で比較した。また、同様の評価を治験薬の中止から 28 日経過後に発現した血管性イベントを除いた on-treatment 解析で行った。血管性イベント累積発現率は Kaplan-Meier 法によって推定した。安全性の評価は、カテゴリーデータについては χ^2 検定を用いて、連続データについては t 検定を用いて行った。

中間解析が独立データモニタリング委員会によって 3 回（データの約 1/4、1/2、3/4 が収集された時点）実施された。各中間解析において有意水準は $p=0.001$ とした。各中間解析後に本試験の継続の可否の指示のみが治験依頼者に提示された。最終的な有効性の主要評価の有意水準は $p=0.048$ とした。なお、安全性の評価は 3 ヶ月毎に実施された。

治験実施計画書の識別コード : P1633

要約 :

治験の実施状況及び被験者背景 :

19185 例の患者が本試験に登録され、クロピドグレル群に 9599 例、アスピリン群に 9586 例がランダムに割り当てられた。治験薬の累積曝露量は、クロピドグレル群で 15634 人年、アスピリン群で 15626 人年であった。欧州、オーストラリア、ニュージーランド (A 地区) の患者は 11460 例 (クロピドグレル群 5720 例、アスピリン群 5740 例)、北米 (B 地区) の患者は 7725 例 (クロピドグレル群 3879 例、アスピリン群 3846 例) であった。対象疾患別では、脳梗塞患者 6431 例、心筋梗塞患者 6302 例、末梢動脈疾患患者 6452 例であった。平均試験期間は 1.91 年で、36731 人年の解析が可能になった。

治験薬投与中止例はクロピドグレル群 2286 例 (23.8%)、アスピリン群 2311 例 (24.1%) であった。試験終了時に 56 例について追跡調査不能であった (ただし、14 例はデータ固定後に所在が確認された)。服薬状況は 3 年間良好で、患者の 86% が治験実施計画書に定められた処方量の 80% 以上を服用した。人口統計学、併用薬及び基礎疾患に関する背景因子は、2 群間で偏りは認められなかった。治験薬を 1 回も服用しなかった 86 例も ITT 解析の対象に含めた。

有効性の結果 :

本試験の主要評価項目は、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) であった。血管性イベントは、基準に則って盲検下で Central Validation Committee によって判定された。

- 判定後の血管性イベントの ITT 解析では、クロピドグレルはアスピリンに比べて初発の血管性イベントの累積発現率を統計的に有意に低下させた ($p=0.045$)。Cox 比例ハザードモデルによる相対リスク減少率は 8.7% であった。治験責任医師が報告した未判定の血管性イベントの解析では、判定後の血管性イベントの解析と同様の結果を示し、相対リスク減少率は 8.9% であった ($p=0.035$)。
- 副次評価項目 (「脳梗塞/心筋梗塞/下肢切断/心血管死」の複合エンドポイント、「心血管死」、「脳卒中 (虚血性又は出血性)/心筋梗塞/全ての死亡」の複合エンドポイント、「全ての死亡」) の ITT 解析の結果は、主要評価項目の場合と同様で、相対リスク減少率はそれぞれ 7.5%、7.6%、6.9%、2.2% であった。本試験は、副次評価項目における統計的有意差を示す検出力はなかったが、これらの副次評価項目の累積発現率は一貫してアスピリン群よりクロピドグレル群で低かった。さらに、どの種類の心血管死についても、発現割合はアスピリン群よりクロピドグレル群で低かった。
- 主要評価項目の判定後の血管性イベントに関する on-treatment 解析の結果は、アスピリン群と比べてクロピドグレル群において統計的に有意な 9.4% の相対リスク減少が示された ($p=0.046$)
- 「脳卒中 (虚血性又は出血性)/心筋梗塞/心血管死/出血性死亡」の複合エンドポイントの累積発現率に関する ITT 解析 (事後解析) では、クロピドグレル群はアスピリン群に比べてイベント発現のリスクを有意に低下させ ($p=0.025$)、相対リスク減少率は 9.4% であった。この解析は、アスピリン治療と比較したクロピドグレル治療の真のベネフィットを示した。
- 「脳梗塞」と「心筋梗塞」のそれぞれの累積発現率に関する ITT 解析では、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、「脳梗塞」については 5.2% ($p=0.419$)、「心筋梗塞」については 19.2% ($p=0.008$) であった。
- 地区別の主要評価項目の ITT 解析では、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、A 地区 (欧州、オーストラリア及びニュージーランド) と B 地区 (北米) で類似し、それぞれ 7.0%、10.9% であった (交互作用の検定 : $p=0.634$)。

治験実施計画書の識別コード : P1633

- 対象疾患別の主要評価項目の ITT 解析では、治療と対象疾患間に統計的に有意な交互作用があることが示された ($p=0.043$)。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、脳梗塞患者では 7.3%、心筋梗塞患者では -4.0%、末梢動脈疾患患者では 23.7%であった。
- 人口統計学、併用治療及び基礎疾患に関する交互作用に関する解析は、治療と年齢間の有意な交互作用を示し ($p=0.009$)、クロピドグレル群の 75 歳以下の患者ではイベント発現のリスクが低かった。治療と人種間にも有意な交互作用があり ($p=0.006$)、クロピドグレル群の非白人ではイベント発現のリスクが高かった。また、治療と心臓手術の既往歴との間にも交互作用があった ($p=0.013$)。他の背景因子では統計的に有意な交互作用は認められなかった。いずれにしても、性別、体重及び検討した他の因子全てに関わらず、クロピドグレル群でアスピリン群に対し一貫して優れた血管性イベントのリスク低下が認められた。

安全性の結果 :

有害事象は治験薬投与期間中及び投与終了 (中止) 後 28 日間経過観察することとした。

- 両群は同様の有害事象発現割合を示した ($p=0.640$)。最も頻繁に認められた有害事象は、狭心症、上気道感染症、胸痛、事故による負傷、頭痛、インフルエンザ様症状であった。
- 器官別大分類では、皮膚・皮膚付属器障害は、アスピリン群よりもクロピドグレル群で有意に多かった ($p<0.001$)。一方、心・血管障害 ($p=0.002$)、中枢・末梢神経系障害 ($p=0.016$)、消化管障害 ($p<0.001$)、心拍数・心リズム障害 ($p=0.011$) 及び赤血球障害 ($p=0.024$) はクロピドグレル群で有意に少なかった。
- アスピリン群ではクロピドグレル群に比べ、腹痛 ($p<0.001$)、消化不良 ($p<0.01$)、便秘 ($p<0.001$)、胃炎 ($p<0.001$) 及び潰瘍 (0.47%の絶対増加、有意性は検定せず) が多かった。クロピドグレル群ではアスピリン群に比べ下痢が多かった ($p<0.001$)。
- クロピドグレル群における肝機能異常及び腎機能異常の発現割合はアスピリン群と同様であった。
- クロピドグレル群ではアスピリン群に比べ、種々の皮疹 (1.4%の絶対増加) 及びそう痒 (1.6%の絶対増加) が多く認められた。
- 紫斑 (挫傷) を認めた患者はアスピリン群よりもクロピドグレル群で有意に多かった (1.6%の絶対増加)。
- 高血圧を認めた患者はアスピリン群よりもクロピドグレル群で有意に少なかった (0.76%の減少)。
- 重篤な有害事象の発現割合は、群間で類似していた (クロピドグレル群 40.4%、アスピリン群 41.4%)。なお、治験責任医師により有効性評価項目として報告された非致死性の脳梗塞及び心筋梗塞は、重篤な有害事象としては集計しなかった。
- 有害事象による治験薬投与の中止は約 12% (いずれの群でも 11.9%) に認められた。胃腸障害による治験薬投与の中止はアスピリン群の方が高かった。
- 試験期間中に発現した有害事象 (治験薬との因果関係の有無を問わない) により 819 例 (クロピドグレル群 398 例、アスピリン群 421 例) が試験期間中に死亡した。

治験実施計画書の識別コード : P1633

チクロピジン（クロピドグレルと同様のチエノピリジン系抗血小板薬）及びアスピリンに関する既知の安全性情報に基づき、血液障害及び出血性障害に特に注目して評価を行った。治験実施施設に属さない血液専門医により好中球数異常及び血小板数異常を示す全症例が盲検下で検討された。それにより以下の所見が得られた。

- 好中球減少症 (<1.2 G/L) の発現割合は群間に有意な差は認められず (p=0.671)、クロピドグレル群で 26 例、アスピリン群で 23 例に認められた。
- 血小板減少症 (<100 G/L) の発現割合はいずれの群でも 0.33% で、群間に有意な差は認められなかった (p=0.996)。
- 出血性有害事象の発現割合は群間に有意な差は認められなかった (p=0.976)。しかし、胃腸出血の発現割合はアスピリン群の方が高かった (0.7% の増加) (p=0.002)。頭蓋内出血の発現割合には有意差は認められなかったが (p=0.146)、アスピリン群に高い傾向が認められた。
- 「その他の出血」を認めた患者はクロピドグレル群で有意に多く (0.8%)、これは主に鼻出血と眼出血の発現が多いためであった。しかし、これらの有害事象は一般に重篤ではなかった。
- 人口統計学、併用治療及び基礎疾患に関する因子別の有害事象のサブグループ解析は、アルコールや抗てんかん薬の常用者がアスピリン群で有害事象の発現リスクが高いことを示した。安全性に関して、治療と年齢間に統計的に有意な交互作用はなかった。クロピドグレル群の女性で出血性有害事象が有意に多く報告されたが、これは鼻出血の症例がわずかに多いためであった。また、アスピリン群の非白人で出血性有害事象が有意に多く報告された。

臨床検査結果に関しては、治験依頼者が定めた臨床的に重要な意味を持つ可能性のある検査値異常、及び治験責任医師によって判断された臨床的に重要な意味を持つ検査値異常が検討された。

- 肝機能検査値については、臨床的に重要な意味を持つ可能性のある検査値異常 (AST、ALT、ALP) の割合については群間に差異は認められなかったが、クロピドグレル群ではアスピリン群に比べて総ビリルビンの平均値に若干の上昇が認められた (0.01~0.03 mg/dL)。
- 腎機能検査値については、アルブミンが 5 g/dL を超える値を示した患者の割合がアスピリン群に比べてクロピドグレル群で多かった (0.6% の増加) (p=0.007)。それ以外の臨床的に重要な意味を持つ可能性のある腎機能検査値異常の割合については群間に差は認められなかった。また、クロピドグレル群ではアルブミンの平均値の上昇が認められた (アスピリン群に比べて約 0.05 g/dL 上昇)。アスピリン群はクロピドグレル群に比べて 6 ヶ月目からクレアチニンの平均値の上昇が認められた (0.015 mg/dL)。
- カルシウムとナトリウムについては、異常値の発現割合に有意な差は認められなかった。しかしながら、アスピリン群ではクロピドグレル群に比べて、尿酸値が約 0.15 mg/dL 高かった。
- コレステロールとトリグリセリドについては、異常値の発現割合に有意な差は認められなかった。
- 白血球数の平均値の低下がクロピドグレル群の早期に発現し (アスピリンに比べて約 0.1~0.3 G/L 低下)、投与 4 ヶ月目まで継続し、それ以降は消失した。それに対応する白血球百分率の低下が観察された。血小板数に有意な差は認められなかった。

臨床検査値に関する群間の差は、いずれも臨床的に重要とはみなされなかった。

治験実施計画書の識別コード : P1633

結論 :

アテローム血栓症患者において、クロピドグレルはアスピリンに比べ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」の複合エンドポイント）の累積発現率が有意に低く、相対リスク減少率は 8.7%であった（ $p=0.045$ ）。有効性の結果は、過去のチクロピジンにおける報告と同様に、チエノピリジン系抗血小板薬はアテローム血栓症患者においてアスピリンよりも有益であることを示し、この疾患における ADP を介した血小板凝集抑制の重要性を証明した。本試験で検討した対象患者に類似する母集団において、アスピリンは 1000 人年当たり 19 件の初発の血管性イベントを予防することが期待されるのに対し、クロピドグレルは 24 件の初発の血管性イベントを予防し、予防できる初発の血管性イベントの件数はアスピリンに比べ 26%多いことが期待できる。

また、クロピドグレル（75 mg/日）投与では、臨床的に重要な出血のリスクがアスピリン（325 mg/日）投与よりも少なく、重度の好中球減少症の発現が認められず、他の副作用の問題がないことがベネフィットとして観察された。

したがって、アテローム血栓症の既往歴のある患者で血管性イベントを予防するために、クロピドグレルはアスピリンよりも有効であることが示された。また、両剤の忍容性は同等であり、重度の胃腸出血のリスクはクロピドグレルの方が有意に低かった。このより優れたベネフィット／リスク比を考慮すると、クロピドグレルはアテローム血栓症患者の治療において臨床的により優れた治療であることが示された。

報告書の日付 : 1997 年 1 月 13 日

2.9.2 対象患者

2.9.2.1 治験対象集団

19,185 例の患者が本試験に登録され、クロピドグレル群に 9599 例、アスピリン群に 9586 例がランダムに割り当てられた。ランダム化された患者 19,185 例のうち、86 例は対象疾患を有していなかった又は同意を撤回したため、治験薬を投与されなかった。これらの治験薬を投与されなかった患者のデータも有効性の ITT 解析及びすべての安全性解析の対象としたが、有効性の on-treatment 解析には用いなかった。

試験を完了した患者の内訳を表 129 に示す。ランダム化された患者 19,185 例のうち、19,129 例（99.7%）は試験を完了し、56 例（0.3%）は追跡調査不能であった。追跡調査不能 56 例のうち、14 例はデータ固定後に所在が確認され、試験終了時の生存が確認された。

表 129 - 試験を完了した患者の内訳 - CAPRIE

Qualifying Condition Completion Status	Treatment Group		
	Clopidogrel	ASA	Total
IS, N (%)	3233 (100)	3198 (100)	6431 (100)
Completed	3212 (99.4)	3184 (99.6)	6396 (99.5)
3 years	587 (18.2)	606 (18.9)	1193 (18.6)
Study Closure*	2402 (74.3)	2355 (73.6)	4757 (74.0)
Death	223 (6.9)	223 (7.0)	446 (6.9)
Lost to follow-up	21 (0.6)	14 (0.4)	35 (0.5)
MI, N (%)	3143 (100)	3159 (100)	6302 (100)
Completed	3137 (99.8)	3151 (99.7)	6288 (99.8)
3 years	383 (12.2)	368 (11.6)	751 (11.9)
Study Closure*	2593 (82.5)	2638 (83.5)	5231 (83.0)
Death	161 (5.1)	145 (4.6)	306 (4.9)
Lost to follow-up	6 (0.2)	8 (0.3)	14 (0.2)
PAD, N (%)	3223 (100)	3229 (100)	6452 (100)
Completed	3220 (99.9)	3225 (99.9)	6445 (99.9)
3 years	262 (8.1)	254 (7.9)	516 (8.0)
Study Closure*	2782 (86.3)	2768 (85.7)	5550 (86.0)
Death	176 (5.5)	203 (6.3)	379 (5.9)
Lost to follow-up	3 (0.1)	4 (0.1)	7 (0.1)
All Conditions, N (%)	9599 (100)	9586 (100)	19185 (100)
Completed	9569 (99.7)	9560 (99.7)	19129 (99.7)
3 years	1232 (12.8)	1228 (12.8)	2460 (12.8)
Study Closure*	7777 (81.0)	7761 (81.0)	15538 (81.0)
Death	560 (5.8)	571 (6.0)	1131 (5.9)
Lost to follow-up	30 (0.3)	26 (0.3)	56 (0.3)

ACCT2ALIS

* Indicates planned termination of study by Sponsor.

IS : 脳梗塞、MI : 心筋梗塞、PAD : 末梢動脈疾患、ASA : アスピリン

治験薬の投与を中止した患者の内訳を表 130 に示す。4597 例 (23.96%) は試験を完了する前に治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止の割合又は理由にクロピドグレル群とアスピリン群の間で有意な差は認められなかった ($p=0.251$ 、 χ^2 検定)。

表 130 - 治験薬投与を中止した患者の内訳—CAPRIE

Qualifying Condition/ Reasons for Stopping	Clopidogrel (N=9599)	ASA (N=9586)	Total (N=19185)
IS			
Adverse event	380 (11.75)	347 (10.85)	727 (11.30)
Withdrew consent	166 (5.13)	152 (4.75)	318 (4.94)
Contraindicated medication	80 (2.47)	67 (2.10)	147 (2.29)
Outcome event	117 (3.62)	146 (4.57)	263 (4.09)
Noncompliance	67 (2.07)	70 (2.19)	137 (2.13)
Qualifying condition not present ^a	13 (0.40)	13 (0.41)	26 (0.40)
Lost to follow-up	8 (0.25)	1 (0.03)	9 (0.14)
Total	831 (25.70)	796 (24.89)	1627 (25.30)
MI			
Adverse event	337 (10.72)	352 (11.14)	689 (10.93)
Withdrew consent	163 (5.19)	148 (4.69)	311 (4.93)
Contraindicated medication	80 (2.55)	96 (3.04)	176 (2.79)
Outcome event	38 (1.21)	33 (1.04)	71 (1.13)
Noncompliance	56 (1.78)	52 (1.65)	108 (1.71)
Qualifying condition not present ^a	2 (0.06)	6 (0.19)	8 (0.13)
Lost to follow-up	2 (0.06)	1 (0.03)	3 (0.05)
Total	678 (21.57)	688 (21.78)	1366 (21.68)
PAD			
Adverse event	429 (13.31)	444 (13.75)	873 (13.53)
Withdrew consent	153 (4.75)	149 (4.61)	302 (4.68)
Contraindicated medication	95 (2.95)	107 (3.31)	202 (3.13)
Outcome event	43 (1.33)	57 (1.77)	100 (1.55)
Noncompliance	53 (1.64)	65 (2.01)	118 (1.83)
Qualifying condition not present ^a	3 (0.09)	3 (0.09)	6 (0.09)
Lost to follow-up	1 (0.03)	2 (0.06)	3 (0.05)
Total	777 (24.11)	827 (25.61)	1604 (24.86)
All Conditions			
Adverse event	1146 (11.94)	1143 (11.92)	2289 (11.93)
Withdrew consent	482 (5.02)	449 (4.68)	931 (4.85)
Contraindicated medication	255 (2.66)	270 (2.82)	525 (2.74)
Outcome event	198 (2.06)	236 (2.46)	434 (2.26)
Noncompliance	176 (1.83)	187 (1.95)	363 (1.89)
Qualifying condition not present ^a	18 (0.19)	22 (0.23)	40 (0.21)
Lost to follow-up	11 (0.11)	4 (0.04)	15 (0.08)
Total	2286 (23.81)	2311 (24.11)	4597 (23.96)

EARLYD5A.LIS

a: Premature discontinuations due to the qualifying condition not being present or an exclusion criterion being present (and discovered after randomization).

IS : 脳梗塞、MI : 心筋梗塞、PAD : 末梢動脈疾患、ASA : アスピリン

2.9.2.2 人口統計学

人口統計学的特性を表 131 に示す。クロピドグレル群とアスピリン群の非白人の分布にわずかな不均一性を認めたが (p=0.020、 χ^2 検定)、両群の人口統計学的特性はほぼ同様であった。

表 131 - 人口統計学的特性 – CAPRIE

Parameter	Clopidogrel (N=9599)	ASA (N=9586)	Total (N=19185)	p-Value
Age, years				
Mean (SD)	62.4 (11.09)	62.5 (11.08)	62.5 (11.08)	0.680
Range	22-94	21-93	21-94	
Age subsets, no. (%) of patients				
≤ 54	2337 (24.35)	2299 (23.98)	4636 (24.16)	Not Done
55-64	2834 (29.52)	2824 (29.46)	5658 (29.49)	
65-74	3146 (32.77)	3133 (32.68)	6279 (32.73)	
≥75	1282 (13.36)	1330 (13.87)	2612 (13.61)	
Gender, no. (%) of patients				
Female	2649 (27.60)	2681 (27.97)	5330 (27.78)	0.566
Male	6950 (72.40)	6905 (72.03)	13855 (72.22)	
Race, no. (%) of patients				
Black	291 (3.03)	261 (2.72)	552 (2.88)	0.020
Caucasian	9081 (94.60)	9096 (94.89)	18177 (94.75)	
Oriental	50 (0.52)	78 (0.81)	128 (0.67)	
Other	177 (1.84)	151 (1.58)	328 (1.71)	
Weight (kg)				
Mean (SD)	76.7 (14.76)	76.6 (14.57)	76.6 (14.67)	0.691
Range	27.2-204.1	27.2-202.3	27.2-204.1	
Smoking History, no. (%) of patients				
Current	2808 (29.26)	2860 (29.84)	5668 (29.55)	0.677
Ex-smoker	4715 (49.12)	4666 (48.68)	9381 (48.90)	
Never	2075 (21.62)	2060 (21.49)	4135 (21.55)	
History of Alcohol Use, no. (%) of patients				
None/occasional	8074 (84.11)	8043 (83.90)	16117 (84.01)	0.692
Regular	1525 (15.89)	1543 (16.10)	3068 (15.99)	

* For each parameter, the percentages were calculated with the denominator being the total number of subjects who had data for that parameter in each treatment group and overall.

ASA : アスピリン

2.9.2.3 曝露状況

治験薬投与期間の平均値（標準偏差 [SD]）はクロピドグレル群で 19.5 ヶ月（10.18）、アスピリン群で 19.5 ヶ月（10.18）と両群間で有意な差は認められなかった（ $p=0.909$ 、二標本 t 検定）（表 132）。また、累積曝露量は、クロピドグレル群で 15,634 人年、アスピリン群で 15,626 人年であった。

表 132 - 治験薬投与期間—CAPRIE

Qualifying Condition/ Value (months)	Clopidogrel (N=9599)	ASA (N=9586)	Total (N=19185)
IS (no. of patients)	(3233)	(3198)	(6431)
Median	20.0	20.0	20.0
Mean (SD)	20.2 (10.70)	20.4 (10.75)	20.3 (10.72)
MI (no. of patients)	(3143)	(3159)	(6302)
Median	20.0	20.0	20.0
Mean (SD)	19.6 (10.21)	19.8 (10.14)	19.7 (10.18)
PAD (no. of patients)	(3223)	(3229)	(6452)
Median	19.5	18.8	19.3
Mean (SD)	18.7 (9.55)	18.4 (9.54)	18.6 (9.55)
All Conditions (no. of patients)	(9599)	(9586)	(19185)
Median	19.9	19.9	19.9
Mean (SD)	19.5 (10.18)	19.5 (10.18)	19.5 (10.18)

EARLYD6A.LIS

IS：脳梗塞、MI：心筋梗塞、PAD：末梢動脈疾患、ASA：アスピリン

2.9.3 有効性の評価

2.9.3.1 主要有効性評価項目

2.9.3.1.1 ITT 解析

本試験の主要評価項目であ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」の複合エンドポイント）の発現状況及び解析結果を表 133 に示す。初発の血管性イベ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、クロピドグレルはアスピリンと比較して初発の血管性イベントの累積発現率を有意に低下させ（ $p=0.045$ 、Mantel-Haenszel 検定）、Cox 比例ハザードモデルによるクロピドグレルのアスピリンに対する相対リスク減少率は 8.7%（95%CI：0.2 to 16.4%）であった。

表 133 - 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」の発現状況と解析結果－ITT解析、CAPRIE

Endpoint	No. (%) with Event		Relative Risk Reduction (%) (95% CI)	p-Value
	Clopidogrel (N=9599)	ASA (N=9586)		
IS, MI, or Vascular Death*	939 (9.78)	1020 (10.64)	8.7 (0.2, 16.4)	0.045
IS (Fatal or Not)	438 (4.56)	461 (4.81)		
MI (Fatal or Not)	275 (2.86)	333 (3.47)		
Other Vascular Death	226 (2.35)	226 (2.36)		

SUBSALIS & SUBSBLIS

* Only the first event was counted.

IS : 脳梗塞、MI : 心筋梗塞、ASA : アスピリン

また、両群間の初発の血管性イベントの累積発現率の絶対的な差は時間経過に伴い大きくなり(図 29)、6ヵ月、1年、2年、3年時点の累積発現率はアスピリン群と比較してクロピドグレル群で低かった(表 134)。

図 29 - 血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」を発現しなかった患者の経時推移－ITT解析、CAPRIE

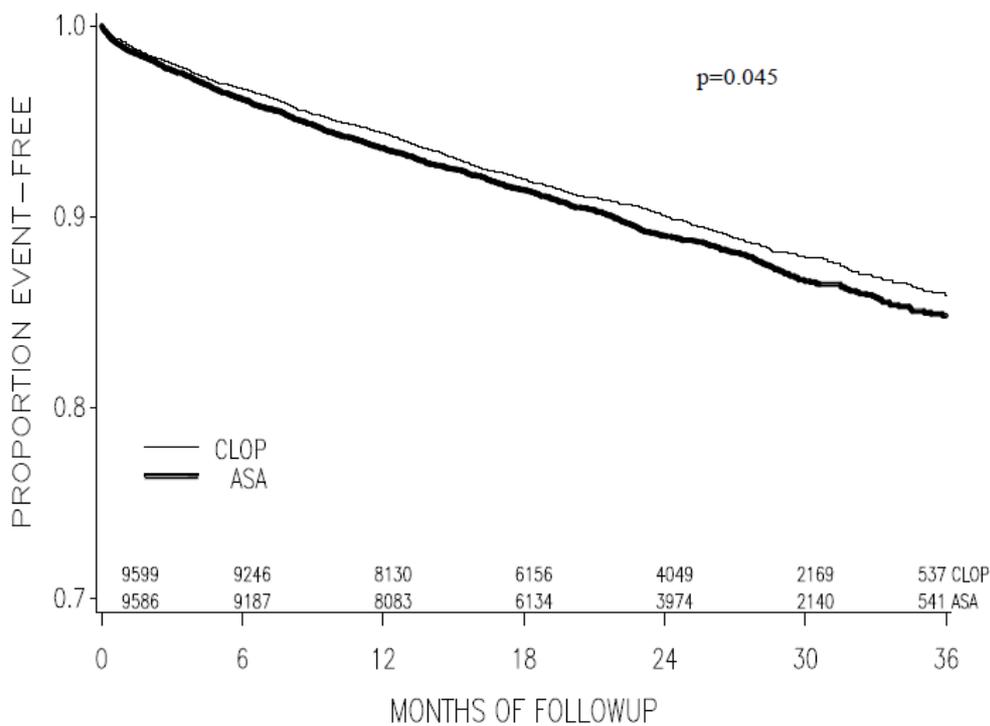


表 134 - 初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の累積発現率－ITT 解析、CAPRIE

Time (year)	Cumulative Event Rate (%)	
	Clopidogrel	ASA
0.5	3.28	3.83
1	5.58	6.38
2	9.94	10.97
3	14.07	15.16

SUBSALIS

ASA : アスピリン

2.9.3.1.2 対象疾患別サブグループ解析

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）の対象疾患（脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患）別のサブグループ解析において、治療と対象疾患間に交互作用が認められ（ $p=0.043$ 、Cox 回帰）、中でも末梢動脈疾患患者において血管性イベントのリスク低減効果はアスピリンと比べて最も高い（ $p=0.003$ 、Mantel-Haenszel 検定）ことが示された（相対リスク減少率：23.7% [95%CI：8.9 to 36.2%]）（表 135）。しかしながら、各対象疾患の相対リスク減少率の95%信頼区間は相互に重なっており、さらに全体での相対リスク減少率の点推定値を含んでいた（図 30）。

表 135 - 対象疾患別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」の発現状況と解析
 結果－ITT 解析、CAPRIE

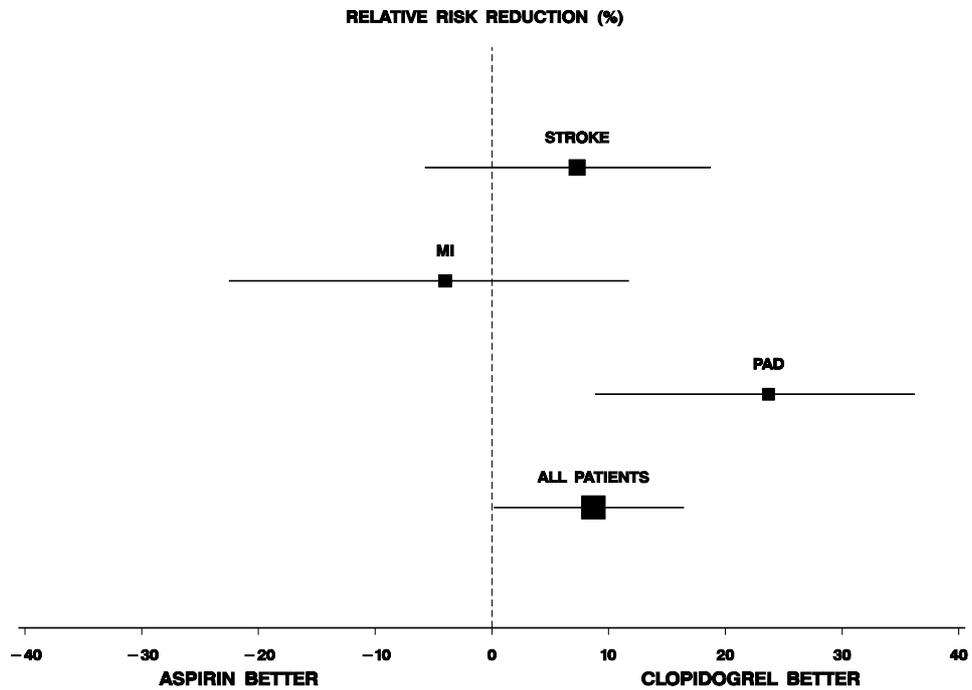
Qualifying Condition/ Endpoint	No. (%) with Event		Relative Risk Reduction (95% CI)	p-Value
	Clopidogrel (N=9599)	ASA (N=9586)		
IS				
IS, MI or Vascular Death*	433 (13.39)	461 (14.42)	7.3 (-5.7, 18.7)	0.258
IS (Fatal or Not)	315 (9.74)	338 (10.57)		
MI (Fatal or Not)	44 (1.36)	51 (1.59)		
Other Vascular Death	74 (2.29)	72 (2.25)		
MI				
IS, MI or Vascular Death*	291 (9.26)	282 (8.93)	-4.0 (-22.5, 11.7)	0.639
IS (Fatal or Not)	42 (1.34)	41 (1.30)		
MI (Fatal or Not)	163 (5.19)	174 (5.51)		
Other Vascular Death	86 (2.74)	67 (2.12)		
PAD				
IS, MI or Vascular Death*	215 (6.67)	277 (8.58)	23.7 (8.9, 36.2)	0.003
IS (Fatal or Not)	81 (2.51)	82 (2.54)		
MI (Fatal or Not)	68 (2.11)	108 (3.34)		
Other Vascular Death	66 (2.05)	87 (2.69)		

SUBSF.LIS

* Only the first event was counted.

IS : 脳梗塞、MI : 心筋梗塞、PAD : 末梢動脈疾患、ASA : アスピリン

図 30 - 対象疾患別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」の相対リスク減少率及び 95%信頼区間－ITT 解析、CAPRIE



MI : 心筋梗塞、PAD : 末梢動脈疾患

対象疾患別の初発の血管性イベントの累積発現率は、心筋梗塞患者での1年及び2年時点の累積発現率を除き、アスピリン群と比較してクロピドグレル群で低かった (表 136)。

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 136 - 対象疾患別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－ITT
解析、CAPRIE

QC*/Time (year)	Cumulative Event Rate (%)	
	Clopidogrel	ASA
IS		
0.5	4.50	5.01
1	7.29	8.11
2	12.91	14.62
3	18.65	19.65
MI		
0.5	4.01	4.21
1	6.44	6.06
2	9.74	8.98
3	11.45	11.87
PAD		
0.5	1.34	2.29
1	3.03	4.97
2	7.12	9.20
3	11.93	13.44

SUBSE.L1S

* QC = qualifying condition

IS : 脳梗塞、MI : 心筋梗塞、PAD : 末梢動脈疾患、ASA : アスピリン

2.9.4 安全性の評価

2.9.4.1 有害事象

器官別大分類ごと及びいずれかの群で発現割合 2.5%以上の有害事象を表 137に示した。有害事象はクロピドグレル群 86.25% (8279/9599 例)、アスピリン群 86.48% (8290/9586 例) に認められ、有害事象の発現割合は両群で同程度であった (p=0.640、 χ^2 検定)。

表 137 - 器官別大分類ごと及びいずれかの群で発現割合 2.5%以上の有害事象－ITT 解析、CAPRIE

Body System/Event	Treatment Group		
	Clopidogrel (N=9599)	ASA (N=9586)	Total (N=19185)
Any system	8279 (86.25)	8290 (86.48)	16569 (86.36)
Application site disorders	110 (1.15)	134 (1.40)	244 (1.27)
Autonomic nervous system disorders	318 (3.31)	318 (3.32)	636 (3.32)
Body as a whole - general disorders	3232 (33.67)	3169 (33.06)	6401 (33.36)
Chest pain	792 (8.25)	799 (8.34)	1591 (8.29)
Accidental injury	762 (7.94)	703 (7.33)	1465 (7.64)
Influenza-like symptoms	719 (7.49)	671 (7.00)	1390 (7.25)
Pain	611 (6.37)	603 (6.29)	1214 (6.33)
Fatigue	319 (3.32)	325 (3.39)	644 (3.36)
Cardiovascular disorders, general	1230 (12.81)	1373 (14.32)**	2603 (13.57)
Hypertension	415 (4.32)	487 (5.08)*	902 (4.70)
Central & peripheral nervous system disorders	2140 (22.29)	2278 (23.76)*	4418 (23.03)
Headache	730 (7.60)	694 (7.24)	1424 (7.42)
Dizziness	590 (6.15)	642 (6.70)	1232 (6.42)
Collagen disorders	17 (0.18)	14 (0.15)	31 (0.16)
Endocrine disorders	76 (0.79)	83 (0.87)	159 (0.83)
Fetal disorders^a	2 (0.02)	8 (0.08)	10 (0.05)
Gastrointestinal system disorders	2605 (27.14)	2859 (29.82)***	5464 (28.48)
Abdominal pain	541 (5.64)	684 (7.14)***	1225 (6.39)
Dyspepsia	501 (5.22)	585 (6.10)**	1086 (5.66)
Diarrhea	428 (4.46)***	322 (3.36)	750 (3.91)
Nausea	322 (3.35)	360 (3.76)	682 (3.55)
Constipation	228 (2.38)	319 (3.33)***	547 (2.85)
Hearing & vestibular disorders	195 (2.03)	181 (1.89)	376 (1.96)
Heart rate & rhythm disorders	409 (4.26)	483 (5.04)*	892 (4.65)
Liver & biliary system disorders	340 (3.54)	325 (3.39)	665 (3.47)
Metabolic & nutritional disorders	1205 (12.55)	1286 (13.42)	2491 (12.98)
Hypercholesterolemia	382 (3.98)	426 (4.44)	808 (4.21)
Musculo-skeletal system disorders	1714 (17.86)	1649 (17.20)	3363 (17.53)
Arthralgia	602 (6.27)	594 (6.20)	1196 (6.23)
Back pain	552 (5.75)	510 (5.32)	1062 (5.54)
Myo-, endo-, pericardial & valve disorders	1518 (15.81)	1564 (16.32)	3082 (16.06)
Angina pectoris	966 (10.06)	1026 (10.70)	1992 (10.38)
Coronary artery disorder	595 (6.20)	540 (5.63)	1135 (5.92)

continued on next page

ASA : アスピリン

表 137 - 器官別大分類ごと及びいずれかの群で発現割合 2.5%以上の有害事象－ITT 解析、CAPRIE（続き）

Body System/Event	Treatment Group		
	Clopidogrel (N=9599)	ASA (N=9586)	Total (N=19185)
Neoplasms	183 (1.91)	204 (2.13)	387 (2.02)
Platelet, bleeding^b, & clotting disorders	1644 (17.13)	1544 (16.11)	3188 (16.62)
Purpura	506 (5.27)***	353 (3.68)	859 (4.48)
Epistaxis	278 (2.90)	242 (2.52)	520 (2.71)
Psychiatric disorders	880 (9.17)	907 (9.46)	1787 (9.31)
Depression	345 (3.59)	369 (3.85)	714 (3.72)
Red blood cell disorders	232 (2.42)	282 (2.94)*	514 (2.68)
Reproductive disorders, female	109 (1.14)	109 (1.14)	218 (1.14)
Reproductive disorders, male	282 (2.94)	307 (3.20)	589 (3.07)
Resistance mechanism disorders	894 (9.31)	821 (8.56)	1715 (8.94)
Infection	446 (4.65)	403 (4.20)	849 (4.43)
Respiratory system disorders	2540 (26.46)	2511 (26.19)	5051 (26.33)
Upper respiratory tract infection	838 (8.73)	799 (8.34)	1637 (8.53)
Dyspnea	427 (4.45)	446 (4.65)	873 (4.55)
Rhinitis	403 (4.20)	405 (4.22)	808 (4.21)
Bronchitis	359 (3.74)	354 (3.69)	713 (3.72)
Coughing	296 (3.08)	257 (2.68)	553 (2.88)
Skin & appendage disorders	1518 (15.81)***	1254 (13.08)	2772 (14.45)
Rash	400 (4.17)*	333 (3.47)	733 (3.82)
Special senses other, disorders	37 (0.39)	30 (0.31)	67 (0.35)
Urinary system disorders	705 (7.34)	740 (7.72)	1445 (7.53)
Urinary tract infection	295 (3.07)	339 (3.54)	634 (3.30)
Vascular (extracardiac) disorders	1055 (10.99)	1102 (11.50)	2157 (11.24)
Intermittent claudication	368 (3.83)	365 (3.81)	733 (3.82)
Peripheral ischemia	309 (3.22)	329 (3.43)	638 (3.33)
Cerebrovascular disorder	251 (2.61)	273 (2.85)	524 (2.73)
Vision disorders	602 (6.27)	654 (6.82)	1256 (6.55)
White cell & RES^c disorders	301 (3.14)	294 (3.07)	595 (3.10)

AEFREQ1A.LIS

- a: Fetal disorders were newly diagnosed congenital conditions, or preexisting congenital conditions that worsened on study.
b: Events in the platelet, bleeding, and clotting disorders category included, e.g., hematoma and purpura, not bleeding in specific organs and body systems.
c: RES = reticuloendothelial system.
Statistically significant difference between treatments where: * p≤0.05, ** p≤0.01, *** p≤0.001.

ASA : アスピリン
WHO-ART を使用

2.9.4.2 死亡、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象

2.9.4.2.1 死亡

本試験では 1150 例の死亡が報告された。死亡時期別では、試験期間中（治験薬投与期間又は追跡期間中）の死亡が 1131 例、試験完了後の死亡が 19 例であった（表 138）。死亡に至った有害事象の発現時期別では、治験薬投与期間中又は投与中止後 28 日以内に発現した有害事象による死亡が 819 例、

2.7.6 個々の試験のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

治験薬の投与中止後 29 日目以降に生じた有害事象による死亡が 331 例であった。死亡に至った有害事象を器官別大分類ごとに表 139 に示した。

表 138 - 死亡例の内訳－ITT 解析、CAPRIE

Time of Onset of Fatal Adverse Event or Death	Clopidogrel (N=9599) N (%)	ASA (N=9586) N (%)	Total (N=19185) N (%)
On-treatment fatal adverse events			
Resulting in death during treatment or follow-up period	393 (4.09)	407 (4.25)	800 (4.17)
Resulting in death after study completion	5 (0.05)	14 (0.15)	19 (0.10)
Off treatment fatal events (death occurred during follow-up period)	167 (1.74)	164 (1.71)	331 (1.73)
Total deaths occurring during study period^a	560 (5.83)	571 (5.96)	1131 (5.90)
Total deaths reported^b	565 (5.89)	585 (6.10)	1150 (5.99)

DRPTIA.LIS

- a: This includes deaths resulting from events that occurred on or off treatment.
b: This includes all deaths, including those that occurred after study completion.

ASA : アスピリン

表 139 - 死亡に至った有害事象－ITT 解析、CAPRIE

Death Category	Clopidogrel (N=9599)	ASA (N=9586)	Total (N=19185)
All deaths	398 (4.15)	421 (4.39)	819 (4.27)
Body as a whole - general disorders	80 (0.83)	61 (0.64)	141 (0.73)
Cardiovascular disorders, general	34 (0.35)	42 (0.44)	76 (0.40)
Central & peripheral nervous system disorders	6 (0.06)	7 (0.07)	13 (0.07)
Gastrointestinal system disorders	20 (0.21)	24 (0.25)	44 (0.23)
Heart rate & rhythm disorders	27 (0.28)	28 (0.29)	55 (0.29)
Liver & biliary system disorders	5 (0.05)	5 (0.05)	10 (0.05)
Metabolic & nutritional disorders	2 (0.02)	1 (0.01)	3 (0.02)
Myo-, endo-, pericardial, & valve disorders	21 (0.22)	19 (0.20)	40 (0.21)
Neoplasms	16 (0.17)	12 (0.13)	28 (0.15)
Platelet, bleeding, & clotting disorders	22 (0.23)	24 (0.25)	46 (0.24)
Psychiatric disorders	4 (0.04)	4 (0.04)	8 (0.04)
Red blood cell disorders	0	0	0
Reproductive disorders, female	3 (0.03)	1 (0.01)	4 (0.02)
Resistance mechanism disorders	6 (0.06)	3 (0.03)	9 (0.05)
Respiratory system disorders	56 (0.58)	63 (0.66)	119 (0.62)
Skin & appendage disorders ^a	2 (0.02)	0	2 (0.01)
Urinary system disorders	3 (0.03)	9 (0.09)	12 (0.06)
Vascular (extracardiac) disorders	3 (0.03)	4 (0.04)	7 (0.04)
White cell & RES disorders	5 (0.05)	8 (0.08)	13 (0.07)
Deaths ^b			
Ischemic stroke	21 (0.22)	26 (0.27)	47 (0.24)
Myocardial infarction	50 (0.52)	74 (0.77)	124 (0.65)
Nonvascular	2 (0.02)	0	2 (0.01)
Other vascular	10 (0.10)	6 (0.06)	16 (0.08)

AEFREQ5A.LIS

a: Patient 007-0034 had metastatic malignant melanoma and Patient 050-0013 had respiratory failure secondary to scleroderma.

b: Events reported by the adverse event term “death” have been grouped according to the classification given on the Outcome Event form based on the investigator’s assessment of the outcome event. Deaths due to IS and MI were coded to “death” by convention; the classifications of the two nonvascular deaths were unknown.

ASA : アスピリン

器官別大分類には WHO-ART を使用

2.9.4.2.2 重篤な有害事象

本試験では、「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を重篤な有害事象と定義した。なお、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かった。

器官別大分類ごと及びいずれかの群で発現割合 1%以上の重篤な有害事象について表 140に示した。

重篤な有害事象はクロピドグレル群 40.39% (3877/9599 例)、アスピリン群 41.08% (3938/9586 例) に認められ、重篤な有害事象の発現割合は両群で同程度であった。

表 140 - 器官別大分類ごと及びいずれかの群で発現割合 1%以上の重篤な有害事象－ITT 解析、CAPRIE

Body System/Event	Treatment Group		
	Clopidogrel (N=9599)	ASA (N=9586)	Total (N=19185)
Any system	3877 (40.39)	3938 (41.08)	7815 (40.73)
Application site disorders^a	27 (0.28)	33 (0.34)	60 (0.31)
Autonomic nervous system disorders	70 (0.73)	73 (0.76)	143 (0.75)
Body as a whole	760 (7.92)	774 (8.07)	1534 (8.00)
Chest pain	244 (2.54)	257 (2.68)	501 (2.61)
Accidental injury	144 (1.50)	150 (1.56)	294 (1.53)
Cardiovascular disorders	280 (2.92)	345 (3.60)	625 (3.26)
Cardiac failure	149 (1.55)	177 (1.85)	326 (1.70)
Central & peripheral nervous system disorders	212 (2.21)	258 (2.69)	470 (2.45)
Collagen disorders	6 (0.06)	7 (0.07)	13 (0.07)
Endocrine disorders	15 (0.16)	8 (0.08)	23 (0.12)
Fetal disorders^b	0 (0)	2 (0.02)	2 (0.01)
Gastrointestinal system disorders	330 (3.44)	370 (3.86)	700 (3.65)
Hearing & vestibular disorders	8 (0.08)	11 (0.11)	19 (0.10)
Heart rate & rhythm disorders	197 (2.05)	218 (2.27)	415 (2.16)
Liver & biliary system disorders	101 (1.05)	85 (0.89)	186 (0.97)
Metabolic & nutritional disorders	109 (1.14)	87 (0.91)	196 (1.02)
Musculo-skeletal system disorders	176 (1.83)	148 (1.54)	324 (1.69)
Myo-, endo-, pericardial, & valve disorders	1131 (11.78)	1165 (12.15)	2296 (11.97)
Angina pectoris	603 (6.28)	637 (6.65)	1240 (6.46)
Coronary artery disorder	554 (5.77)	517 (5.39)	1071 (5.58)
Neoplasms	95 (0.99)	111 (1.16)	206 (1.07)
<i>continued on next page</i>			

Body System/Event	Treatment Group		
	Clopidogrel (N=9599)	ASA (N=9586)	Total (N=19185)
Platelet, bleeding, & clotting disorders	391 (4.07)	426 (4.44)	817 (4.26)
Psychiatric disorders	84 (0.88)	76 (0.79)	160 (0.83)
Red blood cell disorders	26 (0.27)	33 (0.34)	59 (0.31)
Reproductive disorders, female	44 (0.46)	39 (0.41)	83 (0.43)
Reproductive disorders, male	82 (0.85)	99 (1.03)	181 (0.94)
Resistance mechanism disorders	119 (1.24)	112 (1.17)	231 (1.20)
Respiratory system disorders	357 (3.72)	388 (4.05)	745 (3.88)
Pneumonia	114 (1.19)	119 (1.24)	233 (1.21)
Skin & appendage disorders	124 (1.29)	93 (0.97)	217 (1.13)
Urinary system disorders	146 (1.52)	146 (1.52)	292 (1.52)
Vision disorders	99 (1.03)	108 (1.13)	207 (1.08)
White cell and RES disorders^c	50 (0.52)	41 (0.43)	91 (0.47)

AEFREQ1B.LIS

- a: Application site disorders were events associated with injectable medications, such as contact dermatitis and injection site reactions.
b: Fetal disorders were newly diagnosed congenital conditions, or preexisting congenital conditions that worsened on study.
c: RES = reticuloendothelial system.

ASA : アスピリン
WHO-ART を使用

2.9.4.2.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 141に示した。治験薬の投与中止に至った有害事象はクロピドグレル群 11.94% (1146/9599 例)、アスピリン群 11.92% (1143/9586 例) に認められ、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は両群で同程度であった。

表 141 - 治験薬の投与中止に至った有害事象－ITT 解析、CAPRIE

Body System	Treatment Group		
	Clopidogrel (N=9599)	ASA (N=9586)	Total (N=19185)
Any system*	1146 (11.94)	1143 (11.92)	2289 (11.93)
Application site disorders	1 (0.01)	1 (0.01)	2 (0.01)
Autonomic nervous system disorders	8 (0.08)	9 (0.09)	17 (0.09)
Body as a whole - general disorders	93 (0.97)	92 (0.96)	185 (0.96)
Cardiovascular disorders, general	39 (0.41)	38 (0.40)	77 (0.40)
Central & peripheral nervous system disorders	83 (0.86)	85 (0.89)	168 (0.88)
Collagen disorders	0 (0)	1 (0.01)	1 (0.01)
Endocrine disorders	2 (0.02)	3 (0.03)	5 (0.03)
Gastrointestinal system disorders	308 (3.21)	385 (4.02)	693 (3.61)
Hearing & vestibular disorders	7 (0.07)	7 (0.07)	14 (0.07)
Heart rate & rhythm disorders	29 (0.30)	38 (0.40)	67 (0.35)
Liver & biliary system disorders	30 (0.31)	33 (0.34)	63 (0.33)
Metabolic & nutritional disorders	23 (0.24)	32 (0.33)	55 (0.29)
Musculo-skeletal system disorders	39 (0.41)	36 (0.38)	75 (0.39)
Myo-, endo-, pericardial, & valve disorders	94 (0.98)	81 (0.84)	175 (0.91)
Neoplasms	16 (0.17)	15 (0.16)	31 (0.16)
Platelet, bleeding, & clotting disorders	195 (2.03)	162 (1.69)	357 (1.86)
Psychiatric disorders	35 (0.36)	40 (0.42)	75 (0.39)
Red blood cell disorders	27 (0.28)	34 (0.35)	61 (0.32)
Reproductive disorders, female	7 (0.07)	5 (0.05)	12 (0.06)
Reproductive disorders, male	8 (0.08)	11 (0.11)	19 (0.10)
Resistance mechanism disorders	9 (0.09)	15 (0.16)	24 (0.13)
Respiratory system disorders	70 (0.73)	54 (0.56)	124 (0.65)
Skin & appendage disorders	146 (1.52)	73 (0.76)	219 (1.14)
Special senses other, disorders	6 (0.06)	3 (0.03)	9 (0.05)
Urinary system disorders	19 (0.20)	26 (0.27)	45 (0.23)
Vascular (extracardiac) disorders	70 (0.73)	78 (0.81)	148 (0.77)
Vision disorders	9 (0.09)	9 (0.09)	18 (0.09)
White cell and RES disorders	31 (0.32)	29 (0.30)	60 (0.31)

AEEPDI.A.LIS

* Patients may be counted in more than one body system, however, they appear only once in the total.

ASA : アスピリン

WHO-ART を使用

2.9.4.2.4 出血性有害事象

出血性有害事象は、「Gastrointestinal bleeding（胃腸出血）」、「Intracranial hemorrhage（頭蓋内出血）」及び「Other bleeding（その他の出血）」に分類し、表 142に示した。

出血性有害事象は、クロピドグレル群 9.27%（890/9599 例）、アスピリン群 9.28%（890/9586 例）に認められ、出血性有害事象の発現割合は両群で同程度であった（ $p=0.976$ 、 χ^2 検定）。しかしながら、胃腸出血の発生割合はアスピリン群で有意に高かった（ $p=0.002$ ）。頭蓋内出血はアスピリン群で多い傾向があったが両群で統計学的な差は認められなかった（ $p=0.146$ ）。その他の出血はクロピドグレル群で多く（ $p=0.024$ ）、よくみられたものは鼻出血（クロピドグレル群 2.9%、アスピリン群 2.5%）、血腫（クロピドグレル群 1.6%、アスピリン群 1.5%）、血尿（クロピドグレル群 0.93%、アスピリン群 0.99%）、非特異的出血（クロピドグレル群 0.46%、アスピリン群 0.42%）であった。

表 142 - 出血性有害事象－ITT 解析、CAPRIE

Event	Treatment Group					
	Clopidogrel (N=9599)		ASA (N=9586)		Total (N=19185)	
	All	Severe	All	Severe	All	Severe
Any bleeding disorder	890 (9.27)	132 (1.38)	890 (9.28)	149 (1.55)	1780 (9.28)	281 (1.46)
Gastrointestinal bleeding	191 (1.99)	47 (0.49)	255 (2.66)**	68 (0.71)	446 (2.32)	115 (0.60)
Intracranial hemorrhage	34 (0.35)	30 (0.31)	47 (0.49)	41 (0.43)	81 (0.42)	71 (0.37)
Other bleeding	702 (7.31)*	56 (0.58)	622 (6.49)	41 (0.43)	1324 (6.90)	97 (0.51)

AE7ALLIS

Statistically significant difference between treatments where: * $p<0.05$, ** $p<0.01$.

ASA : アスピリン

2.9.5 結論

動脈硬化性疾患患者において、クロピドグレルはアスピリンに比べ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」の複合エンドポイント）の累積発現率が有意に低く、相対リスク減少率は 8.7%であった（ $p=0.045$ ）。有効性の結果は、過去のチクロピジンにおける報告と同様に、チエノピリジン系抗血小板薬は動脈硬化性疾患患者においてアスピリンよりも有益であることを示し、この疾患における ADP を介した血小板凝集抑制の重要性を証明した。本試験で検討した対象患者に類似する母集団において、アスピリンは 1000 人年当たり 19 件の初発の血管性イベントを予防することが期待されるのに対し、クロピドグレルは 24 件の初発の血管性イベントを予防し、予防できる初発の血管性イベントの件数はアスピリンに比べ 26%多いことが期待できる。

2.7.6 個々の試験のまとめ SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

また、クロピドグレル（75 mg/日）投与では、臨床的に重要な出血のリスクがアスピリン（325 mg/日）投与よりも少なく、重度の好中球減少症の発現が認められず、他の副作用の問題がないことがベネフィットとして観察された。

したがって、動脈硬化性疾患の既往歴のある患者で血管性イベントを予防するために、クロピドグレルはアスピリンよりも有効であることが示された。また、両剤の忍容性は同等であり、重度の胃腸出血のリスクはクロピドグレルの方が有意に低かった。このより優れたベネフィット／リスク比を考慮すると、クロピドグレルは動脈硬化性疾患患者の治療において臨床的により優れた治療であることが示された。