# 2.7.6　個々の試験のまとめ

# ブリリンタ®錠 60 mg/90 mg

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

# 目次 頁

目次 ..... 2
略語及び専門用語一覧表 ..... 44
2.7.6.1 臨床試験一覧表 ..... 46
2.7.6.1.1 有効性・安全性の評価資料として提出する臨床試験の一覧 ..... 46
2.7.6.1.2 臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧 ..... 50
2.7.6.2 個々の試験のまとめ ..... 78
2.7.6.2.1 アジア共同第Ⅲ相臨床試験（試験 D5130C00027） ..... 78
2.7.6.2.1.1 試験方法 ..... 78
2.7.6.2.1.2 試験成績 ..... 90
2.7.6.2.1.2.1 患者の内訳 ..... 90
2.7.6.2.1.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性 ..... 94
2.7.6.2.1.2.3 有効性の結果 ..... 96
2.7.6.2.1.2.3.1 有効性の主要評価項目：心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントのいずれかが最初に発生するまでの期間 ..... 96
2.7.6.2.1.2.3.2 有効性の副次的評価項目 ..... 100
2.7.6.2.1.2.3.2.1 複合イベント（死亡〔死因を問わない〕、心筋梗塞〔無症候性を除く〕及び脳卒中）のいずれかが最初に発生するまでの期間 ..... 102
2.7.6.2.1.2.3.2.2 心血管死、心筋梗塞（心電図で確認された無症候性心筋梗塞を含む）、脳卒中、再発性心筋虚血、一過性脳虚血発作、その他の動脈性血栓イベントのうち、いずれかのイベントが最初に発生するまでの期間 ..... 102
2.7.6.2.1.2.3.2.3 有効性の各主要評価項目（心筋梗塞、心血管死、脳卒中）が最初に発生するまでの期間 ..... 102
2.7.6.2.1.2.3.2.4 死亡（死因を問わない）が発生するまでの期間 ..... 104
2.7.6.2.1.2.3.2.5 ステント血栓症の解析 ..... 104
2.7.6.2.1.2.3.3 探索的なサブグループ解析 ..... 105
2.7.6.2.1.2.4 薬物動態 ..... 108
2.7.6.2.1.2.5 薬力学の結果（薬物動態／薬力学サブスタディ） ..... 108
2.7.6.2.1.2.6 薬物動態／薬力学的作用の関係（薬物動態／薬力学サブスタディ） ..... 110
2.7.6.2.1.2.7 有効性評価項目及び安全性評価項目における曝露量－作用関係 ..... 111
2.7.6.2.1.2.8 薬理遺伝学的研究 ..... 112
2.7.6.2.1.2.9 安全性の結果 ..... 114
2.7.6.2.1.2.9.1 出血 ..... 114
2.7.6.2.1.2.9.1.1 安全性の主要評価項目：PLATO 試験の定義による Total Major bleeding が最初に発現するまでの期間 ..... 114
2.7.6.2.1.2.9.1.2 PLATO 試験の定義及び修正した定義による出血 ..... 115
2.7.6.2.1.2.9.1.3 探索的な出血のサブグループ解析 ..... 119
2.7.6.2.1.2.9.2 有害事象 ..... 120

2.7.6.2.1.2.9.2.1 死亡に至った有害事象 126
2.7.6.2.1.2.9.2.2 重篤な有害事象 165
2.7.6.2.1.2.9.2.3 治験薬投与中止に至った有害事象 337
2.7.6.2.1.2.9.2.4 その他の重要な有害事象 339
2.7.6.2.1.2.9.3 臨床検査値 352
2.7.6.2.1.2.9.3.1 血液学的検査 352
2.7.6.2.1.2.9.3.2 血液生化学検査 352
2.7.6.2.1.2.9.4 バイタルサイン、心電図、身体所見及びその他の安全性の項目 353
2.7.6.2.1.2.9.4.1 バイタルサイン 353
2.7.6.2.1.2.9.4.2 心電図 354
2.7.6.2.1.3 結論 354
2.7.6.2.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験（PLATO 試験、試験 D5130C05262） 356
2.7.6.2.2.1 試験方法 356
2.7.6.2.2.2 試験成績 366
2.7.6.2.2.2.1 患者の内訳 366
2.7.6.2.2.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性 369
2.7.6.2.2.2.3 有効性の結果 372
2.7.6.2.2.2.3.1 有効性の主要評価項目：心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントのいずれかが最初に発生するまでの期間 372
2.7.6.2.2.2.3.2 有効性の副次的評価項目 375
2.7.6.2.2.2.3.3 探索的なサブグループ解析 379
2.7.6.2.2.2.3.4 有効性の予備的解析 382
2.7.6.2.2.2.4 安全性の結果 384
2.7.6.2.2.2.4.1 出血 384
2.7.6.2.2.2.4.1.1 安全性の主要評価項目：Total Major bleeding が最初に発現するまでの期間 384
2.7.6.2.2.2.4.1.2 重症度別の Total Major bleeding 386
2.7.6.2.2.2.4.1.3 臨床状況別の Total Major bleeding 386
2.7.6.2.2.2.4.1.4 PLATO 試験の定義及び TIMI 分類の定義による出血 387
2.7.6.2.2.2.4.1.5 PLATO 試験の定義による Major bleeding + Minor bleeding の合計 390
2.7.6.2.2.2.4.1.6 PLATO 試験の定義による Minor bleeding 392
2.7.6.2.2.2.4.1.7 特定の処置に関連する出血 392
2.7.6.2.2.2.4.1.8 処置に関連しない出血 396
2.7.6.2.2.2.4.1.9 探索的な出血のサブグループ解析 399
2.7.6.2.2.2.4.2 有害事象 399
2.7.6.2.2.2.4.2.1 有害事象の要約 399
2.7.6.2.2.2.4.2.2 死亡に至った有害事象 409
2.7.6.2.2.2.4.2.3 重篤な有害事象 412
2.7.6.2.2.2.4.2.4 治験薬投与中止に至った有害事象 417
2.7.6.2.2.2.4.2.5 その他の重要な有害事象 420
2.7.6.2.2.2.4.3 臨床検査値 431
2.7.6.2.2.2.4.3.1 血液学的検査 431
2.7.6.2.2.2.4.3.2 血液生化学検査 433
2.7.6.2.2.2.4.4 バイタルサイン、心電図、診察所見及びその他の安全性の項目 434
2.7.6.2.2.2.4.4.1 バイタルサイン 434
2.7.6.2.2.2.5 チカグレロルの正味の臨床的ベネフィット 435

2.7.6.2.2.6 結論 ..... 435

2.7.6.2.3 国際共同第Ⅲ相臨床試験（PEGASUS 試験、試験 D5132C00001） ..... 436
2.7.6.2.3.1 試験方法 ..... 436
2.7.6.2.3.2 試験成績 ..... 450
2.7.6.2.3.2.1 患者の内訳 ..... 450
2.7.6.2.3.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性 ..... 454
2.7.6.2.3.2.3 有効性の結果 ..... 464
2.7.6.2.3.2.3.1 有効性の主要評価項目：心血管死、非致死的な心筋梗塞又は非致死的な脳卒中のうちいずれかのイベントが最初に発生するまでの期間 ..... 464
2.7.6.2.3.2.3.2 有効性の副次的評価項目 ..... 468
2.7.6.2.3.2.3.2.1 主要評価項目及び副次的評価項目の階層的検定 ..... 468
2.7.6.2.3.2.3.2.2 第 1 の副次的評価項目：心血管死が発生するまでの期間 ..... 470
2.7.6.2.3.2.3.2.3 第 2 の副次的評価項目：死亡（死因は問わない）までの期間 ..... 470
2.7.6.2.3.2.3.2.4 その他の副次的評価項目 ..... 470
2.7.6.2.3.2.3.3 探索的なサブグループ解析 ..... 482
2.7.6.2.3.2.4 安全性の結果 ..... 486
2.7.6.2.3.2.4.1 治験薬の服薬状況 ..... 486
2.7.6.2.3.2.4.2 有害事象 ..... 488
2.7.6.2.3.2.4.3 注目すべき有害事象 ..... 506
2.7.6.2.3.2.4.3.1 出血 ..... 506
2.7.6.2.3.2.4.3.2 呼吸困難 ..... 533
2.7.6.2.3.2.4.3.3 徐脈性不整脈 ..... 544
2.7.6.2.3.2.4.3.4 腎機能 ..... 551
2.7.6.2.3.2.4.3.5 痛風及び尿酸腎症／高尿酸血症 ..... 565
2.7.6.2.3.2.4.3.6 CYP3A4 阻害剤との相互作用 ..... 570
2.7.6.2.3.2.4.3.7 肝機能関連の有害事象 ..... 570
2.7.6.2.3.2.4.4 死亡に至った有害事象 ..... 573
2.7.6.2.3.2.4.4.1 治療期間中の死亡 ..... 573
2.7.6.2.3.2.4.4.2 「治療期間中及び治療期間後」の死亡 ..... 576
2.7.6.2.3.2.4.4.3 中央判定された死亡の分類 ..... 576
2.7.6.2.3.2.4.5 重篤な有害事象 ..... 621
2.7.6.2.3.2.4.6 治験薬の投与中止に至った有害事象 ..... 758
2.7.6.2.3.2.4.7 臨床検査値 ..... 766
2.7.6.2.3.2.4.7.1 血液学的検査 ..... 766
2.7.6.2.3.2.4.7.2 血液生化学検査 ..... 766
2.7.6.2.3.2.4.7.3 尿検査 ..... 766
2.7.6.2.3.3 結論 ..... 766

2.7.6.2.4 アジア共同第Ⅱ相臨床試験（試験 D5130C00065） ..... 767
2.7.6.2.4.1 試験方法 ..... 767
2.7.6.2.4.2 試験成績 ..... 775
2.7.6.2.4.2.1 患者の内訳 ..... 775
2.7.6.2.4.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 ..... 776
2.7.6.2.4.2.3 薬物動態の結果 ..... 780
2.7.6.2.4.2.4 薬力学の結果 ..... 782
2.7.6.2.4.2.5 薬物動態／薬力学的作用の関係 ..... 785

2.7.6.2.4.2.6 安全性の結果....786
2.7.6.2.4.2.6.1 有害事象....786
2.7.6.2.4.2.6.1.1 有害事象の要約....786
2.7.6.2.4.2.6.1.2 出血を除く有害事象....789
2.7.6.2.4.2.6.1.3 出血....796
2.7.6.2.4.2.6.2 死亡に至った有害事象....800
2.7.6.2.4.2.6.3 重篤な有害事象....800
2.7.6.2.4.2.6.4 治験薬投与中止に至った有害事象....808
2.7.6.2.4.2.6.5 その他の重要な有害事象....810
2.7.6.2.4.2.6.6 臨床検査値....810
2.7.6.2.4.2.6.6.1 血液学的検査....810
2.7.6.2.4.2.6.6.2 血液生化学検査....810
2.7.6.2.4.2.6.6.3 尿検査....810
2.7.6.2.4.2.6.7 バイタルサイン、心電図、身体所見及びその他の安全性の項目....810
2.7.6.2.4.2.6.7.1 バイタルサイン....810
2.7.6.2.4.2.6.7.2 心電図....810
2.7.6.2.4.2.6.7.3 身体所見....810
2.7.6.2.4.3 結論....811

2.7.6.2.5 絶対バイオアベイラビリティ試験（試験 D5130C00038）....812
2.7.6.2.5.1 試験方法....812
2.7.6.2.5.2 試験成績....816
2.7.6.2.5.2.1 被験者の内訳....816
2.7.6.2.5.2.2 薬物動態の結果....816
2.7.6.2.5.2.3 安全性の結果....819
2.7.6.2.5.3 結論....819

2.7.6.2.6 食事の影響試験（試験 D5130C00033）....820
2.7.6.2.6.1 試験方法....820
2.7.6.2.6.2 試験成績....824
2.7.6.2.6.2.1 被験者の内訳....824
2.7.6.2.6.2.2 薬物動態の結果....824
2.7.6.2.6.2.3 安全性の結果....825
2.7.6.2.6.3 結論....826

2.7.6.2.7 消化管局所吸収試験（試験 SC-532-5238）....827
2.7.6.2.7.1 試験方法....827
2.7.6.2.7.2 試験成績....830
2.7.6.2.7.2.1 被験者の内訳....830
2.7.6.2.7.2.2 薬物動態の結果....830
2.7.6.2.7.2.3 安全性の結果....832
2.7.6.2.7.3 結論....833

2.7.6.2.8 識別的生物学的同等性試験（試験 D5130C00055）....835
2.7.6.2.8.1 試験方法....835
2.7.6.2.8.2 試験成績....838
2.7.6.2.8.2.1 被験者の内訳....838
2.7.6.2.8.2.2 薬物動態の結果....838

2.7.6.2.8.2.3 安全性の結果 841
2.7.6.2.8.3 結論 842
2.7.6.2.9 チカグレロル錠の相対バイオアベイラビリティ試験（試験 D5130C00019） 843
2.7.6.2.9.1 試験方法 843
2.7.6.2.9.2 試験成績 848
2.7.6.2.9.2.1 被験者の内訳 848
2.7.6.2.9.2.2 薬物動態の結果 848
2.7.6.2.9.2.3 薬力学の結果 849
2.7.6.2.9.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係 851
2.7.6.2.9.2.5 安全性の結果 852
2.7.6.2.9.3 結論 853
2.7.6.2.10 [redacted]錠剤の生物学的同等性試験（試験 D5130C00031） 854
2.7.6.2.10.1 試験方法 854
2.7.6.2.10.2 試験成績 857
2.7.6.2.10.2.1 被験者の内訳 857
2.7.6.2.10.2.2 薬物動態の結果 858
2.7.6.2.10.2.3 安全性の結果 858
2.7.6.2.10.3 結論 859
2.7.6.2.11 施設間生物学的同等性試験（試験 D5130C00047） 860
2.7.6.2.11.1 試験方法 860
2.7.6.2.11.2 試験成績 862
2.7.6.2.11.2.1 被験者の内訳 862
2.7.6.2.11.2.2 薬物動態の結果 863
2.7.6.2.11.2.3 安全性の結果 863
2.7.6.2.11.3 結論 864
2.7.6.2.12 クロピドグレル生物学的同等性試験（試験 D5130C00020） 866
2.7.6.2.12.1 試験方法 866
2.7.6.2.12.2 試験成績 871
2.7.6.2.12.2.1 被験者の内訳 871
2.7.6.2.12.2.2 薬物動態の結果 871
2.7.6.2.12.2.3 薬力学の結果 872
2.7.6.2.12.2.4 安全性の結果 874
2.7.6.2.12.3 結論 875
2.7.6.2.13 日本人を対象とした単回投与用量漸増試験（試験 D5130C05266） 876
2.7.6.2.13.1 試験方法 876
2.7.6.2.13.2 試験成績 881
2.7.6.2.13.2.1 被験者の内訳 881
2.7.6.2.13.2.2 薬物動態の結果 881
2.7.6.2.13.2.3 薬力学の結果 882
2.7.6.2.13.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係 883
2.7.6.2.13.2.5 安全性の結果 883
2.7.6.2.13.3 結論 888

2.7.6.2.14 日本人を対象とした反復投与用量漸増試験（試験 D5130C05267） ..... 889
2.7.6.2.14.1 試験方法 ..... 889
2.7.6.2.14.2 試験成績 ..... 895
2.7.6.2.14.2.1 被験者の内訳 ..... 895
2.7.6.2.14.2.2 薬物動態の結果 ..... 896
2.7.6.2.14.2.3 薬力学の結果 ..... 897
2.7.6.2.14.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係 ..... 898
2.7.6.2.14.2.5 安全性の結果 ..... 898
2.7.6.2.14.3 結論 ..... 901
2.7.6.2.15 日本人における薬物動態試験（試験 D5133C00001） ..... 903
2.7.6.2.15.1 試験方法 ..... 903
2.7.6.2.15.2 試験成績 ..... 905
2.7.6.2.15.2.1 被験者の内訳 ..... 905
2.7.6.2.15.2.2 薬物動態の結果 ..... 905
2.7.6.2.15.2.3 安全性の結果 ..... 907
2.7.6.2.15.2.4 薬力学の結果 ..... 907
2.7.6.2.15.3 結論 ..... 907
2.7.6.2.16 健康被験者における薬物動態及び忍容性検討試験（単回投与用量漸増試験 1）（試験 SC-532-5169） ..... 908
2.7.6.2.16.1 試験方法 ..... 908
2.7.6.2.16.2 試験成績 ..... 911
2.7.6.2.16.2.1 被験者の内訳 ..... 911
2.7.6.2.16.2.2 薬物動態の結果 ..... 911
2.7.6.2.16.2.3 薬力学の結果 ..... 912
2.7.6.2.16.2.4 安全性の結果 ..... 916
2.7.6.2.16.3 結論 ..... 917
2.7.6.2.17 健康被験者における薬物動態及び忍容性検討試験（単回投与用量漸増試験 2）（試験 SC-532-5171） ..... 918
2.7.6.2.17.1 試験方法 ..... 918
2.7.6.2.17.2 試験成績 ..... 920
2.7.6.2.17.2.1 被験者の内訳 ..... 920
2.7.6.2.17.2.2 薬物動態の結果 ..... 920
2.7.6.2.17.2.3 薬力学の結果 ..... 921
2.7.6.2.17.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係 ..... 925
2.7.6.2.17.2.5 安全性の結果 ..... 925
2.7.6.2.17.3 結論 ..... 926
2.7.6.2.18 健康被験者における薬物動態及び忍容性検討試験（単回投与用量漸増試験 3）（試験 D5130C00049） ..... 927
2.7.6.2.18.1 試験方法 ..... 927
2.7.6.2.18.2 試験成績 ..... 929
2.7.6.2.18.2.1 被験者の内訳 ..... 929
2.7.6.2.18.2.2 薬物動態の結果 ..... 930
2.7.6.2.18.2.3 薬力学の結果 ..... 931
2.7.6.2.18.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係 ..... 931

2.7.6.2.18.2.5 安全性の結果 ..... 932
2.7.6.2.18.3 結論 ..... 933
2.7.6.2.19 健康被験者における薬物動態及び忍容性検討試験（反復投与用量漸増試験）（試験 SC-532-5239） ..... 934
2.7.6.2.19.1 試験方法 ..... 934
2.7.6.2.19.2 試験成績 ..... 937
2.7.6.2.19.2.1 被験者の内訳 ..... 937
2.7.6.2.19.2.2 薬物動態の結果 ..... 938
2.7.6.2.19.2.3 薬力学の結果 ..... 941
2.7.6.2.19.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係 ..... 945
2.7.6.2.19.2.5 安全性の結果 ..... 945
2.7.6.2.19.3 結論 ..... 949
2.7.6.2.20 吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）試験（試験 D5130C00013） ..... 950
2.7.6.2.20.1 試験方法 ..... 950
2.7.6.2.20.2 試験成績 ..... 952
2.7.6.2.20.2.1 被験者の内訳 ..... 952
2.7.6.2.20.2.2 薬物動態の結果 ..... 952
2.7.6.2.20.2.3 安全性の結果 ..... 954
2.7.6.2.20.3 結論 ..... 955
2.7.6.2.21 海外第Ⅱ相臨床試験（DISPERSE2 試験、試験 D5130C00002） ..... 957
2.7.6.2.21.1 試験方法 ..... 957
2.7.6.2.21.2 試験成績 ..... 970
2.7.6.2.21.2.1 患者の内訳 ..... 970
2.7.6.2.21.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 ..... 971
2.7.6.2.21.2.3 薬力学の結果 ..... 974
2.7.6.2.21.2.3.1 ADP 誘発血小板凝集 ..... 974
2.7.6.2.21.2.3.2 炎症マーカー ..... 975
2.7.6.2.21.2.4 有効性の結果 ..... 975
2.7.6.2.21.2.4.1 ICAC の判定による臨床エンドポイント ..... 975
2.7.6.2.21.2.4.2 ホルター心電図測定 ..... 975
2.7.6.2.21.2.5 医療経済評価の結果 ..... 976
2.7.6.2.21.2.6 薬物動態の結果 ..... 976
2.7.6.2.21.2.6.1 薬物動態パラメータ ..... 976
2.7.6.2.21.2.6.2 母集団薬物動態解析モデル ..... 977
2.7.6.2.21.2.7 薬物動態／薬力学的作用の関係 ..... 977
2.7.6.2.21.2.8 安全性の結果 ..... 977
2.7.6.2.21.2.8.1 ICAC の判定による出血事象 ..... 977
2.7.6.2.21.2.8.2 有害事象 ..... 981
2.7.6.2.21.2.8.2.1 有害事象の要約 ..... 981
2.7.6.2.21.2.8.2.2 出血を除く有害事象 ..... 982
2.7.6.2.21.2.8.2.3 出血 ..... 985
2.7.6.2.21.2.8.3 死亡に至った有害事象 ..... 987
2.7.6.2.21.2.8.4 重篤な有害事象 ..... 993
2.7.6.2.21.2.8.5 治験薬投与中止に至った有害事象 ..... 994
2.7.6.2.21.2.8.6 その他の重要な有害事象 ..... 995

2.7.6.2.21.2.8.7 臨床検査値 ..... 995
2.7.6.2.21.2.8.7.1 血液学的検査 ..... 995
2.7.6.2.21.2.8.7.2 血液生化学検査 ..... 995
2.7.6.2.21.2.8.8 バイタルサイン、心電図、身体所見及びその他の安全性の項目 ..... 996
2.7.6.2.21.2.8.8.1 バイタルサイン ..... 996
2.7.6.2.21.2.8.8.2 心電図 ..... 996
2.7.6.2.21.2.8.8.3 身体所見及びその他の安全性の項目 ..... 996
2.7.6.2.21.3 結論 ..... 996
2.7.6.2.22 海外第Ⅱ相臨床試験（DISPERSE 試験、試験 D5130C00008） ..... 999
2.7.6.2.22.1 試験方法 ..... 999
2.7.6.2.22.2 試験成績 ..... 1009
2.7.6.2.22.2.1 患者の内訳 ..... 1009
2.7.6.2.22.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 ..... 1010
2.7.6.2.22.2.3 薬物動態の結果 ..... 1012
2.7.6.2.22.2.4 薬力学の結果 ..... 1015
2.7.6.2.22.2.4.1 ADP 誘発血小板凝集に対する阻害作用 ..... 1015
2.7.6.2.22.2.4.2 コラーゲン誘発血小板凝集に対する阻害作用 ..... 1016
2.7.6.2.22.2.4.3 出血時間 ..... 1016
2.7.6.2.22.2.4.4 CRP ..... 1017
2.7.6.2.22.2.5 薬物動態／薬力学的作用の関係 ..... 1017
2.7.6.2.22.2.6 安全性の結果 ..... 1018
2.7.6.2.22.2.6.1 有害事象 ..... 1018
2.7.6.2.22.2.6.1.1 有害事象の要約 ..... 1018
2.7.6.2.22.2.6.1.2 出血を除く有害事象 ..... 1019
2.7.6.2.22.2.6.1.3 出血 ..... 1021
2.7.6.2.22.2.6.2 死亡に至った有害事象 ..... 1022
2.7.6.2.22.2.6.3 重篤な有害事象 ..... 1022
2.7.6.2.22.2.6.4 治験薬投与中止に至った有害事象 ..... 1024
2.7.6.2.22.2.6.5 その他の重要な有害事象 ..... 1024
2.7.6.2.22.2.6.6 臨床検査値 ..... 1024
2.7.6.2.22.2.6.6.1 血液学的検査 ..... 1024
2.7.6.2.22.2.6.6.2 血液生化学検査 ..... 1025
2.7.6.2.22.2.6.6.3 尿検査 ..... 1025
2.7.6.2.22.2.6.7 バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見及びその他の安全性の項目 ..... 1025
2.7.6.2.22.3 結論 ..... 1025
2.7.6.2.23 薬物動態に対する年齢及び性別の影響の検討試験（試験 D5130C00014） ..... 1027
2.7.6.2.23.1 試験方法 ..... 1027
2.7.6.2.23.2 試験成績 ..... 1031
2.7.6.2.23.2.1 被験者の内訳 ..... 1031
2.7.6.2.23.2.2 薬物動態の結果 ..... 1031
2.7.6.2.23.2.3 薬力学の結果 ..... 1033
2.7.6.2.23.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係 ..... 1034
2.7.6.2.23.2.5 安全性の結果 ..... 1035

2.7.6.2.23.3 結論 ..... 1036

2.7.6.2.24 腎障害者における薬物動態の検討試験（試験 D5130C00015） ..... 1037
2.7.6.2.24.1 試験方法 ..... 1037
2.7.6.2.24.2 試験成績 ..... 1042
2.7.6.2.24.2.1 被験者の内訳 ..... 1042
2.7.6.2.24.2.2 薬物動態の結果 ..... 1042
2.7.6.2.24.2.3 薬力学の結果 ..... 1043
2.7.6.2.24.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係 ..... 1043
2.7.6.2.24.2.5 安全性の結果 ..... 1044
2.7.6.2.24.3 結論 ..... 1044

2.7.6.2.25 肝障害者における薬物動態の検討試験（試験 D5130C00016） ..... 1046
2.7.6.2.25.1 試験方法 ..... 1046
2.7.6.2.25.2 試験成績 ..... 1051
2.7.6.2.25.2.1 被験者の内訳 ..... 1051
2.7.6.2.25.2.2 薬物動態の結果 ..... 1051
2.7.6.2.25.2.3 薬力学の結果 ..... 1052
2.7.6.2.25.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係 ..... 1053
2.7.6.2.25.2.5 安全性の結果 ..... 1053
2.7.6.2.25.3 結論 ..... 1053

2.7.6.2.26 中国人を対象とした薬物動態検討試験（試験 D5130C00054） ..... 1054
2.7.6.2.26.1 試験方法 ..... 1054
2.7.6.2.26.2 試験成績 ..... 1058
2.7.6.2.26.2.1 被験者の内訳 ..... 1058
2.7.6.2.26.2.2 薬物動態の結果 ..... 1058
2.7.6.2.26.2.3 安全性の結果 ..... 1060
2.7.6.2.26.3 結論 ..... 1061

2.7.6.2.27 薬物相互作用試験（ケトコナゾール）（試験 D5130C00022） ..... 1063
2.7.6.2.27.1 試験方法 ..... 1063
2.7.6.2.27.2 試験成績 ..... 1065
2.7.6.2.27.2.1 被験者の内訳 ..... 1065
2.7.6.2.27.2.2 薬物動態の結果 ..... 1066
2.7.6.2.27.2.3 安全性の結果 ..... 1067
2.7.6.2.27.3 結論 ..... 1067

2.7.6.2.28 薬物相互作用試験（ジルチアゼム）（試験 D5130C00040） ..... 1069
2.7.6.2.28.1 試験方法 ..... 1069
2.7.6.2.28.2 試験成績 ..... 1072
2.7.6.2.28.2.1 被験者の内訳 ..... 1072
2.7.6.2.28.2.2 薬物動態の結果 ..... 1072
2.7.6.2.28.2.3 安全性の結果 ..... 1073
2.7.6.2.28.3 結論 ..... 1074

2.7.6.2.29 薬物相互作用試験（リファンピシン）（試験 D5130C00039） ..... 1075
2.7.6.2.29.1 試験方法 ..... 1075
2.7.6.2.29.2 試験成績 ..... 1079

2.7.6.2.29.2.1 被験者の内訳 1079
2.7.6.2.29.2.2 薬物動態の結果 1079
2.7.6.2.29.2.3 薬力学の結果 1080
2.7.6.2.29.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係 1081
2.7.6.2.29.2.5 安全性の結果 1081
2.7.6.2.29.3 結論 1082

2.7.6.2.30 薬物相互作用試験（ミダゾラム 1）（試験 D5130C00017） 1083
2.7.6.2.30.1 試験方法 1083
2.7.6.2.30.2 試験成績 1088
2.7.6.2.30.2.1 被験者の内訳 1088
2.7.6.2.30.2.2 薬物動態の結果 1088
2.7.6.2.30.2.3 安全性の結果 1090
2.7.6.2.30.3 結論 1091

2.7.6.2.31 薬物相互作用試験（ミダゾラム 2）（試験 D5130C00032） 1093
2.7.6.2.31.1 試験方法 1093
2.7.6.2.31.2 試験成績 1096
2.7.6.2.31.2.1 被験者の内訳 1096
2.7.6.2.31.2.2 薬物動態の結果 1096
2.7.6.2.31.2.3 安全性の結果 1098
2.7.6.2.31.3 結論 1099

2.7.6.2.32 薬物相互作用試験（シンバスタチン）（試験 D5130C00024） 1101
2.7.6.2.32.1 試験方法 1101
2.7.6.2.32.2 試験成績 1104
2.7.6.2.32.2.1 被験者の内訳 1104
2.7.6.2.32.2.2 薬物動態の結果 1105
2.7.6.2.32.2.3 安全性の結果 1106
2.7.6.2.32.3 結論 1107

2.7.6.2.33 薬物相互作用試験（アトルバスタチン）（試験 D5130C00025） 1109
2.7.6.2.33.1 試験方法 1109
2.7.6.2.33.2 試験成績 1113
2.7.6.2.33.2.1 被験者の内訳 1113
2.7.6.2.33.2.2 薬物動態の結果 1113
2.7.6.2.33.2.3 安全性の結果 1114
2.7.6.2.33.3 結論 1115

2.7.6.2.34 薬物相互作用試験（トルブタミド）（試験 D5130C00051） 1116
2.7.6.2.34.1 試験方法 1116
2.7.6.2.34.2 試験成績 1121
2.7.6.2.34.2.1 被験者の内訳 1121
2.7.6.2.34.2.2 薬物動態の結果 1121
2.7.6.2.34.2.3 安全性の結果 1122
2.7.6.2.34.3 結論 1123

2.7.6.2.35 薬物相互作用試験（Venlafaxine）（試験 D5130C00073） 1125
2.7.6.2.35.1 試験方法 1125

2.7.6.2.35.2 試験成績 1127
2.7.6.2.35.2.1 被験者の内訳 1127
2.7.6.2.35.2.2 薬物動態の結果 1127
2.7.6.2.35.2.3 安全性の結果 1129
2.7.6.2.35.3 結論 1130

2.7.6.2.36 薬物相互作用試験（シクロスポリン）（試験 D5130C00074） 1131
2.7.6.2.36.1 試験方法 1131
2.7.6.2.36.2 試験成績 1133
2.7.6.2.36.2.1 被験者の内訳 1133
2.7.6.2.36.2.2 薬物動態の結果 1133
2.7.6.2.36.2.3 安全性の結果 1134
2.7.6.2.36.3 結論 1135

2.7.6.2.37 薬物相互作用試験（ジゴキシン）（試験 D5130C05265） 1135
2.7.6.2.37.1 試験方法 1135
2.7.6.2.37.2 試験成績 1141
2.7.6.2.37.2.1 被験者の内訳 1141
2.7.6.2.37.2.2 薬物動態の結果 1141
2.7.6.2.37.2.3 安全性の結果 1144
2.7.6.2.37.3 結論 1145

2.7.6.2.38 薬物相互作用試験（アスピリン）（試験 D5130C00005） 1147
2.7.6.2.38.1 試験方法 1147
2.7.6.2.38.2 試験成績 1151
2.7.6.2.38.2.1 被験者の内訳 1151
2.7.6.2.38.2.2 薬物動態の結果 1151
2.7.6.2.38.2.3 薬力学の結果 1153
2.7.6.2.38.2.4 安全性の結果 1154
2.7.6.2.38.3 結論 1155

2.7.6.2.39 薬物相互作用試験（未分画ヘパリン）（試験 D5130C00006） 1156
2.7.6.2.39.1 試験方法 1156
2.7.6.2.39.2 試験成績 1160
2.7.6.2.39.2.1 被験者の内訳 1160
2.7.6.2.39.2.2 薬物動態の結果 1160
2.7.6.2.39.2.3 薬力学の結果 1161
2.7.6.2.39.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係 1161
2.7.6.2.39.2.5 安全性の結果 1162
2.7.6.2.39.3 結論 1163

2.7.6.2.40 薬物相互作用試験（エノキサパリン）（試験 D5130C00007） 1164
2.7.6.2.40.1 試験方法 1164
2.7.6.2.40.2 試験成績 1168
2.7.6.2.40.2.1 被験者の内訳 1168
2.7.6.2.40.2.2 薬物動態の結果 1168
2.7.6.2.40.2.3 薬力学の結果 1169
2.7.6.2.40.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係 1169
2.7.6.2.40.2.5 安全性の結果 1170

2.7.6.2.40.3 結論 ..... 1171

2.7.6.2.41 薬物相互作用試験（経口避妊薬）（試験 D5130C00042） ..... 1172
2.7.6.2.41.1 試験方法 ..... 1172
2.7.6.2.41.2 試験成績 ..... 1178
2.7.6.2.41.2.1 被験者の内訳 ..... 1178
2.7.6.2.41.2.2 薬物動態の結果 ..... 1178
2.7.6.2.41.2.3 薬力学の結果 ..... 1179
2.7.6.2.41.2.4 安全性の結果 ..... 1179
2.7.6.2.41.3 結論 ..... 1180

2.7.6.2.42 薬物相互作用試験（デスモプレシン）（試験 D5130C00026） ..... 1181
2.7.6.2.42.1 試験方法 ..... 1181
2.7.6.2.42.2 試験成績 ..... 1185
2.7.6.2.42.2.1 被験者の内訳 ..... 1185
2.7.6.2.42.2.2 薬物動態の結果 ..... 1185
2.7.6.2.42.2.3 薬力学の結果 ..... 1186
2.7.6.2.42.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係 ..... 1187
2.7.6.2.42.2.5 安全性の結果 ..... 1188
2.7.6.2.42.3 結論 ..... 1189

2.7.6.2.43 健康被験者における薬力学試験（チカグレロルとアスピリンの併用時及びクロピドグレルとアスピリンの併用時の薬力学の比較）（試験 D5130C05261） ..... 1190
2.7.6.2.43.1 試験方法 ..... 1190
2.7.6.2.43.2 試験成績 ..... 1192
2.7.6.2.43.2.1 被験者の内訳 ..... 1192
2.7.6.2.43.2.2 薬物動態の結果 ..... 1193
2.7.6.2.43.2.3 薬力学の結果 ..... 1194
2.7.6.2.43.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係 ..... 1197
2.7.6.2.43.2.5 安全性の結果 ..... 1197
2.7.6.2.43.3 結論 ..... 1198

2.7.6.2.44 健康被験者における薬力学試験（チカグレロル及びクロピドグレルの初回負荷量の比較）（試験 D5130C00029） ..... 1199
2.7.6.2.44.1 試験方法 ..... 1199
2.7.6.2.44.2 試験成績 ..... 1201
2.7.6.2.44.2.1 被験者の内訳 ..... 1201
2.7.6.2.44.2.2 薬物動態の結果 ..... 1201
2.7.6.2.44.2.3 薬力学の結果 ..... 1202
2.7.6.2.44.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係 ..... 1205
2.7.6.2.44.2.5 安全性の結果 ..... 1205
2.7.6.2.44.3 結論 ..... 1206

2.7.6.2.45 QTc 評価試験（試験 D5130C00037） ..... 1208
2.7.6.2.45.1 試験方法 ..... 1208
2.7.6.2.45.2 試験成績 ..... 1213
2.7.6.2.45.2.1 被験者の内訳 ..... 1213
2.7.6.2.45.2.2 薬物動態の結果 ..... 1213

2.7.6.2.45.2.3 薬力学の結果 1213
2.7.6.2.45.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係 1214
2.7.6.2.45.2.5 安全性の結果 1214
2.7.6.2.45.3 結論 1215
2.7.6.2.46 健康被験者における薬力学試験（尿酸値への影響検討）（試験 D5130C00050） 1217
2.7.6.2.46.1 試験方法 1217
2.7.6.2.46.2 試験成績 1222
2.7.6.2.46.2.1 被験者の内訳 1222
2.7.6.2.46.2.2 薬物動態の結果 1222
2.7.6.2.46.2.3 薬力学の結果 1222
2.7.6.2.46.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係 1225
2.7.6.2.46.2.5 安全性の結果 1225
2.7.6.2.46.3 結論 1226
2.7.6.2.47 薬物動態及び薬力学に対する内因性要因の検討試験（高齢者の呼吸機能への影響）（試験 D5130C00028） 1227
2.7.6.2.47.1 試験方法 1227
2.7.6.2.47.2 試験成績 1231
2.7.6.2.47.2.1 被験者の内訳 1231
2.7.6.2.47.2.2 薬物動態の結果 1231
2.7.6.2.47.2.3 薬力学の結果 1232
2.7.6.2.47.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係 1234
2.7.6.2.47.2.5 安全性の結果 1234
2.7.6.2.47.3 結論 1235
2.7.6.2.48 薬物動態及び薬力学に対する内因性要因（慢性閉塞性肺疾患／喘息）の検討試験（試験 D5130C00034） 1236
2.7.6.2.48.1 試験方法 1236
2.7.6.2.48.2 試験成績 1240
2.7.6.2.48.2.1 被験者の内訳 1240
2.7.6.2.48.2.2 薬物動態の結果 1241
2.7.6.2.48.2.3 薬力学の結果 1242
2.7.6.2.48.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係 1245
2.7.6.2.48.2.5 安全性の結果 1246
2.7.6.2.48.3 結論 1247
2.7.6.2.49 健康被験者における薬力学試験（アデノシン負荷時冠血流速度への影響検討）（試験 D5130C00067） 1249
2.7.6.2.49.1 試験方法 1249
2.7.6.2.49.2 試験成績 1253
2.7.6.2.49.2.1 被験者の内訳 1253
2.7.6.2.49.2.2 薬力学の結果 1254
2.7.6.2.49.2.3 安全性の結果 1257
2.7.6.2.49.3 結論 1259
2.7.6.2.50 海外第Ⅱ相臨床試験（RESPOND 試験、試験 D5130C00030） 1260
2.7.6.2.50.1 試験方法 1260

2.7.6.2.50.2 試験成績 1267
2.7.6.2.50.2.1 患者の内訳 1267
2.7.6.2.50.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 1269
2.7.6.2.50.2.3 薬物動態の結果 1270
2.7.6.2.50.2.4 薬力学の結果 1270
2.7.6.2.50.2.5 薬物動態／薬力学的作用の関係 1276
2.7.6.2.50.2.6 薬理遺伝学の結果 1280
2.7.6.2.50.2.7 安全性の結果 1284
2.7.6.2.50.2.7.1 有害事象 1284
2.7.6.2.50.2.7.1.1 有害事象の要約 1284
2.7.6.2.50.2.7.1.2 有害事象 1285
2.7.6.2.50.2.7.1.3 PLATO 試験の定義による出血 1288
2.7.6.2.50.2.7.2 死亡に至った有害事象 1290
2.7.6.2.50.2.7.3 重篤な有害事象 1292
2.7.6.2.50.2.7.4 治験薬投与中止に至った有害事象 1295
2.7.6.2.50.2.7.5 その他の重要な有害事象 1295
2.7.6.2.50.2.7.6 臨床検査値 1296
2.7.6.2.50.2.7.6.1 血液学的検査 1296
2.7.6.2.50.2.7.6.2 血液生化学検査 1296
2.7.6.2.50.2.7.6.3 尿検査 1296
2.7.6.2.50.2.7.7 バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見及びその他の安全性の項目 1296
2.7.6.2.50.3 結論 1296
2.7.6.2.51 海外第Ⅱ相臨床試験（OFFSET 試験、試験 D5130C00048） 1298
2.7.6.2.51.1 試験方法 1298
2.7.6.2.51.2 試験成績 1306
2.7.6.2.51.2.1 患者の内訳 1306
2.7.6.2.51.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 1307
2.7.6.2.51.2.3 薬物動態の結果 1309
2.7.6.2.51.2.4 薬力学の結果 1309
2.7.6.2.51.2.4.1 抗血小板作用の発現 1309
2.7.6.2.51.2.4.2 抗血小板作用の消失 1312
2.7.6.2.51.2.5 薬物動態／薬力学的作用の関係 1315
2.7.6.2.51.2.6 安全性の結果 1315
2.7.6.2.51.2.6.1 有害事象 1315
2.7.6.2.51.2.6.1.1 有害事象の要約 1315
2.7.6.2.51.2.6.1.2 有害事象 1316
2.7.6.2.51.2.6.1.3 血管性イベント 1318
2.7.6.2.51.2.6.1.4 PLATO 試験の定義による出血 1318
2.7.6.2.51.2.6.2 死亡に至った有害事象 1319
2.7.6.2.51.2.6.3 重篤な有害事象 1319
2.7.6.2.51.2.6.4 治験薬投与中止に至った有害事象 1319
2.7.6.2.51.2.6.5 その他の重要な有害事象 1319
2.7.6.2.51.2.6.6 臨床検査値 1320
2.7.6.2.51.2.6.6.1 血液学的検査 1320
2.7.6.2.51.2.6.6.2 血液生化学検査 1320

2.7.6.2.51.2.6.6.3 尿検査 ..... 1321
2.7.6.2.51.2.6.7 バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見及びその他の安全性の項目 ..... 1321
2.7.6.2.51.2.6.8 呼吸機能検査 ..... 1321
2.7.6.2.51.3 結論 ..... 1321

# 表目次

表 1 有効性・安全性の評価資料として提出する臨床試験の一覧 ..... 47
表 2 臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧 ..... 51
表 3 試験方法の概略（試験 D5130C00027） ..... 78
表 4 治験スケジュール（試験 D5130C00027） ..... 88
表 5 薬物動態／薬力学測定用採血スケジュール（試験 D5130C00027） ..... 89
表 6 治験薬の曝露状況－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団） ..... 93
表 7 解析対象集団の内訳－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027） ..... 94
表 8 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：最大解析対象集団） ..... 95
表 9 主要臨床エンドポイント（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベント）－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：最大解析対象集団） ..... 97
表 10 事後解析に用いた主要臨床エンドポイント（心血管死、自然発生した心筋梗塞及び脳卒中の複合イベント）－日本人患者（試験 D5130C00027：最大解析対象集団） ..... 99
表 11 有効性の副次的評価項目に関する解析結果－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：最大解析対象集団） ..... 101
表 12 CEC 判断によるサブグループ別の心筋梗塞発現例数（試験 D5130C00027 及び PLATO 試験、いずれも最大解析対象集団） ..... 103
表 13 CEC 評価による PCI に関連した心筋梗塞（無症候性を除く）の発症 36 時間以内の CK-MB 最大値（試験 D5130C00027、最大解析対象集団） ..... 104
表 14 CEC により判定されたステント血栓症（確定/可能性が高い/可能性が低い）の要約（試験 D5130C00027：最大解析対象集団） ..... 105
表 15 有効性の主要評価項目のサブグループ別のハザード比及びイベント発生率－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：最大解析対象集団） ..... 106
表 16 ADP 誘発 PA（最終凝集率）の要約（試験 D5130C00027、PK/PD 解析対象集団） ..... 109
表 17 CYP2C19 遺伝子型及び予想される表現型 ..... 112
表 18 ABCB1 遺伝子型及び予想される表現型 ..... 112
表 19 遺伝子型および予測される表現型の要約 ..... 113

表 20　Total Major bleeding の解析－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）……114
表 21　PLATO 試験の定義による Major bleeding 及び Major bleeding と Minor bleeding の合計の臨床状況別の解析－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）……117
表 22　治療期間中に発現した有害事象（出血を除く）の要約－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）……121
表 23　治療期間中に発現した有害事象（出血を除く）の器官別大分類別（いずれかの投与群で 5%以上）及び基本語別（いずれかの投与群で 2%以上）の発現例数（%）－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）……122
表 24　治療期間中の出血を除く有害事象で治験薬との関連性ありと判断されたものの基本語別（アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団におけるいずれかの投与群で 1%以上）の要約（PLATO 試験：全安全性解析対象集団、アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）……125
表 25　治療期間中に発現した Minimal bleeding の基本語別（いずれかの投与群で 2%以上）の発現例数（%）－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）……126
表 26　治療期間中に発現した死亡に至った有害事象（出血を除く）の器官別大分類別及び基本語別の発現例数（%）－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）……127
表 27　死亡例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）……128
表 28　治療期間中に発現した重篤な有害事象（死亡を含む、かつ出血を除く）の器官別大分類別（いずれかの投与群で 5%以上）及び基本語別（いずれかの投与群で 2%以上）の発現例数（%）－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）……166
表 29　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）……167
表 30　治験薬の投与中止に至った有害事象（出血を除く）の器官別大分類別及び基本語別の発現例数（%）－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）……337
表 31　治療期間中に発現した呼吸困難に関連する有害事象の基本語別の発現例数（%）－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）……340
表 32　治療期間中に発現した不整脈に関連する可能性がある有害事象の基本語別の発現例数（%）－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）……340
表 33　ホルター心電図の評価結果の要約 － 日本人患者（試験 D5130C00027：ホルター心電図サブスタディ解析対象集団）……341
表 34　ベースライン時の eGFR-MDRD による腎機能－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）……342
表 35　治療期間中に発現した腎臓関連の有害事象（出血を含む）の基本語別の発現例数（%）－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）……343

表 36　経時的な血清クレアチニン値（μmol/L）の平均値及びベースラインからの平均変化量－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）.....345
表 37　治療期間中の血清クレアチニン値のベースラインからの最大変化率（%）の程度別の要約－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）.....346
表 38　治療期間中に発現した尿酸に関連する有害事象の基本語別の発現例数（%）－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）.....347
表 39　経時的な血清尿酸値（μmol/L）の平均値及びベースラインからの平均変化量－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）.....348
表 40　治療期間中に発現した肝臓関連の有害事象（出血を含む）の基本語別の発現例数（%）－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）.....349
表 41　治療期間中の肝機能検査値異常の程度別の要約－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）.....350
表 42　治療期間中の肝障害のタイプごとの肝機能検査値異常の程度別の要約－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）.....351
表 43　試験方法の概略（試験 D5130C05262）.....356
表 44　治験スケジュール（PLATO 試験）.....365
表 45　人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性（PLATO 試験：最大解析対象集団）.....369
表 46　急性冠症候群の最終診断（PLATO 試験：最大解析対象集団）.....371
表 47　急性冠症候群による入院中に侵襲的治療を受けた患者の内訳：侵襲的治療又は内科的治療予定別（PLATO 試験：最大解析対象集団）.....372
表 48　主要臨床エンドポイント（PLATO 試験：最大解析対象集団）.....373
表 49　主要臨床エンドポイント：治療効果の経時的一貫性（PLATO 試験：最大解析対象集団）.....375
表 50　有効性の副次的評価項目の階層的検定（PLATO 試験：最大解析対象集団）.....376
表 51　PLATO 試験の定義による Total Major bleeding の解析（PLATO 試験：安全性解析対象集団 ）.....385
表 52　PLATO 試験の定義による Total Major bleeding－臨床状況別（PLATO 試験：安全性解析対象集団）.....386
表 53　出血の重症度分類の比較（PLATO 試験及び TIMI 分類）.....387
表 54　PLATO 試験の定義による Total Major bleeding 及び該当する TIMI 分類の定義による出血（CABG に関連するものを含む）（PLATO 試験：安全性解析対象集団）.....389
表 55　CABG に関連しない PLATO 試験の定義による Total Major bleeding 及び該当する TIMI 分類の定義による出血（PLATO 試験：安全性解析対象集団）.....390
表 56　PLATO 試験の定義による「Major bleeding+Minor bleeding の合計」（PLATO 試験：安全性解析対象集団）.....391

表 57　PLATO 試験の定義による Minor bleeding－臨床状況別（PLATO 試験：安全性解析対象集団）……392
表 58　CABG に関連する出血の要約（PLATO 試験：安全性解析対象集団）……393
表 59　治験薬最終投与から CABG 施行までの期間別の CABG に関連する PLATO 試験の定義（ICAC 判定）による致死的又は生命を脅かす Major bleeding（PLATO 試験：安全性解析対象集団）……394
表 60　PLATO 試験の定義による処置に関連しない出血（PLATO 試験：安全性解析対象集団）……397
表 61　処置に関連しない、Total Major bleeding、致死的又は生命を脅かす Major bleeding 及び致死的な Major bleeding の解剖学的部位別発現件数の要約（PLATO 試験安全性解析対象集団）……398
表 62　治療期間中の有害事象（出血を含む）の要約（PLATO 試験：安全性解析対象集団）……399
表 63　治療期間中の有害事象（出血を除く）の要約（PLATO 試験：安全性解析対象集団）……400
表 64　治療期間中の出血を含む有害事象の器官別大分類別（いずれかの投与群で 5%以上）、高位グループ用語別（いずれかの投与群で 2%以上）の要約（PLATO 試験：安全性解析対象集団）……401
表 65　治療期間中の出血を含む有害事象の基本語別（いずれかの投与群で 2%以上）の要約（PLATO 試験：安全性解析対象集団）……403
表 66　治療期間中の出血を除く有害事象の器官別大分類別（いずれかの投与群で 5%以上）、高位グループ用語別（いずれかの投与群で 2%以上）の要約（PLATO 試験：安全性解析対象集団）……404
表 67　治療期間中の出血を除く有害事象の基本語別（いずれかの投与群で 2%以上）の要約（PLATO 試験：安全性解析対象集団）……406
表 68　治療期間中の Minimal bleeding の基本語別（いずれかの投与群で 0.1%以上）の要約（PLATO 試験：安全性解析対象集団）……407
表 69　死亡例の要約（PLATO 試験：最大解析対象集団）……409
表 70　治療期間中の死亡に至った有害事象（出血による死亡を含む）の基本語別（いずれかの投与群で 0.1%以上）の要約（PLATO 試験：安全性解析対象集団）……410
表 71　治療期間中の死亡に至った有害事象（出血による死亡を除く）の基本語別（いずれかの投与群で 0.1%以上）の要約（PLATO 試験：安全性解析対象集団）……411
表 72　治療期間中の重篤な有害事象の器官別大分類別（いずれかの投与群で 2%以上）、高位グループ用語別（いずれかの投与群で 1%以上）の要約（死亡及び出血を含む）（PLATO 試験：安全性解析対象集団）……412
表 73　治療期間中の重篤な有害事象の基本語別（いずれかの投与群で 0.2%以上）の要約（死亡及び出血を含む）（PLATO 試験：安全性解析対象集団）……413
表 74　治療期間中の重篤な有害事象の器官別大分類別（いずれかの投与群で 2%以上）、高位グループ用語別（いずれかの投与群で 1%以上）の要約（死亡を含む、かつ出血を除く）（PLATO 試験：安全性解析対象集団）……414

表 75　治療期間中の重篤な有害事象の基本語別（いずれかの投与群で 0.2%以上）の要約（死亡を含む、かつ出血を除く）（PLATO 試験：安全性解析対象集団）.....415
表 76　投与中止に至った有害事象の基本語別（いずれかの投与群で 0.1%以上）の要約（出血を含む）（PLATO 試験：安全性解析対象集団）.....417
表 77　投与中止に至った有害事象（出血を除く）の基本語別（いずれかの投与群で 0.1%以上）の要約（PLATO 試験：安全性解析対象集団）.....419
表 78　治療期間中に認められた呼吸困難に関連する有害事象の発現例数（基本語別）（PLATO 試験：安全性解析対象集団）.....420
表 79　治療期間中に認められた徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象（PLATO 試験：安全性解析対象集団）.....421
表 80　治療期間中に認められた徐脈性不整脈に関連する可能性がある重篤な有害事象、死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象（PLATO 試験：安全性解析対象集団）.....422
表 81　ベースライン時の eGFR-MDRD による腎機能の要約（PLATO 試験：安全性解析対象集団）.....423
表 82　治療期間中に認められた腎臓関連の有害事象の基本語別（いずれかの投与群で 0.1%以上）の要約（PLATO 試験：安全性解析対象集団）.....423
表 83　経時的な平均血清クレアチニン値及びベースラインからの平均変化量（PLATO 試験：臨床検査値の安全性解析対象集団）.....424
表 84　経時的な平均 eGFR 値及びベースラインからの平均変化量（PLATO 試験：臨床検査値の安全性解析対象集団）.....424
表 85　治療期間中の血清クレアチニン値のベースラインから最高値までの最大変化量及び eGFR のベースラインからの最低値までの最大変化量（PLATO 試験：臨床検査値の安全性解析対象集団）.....426
表 86　経時的な血清尿酸値の平均変化量（PLATO 試験：臨床検査値の安全性解析対象集団）.....428
表 87　治療期間中に認められた肝臓関連の有害事象の基本語別（いずれかの投与群で 0.1%以上）の要約（PLATO 試験：安全性解析対象集団）.....429
表 88　治療期間中の肝機能検査値異常の発現率（PLATO 試験：臨床検査値の安全性解析対象集団）.....430
表 89　正味の臨床ベネフィットの解析（PLATO 試験：最大解析対象集団）.....435
表 90　試験方法の概略（PEGASUS 試験）.....436
表 91　治験スケジュール（PEGASUS 試験）.....447
表 92　人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性（PEGASUS 試験：全解析対象集団及び日本人解析対象集団）.....455
表 93　心筋梗塞の既往歴及び危険因子（PEGASUS 試験：全解析対象集団及び日本人解析対象集団）.....458
表 94　治療・手術歴（PEGASUS 試験：全解析対象集団及び日本人解析対象集団）.....461
表 95　前治療－ADP 受容体拮抗薬（PEGASUS 試験：全解析対象集団及び日本人解析対象集団）.....463
表 96　主要評価項目：無作為割付けから心血管死、心筋梗塞又は脳卒中のいずれかが最初に発生するまでの期間（PEGASUS 試験：全解析対象集団及び日本人解析対象集団）.....466

表 97　主要及び副次的評価項目の確認分析（PEGASUS 試験：全解析対象集団及び日本人解析対象集団）.....469
表 98　その他の有効性評価項目：無作為割付けから心血管死、心筋梗塞、脳卒中又は緊急冠動脈血行再建のいずれかが最初に発生するまでの期間（PEGASUS 試験：全解析対象集団及び日本人解析対象集団）.....471
表 99　その他の有効性評価項目：無作為割付けから心血管死又は冠動脈／脳血管動脈血栓症による入院のいずれかが最初に発生するまでの期間（PEGASUS 試験：全解析対象集団及び日本人解析対象集団）.....473
表 100　その他の有効性評価項目：無作為割付けから冠動脈疾患による死亡、心筋梗塞又は脳卒中のいずれかが最初に発生するまでの期間（PEGASUS 試験：全解析対象集団及び日本人解析対象集団）.....476
表 101　その他の有効性評価項目：臨床的ベネフィット（無作為割付けから心血管死、心筋梗塞、脳卒中又は TIMI Major bleeding のいずれかが最初に発生するまでの期間）（PEGASUS 試験：全解析対象集団及び日本人解析対象集団）.....479
表 102　その他の有効性評価項目：無作為割付けから冠動脈ステント血栓症が最初に発生するまでの期間（PEGASUS 試験：全解析対象集団及び日本人解析対象集団）.....481
表 103　治験薬服薬遵守状況（PEGASUS 試験：全解析対象集団及び日本人解析対象集団）.....487
表 104　治療期間中の出血を含む有害事象のカテゴリー別要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....489
表 105　治療期間中の出血関連の有害事象のカテゴリー別要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....491
表 106　治療期間中の出血を除く有害事象のカテゴリー別要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....493
表 107　治療期間中の出血を含む有害事象の器官別大分類別（チカグレロル 90 mg 群で発現率>2%）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）.....495
表 108　治療期間中の出血を含む有害事象の器官別大分類別（チカグレロル 90 mg 群で発現率>2%）の要約（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）.....497
表 109　治療期間中の出血を含む有害事象の基本語別（チカグレロル 90 mg 群で発現率>1%）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）.....499
表 110　治療期間中の出血を含む有害事象の基本語別（チカグレロル 90 mg 群で発現率>1%）の要約（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）.....502
表 111　TIMI の定義及び PLATO 試験の定義を用いた出血の解析結果（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）.....507
表 112　TIMI の定義及び PLATO 試験の定義を用いた出血の解析結果（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）.....508
表 113　頭蓋内出血の発現状況（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）.....516
表 114　頭蓋内出血の発現状況（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）.....517

表 115　致死的な出血の部位別及び臨床状況別の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....519
表 116　治療期間中の出血関連の有害事象で発現率が高かったもの（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で発現率>0.1%）の器官別大分類別の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....522
表 117　治療期間中の出血関連の有害事象で発現率が高かったもの（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で発現率>0.1%）の基本語別の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....523
表 118　治験薬の投与中止に至った出血関連の有害事象で発現率が高かったもの（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で発現率>0.1%）の器官別大分類別の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....526
表 119　治験薬の投与中止に至った出血関連の有害事象で発現率が高かったもの（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で発現率>0.1%）の基本語別の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....527
表 120　治療期間中の呼吸困難に関連する有害事象（基本語別）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....534
表 121　治療期間中の呼吸困難に関連する有害事象の概要（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....535
表 122　呼吸困難に関連する有害事象の持続時間（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....537
表 123　呼吸困難に関連する有害事象の発現時期（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....539
表 124　喘息又は慢性閉塞性肺疾患の既往歴の有無別にみた呼吸困難に関連する有害事象の概要（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）.....542
表 125　喘息又は慢性閉塞性肺疾患の既往歴の有無別にみた呼吸困難に関連する有害事象の概要（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）.....543
表 126　治療期間中の徐脈性不整脈に関連する有害事象（基本語別）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....545
表 127　治療期間中の徐脈性不整脈に関連する有害事象の概要（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....547
表 128　治療期間中の徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象（基本語別）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....550
表 129　治療期間中の腎臓関連の有害事象の基本語別要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....552
表 130　治療期間中の腎臓関連の有害事象の概要（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....553
表 131　経時的な平均血清クレアチニン値及びベースラインからの平均変化量（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）.....555

表 132　経時的な平均血清クレアチニン値及びベースラインからの平均変化量（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）……556
表 133　治療期間中の血清クレアチニン値のベースラインから最高値までの最大変化量、及び eGFR MDRD のベースラインから最低値までの最大変化量（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……558
表 134　経時的な平均 eGFR MDRD 値及びベースラインからの平均変化量（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）……561
表 135　経時的な平均 eGFR MDRD 値及びベースラインからの平均変化量（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）……562
表 136　ベースライン時の eGFR MDRD 値による腎機能（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……564
表 137　経時的な平均血清尿酸値及びベースラインからの平均変化量（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）……565
表 138　経時的な平均血清尿酸値及びベースラインからの平均変化量（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）……566
表 139　治療期間中の痛風又は尿酸に関連する有害事象の基本語別要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……568
表 140　治療期間中の痛風又は尿酸に関連する有害事象の概要（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……569
表 141　治療期間中の肝臓関連の有害事象の基本語別（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で発現率>0.1%）要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……571
表 142　治療期間中の肝臓関連の有害事象の概要（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……572
表 143　治療期間中の死亡に至った有害事象（出血を含む）の器官別大分類別の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……574
表 144　治療期間中の死亡に至った有害事象（出血を含む）の基本語別（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で発現率>0.05%）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……575
表 145　中央判定に基づく死亡の分類（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……578
表 146　死亡例一覧（試験 D5132C00001：安全性解析対象集団）……580
表 147　治療期間中の重篤な有害事象の器官別大分類別の要約（死亡を含む、かつ出血を含む）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……622
表 148　治療期間中の重篤な有害事象の基本語別（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で発現率>0.2%）の要約（死亡を含む、かつ出血を含む）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……624
表 149　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5132C00001：安全性解析対象集団）……627

表 150 治療期間中の治験薬の投与中止に至った有害事象（出血を含む）の器官別大分類別の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....760
表 151 治療期間中の治験薬の投与中止に至った有害事象（出血を含む）の基本語別（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で発現率 >0.1%）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....762
表 152 治療期間中の治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象（出血を含む）の器官別大分類別の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....764
表 153 治療期間中の治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象（出血を含む）の基本語別（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で発現率>0.05%）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....765
表 154 試験方法の概略（試験 D5130C00065）.....767
表 155 治験スケジュール（試験 D5130C00065）.....774
表 156 薬物動態・薬力学検査スケジュール（試験 D5130C00065）.....775
表 157 患者の内訳 －日本人患者及び日本人以外のアジア人患者全体（試験 D5130C00065）.....775
表 158 解析対象集団の内訳 －日本人患者及び日本人以外のアジア人患者全体（試験 D5130C00065）.....776
表 159 人口統計学的及び他の基準値の特性 －日本人患者及び日本人以外のアジア人患者全体（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）.....776
表 160 人口統計学的及び他の基準値の特性 －日本人患者（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）.....778
表 161 アスピリン併用下でチカグレロル 45 mg 又は 90 mg を 1 日 2 回投与したときの Week 0（投与初日）及び Week 4（投与 28 日目）におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータ －日本人患者・日本人以外のアジア人患者別（試験 D5130C00065：薬物動態解析対象集団）.....780
表 162 本試験で日本人患者を対象にアスピリン併用下でチカグレロル 45 mg 又は 90 mg を 1 日 2 回投与したとき及び DISPERSE 試験で白人患者を対象にアスピリン併用下でチカグレロル 50 mg 又は 100 mg を 1 日 2 回投与したときの Week 4（投与 28 日目）におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量（$C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$）の比較（試験 D5130C00065）.....782
表 163 アスピリン併用下でチカグレロル 45 mg 若しくは 90 mg を 1 日 2 回又はクロピドグレル 75 mg を 1 日 1 回投与したときの Week 4（投与 28 日目）における各評価時点での ADP 誘発 IPA（%）（最終凝集率を測定）の投与群間差の分散分析 －日本人患者（試験 D5130C00065：薬力学解析対象集団）.....783
表 164 投与期間及び追跡期間中に発現した有害事象の発現例数（%） －日本人患者及び日本人以外のアジア人患者全体（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）.....787

表 165 投与期間及び追跡期間中に発現した有害事象の発現例数（%） －日本人患者（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）.....787
表 166 出血の定義（試験 D5130C00065）.....788
表 167 投与期間及び追跡期間中に発現した有害事象（出血を除く）の器官別大分類及び基本語別発現例数（%） －日本人患者及び日本人以外のアジア人患者全体（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）.....790
表 168 投与期間及び追跡期間中に発現した有害事象（出血を除く）の器官別大分類及び基本語別発現例数（%） －日本人患者（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）.....792
表 169 投与期間及び追跡期間中に発現した、治験薬との関連性ありと判断された有害事象（出血を除く）の器官別大分類及び基本語別発現例数（%） －日本人患者及び日本人以外のアジア人患者全体（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）.....794
表 170 投与期間及び追跡期間中に発現した、治験薬との関連性ありと判断された有害事象（出血を除く）の器官別大分類及び基本語別発現例数（%） －日本人患者（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）.....795
表 171 投与期間及び追跡期間中に発現した出血の器官別大分類及び基本語別発現例数（%） －日本人患者及び日本人以外のアジア人患者全体（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）.....796
表 172 投与期間及び追跡期間中に発現した出血の器官別大分類及び基本語別発現例数（%） －日本人患者（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）.....798
表 173 投与期間及び追跡期間中に発現した、治験薬との関連性ありと判断された出血の器官別大分類及び基本語別発現例数（%） －日本人患者及び日本人以外のアジア人患者全体（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）.....799
表 174 投与期間及び追跡期間中に発現した、治験薬との関連性ありと判断された出血の器官別大分類及び基本語別発現例数（%） －日本人患者（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）.....800
表 175 重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）.....802
表 176 有害事象により治験薬の投与を中止した症例一覧（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）.....809
表 177 試験方法の概略（試験 D5130C00038）.....812
表 178 治験スケジュール（試験 D5130C00038）.....814
表 179 チカグレロルを 90 mg 単回経口投与及び 15 mg 単回静脈内投与したときの AUC より推定したチカグレロルの絶対バイオアベイラビリティ（試験 D5130C00038：薬物動態解析対象集団）.....816
表 180 チカグレロルを 90 mg 単回経口投与又は 15 mg 単回静脈内投与したときの、チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータ（試験 D5130C00038：薬物動態解析対象集団）.....817
表 181 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00038：安全性解析対象集団）.....819
表 182 試験方法の概略（試験 D5130C00033）.....820
表 183 試験スケジュール（試験 D5130C00033）.....823

表 184 チカグレロルの[redacted]錠（A 群）及び[redacted]錠（B 群）を空腹時及び食後に単回経口投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の AUC 及び $C_{max}$ の投与条件間比較（試験 D5130C00033：薬物動態解析対象集団）.....825
表 185 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00033：安全性解析対象集団）.....826
表 186 試験方法の概略（試験 SC-532-5238）.....827
表 187 即放錠、経口懸濁液、又は、充填された経口懸濁液を近位小腸、遠位小腸若しくは上行結腸で放出する[redacted]として、それぞれチカグレロル 100 mg を単回経口投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータ（試験 SC-532-5238：薬物動態解析対象集団）.....832
表 188 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 SC-532-5238：安全性解析対象集団）.....833
表 189 試験方法の概略（試験 D5130C00055）.....835
表 190 チカグレロルの経口錠剤 4 種類及び内服液によりそれぞれチカグレロル 90 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータ（試験 D5130C00055：薬物動態解析対象集団）.....839
表 191 処方 A または処方 B に対するその他の処方でのチカグレロルの体内動態パラメータの統計解析結果（試験 D5130C00055：薬物動態解析対象集団）.....841
表 192 有害事象の発現例数（%）（試験 D5130C00055：安全性解析対象集団）.....842
表 193 試験方法の概略（試験 D5130C00019）.....843
表 194 治験スケジュール（試験 D5130C00019）.....846
表 195 試験製剤 製剤13＊ 又は標準製剤 製剤8＊ によりチカグレロル 200 mg を単回経口投与したときのチカグレロルの体内動態パラメータの製剤間比較（試験 D5130C00019：薬物動態解析対象集団）.....849
表 196 チカグレロル 200 mg を単回経口投与したときの ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定した場合及び最大凝集率を測定した場合を算出）の製剤間比較（試験 D5130C00019：薬力学解析対象集団）.....850
表 197 試験製剤 製剤13＊ 又は標準製剤 製剤8＊ によりチカグレロル 200 mg を単回経口投与したときのチカグレロルの血漿中濃度と ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定した場合及び最大凝集率を測定した場合を算出）とのシグモイド $E_{max}$ モデルから推定される薬物動態／薬力学パラメータの製剤間比較（試験 D5130C00019：薬物動態／薬力学解析対象集団）.....852
表 198 有害事象の発現例数（%）（試験 D5130C00019：安全性解析対象集団）.....853
表 199 試験方法の概略（試験 D5130C00031）.....854
表 200 チカグレロルの[redacted]処方変更製剤、[redacted]処方変更製剤又は改良初期製剤によりチカグレロル 270 mg（各 3 錠）を単回経口投与したときのチカグレロルの AUC 及び $C_{max}$ の比較（試験 D5130C00031：薬物動態解析対象集団）.....858



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 201 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00031：安全性解析対象集団）.....859
表 202 試験方法の概略（試験 D5130C00047）.....860
表 203 [redacted]（[redacted]）で製造されたチカグレロル錠又は[redacted]（[redacted]）で製造されたチカグレロル錠によりチカグレロル 90 mg を単回投与したときの、チカグレロル及び AR-C124910XX の $C_{max}$、AUC 及び $AUC_{0-t}$ の製剤間比較（試験 D5130C00047：薬物動態解析対象集団）.....863
表 204 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00047：安全性解析対象集団）.....864
表 205 試験方法の概略（試験 D5130C00020）.....866
表 206 治験スケジュール（試験 D5130C00020）.....869
表 207 欧州製造クロピドグレル錠を[redacted]製剤を投与したとき及び欧州製造クロピドグレル錠を投与したときの SR26334 の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$ の比較（試験 D5130C00020：薬物動態解析対象集団）.....872
表 208 5 μmol/L 及び 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最大凝集率を測定）の AUEC（%·h）の製剤間比較（試験 D5130C00020：薬力学解析対象集団）.....873
表 209 有害事象の発現例数（%）（試験 D5130C00020：安全性解析対象集団）.....874
表 210 試験方法の概略（試験 D5130C05266）.....876
表 211 治験スケジュール（試験 D5130C05266）.....879
表 212 日本人及び白人健康被験者にチカグレロル 50～600 mg を単回投与したときのチカグレロルの $C_{max}$ 及び AUC の比較（試験 D5130C05266：PP 解析対象集団）.....882
表 213 日本人及び白人健康被験者における有害事象の発現例数（試験 D5130C05266：安全性解析対象集団）.....884
表 214 日本人及び白人健康被験者において発現した有害事象の器官別大分類及び基本語別発現例数（%）（試験 D5130C05266：安全性解析対象集団）.....885
表 215 試験方法の概略（試験 D5130C05267）.....889
表 216 治験スケジュール（試験 D5130C05267）.....893
表 217 被験者の内訳及び解析対象集団の内訳（試験 D5130C05267）.....896
表 218 日本人及び白人健康被験者におけるチカグレロル 100 mg 1 日 2 回及び 300 mg 1 日 2 回反復投与後の定常状態（投与 10 日目）でのチカグレロルの $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$ の解析結果（試験 D5130C05267：薬物動態解析対象集団〔定常状態〕）.....897
表 219 日本人及び白人健康被験者におけるチカグレロル 100 mg 1 日 2 回及び 300 mg 1 日 2 回反復投与後の定常状態（投与 10 日目）での $IPA_{max}$ 及び AUEC（最終凝集率を測定）の解析結果（試験 D5130C05267：薬力学解析対象集団〔定常状態〕）.....898
表 220 日本人及び白人健康被験者における有害事象の発現例数（%）（試験 D5130C05267：安全性解析対象集団）.....899

表 221 日本人及び白人健康被験者において発現した有害事象の器官別大分類及び基本語別発現例数（%）（試験 D5130C05267：安全性解析対象集団） ..... 900
表 222 試験方法の概略（試験 D5133C00001） ..... 903
表 223 チカグレロル 90 mg 市販予定製剤投与後の薬物動態パラメータ（薬物動態評価対象） ..... 905
表 224 試験方法の概略（試験 SC-532-5169） ..... 908
表 225 被験者の内訳（試験 SC-532-5169） ..... 911
表 226 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 SC-532-5169：安全性解析対象集団） ..... 917
表 227 試験方法の概略（試験 SC-532-5171） ..... 918
表 228 健康被験者にチカグレロル 30、100、200、300 及び 400 mg を経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータ（試験 SC-532-5171：薬物動態解析対象集団） ..... 921
表 229 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 SC-532-5171：安全性解析対象集団） ..... 926
表 230 試験方法の概略（試験 D5130C00049） ..... 927
表 231 チカグレロル 900 mg 又は 1260 mg を単回経口投与したときの、チカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX の体内動態パラメータ（試験 D5130C00049：薬物動態解析対象集団） ..... 930
表 232 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00049：安全性解析対象集団） ..... 932
表 233 試験方法の概略（試験 SC-532-5239） ..... 934
表 234 チカグレロル 50～600 mg を 1 日 1 回又は 50～300 mg を 1 日 2 回反復投与したときの、投与 1 日目及び 5 日目のチカグレロルの体内動態パラメータ（試験 SC-532-5239：安全性解析対象集団） ..... 940
表 235 チカグレロル 50～600 mg を 1 日 1 回又は 50～300 mg を 1 日 2 回反復投与したときの、投与 1 日目及び 5 日目の AR-C124910XX の体内動態パラメータ（試験 SC-532-5239：安全性解析対象集団） ..... 941
表 236 チカグレロルの用量漸増反復投与時及びクロピドグレル反復投与時の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（多血小板血漿を用いた光透過血小板凝集能測定法により最終凝集率を測定）（試験 SC-532-5239：安全性解析対象集団） ..... 943
表 237 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 SC-532-5239：安全性解析対象集団） ..... 947
表 238 すべての処方の合計で 2 例以上に発現した有害事象 [a] の基本語別発現例数（%）（試験 SC-532-5239：安全性解析対象集団） ..... 948
表 239 試験方法の概略（試験 D5130C00013） ..... 950
表 240 $^{14}$C-チカグレロル 200 mg を単回経口投与したときの、血漿中チカグレロル、血漿中 AR-C124910XX、血漿中及び全血中放射能の体内動態パラメータ（試験 D5130C00013：薬物動態解析対象集団） ..... 953
表 241 $^{14}$C-チカグレロル 200 mg を単回経口投与したときの、投与した放射能量に対する投与後 0～168 時間の回収率（%）（試験 D5130C00013：薬物動態解析対象集団） ..... 954

表 242 有害事象の発現例数（%）（試験 D5130C00013：安全性解析対象集団）.....955
表 243 試験方法の概略（試験 D5130C00002）.....957
表 244 治験スケジュール（試験 D5130C00002）.....967
表 245 薬物動態／薬力学的作用の関係を検討するサブグループのための追加スケジュール（試験 D5130C00002）.....969
表 246 患者の内訳（試験 D5130C00002）.....970
表 247 解析対象集団の内訳（試験 D5130C00002）.....971
表 248 人口統計学的及び他の基準値の特性（試験 D5130C00002：安全性解析対象集団）.....972
表 249 Week 4 で評価した ICAC の判定による全出血事象発現率の投与群間差及びその 95%信頼区間（試験 D5130C00002：安全性解析対象集団）.....978
表 250 Week 4 及び試験期間全体で評価した ICAC の判定による出血事象のカテゴリ別の発現率（試験 D5130C00002：安全性解析対象集団）.....980
表 251 投与期間中に発現した有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00002：安全性解析対象集団）.....982
表 252 投与期間中に発現した有害事象（出血を除く）の器官別大分類別発現例数（%）（試験 D5130C00002：安全性解析対象集団）.....983
表 253 投与期間中にいずれかの投与群で 2.5%以上に発現した有害事象（出血を除く）の基本語別発現例数（%）（試験 D5130C00002：安全性解析対象集団）.....984
表 254 投与期間中にいずれかの投与群で 1%以上に発現した出血の基本語別発現例数（%）（試験 D5130C00002：安全性解析対象集団）.....985
表 255 投与期間中に発現した出血の重症度別発現例数（%）（試験 D5130C00002：安全性解析対象集団）.....987
表 256 死亡例一覧（試験 D5130C00002：安全性解析対象集団）.....988
表 257 投与期間中に発現した死亡以外の重篤な有害事象の器官別大分類別発現例数（%）（試験 D5130C00002：安全性解析対象集団）.....994
表 258 試験方法の概略（試験 D5130C00008）.....999
表 259 治験スケジュール（試験 D5130C00008）.....1006
表 259 治験スケジュール（試験 D5130C00008）.....1007
表 260 患者の内訳（試験 D5130C00008）.....1009
表 261 解析対象集団の内訳（試験 D5130C00008）.....1010
表 262 人口統計学的及び他の基準値の特性（試験 D5130C00008：安全性解析対象集団）.....1010
表 263 アテローム性動脈硬化症患者（白人）を対象にアスピリン併用下でチカグレロル 50、100 若しくは 200 mg を 1 日 2 回又は 400 mg を 1 日 1 回投与したときの投与 1 日目、14 日目及び 28 日目におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータ（試験 D5130C00008：薬物動態解析対象集団）.....1014
表 264 アテローム性動脈硬化症患者（白人）を対象にアスピリン併用下でチカグレロル 50、100 若しくは 200 mg を 1 日 2 回又は 400 mg を 1 日 1 回投与したとき及びアスピリン併用下でクロピドグレル 75 mg を 1 日 1 回投与したときの ADP 誘発 IPA（%）（最終凝集率を測定）の

投与群間差の共分散分析（試験 D5130C00008：安全性解析対象集団）.....1016
表 265 アテローム性動脈硬化症患者（白人）を対象にアスピリン併用下でチカグレロル 50、100 若しくは 200 mg を 1 日 2 回又は 400 mg を 1 日 1 回投与したとき及びアスピリン併用下でクロピドグレル 75 mg を 1 日 1 回投与したときの出血時間の実測値及び投与前値と比較したときの延長倍率（試験 D5130C00008：安全性解析対象集団）.....1017
表 266 投与期間中に発現した有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00008：安全性解析対象集団）.....1019
表 267 投与期間中に発現した有害事象（出血を除く）の器官別大分類別発現例数（%）（試験 D5130C00008：安全性解析対象集団）.....1020
表 268 投与期間中にいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象（出血を除く）の基本語別発現例数（%）（試験 D5130C00008：安全性解析対象集団）.....1021
表 269 投与期間中にいずれかの投与群で 5%以上に発現した出血の基本語別発現例数（%）（試験 D5130C00008：安全性解析対象集団）.....1022
表 270 重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00008：安全性解析対象集団）.....1023
表 271 試験方法の概略（試験 D5130C00014）.....1027
表 272 治験スケジュール（試験 D5130C00014）.....1030
表 273 人口統計学的特性（試験 D5130C00014：安全性解析対象集団）.....1031
表 274 若年及び高齢の健康な男性及び女性被験者にチカグレロル 200 mg を単回経口投与したときのチカグレロルの体内動態パラメータ（試験 D5130C00014：薬物動態解析対象集団）.....1032
表 275 若年及び高齢の健康な男性及び女性被験者にチカグレロル 200 mg を単回経口投与したときのチカグレロルの $C_{max}$、AUC 及び $AUC_{0-t}$ の比較：年齢と性別の交互作用を因子とする ANOVA（試験 D5130C00014：薬物動態解析対象集団）.....1033
表 276 若年及び高齢の健康な男性及び女性被験者にチカグレロル 200 mg を単回経口投与したときの ADP 誘発 IPA（%）（最終凝集率を測定）（試験 D5130C00014：薬力学解析対象集団）.....1034
表 277 有害事象の発現例数（%）（試験 D5130C00014：安全性解析対象集団）.....1036
表 278 試験方法の概略（試験 D5130C00015）.....1037
表 279 治験スケジュール（試験 D5130C00015）.....1040
表 280 重度腎障害者及び健康被験者にチカグレロル 180 mg を単回経口投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータの比較（試験 D5130C00015：薬物動態解析対象集団）.....1043
表 281 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00015：安全性解析対象集団）.....1044
表 282 試験方法の概略（試験 D5130C00016）.....1046
表 283 治験スケジュール（試験 D5130C00016）.....1049
表 284 軽度肝障害者及び健康被験者にチカグレロル 90 mg を単回経口投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータの比較（試験 D5130C00016：薬物動態解析対象集団）.....1052

表 285 試験方法の概略（試験 D5130C00054）.....1054
表 286 治験スケジュール（試験 D5130C00054）.....1057
表 287 中国人健康被験者を対象としたチカグレロル 90 mg 又は 180 mg の単回投与時及び 1 日 2 回反復投与した定常状態でのチカグレロルの体内動態パラメータ（試験 D5130C00054：薬物動態解析対象集団）.....1059
表 288 中国人健康被験者を対象としたチカグレロル 90 mg 又は 180 mg の単回投与時及び 1 日 2 回反復投与した定常状態での AR-C124910XX の体内動態パラメータ（試験 D5130C00054：薬物動態解析対象集団）.....1060
表 289 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00054：安全性解析対象集団）.....1061
表 290 試験方法の概略（試験 D5130C00022）.....1063
表 291 ケトコナゾール併用・非併用下でのチカグレロル及び AR-C124910XX の $C_{max}$ 及び AUC の統計解析（試験 D5130C00022：薬物動態解析対象集団）.....1066
表 292 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00022：安全性解析対象集団）.....1067
表 293 試験方法の概略（試験 D5130C00040）.....1069
表 294 ジルチアゼム併用・非併用下でのチカグレロル、AR-C124910XX の $C_{max}$ 及び AUC 並びにチカグレロル併用・非併用下でのジルチアゼムの $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$ の統計解析（試験 D5130C00040：薬物動態解析対象集団）.....1073
表 295 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00040：安全性解析対象集団）.....1074
表 296 試験方法の概略（試験 D5130C00039）.....1075
表 297 治験スケジュール（試験 D5130C00039）.....1078
表 298 リファンピシン併用・非併用下でのチカグレロル及び AR-C124910XX の $C_{max}$、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び AUC の統計解析（試験 D5130C00039：薬物動態解析対象集団）.....1080
表 299 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00039：安全性解析対象集団）.....1081
表 300 試験方法の概略（試験 D5130C00017）.....1083
表 301 治験スケジュール：投与期 A 期（試験 D5130C00017）.....1086
表 302 治験スケジュール：投与期 B 期（試験 D5130C00017）.....1087
表 303 チカグレロル併用・非併用下での、ミダゾラム、1-水酸化ミダゾラム及び 4-水酸化ミダゾラムの体内動態パラメータ並びに $C_{max}$ 及び AUC の統計解析（試験 D5130C00017：薬物動態解析対象集団）.....1089
表 304 ミダゾラム併用・非併用下での、チカグレロル及び AR-C124910XX の定常状態での体内動態パラメータ並びに $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$ の統計解析（試験 D5130C00017：薬物動態解析対象集団）.....1090
表 305 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00017：全投与例）.....1091
表 306 試験方法の概略（試験 D5130C00032）.....1093
表 307 チカグレロル併用・非併用下での、ミダゾラム経口投与時のミダゾラムの $C_{max}$ 及び AUC 並びにミダゾラム静脈内投与時のミダゾラムの AUC の統計解析（試験 D5130C00032：薬物動態解析対象集団）.....1097

表 308 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00032：安全性解析対象集団）.....1099
表 309 試験方法の概略（試験 D5130C00024）.....1101
表 310 チカグレロル併用・非併用下でのシンバスタチン及びシンバスタチン酸の $C_{max}$ 及び AUC、並びにシンバスタチン併用・非併用下でのチカグレロル及び AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$ の統計解析（試験 D5130C00024：薬物動態解析対象集団）.....1106
表 311 有害事象の発現例数（%）（試験 D5130C00024：安全性解析対象集団）.....1107
表 312 試験方法の概略（試験 D5130C00025）.....1109
表 313 チカグレロル併用・非併用下でのアトルバスタチンの $C_{max}$、AUC 及び $AUC_{0-t}$ 並びにアトルバスタチン併用・非併用下でのチカグレロルの $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,0-12}$ の統計解析（試験 D5130C00025：薬物動態解析対象集団）.....1114
表 314 有害事象の発現例数（%）（試験 D5130C00025：安全性解析対象集団）.....1115
表 315 試験方法の概略（試験 D5130C00051）.....1116
表 316 治験スケジュール（試験 D5130C00051）.....1119
表 317 チカグレロル併用・非併用下でのトルブタミド及び 4-水酸化トルブタミドの $AUC_{0-t}$、AUC 及び $C_{max}$ の統計解析（試験 D5130C00051：薬物動態解析対象集団）.....1122
表 318 トルブタミド併用・非併用下でのチカグレロル及び AR-C124910XX の $AUC_{ss,\tau}$ 及び $C_{ss,max}$ の統計解析（試験 D5130C00051：薬物動態解析対象集団）.....1122
表 319 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00051：安全性解析対象集団）.....1123
表 320 試験方法の概略（試験 D5130C00073）.....1125
表 321 チカグレロル併用・非併用下での venlafaxine 及び *O*-desmethylvenlafaxine の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$ の統計解析（試験 D5130C00073：薬物動態解析対象集団）.....1128
表 322 Venlafaxine 併用・非併用下でのチカグレロル及び AR-C124910XX の $C_{max}$ 及び AUC の統計解析（試験 D5130C00073：薬物動態解析対象集団）.....1129
表 323 有害事象の発現例数（%）（試験 D5130C00073：安全性解析対象集団）.....1130
表 324 試験方法の概略（試験 D5130C00074）.....1131
表 325 シクロスポリン併用・非併用下でのチカグレロル及び AR-C124910XX の $C_{max}$ 及び AUC 並びにチカグレロル併用・非併用下でのシクロスポリンの $C_{max}$ 及び AUC の統計解析（試験 D5130C00074：薬物動態解析対象集団）.....1134
表 326 有害事象の発現例数（%）（試験 D5130C00074：安全性解析対象集団）.....1135
表 327 試験方法の概略（試験 D5130C05265）.....1136
表 328 治験スケジュール（試験 D5130C05265）.....1139

表 329 チカグレロル併用・非併用下での、定常状態（投与 14 日目）にあるジゴキシンの体内動態パラメータ（試験 D5130C05265：ジゴキシンの体内動態解析対象集団）.....1142
表 330 チカグレロル併用・非併用下での、定常状態（投与 14 日目）にあるジゴキシンの $AUC_{ss,\tau}$、$C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$ の統計解析（試験 D5130C05265：ジゴキシンの体内動態解析対象集団）.....1142
表 331 ジゴキシン併用・非併用下での、定常状態にあるチカグレロルの $AUC_{ss,\tau}$、$C_{ss,max}$ 及び $CL_{ss}/F$ の統計解析（試験 D5130C05265：チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態解析対象集団）.....1143
表 332 ジゴキシン併用・非併用下での、定常状態にあるチカグレロルの $AUC_{ss,\tau}$、$C_{ss,max}$ 及び $CL_{ss}/F$ の統計解析（試験 D5130C05265：チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態解析対象集団から、投与 5 日目にチカグレロルの代わりにプラセボを誤投与されたと考えられる 1 例を除いた集団）.....1144
表 333 有害事象の発現例数及び件数（試験 D5130C05265：安全性解析対象集団）.....1145
表 334 試験方法の概略（試験 D5130C00005）.....1147
表 335 治験スケジュール（試験 D5130C00005）.....1150
表 336 アスピリン併用・非併用下での、定常状態にあるチカグレロルの体内動態パラメータ（試験 D5130C00005：PP 解析対象集団）.....1152
表 337 アスピリン併用・非併用下での、定常状態にある AR-C124910XX の体内動態パラメータ（試験 D5130C00005：PP 解析対象集団）.....1152
表 338 アスピリン併用・非併用下での、定常状態にあるチカグレロル及び AR-C124910XX の $AUC_{ss,\tau}$ 及び $C_{ss,max}$ の統計解析（試験 D5130C00005：PP 解析対象集団）.....1153
表 339 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00005：安全性解析対象集団）.....1154
表 340 試験方法の概略（試験 D5130C00006）.....1156
表 341 未分画ヘパリン併用・非併用下でのチカグレロル及び AR-C124910XX の $C_{max}$、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び AUC の統計解析（試験 D5130C00006：薬物動態解析対象集団）.....1161
表 342 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00006：安全性解析対象集団）.....1162
表 343 試験方法の概略（試験 D5130C00007）.....1164
表 344 エノキサパリン併用・非併用下でのチカグレロル及び AR-C124910XX の $C_{max}$、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び AUC の統計解析（試験 D5130C00007：薬物動態解析対象集団）.....1169
表 345 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00007：安全性解析対象集団）.....1170
表 346 試験方法の概略（試験 D5130C00042）.....1172
表 347 治験スケジュール（試験 D5130C00042）.....1176
表 348 チカグレロル併用・非併用下でのエチニルエストラジオールの $C_{ss,min}$、$C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$（投与 21 日目）の統計解析（試験 D5130C00042：EE/LN の体内動態解析対象集団）.....1179

表 349 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00042：安全性解析対象集団）....1180
表 350 試験方法の概略（試験 D5130C00026）....1181
表 351 デスモプレシン併用・非併用下でのチカグレロル及び AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$ の統計解析（試験 D5130C00026：薬物動態解析対象集団）....1186
表 352 デスモプレシン併用・非併用下でチカグレロルが定常状態にあるときの薬力学パラメータの統計解析（試験 D5130C00026：薬力学解析対象集団）....1187
表 353 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00026：安全性解析対象集団）....1188
表 354 試験方法の概略（試験 D5130C05261）....1190
表 355 健康被験者に、アスピリンを 3 日間（投与 1～3 日目）単独投与後、アスピリン併用下でチカグレロル 200 mg を 1 日 2 回 6 日間投与（投与 4～9 日目；ただし、投与 9 日目は朝投与のみ）したときの、投与 4 日目（チカグレロル初回投与後）及び 9 日目（定常状態）におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータ（試験 D5130C05261：薬物動態解析対象集団）....1193
表 356 健康被験者に、アスピリンを 3 日間（投与 1～3 日目）単独投与後、アスピリン併用下でチカグレロル又はクロピドグレルを 6 日間（投与 4～9 日目）投与したときの、投与 4 日目（チカグレロル又はクロピドグレル初回投与後）及び 9 日目（定常状態）における ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定した場合及び最大凝集率を測定した場合を算出）の処方間比較（試験 D5130C05261：薬力学解析対象集団）....1196
表 357 有害事象の発現例数（試験 D5130C05261：安全性解析対象集団）....1197
表 358 試験方法の概略（試験 D5130C00029）....1199
表 359 健康被験者にチカグレロル 270 mg 及び 540 mg 並びにクロピドグレル 600 mg をそれぞれ単回経口投与したときの、20、50 及び 100 µmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）（試験 D5130C00029：薬力学解析対象集団）....1203
表 360 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00029：安全性解析対象集団）....1206
表 361 試験方法の概略（試験 D5130C00037）....1208
表 362 治験スケジュール（試験 D5130C00037）....1211
表 363 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00037：安全性解析対象集団）....1215
表 364 試験方法の概略（試験 D5130C00050）....1217
表 365 治験スケジュール（試験 D5130C00050）....1220
表 366 チカグレロル 90 mg を 1 日 2 回 5 日間投与したときの、投与 1 日目及び 5 日目のチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータ（試験 D5130C00050：薬物動態解析対象集団）....1222
表 367 チカグレロル 90 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 5 日間投与したときの血清尿酸値（mg/dL）の比較（試験 D5130C00050：薬力学解析対象集団）....1223

表 368 チカグレロル 90 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 5 日間投与したときの、血清尿酸値（mg/dL）に対するチカグレロルの影響（チカグレロル投与時－プラセボ投与時）の投与 1 日目と 5 日目との比較（試験 D5130C00050：薬力学解析対象集団）.....1224
表 369 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00050：安全性解析対象集団）.....1225
表 370 試験方法の概略（試験 D5130C00028）.....1227
表 371 チカグレロルを 4 日間[a]投与したときの、投与 1 日目及び 4 日目のチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータ（試験 D5130C00028：薬物動態解析対象集団）.....1231
表 372 有害事象の発現例数（%）（試験 D5130C00028：安全性解析対象集団）.....1235
表 373 試験方法の概略（試験 D5130C00034）.....1236
表 374 喘息患者又は慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者に、チカグレロル初回負荷量 450 mg 投与後、180 mg 1 日 2 回（12 時間間隔）を投与 4 日目の朝まで経口投与したときの投与 1 日目及び 4 日目におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータ（試験 D5130C00034：薬物動態解析対象集団）.....1242
表 375 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00034：安全性解析対象集団）.....1247
表 376 試験方法の概略（試験 D5130C00067）.....1249
表 377 治験薬投与前後のアデノシン用量－冠血流速度曲線下面積（cm·μg/kg/s$^2$）の変化、テオフィリン静注前後のアデノシン用量－冠血流速度曲線下面積（cm·μg/kg/s$^2$）の変化、及びテオフィリン静注前後の基礎（アデノシン非負荷時）冠血流速度（cm/s）の変化の、チカグレロル投与期とプラセボ投与期との比較（試験 D5130C00067：薬力学解析対象集団）.....1256
表 378 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00067：安全性解析対象集団）.....1258
表 379 試験方法の概略（試験 D5130C00030）.....1260
表 380 治験スケジュール（試験 D5130C00030）.....1266
表 381 薬物動態評価及び血小板機能検査スケジュール（試験 D5130C00030）.....1267
表 382 患者の内訳（試験 D5130C00030）.....1268
表 383 解析対象集団の内訳（試験 D5130C00030）.....1268
表 384 人口統計学的及び他の基準値の特性（試験 D5130C00030：安全性解析対象集団）.....1269
表 385 投与 14 日目の投与後 4 時間において 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）が基準値に達した患者（%）及び 20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集率（最終凝集率を測定）のベースラインからの低下が基準値に達した患者（%） －クロピドグレル非反応例（試験 D5130C00030：ITT 解析対象集団）.....1272
表 386 投与 14 日目の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（%）（最終凝集率を測定）－クロピドグレル非反応例（試験 D5130C00030：ITT 解析対象集団）.....1273

表 387 本試験の組入れ例数及び CYP2C19 の遺伝子型分析が可能であった例数（試験 D5130C00030）.....1281
表 388 遺伝子型から推定される CYP2C19 の表現型別の患者の内訳（試験 D5130C00030）.....1281
表 389 CYP2C19 アレルの出現頻度（試験 D5130C00030）.....1283
表 390 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00030：安全性解析対象集団）.....1285
表 391 2 例以上に発現した有害事象の器官別大分類及び基本語別発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00030：安全性解析対象集団）.....1286
表 392 治験担当医師の判定による出血（PLATO 試験の定義による）のカテゴリ別発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00030：安全性解析対象集団）.....1288
表 393 治験担当医師の判定による出血（PLATO 試験の定義による）の器官別大分類及び基本語別発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00030：安全性解析対象集団）.....1289
表 394 死亡例一覧（試験 D5130C00030：安全性解析対象集団）.....1291
表 395 重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00030：安全性解析対象集団）.....1293
表 396 その他の重要な有害事象の基本語別発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00030：安全性解析対象集団）.....1295
表 397 試験方法の概略（試験 D5130C00048）.....1298
表 398 治験スケジュール（試験 D5130C00048）.....1304
表 399 薬物動態評価及び血小板機能検査スケジュール（試験 D5130C00048）.....1305
表 400 患者の内訳（試験 D5130C00048）.....1306
表 401 解析対象集団の内訳（試験 D5130C00048）.....1307
表 402 人口統計学的及び他の基準値の特性（試験 D5130C00048：安全性解析対象集団）.....1307
表 403 安定期の冠動脈疾患患者を対象にアスピリン併用下でチカグレロルの初回負荷量 180 mg 投与後、及び、維持用量 90 mg を 1 日 2 回 6 週間投与した最終投与後におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータ（試験 D5130C00048：薬物動態解析対象集団）.....1309
表 404 初回投与後の 20 µmol/L ADP 誘発 IPA（%）（最終凝集率を測定）（試験 D5130C00048：ITT 解析対象集団）.....1311
表 405 作用発現時における 20 µmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の $IPA_{max}$、$TIPA_{max}$ 及び $AUEC_{0-8}$ の共分散分析（試験 D5130C00048：ITT 解析対象集団）.....1311
表 406 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00048：安全性解析対象集団）.....1316
表 407 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象の器官別大分類及び基本語別発現例数（%）（試験 D5130C00048：安全性解析対象集団）.....1317
表 408 治験担当医師の判定による出血（PLATO 試験の定義による）のカテゴリ別発現例数（%）（試験 D5130C00048：安全性解析対象集団）.....1318

表 409　治験担当医師の判定による出血（PLATO 試験の定義による）の基本語別発現例数（%）（試験 D5130C00048：安全性解析対象集団）.....1319
表 410　その他の重要な有害事象（出血を除く）の基本語別発現例数（%）（試験 D5130C00048：安全性解析対象集団）.....1320

# 図目次

図 1　試験のフローチャート（試験 D5130C00027）.....86
図 2　患者の内訳 －全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027）.....91
図 3　治験薬に関する患者の内訳 －全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027）.....92
図 4　複合イベント発現率の地域別ハザード比（チカグレロル/クロピドグレル）及び 95%信頼区間（日本：試験 D5130C00027、日本以外：PLATO 試験、いずれも最大解析対象集団）.....98
図 5　事後解析に用いた複合イベント発現率の地域別ハザード比（チカグレロル/クロピドグレル）及び 95%信頼区間（日本：試験 D5130C00027、日本以外：PLATO 試験、いずれも最大解析対象集団）.....100
図 6　無作為割付け後初期における ADP 誘発 PA（最終凝集率）の経時推移 －日本人患者（試験 D5130C00027：薬物動態／薬力学サブスタディ解析対象集団）.....110
図 7　チカグレロルの血漿中濃度に対する ADP 誘発 PA（最終凝集率）の散布図 －日本人患者（試験 D5130C00027：薬物動態／薬力学サブスタディ解析対象集団）.....111
図 8　PLATO 試験の定義 による Total Major bleeding 発現率の地域別ハザード比（チカグレロル/クロピドグレル）及び 95%信頼区間（日本：試験 D5130C00027、日本以外：PLATO 試験、いずれも安全性解析対象集団）.....115
図 9　PLATO 試験の定義 による Major bleeding＋Minor bleeding の合計発現率の地域別ハザード比（チカグレロル/クロピドグレル）及び 95%信頼区間（日本：試験 D5130C00027、日本以外：PLATO 試験、いずれも安全性解析対象集団）.....119
図 10　試験のフローチャート（PLATO 試験）.....363
図 11　患者の内訳（PLATO 試験）.....367
図 12　治験薬に関する患者の内訳（PLATO 試験）.....368
図 13　主要臨床エンドポイントの Kaplan-Meier プロット：有効性の複合エンドポイントに含まれるイベントの初回発生リスクの推定（PLATO 試験：最大解析対象集団）.....374
図 14　侵襲的治療予定例における心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントの Kaplan-Meier プロット（PLATO 試験：最大解析対象集団）.....377
図 15　有効性の主要評価項目のサブグループ別のハザード比及びイベント発生率（PLATO 試験：最大解析対象集団）.....381

図 16　侵襲的治療予定例のうち、実際に無作為割付の 24 時間以内に PCI が施行された患者における心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントの Kaplan-Meier プロット（PLATO 試験：最大解析対象集団）.....383
図 17　PLATO 試験の定義による Total Major bleeding の初回発現までの期間の Kaplan-Meier プロット（PLATO 試験：安全性解析対象集団）.....384
図 18　「Major bleeding＋Minor bleeding の合計」の初回発現までの期間の Kaplan-Meier プロット（PLATO 試験：安全性解析対象集団）.....391
図 19　治験薬最終投与から CABG 施行までの期間別の CABG に関連する PLATO 試験の定義（ICAC 判定）による致死的又は生命を脅かす Major bleeding（PLATO 試験：安全性解析対象集団）.....395
図 20　CABG 施行後の死亡（治験薬最終投与から CABG 施行までの期間別）（PLATO 試験：安全性解析対象集団）.....396
図 21　処置に関連しない出血の重症度別のハザード比（PLATO 試験：安全性解析対象集団）.....397
図 22　ADP 受容体拮抗薬による 2 剤抗血小板療法が臨床的に適応となる事態が生じた場合の治療（PEGASUS 試験）.....443
図 23　治験のフローチャート（PEGASUS 試験）.....446
図 24　患者の内訳：試験参加及び死亡確認（PEGASUS 試験）.....450
図 25　患者の内訳：主要評価エンドポイントまでの追跡（PEGASUS 試験）.....451
図 26　患者の内訳：治験薬投与及び解析対象集団（PEGASUS 試験）.....453
図 27　有効性評価項目のハザード比（PEGASUS 試験：全解析対象集団）.....464
図 28　Kaplan-Meier 法による主要複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）の発生率の推移（PEGASUS 試験：全解析対象集団及び日本人解析対象集団）.....467
図 29　主要有効性エンドポイントのサブグループ解析（PEGASUS 試験：全解析対象集団）.....485
図 30　TIMI の定義による Major bleeding が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier プロット（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....510
図 31　TIMI の定義による Major 又は Minor bleeding が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier プロット（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....512
図 32　PLATO 試験の定義による Major bleeding が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier プロット（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....514
図 33　TIMI の定義による Major bleeding の発現率のサブグループ解析結果（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）.....532
図 34　呼吸困難に関連する有害事象が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier プロット（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....540
図 35　徐脈性不整脈に関連する有害事象が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier プロット（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....548
図 36　経時的な平均 eGFR MDRD 値（標準偏差）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....560

図 37 治験のフローチャート（試験 D5130C00065）.....774
図 38 本試験で日本人患者を対象にアスピリン併用下でチカグレロル 45 mg 又は 90 mg を 1 日 2 回投与したとき及び DISPERSE 試験で白人患者を対象にアスピリン併用下でチカグレロル 50 mg 又は 100 mg を 1 日 2 回投与したときの、Week 4 各評価時点での ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値の比較（試験 D5130C00065）.....784
図 39 チカグレロルの血漿中濃度に対する ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の散布図及びシグモイド $E_{max}$ モデルに基づく曝露量－作用曲線－日本人患者（試験 D5130C00065：薬物動態／薬力学解析対象集団）.....785
図 40 チカグレロルを 90 mg 単回経口投与又は 15 mg 単回静脈内投与したときのチカグレロルの血漿中濃度（幾何平均）の推移（試験 D5130C00038：薬物動態解析対象集団）.....818
図 41 チカグレロルを 90 mg 単回経口投与又は 15 mg 単回静脈内投与したときの AR-C124910XX の血漿中濃度（幾何平均）の推移（試験 D5130C00038：薬物動態解析対象集団）.....818
図 42 即放錠、経口懸濁液、又は、充填された経口懸濁液を近位小腸、遠位小腸若しくは上行結腸で放出する [redacted]として、それぞれチカグレロル 100 mg を単回経口投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の平均血漿中濃度推移（試験 SC-532-5238：薬物動態解析対象集団）.....831
図 43 チカグレロルの経口錠剤 4 種類及び内服液によりそれぞれチカグレロル 90 mg を単回投与したときの投与後 10 時間までのチカグレロルの血漿中濃度（幾何平均）の推移（試験 D5130C00055：薬物動態解析対象集団）.....840
図 44 チカグレロルの経口錠剤 4 種類及び内服液によりそれぞれチカグレロル 90 mg を単回投与したときの投与後 10 時間までの AR-C124910XX の血漿中濃度（幾何平均）の推移（試験 D5130C00055：薬物動態解析対象集団）.....840
図 45 試験製剤 製剤13＊ 又は標準製剤 製剤8＊ によりチカグレロル 200 mg を単回経口投与したときの ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定した場合及び最大凝集率を測定した場合を算出）（%）の平均値の推移（試験 D5130C00019：薬力学解析対象集団）.....850
図 46 試験製剤 製剤13＊ 又は標準製剤 製剤8＊ によりチカグレロル 200 mg を単回経口投与したときの出血時間（Lancet 法による）の平均値推移（試験 D5130C00019：薬力学解析対象集団）.....851
図 47 チカグレロル 90 mg 市販予定製剤の投与後 72 時間までのチカグレロルの血漿中濃度推移（薬物動態評価対象集団）.....906
図 48 チカグレロル 90 mg 市販予定製剤の投与後 72 時間までの AR-C124910XX の血漿中濃度推移（薬物動態評価対象集団）.....906
図 49 健康被験者にチカグレロル 1.0、3.0、10、30 及び 100 mg を経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与したときのチカグレロルの血漿中濃度の推移（試験 SC-532-5169：薬物動態解析対象集団）.....912
図 50 健康被験者にチカグレロル 0.1、0.3、1.0、3.0、10、30 及び 100 mg 又はプラセボを経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与したときの

10 μmol/L ADP 誘発血小板凝集阻害率（全血インピーダンス法による測定値に基づき算出）の平均値の推移（試験 SC-532-5169：ITT 解析対象集団） ..... 913
図 51 健康被験者にチカグレロル 0.1、0.3、1.0、3.0、10、30 及び 100 mg 又はプラセボを経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与したときの 30 μmol/L ADP 誘発血小板凝集阻害率（残存血小板計数法による測定値に基づき算出）の平均値の推移（試験 SC-532-5169：ITT 解析対象集団） ..... 914
図 52 健康被験者にチカグレロル 0.1、0.3、1.0、3.0、10、30 及び 100 mg 又はプラセボを経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与したときの出血時間（Lancet 法による）の平均値の推移（試験 SC-532-5169：ITT 解析対象集団） ..... 915
図 53 健康被験者にチカグレロル 30、100、200、300 及び 400 mg 又はプラセボを経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与したときの 10 μmol/L ADP 誘発血小板凝集阻害率（全血インピーダンス法による測定値に基づき算出）の平均値の推移（試験 SC-532-5171：ITT 解析対象集団） ..... 922
図 54 健康被験者にチカグレロル 30、100、200、300 及び 400 mg 又はプラセボを経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与したときの 10 μmol/L ADP 誘発血小板凝集阻害率（残存血小板計数法による測定値に基づき算出、抗凝固剤としてクエン酸を使用）の平均値の推移（試験 SC-532-5171：ITT 解析対象集団） ..... 923
図 55 健康被験者にチカグレロル 30、100、200、300 及び 400 mg 又はプラセボを経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与したときの 5 μmol/L ADP 誘発血小板凝集阻害率（多血小板血漿を用いた光透過血小板凝集能測定法により最終凝集率を測定）の平均値の推移（試験 SC-532-5171：ITT 解析対象集団） ..... 924
図 56 チカグレロル 50～600 mg を 1 日 1 回反復投与したときの、投与 1 日目及び 5 日目のチカグレロルの血漿中濃度（平均値）の推移（試験 SC-532-5239：安全性解析対象集団） ..... 938
図 57 チカグレロル 50～300 mg を 1 日 2 回反復投与したときの、投与 1 日目及び 5 日目のチカグレロルの血漿中濃度（平均値）の推移（試験 SC-532-5239：安全性解析対象集団） ..... 939
図 58 チカグレロルの用量漸増反復投与時及びクロピドグレル反復投与時の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（多血小板血漿を用いた光透過血小板凝集能測定法により最終凝集率を測定）の平均値の推移（試験 SC-532-5239：安全性解析対象集団） ..... 942
図 59 チカグレロルの用量漸増反復投与時及びクロピドグレル反復投与時の出血時間（Lancet 法による）の延長倍率の散布図（試験 SC-532-5239：安全性解析対象集団） ..... 944
図 60 チカグレロルの血漿中濃度に対する 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の散布図（試験 SC-532-5239：安全性解析対象集団） ..... 945
図 61 $^{14}$C-チカグレロル 200 mg を単回経口投与したときの、投与した放射能量に対する累積回収率（%）の投与後 0～168 時間における推移（試験 D5130C00013：薬物動態解析対象集団） ..... 954

図 62 治験のフローチャート（試験 D5130C00002）.....966
図 63 ICAC の判定による全出血事象の累積発現率（試験期間全体）の Kaplan-Meier プロット（試験 D5130C00002：安全性解析対象集団）.....979
図 64 治験のフローチャート（試験 D5130C00008）.....1005
図 65 アテローム性動脈硬化症患者（白人）を対象にアスピリン併用下でチカグレロル 50、100 若しくは 200 mg を 1 日 2 回又は 400 mg を 1 日 1 回投与したとき及びアスピリン併用下でクロピドグレル 75 mg を 1 日 1 回投与したときの ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値の経時的推移（試験 D5130C00008：安全性解析対象集団）.....1015
図 66 健康被験者に、アスピリンを 3 日間（投与 1～3 日目）単独投与後、アスピリン併用下でチカグレロル又はクロピドグレルを 6 日間（投与 4～9 日目）投与したときの、ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定した場合及び最大凝集率を測定した場合を算出）の平均値の推移（試験 D5130C05261：薬力学解析対象集団）.....1195
図 67 健康被験者にチカグレロル 270 mg 及び 540 mg 並びにクロピドグレル 600 mg をそれぞれ単回経口投与したときの 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値の推移（試験 D5130C00029：薬力学解析対象集団）.....1204
図 68 チカグレロル初回負荷量 450 mg 投与後、180 mg 1 日 2 回投与時及びプラセボ投与時の呼吸数（平均値）の推移（試験 D5130C00028：薬力学解析対象集団）.....1232
図 69 チカグレロル初回負荷量 450 mg 投与後、180 mg 1 日 2 回投与時及びプラセボ投与時の分時換気量（平均値）の推移（試験 D5130C00028：薬力学解析対象集団）.....1233
図 70 チカグレロル初回負荷量 450 mg 投与後、180 mg 1 日 2 回投与時及びプラセボ投与時の 1 回換気量（平均値）の推移（試験 D5130C00028：薬力学解析対象集団）.....1233
図 71 喘息患者群におけるチカグレロル初回負荷量 450 mg 投与後、180 mg 1 日 2 回投与時及びプラセボ投与時の呼吸数（平均値±標準誤差）の推移（試験 D5130C00034：薬力学解析対象集団）.....1243
図 72 COPD 患者群におけるチカグレロル初回負荷量 450 mg 投与後、180 mg 1 日 2 回投与時及びプラセボ投与時の呼吸数（平均値±標準誤差）の推移（試験 D5130C00034：薬力学解析対象集団）.....1243
図 73 喘息患者群におけるチカグレロル初回負荷量 450 mg 投与後、180 mg 1 日 2 回投与時及びプラセボ投与時の分時換気量（平均値±標準誤差）の推移（試験 D5130C00034：薬力学解析対象集団）.....1244
図 74 COPD 患者群におけるチカグレロル初回負荷量 450 mg 投与後、180 mg 1 日 2 回投与時及びプラセボ投与時の分時換気量（平均値±標準誤差）の推移（試験 D5130C00034：薬力学解析対象集団）.....1244
図 75 投与期（第 1 期及び第 2 期）のフローチャート（試験 D5130C00067）.....1253
図 76 チカグレロル投与期（チカグレロル 180 mg 単回経口投与）及びプラセボ投与期（プラセボ単回経口投与）の治験薬投与前、治験薬単回経口投与後 2 時間及びテオフィリン 5 mg/kg 静注後の順にそれぞれ開始したアデノシン漸増ステップ（アデノシン 0、50、80、110 及び

140 μg/kg/min 静注）ごとのアデノシン用量に対する平均冠血流速度（cm/s）（試験 D5130C00067：薬力学解析対象集団）.....1255
図 77 治験のフローチャート －クロピドグレル非反応例（試験 D5130C00030）.....1264
図 78 治験のフローチャート －クロピドグレル反応例（試験 D5130C00030）.....1265
図 79 クロピドグレル非反応例における 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値の推移（試験 D5130C00030：ITT 解析対象集団）.....1271
図 80 クロピドグレル反応例における 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値の推移 －クロピドグレルからチカグレロルに切り替えた場合とクロピドグレルを継続した場合の比較（試験 D5130C00030：ITT 解析対象集団）.....1274
図 81 クロピドグレル反応例における 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値の推移－チカグレロルからクロピドグレルに切り替えた場合とチカグレロルを継続した場合の比較（試験 D5130C00030：ITT 解析対象集団）.....1275
図 82 クロピドグレル定常状態到達後にチカグレロルを投与したときのチカグレロル＋AR-C124910XX の血漿中濃度に対する 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の散布図及びシグモイド $E_{max}$ モデルに基づく用量－作用曲線 －クロピドグレル非反応例（試験 D5130C00030：薬物動態／薬力学解析対象集団）.....1277
図 83 クロピドグレル未投与でチカグレロルを投与したときのチカグレロル＋AR-C124910XX の血漿中濃度に対する 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の散布図及びシグモイド $E_{max}$ モデルに基づく用量－作用曲線 －クロピドグレル非反応例（試験 D5130C00030：薬物動態／薬力学解析対象集団）.....1278
図 84 クロピドグレル定常状態到達後にチカグレロルを投与したときのチカグレロル＋AR-C124910XX の血漿中濃度に対する 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の散布図及びシグモイド $E_{max}$ モデルに基づく用量－作用曲線 －クロピドグレル反応例（試験 D5130C00030：薬物動態／薬力学解析対象集団）.....1279
図 85 クロピドグレル未投与でチカグレロルを投与したときのチカグレロル＋AR-C124910XX の血漿中濃度に対する 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の散布図及びシグモイド $E_{max}$ モデルに基づく用量－作用曲線 －クロピドグレル反応例（試験 D5130C00030：薬物動態／薬力学解析対象集団）.....1280
図 86 クロピドグレル非反応例における 20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集率又は 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（いずれも最終凝集率を測定）と CYP2C19 遺伝子型との関係（試験 D5130C00030）.....1282
図 87 クロピドグレル反応例における 20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集率又は 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（いずれも最終凝集率を測定）と CYP2C19 遺伝子型との関係（試験 D5130C00030）.....1283
図 88 治験のフローチャート（試験 D5130C00048）.....1303

図 89 初回投与後の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（%）（最終凝集率を測定）の推移（平均値±標準誤差）（試験 D5130C00048：ITT 解析対象集団） ..... 1310
図 90 最終投与後の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（%）（最終凝集率を測定）の推移（平均値±標準誤差）（試験 D5130C00048：ITT 解析対象集団） ..... 1313
図 91 最終投与後の 20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集率（%）（最終凝集率を測定）の推移（平均値±標準誤差）（試験 D5130C00048：ITT 解析対象集団） ..... 1314

## 略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

| 略語及び専門用語 | 用語の説明 |
|---|---|
| ACS | Acute coronary syndromes；急性冠症候群 |
| ADP | Adenosine diphosphate；アデノシンニリン酸 |
| $A_{ess}$ | Cumulative amount of unchanged drug excreted into urine during a dosing interval at steady-state；定常状態における投与間隔内の累積尿中未変化体排泄量 |
| ALP | Alkaline phosphatase；アルカリホスファターゼ |
| ALT | Alanine aminotransferase (also known as SGPT)；アラニンアミノトランスフェラーゼ（SGPT） |
| ANCOVA | Analysis of covariance；共分散分析 |
| ANOVA | Analysis of variance；分散分析 |
| AMI | Acute myocardial infarction；急性心筋梗塞 |
| aPTT | Activated partial thromboplastin time；活性化部分トロンボプラスチン時間 |
| AST | Aspartate transaminase；アスパラギン酸トランスアミナーゼ |
| AUC | Area under plasma concentration-time curve from zero to infinity；投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0-12}$ | Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 12 hours；投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0-t}$ | Area under plasma concentration-time curve from zero until the time of the last concentration above the limit of quantification；投与後 0 時間から定量限界以上の最終濃度測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{ss,\tau}$ | Area under the plasma concentration-time curve during one dosing-interval at steady-state；定常状態における 1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| AUEC | Area under the effect curve from zero to infinity；投与後 0 時間から無限大時間までの作用－時間曲線下面積 |
| bid | *bis in die*；1 日 2 回投与 |
| CABG | Coronary artery bypass graft surgery；冠動脈バイパス術 |
| CEC | Clinical Endopoint Committee；クリニカルエンドポイント評価委員会 |
| CI | Confidence interval；信頼区間 |
| CK-MB | Creatine kinase myocardial band；心筋型クレアチンキナーゼ |
| CL/F | Apparent oral clearance；経口クリアランス |
| $C_{max}$ | Maximum plasma drug concentration；最高血漿中濃度 |
| $C_{min}$ | Minimum plasma drug concentration；最低血漿中濃度 |
| CrCL | Creatinine clearance；クレアチニンクリアランス |
| $C_{ss,max}$ | Maximum plasma drug concentration at steady-state；定常状態における最高血漿中濃度 |
| $C_{ss,min}$ | Minimum plasma drug at steady-state；定常状態における最低血漿中濃度 |
| CURE | The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial program (Mehta et al 2000) |
| CV | Coefficient of variation；変動係数 |
| $EC_{50}$ | Concentration at which 50% of maximum effect is reached；50%有効濃度 |

| 略語及び専門用語 | 用語の説明 |
|---|---|
| eGFR | Estimated glomerular filtration rate；推定糸球体濾過率 |
| $E_{max}$ | Maximum effect of inhibition；最大効果 |
| $FEV_1$ | Forced expiratory volume in 1 second；1 秒量 |
| FSH | Follicle Stimulating Hormon；卵胞刺激ホルモン |
| FVC | Forced vital capacity；努力性肺活量 |
| GGT | Gamma-Glutamyltransferase；γ-グルタミールトランスペプチダーゼ |
| GPIIb/IIIa | Glycoprotein IIb/IIIa；血小板糖蛋白 IIb/IIIa |
| HDL-C | High density lipoprotein cholesterol；高比重リポ蛋白コレステロール |
| HR | Hazard ratio；ハザード比 |
| ICAC | Independent Central Adjudication Committee；独立中央判定委員会 |
| IPA | Inhibition of platelet aggregation；血小板凝集阻害（能） |
| $IPA_{max}$ | Individual peak inhibition of platelet aggregation；最大血小板凝集阻害（能） |
| LDL-C | Low density lipoprotein cholesterol；低比重リポ蛋白コレステロール |
| LH | Luteinizing Hormone；黄体形成ホルモン |
| MDRD | Modification of Diet in Renal Disease |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities；ICH 国際医薬用語集 |
| MI | Myocardial infarction；心筋梗塞 |
| PA | Post-treatment aggregation ；血小板凝集率 |
| PCI | Percutaneous coronary intervention；経皮的冠動脈インターベンション |
| PD | Pharmacodynamic(s) ；薬力学 |
| PK | Pharmacokinetic(s) ；薬物動態 |
| PP | Per-Protocol；治験実施計画書適合 |
| PRI | Platelet reactivity index 血小板反応性インデックス |
| qd | *quaque die*；1 日 1 回投与 |
| SD | Standard deviation；標準偏差 |
| $SpO_2$ | Blood oxygen saturation, measured by pulse oximetry；パルスオキシメトリで測定した血中酸素飽和度 |
| STEMI | ST segment elevation myocardial infarction；ST 上昇型心筋梗塞 |
| $t_{½}$ | Elimination half-life；消失半減期 |
| TIMI | Thrombolysis in Myocardial Infarction – a cardiology clinical trials study group；心筋梗塞における血栓溶解療法研究グループ |
| $TIPA_{max}$ | Time to peak inhibition of ADP-induced platelet aggregation；ADP 誘発性血小板凝集の最大抑制達成時間 |
| $t_{lag}$ | Lag time for absorption；吸収のラグタイム |
| $t_{max}$ | Time to reach peak or maximum concentration or response following drug administration；薬物投与後の最高濃度又は最大反応到達時間 |
| $t_{ss,max}$ | Time to reach peak or maximum concentration or response following drug administration at steady state；定常状態における薬物投与後の最高濃度又は最大反応到達時間 |
| VASP-P | Vasodilator-stimulated phosphoprotein-phosphorylated；血管拡張薬刺激性リン蛋白質のリン酸化型 |

## 2.7.6.1 臨床試験一覧表

### 2.7.6.1.1 有効性・安全性の評価資料として提出する臨床試験の一覧

## 表 1　　有効性・安全性の評価資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者<br>又は<br>診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅲ相 | D5130C00027*<br><br>日本、韓国及び台湾 | 5.3.5.1.1 | 急性冠症候群患者におけるチカグレロルの安全性及び有効性の検討 | 国際多施設共同<br>無作為化<br>二重盲検<br>ダブルダミー<br>並行群間比較<br>実薬対照 | チカグレロル：<br>LD：180 mg 単回<br>MD：90 mg bid<br>経口投与<br>クロピドグレル：<br>LD：300 mg 単回<br>MD：75 mg qd<br>経口投与<br>基礎療法としてアスピリン 75～100 mg qd 経口投与 | 合計 801 例<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ：<br>401 例<br>ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ：<br>400 例<br><br>日本人患者<br>723 例<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ：<br>363 例<br>ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ：<br>360 例 | 経皮的冠動脈インターベンションが予定される非 ST 上昇型又は ST 上昇型の急性冠症候群 | 6～<br>12 カ月 | 完了<br>完全な報告書 |
| 第Ⅲ相 | D5130C05262*<br>(PLATO)<br><br>欧州、北米、中南米、アジア、オーストラリア、中東及びアフリカの 43 カ国 | 5.3.5.1.2 | 急性冠症候群患者におけるチカグレロルの有効性の検討 | 国際多施設共同<br>無作為化<br>二重盲検<br>ダブルダミー<br>並行群間比較<br>実薬対照 | チカグレロル：<br>LD：180 mg 単回<br>MD：90 mg bid<br>経口投与<br>クロピドグレル：<br>LD：300 mg 単回<br>MD：75 mg qd<br>経口投与<br>基礎療法としてアスピリン 75～100 mg qd 経口投与 | 合計 18624 例<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ：<br>9333 例<br>ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ：<br>9291 例 | 非 ST 上昇型又は ST 上昇型の急性冠症候群 | 6～<br>12 カ月 | 完了<br>完全な報告書 |

LD：初回負荷量、MD：維持用量、bid：1 日 2 回、qd：1 日 1 回
*　　臨床薬理学的検討における評価資料

## 表 1　　有効性・安全性の評価資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者<br>又は<br>診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅲ相 | D5132C00001<br>(PEGASUS)<br><br>欧州、北米、中南米、アジア、オーストラリア、中東及びアフリカの 31 カ国 | 5.3.5.1.1 | 心筋梗塞の既往歴を有する患者におけるチカグレロルの有効性の検討 | 国際多施設共同<br>無作為化<br>二重盲検<br>並行群間比較<br>プラセボ対照 | チカグレロル：<br>90 mg bid<br>60 mg bid<br>プラセボ：bid<br>基礎療法としてアスピリン 75～150 mg 1 日 1 回投与 | 合計 21162 例<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg：<br>7050 例<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg：<br>7045 例<br>プラセボ：<br>7067 例<br><br>日本人患者<br>903 例<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg：<br>302 例<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg：<br>301 例<br>プラセボ：<br>300 例 | 心筋梗塞の既往歴がありアテローム血栓症発生のリスクが高い患者 | 12～<br>38 カ月 | 完了<br>完全な報告書 |

bid：1 日 2 回

## 表 1　　有効性・安全性の評価資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者<br>又は<br>診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅱ相 | D5130C00065*<br><br>日本及びフィリピン | 5.3.3.2.1 | 安定期の冠動脈疾患患者におけるチカグレロルの血小板凝集阻害効果の検討 | 国際多施設共同<br>無作為化<br>二重盲検<br>トリプルダミー<br>並行群間比較<br>実薬対照 | チカグレロル：<br>45 mg bid 経口投与<br>90 mg bid 経口投与<br>クロピドグレル：<br>75 mg qd 経口投与<br>基礎療法としてアスピリン 75～100 mg qd 経口投与 | 合計 139 例<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 45 mg bid：<br>50 例<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid：<br>43 例<br>ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ：<br>46 例<br><br>日本人患者[a]<br>118 例<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 45 mg bid：<br>42 例<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid：<br>36 例<br>ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ：<br>40 例 | 安定期の冠動脈疾患 | 4 週間 | 完了<br>完全な報告書 |

bid：1 日 2 回、qd：1 日 1 回
*　　臨床薬理学的検討における評価資料
a　　日本の実施医療機関で日本人以外のアジア人患者 1 例がチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群に無作為割付けされた。

## 2.7.6.1.2 臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧

## 表 2　　臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者<br>又は<br>診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅰ相 | D5130C00038<br>米国 | 5.3.1.1.1 | 絶対バイオアベイラビリティの検討 | 単施設<br>無作為化<br>非盲検<br>2 期クロスオーバー | チカグレロル：<br>90 mg 単回経口投与<br>15 mg 単回静脈内投与<br>(0.1 mg/mL 注射液 150 mL を 300 mL/h で静脈内投与) | 12 例 | 健康成人被験者 | 単回投与<br>×2 期 | 完了<br>完全な報告書 |
| 第Ⅰ相 | D5130C00033<br>米国 | 5.3.1.1.2 | [redacted]製剤（製剤17＊）及び[redacted]製剤（製剤18＊）投与時のチカグレロル体内動態に及ぼす食事の影響の検討 | 単施設<br>無作為化<br>非盲検<br>単回投与<br>2 群 2 期クロスオーバー | チカグレロル：<br>270 mg 単回経口投与<br>(空腹時及び食後に各 1 回)<br><br>A 群：[redacted]製剤 (製剤17＊) を投与<br>B 群：[redacted]製剤 (製剤18＊) を投与 | 合計 52 例<br>A 群 26 例<br>B 群 26 例 | 健康成人被験者 | 単回投与<br>×2 期 | 完了<br>完全な報告書 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2　　臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者<br>又は<br>診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相 | SC-532-5238<br><br>英国 | 5.3.1.1.3 | 小腸上部、小腸下部及び上行結腸内投与時における消化管局所吸収特性の検討 | 単施設<br>無作為化<br>非盲検<br>単回投与<br>クロスオーバー | チカグレロル：<br>100 mg 単回経口投与<br><br>A：経口懸濁液を投与<br>B：初期製剤（製剤8＊）を投与<br>C：経口懸濁液を近位小腸で放出する [redacted] を投与<br>D：経口懸濁液を遠位小腸で放出する [redacted] を投与<br>E：経口懸濁液を上行結腸で放出する [redacted] を投与 | 12 例 | 健康成人被験者 | 単回投与<br>×5 期 | 完了<br>完全な報告書 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2　　臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者<br>又は<br>診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅰ相 | D5130C00055*<br><br>米国 | 5.3.1.2.1 | チカグレロルの内服液に対する4 種類のチカグレロル錠の相対バイオアベイラビリティの検討 | 単施設<br>無作為化<br>非盲検<br>5 期クロスオーバー | チカグレロル：<br>90 mg 単回経口投与<br><br>A ： 1.0 mg/mL 内服液 (製剤28＊) を投与<br>B：市販予定製剤 (製剤22＊) を投与<br>C：錠剤 (製剤27＊、ﾛｯﾄ番号 [redacted] を投与<br>D：錠剤 (製剤27＊、ﾛｯﾄ番号 [redacted]) を投与<br>E：錠剤 (製剤26＊、ﾛｯﾄ番号 [redacted]) を投与 | 24 例 | 健康成人被験者 | 単回投与<br>×5 期 | 完了<br>完全な報告書 |
| 第Ⅰ相 | D5130C00019<br><br>フランス | 5.3.1.2.2 | 初期製剤 ([redacted]錠、製剤8＊) に対する改良初期製剤 ([redacted]錠、製剤13＊) の相対バイオアベイラビリティの検討 | 単施設<br>無作為化<br>非盲検<br>単回投与<br>2 期クロスオーバー<br>群逐次デザイン | チカグレロル：<br>200 mg 単回経口投与<br><br>A：改良初期製剤 ([redacted]錠、製剤13＊) (試験製剤) を投与<br>B：初期製剤 ([redacted]錠、製剤8＊) (標準製剤) を投与 | 27 例 | 健康成人被験者 | 単回投与<br>×2 期 | 完了<br>完全な報告書 |

*　　臨床薬理学的検討における評価資料



＊新薬承認情報提供時に置換えた

## 表 2　　臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者<br>又は<br>診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅰ相 | D5130C00031<br><br>米国 | 5.3.1.2.3 | [redacted]チカグレロルを用いた錠剤 (製剤17*)、[redacted]チカグレロルを用いた錠剤 (製剤18*) 及び[redacted]チカグレロルを用いた改良初期製剤 (製剤14*) の 3 製剤間の生物学的同等性の検討 | 単施設<br>無作為化<br>非盲検<br>単回投与<br>3 期クロスオーバー | チカグレロル：<br>270 mg 単回経口投与<br><br>A：[redacted]製剤 (製剤17*) (試験製剤) を投与<br>B：[redacted]製剤 (製剤18*) (試験製剤) を投与<br>C：[redacted]チカグレロルを用いた改良初期製剤 (製剤14*) (標準製剤) を投与 | 30 例 | 健康成人被験者 | 単回投与<br>×3 期 | 完了<br>完全な報告書 |
| 第Ⅰ相 | D5130C00047*<br><br>ドイツ | 5.3.1.2.4 | [redacted]でパイロットスケールで製造されたチカグレロル錠と[redacted]で実生産スケールで製造された同錠剤の生物学的同等性の検討 | 単施設<br>無作為化<br>非盲検<br>単回投与<br>2 期クロスオーバー | チカグレロル：<br>90 mg 単回経口投与<br><br>A：[redacted]でパイロットスケールで製造された 90 mg 錠 ([redacted]) を投与<br>B：[redacted]で実生産スケールで製造された 90 mg 錠([redacted]) を投与 | 42 例 | 健康成人被験者 | 単回投与<br>×2 期 | 完了<br>完全な報告書 |

*　　臨床薬理学的検討における評価資料

＊新薬承認情報提供時に置換えた

## 表 2　　臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者<br>又は<br>診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅰ相 | D5130C00020*<br><br>フランス | 5.3.1.2.5 | 欧州製造の何も手を加えないクロピドグレル錠に対する、[redacted]欧州製造のクロピドグレル錠の薬力学及び薬物動態の検討 | 単施設<br>無作為化<br>非盲検<br>3 期クロスオーバー | クロピドグレル：<br>LD：300 mg 単回<br>MD：75 mg qd<br>経口投与<br><br>A：欧州製造錠を [redacted]製剤 (試験製剤) を投与<br>B：何も手を加えない欧州製造錠 (標準製剤) を投与<br>C：何も手を加えない米国製造錠 (試験製剤) を投与 | 54 例 | 健康成人被験者 | 6 日間<br>×3 期 | 完了<br>完全な報告書 |
| 第Ⅰ相 | D5130C05266*<br><br>米国 | 5.3.3.1.1 | 日本人及び白人被験者における単回投与時の安全性の検討 | 単施設<br>無作為化<br>二重盲検<br>用量漸増<br>単回投与<br>プラセボ対照 | チカグレロル：<br>50、200 及び 400 mg (A 群) 又は 100、300 及び 600 mg (B 群) 単回経口投与<br>プラセボ：<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ単回経口投与 | 合計 40 例<br>日本人 A 群、B 群：<br>各 10 例<br>(ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ：各 8 例<br>ﾌﾟﾗｾﾎﾞ：各 2 例)<br>白人 A 群、B 群：<br>各 10 例<br>(ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ：各 8 例<br>ﾌﾟﾗｾﾎﾞ：各 2 例) | 健康成人被験者 | 単回投与<br>×3 期 | 完了<br>完全な報告書 |

LD：初回負荷量、MD：維持用量、qd：1 日 1 回
*　　臨床薬理学的検討における評価資料

## 表 2　　臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者又は診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相 | D5130C05267*<br><br>日本及び米国 | 5.3.3.1.2 | 日本人及び白人被験者における反復投与時の安全性及び薬物動態の検討 | 国際多施設共同<br>無作為化<br>単盲検<br>2 群 (2 用量漸増)<br>反復投与<br>プラセボ対照 | チカグレロル：<br>100 (A 群) 又は 300 mg (B 群) 単回 (投与 1 及び 10 日目) 及び bid (4～9 日目) 経口投与<br>プラセボ：<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ単回 (1 及び 10 日目) 及び bid (4～9 日目) 経口投与 | 合計 72 例<br>日本人 A 群、B 群：<br>各 18 例<br>(ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ：各 15 例<br>ﾌﾟﾗｾﾎﾞ：各 3 例)<br>白人 A 群、B 群：<br>各 18 例<br>(ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ：各 15 例<br>ﾌﾟﾗｾﾎﾞ：各 3 例) | 健康成人男性被験者 | 8 日間 | 完了<br>完全な報告書 |
| 第 I 相 | D5133C00001*<br><br>日本 | 5.3.3.1.3 | 日本人薬物動態の検討 | 単施設<br>非盲検<br>単回投与 | チカグレロル：<br>90 mg 単回経口投与 | 12 例 [a] | 健康成人男性被験者 | 単回投与 | 完了<br>完全な報告書 |
| 第 I 相 | SC-532-5169<br><br>英国 | 5.3.3.1.4 | 単回投与時の安全性の検討 | 単施設<br>無作為化<br>二重盲検<br>群間比較<br>単回投与<br>用量漸増<br>プラセボ対照 | チカグレロル：<br>経口懸濁液として<br>0.1 (A 群)、0.3 (B 群)、1.0 (C 群)、3.0 (A 群)、10 (B 群)、30 (C 群) 又は 100 mg (A 群、B 群) 単回経口投与<br>プラセボ：<br>経口懸濁液として<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ単回経口投与 | 合計 25 例<br>A 群：8 例<br>B 群：9 例<br>C 群：8 例 | 健康成人被験者 | 各被験者につき、単回投与 ×3 期<br><br>(試験全体では 8 期) | 完了<br>完全な報告書 |

bid：1 日 2 回
*　　臨床薬理学的検討における評価資料
a　　治験薬投与例

表 2　　臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者<br>又は<br>診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相 | SC-532-5171<br><br>英国 | 5.3.3.1.5 | 単回投与時の安全性の検討 | 単施設<br>無作為化<br>二重盲検<br>群間比較<br>単回投与<br>用量漸増<br>プラセボ対照 | チカグレロル：<br>経口懸濁液として<br>100、200、300 及び 400 mg 並びに 500 又は 30 mg 単回経口投与<br>(400 mg 投与の結果に基づき、500 mg ではなく 30 mg が投与された。)<br>プラセボ：<br>経口懸濁液として<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ単回経口投与 | 合計 13 例<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ：9 例<br>ﾌﾟﾗｾﾎﾞ　：4 例 | 健康成人被験者 | 単回投与<br>×5 期 | 完了<br>完全な報告書 |
| 第 I 相 | D5130C00049<br><br>米国 | 5.3.3.1.6 | 単回投与時の安全性の検討 | 単施設<br>無作為化<br>二重盲検<br>単回投与<br>用量漸増<br>プラセボ対照 | チカグレロル：<br>900 (A 群)、1260 (B 群) 又は 1620 mg (C 群) 単回経口投与<br>プラセボ：<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ単回経口投与 | 合計 16 例<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ<br>900 mg　：6 例<br>1260 mg：6 例<br>ﾌﾟﾗｾﾎﾞ　　：4 例<br>(C 群は、無作為割付けせず、試験中止) | 健康成人被験者 | 単回投与 | 完了<br>完全な報告書 |

## 表 2　　臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者<br>又は<br>診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相 | SC-532-5239<br><br>フランス | 5.3.3.1.7 | 反復投与時の安全性の検討 | 単施設<br>無作為化<br>単盲検<br>並行群間比較<br>用量漸増<br>反復投与<br>プラセボ対照 | チカグレロル (A 群及び B 群)：<br>50、100 及び 200 mg qd 又は bid 経口投与 (投与 1～15 日目朝は絶食下、16 日目朝は食後) (A 群)<br>200、300、400 及び 600 mg qd 又は 50、100、200 及び 300 mg bid 経口投与 (朝は絶食下) (B 群)<br>(反復投与 5 日間ごとに用量漸増)<br>チカグレロルプラセボ (A 群及び B 群)：<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ bid 経口投与<br>クロピドグレル (C 群)：<br>LD：300 mg 単回<br>MD：75 mg qd<br>経口投与<br>クロピドグレルプラセボ (C 群)：<br>ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ qd 経口投与 | 合計 48 例<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ：<br>28 例<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ：<br>4 例<br>ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ：<br>14 例<br>ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ：<br>2 例 | 健康成人被験者 | A 群：<br>16 日間<br><br>B 群：<br>20 日間<br><br>C 群：<br>14 日間 | 完了<br>完全な報告書 |

LD：初回負荷量、MD：維持用量、bid：1 日 2 回、qd：1 日 1 回

## 表 2　　臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者<br>又は<br>診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅰ相 | D5130C00013<br><br>英国 | 5.3.3.1.8 | 経口投与時の主要排泄経路における定性的及び定量的検討 | 単施設<br>非無作為化<br>非盲検<br>単回投与 | チカグレロル：<br>$^{14}$C-ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ経口懸濁液 (20 mg/g) 10 g として、$^{14}$C-ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 200 mg (総放射能量 2.23 MBq) 単回経口投与 | 6 例[a] | 健康成人男性被験者 | 単回投与 | 完了<br>完全な報告書 |
| 第Ⅱ相 | D5130C00002 (DISPERSE2)<br><br>欧州、南アフリカ及び米国の 14 カ国 | 5.3.3.2.2 | 非 ST 上昇型急性冠症候群患者におけるチカグレロルの安全性の検討 | 国際多施設共同<br>無作為化<br>二重盲検<br>ダブルダミー<br>並行群間比較<br>実薬対照 | チカグレロル：<br>LD：270 mg 単回<br>MD：90 mg bid<br>MD：180 mg bid<br>経口投与<br>クロピドグレル：<br>LD：300 mg 単回<br>MD：75 mg qd<br>経口投与<br>基礎療法としてアスピリン 75～100 mg qd 経口投与 | 合計 990 例<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid：<br>334 例<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 180 mg bid：<br>329 例<br>ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ：<br>327 例 | 非 ST 上昇型急性冠症候群 | 4～12 週間 | 完了<br>完全な報告書 |

LD：初回負荷量、MD：維持用量、bid：1 日 2 回、qd：1 日 1 回
a　　治験薬投与例

## 表 2　　臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者<br>又は<br>診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅱ相 | D5130C00008<br>(DISPERSE)<br><br>ノルウェー、デンマーク及びハンガリー | 5.3.3.2.3 | アテローム性動脈硬化症患者におけるチカグレロルの血小板凝集阻害効果の検討 | 国際多施設共同<br>無作為化<br>二重盲検<br>ダブルダミー<br>並行群間比較<br>用量設定<br>実薬対照 | チカグレロル：<br>50 mg bid 経口投与<br>100 mg bid 経口投与<br>200 mg bid 経口投与<br>400 mg qd 経口投与<br>クロピドグレル：<br>75 mg qd 経口投与<br>基礎療法としてアスピリン 75～100 mg qd 経口投与 | 合計 201 例 [a]<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 50 mg bid：<br>41 例<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 100 mg bid：<br>40 例<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 200 mg bid：<br>37 例<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 400 mg qd：<br>46 例<br>ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ：<br>37 例 | アテローム性動脈硬化性疾患 | 28 日間 | 完了<br>完全な報告書 |
| 第Ⅰ相 | D5130C00014<br><br>フランス | 5.3.3.3.1 | 薬物動態に対する年齢及び性別の影響の検討 | 単施設<br>非無作為化<br>非盲検<br>単回投与<br>並行群間比較 | チカグレロル：<br>200 mg 単回経口投与 | 合計 40 例 [b]<br>若年 (18～45 歳)<br>男性：10 例<br>女性：10 例<br>高齢 (65 歳以上)<br>男性：10 例<br>女性：10 例 | 健康成人被験者 | 単回投与 | 完了<br>完全な報告書 |

bid：1 日 2 回、qd：1 日 1 回
a　うち 1 例（チカグレロル 100 mg 1 日 2 回投与群）は、治験薬投与前に試験継続の拒否により試験を中止した。
b　治験薬投与例

表 2　　臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者又は診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相 | D5130C00015<br>米国 | 5.3.3.3.2 | 腎障害者における薬物動態の検討 | 多施設共同<br>非無作為化<br>非盲検<br>単回投与<br>並行群間比較 | チカグレロル：<br>180 mg 単回経口投与 | 合計 20 例 [a]<br>重度腎障害者：<br>10 例<br>健康被験者：<br>10 例 | 重度腎障害者：CrCL < 30 mL/min<br>健康成人被験者：CrCL ≥ 80 mL/min | 単回投与 | 完了<br>完全な報告書 |
| 第 I 相 | D5130C00016<br>米国 | 5.3.3.3.3 | 肝障害者における薬物動態の検討 | 単施設<br>非無作為化<br>非盲検<br>単回投与<br>並行群間比較 | チカグレロル：<br>90 mg 単回経口投与 | 合計 20 例 [a]<br>軽度肝障害者：<br>10 例<br>健康被験者：<br>10 例 | 軽度肝障害者：Child-Pugh 分類 A<br>健康成人被験者 | 単回投与 | 完了<br>完全な報告書 |
| 第 I 相 | D5130C00054<br>中国 | 5.3.3.3.4 | 中国人健康被験者における単回及び反復投与時の薬物動態の検討 | 単施設<br>非盲検<br>2 群 (2 用量漸増)<br>単回及び反復投与 | チカグレロル<br>90 (A 群) 又は 180 mg (B 群) 単回 (投与 1 及び 10 日目) 及び bid (4～9 日目) 経口投与 | 合計 26 例 [a]<br>A 群：12 例<br>B 群：14 例 | 健康成人被験者 | 8 日間 | 完了<br>完全な報告書 |

bid：1 日 2 回、CrCL：クレアチニンクリアランス値（Cockcroft-Gault 式で算出した推定値）
a　　治験薬投与例

## 表 2　　臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者<br>又は<br>診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相 | D5130C00022<br><br>米国 | 5.3.3.4.1 | チカグレロル体内動態に及ぼすケトコナゾール併用の影響の検討 | 単施設<br>無作為化<br>非盲検<br>2 期クロスオーバー | チカグレロル：<br>90 mg 単回経口投与<br>(ケトコナゾール投与 4 日目朝)<br>ケトコナゾール：<br>200 mg bid 経口投与<br><br>各期にチカグレロル単独又はチカグレロル＋ケトコナゾール (反復) 投与 | 16 例 | 健康成人被験者 | ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ：<br>単回投与<br>×2 期<br><br>ｹﾄｺﾅｿﾞｰﾙ：<br>10 日間<br>×1 期 | 完了<br>完全な報告書 |
| 第 I 相 | D5130C00040<br><br>米国 | 5.3.3.4.2 | チカグレロル体内動態に及ぼすジルチアゼム併用の影響の検討 | 単施設<br>無作為化<br>非盲検<br>2 期クロスオーバー | チカグレロル：<br>90 mg 単回経口投与<br>(投与 1 日目に単独で 1 回、及びジルチアゼム投与 8 日目朝に 1 回)<br>ジルチアゼム：<br>240 mg qd 経口投与<br><br>各期にチカグレロル単独又はチカグレロル＋ジルチアゼム (反復) 投与 | 18 例 | 健康成人被験者 | ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ：<br>単回投与<br>×2 期<br><br>ｼﾞﾙﾁｱｾﾞﾑ：<br>14 日間<br>×1 期 | 完了<br>完全な報告書 |

bid：1 日 2 回、qd：1 日 1 回

## 表 2　　臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者<br>又は<br>診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相 | D5130C00039<br><br>米国 | 5.3.3.4.3 | チカグレロル体内動態に及ぼすリファンピシン併用の影響の検討 | 単施設<br>単群<br>非盲検 | チカグレロル：<br>180 mg 単回経口投与<br>(投与 1 日目に単独で 1 回、及び 15 日目 [リファンピシン投与 12 日目朝] に 1 回)<br>リファンピシン：<br>600 mg qd 経口投与<br>(チカグレロル投与 4～17 日目) | 18 例[a] | 健康成人被験者 | ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ：<br>単回投与<br>×2 回<br><br>ﾘﾌｧﾝﾋﾟｼﾝ：<br>14 日間 | 完了<br>完全な報告書 |
| 第 I 相 | D5130C00017<br><br>英国 | 5.3.3.4.4 | CYP3A4/5 によるミダゾラムの主代謝経路 (1-水酸化ミダゾラムを形成) に及ぼすチカグレロル併用の影響の検討 | 単施設<br>無作為化<br>二重盲検<br>2 期クロスオーバー<br>プラセボ対照 | チカグレロル：<br>400 mg qd 経口投与<br>プラセボ：<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ qd 経口投与<br>ミダゾラム：<br>7.5 mg 単回経口投与<br>(チカグレロル又はプラセボ投与 6 日目朝)<br><br>各期にチカグレロル＋ミダゾラム又はプラセボ＋ミダゾラム投与 | 28 例 | 健康成人被験者 | ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ又はﾌﾟﾗｾﾎﾞ：<br>6 日間<br>×各期<br><br>ﾐﾀﾞｿﾞﾗﾑ：<br>単回投与<br>×2 期 | 完了<br>完全な報告書 |

qd：1 日 1 回、CYP：チトクローム P450
a　　治験薬投与例

## 表 2　　臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者<br>又は<br>診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相 | D5130C00032<br><br>英国 | 5.3.3.4.5 | チカグレロル体内動態に及ぼすミダゾラム静脈内投与及び経口投与の影響の検討 | 単施設<br>無作為化<br>非盲検<br>4 期 4 処方クロスオーバー | チカグレロル：<br>LD：270 mg 単回<br>MD：180 mg bid<br>経口投与<br>ミダゾラム：<br>7.5 mg 単回経口投与<br>2.5 mg 単回静脈内投与<br>(経口投与、静脈内投与とも単独で 1 回、並びにチカグレロル投与 1 及び 7 日目朝に各 1 回)<br><br>各期にチカグレロル＋ミダゾラム (単回経口×2 回)、チカグレロル＋ミダゾラム (単回静脈内×2 回)、ミダゾラム単独 (単回経口)、又は、ミダゾラム単独 (単回静脈内) 投与 | 28 例 | 健康成人被験者 | ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ：<br>7 日間<br>×2 期<br><br>ﾐﾀﾞｿﾞﾗﾑ：<br>単回投与<br>×2 回<br>×2 期<br>＋<br>単回投与<br>×1 回<br>×2 期 | 完了<br>完全な報告書 |

LD：初回負荷量、MD：維持用量、bid：1 日 2 回

## 表 2　　臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者<br>又は<br>診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相 | D5130C00024<br><br>米国 | 5.3.3.4.6 | シンバスタチン体内動態に及ぼすチカグレロル併用の影響の検討 | 単施設<br>無作為化<br>非盲検<br>2 期クロスオーバー | チカグレロル：<br>LD：270 mg 単回<br>MD：180 mg bid<br>経口投与<br>シンバスタチン：<br>80 mg 単回経口投与<br>(単独で 1 回及び、チカグレロル投与 5 日目朝に 1 回)<br><br>各期にシンバスタチン単独又はチカグレロル＋シンバスタチン投与 | 24 例 | 健康成人被験者 | ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ：<br>7 日間<br>×1 期<br><br>ｼﾝﾊﾞｽﾀﾁﾝ：<br>単回<br>投与<br>×2 期 | 完了<br>完全な報告書 |

LD：初回負荷量、MD：維持用量、bid：1 日 2 回

表 2　　臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者<br>又は<br>診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相 | D5130C00025<br><br>米国 | 5.3.3.4.7 | アトルバスタチン体内動態に及ぼすチカグレロル併用の影響の検討 | 単施設<br>無作為化<br>二重盲検<br>2 期クロスオーバー<br>プラセボ対照 | チカグレロル：<br>LD：270 mg 単回<br>MD：90 mg bid<br>経口投与<br>プラセボ：<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ bid 経口投与<br>アトルバスタチン：<br>80 mg 単回経口投与<br>(チカグレロル又はプラセボ投与 5 日目朝)<br><br>各期にチカグレロル＋アトルバスタチン又はプラセボ＋アトルバスタチン投与 | 24 例 | 健康成人被験者 | ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ又はﾌﾟﾗｾﾎﾞ：<br>7 日間<br>×各期<br><br>ｱﾄﾙﾊﾞｽﾀﾁﾝ：<br>単回投与<br>×2 期 | 完了<br>完全な報告書 |

LD：初回負荷量、MD：維持用量、bid：1 日 2 回

## 表 2　　臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者<br>又は<br>診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相 | D5130C00051<br><br>米国 | 5.3.3.4.8 | トルブタミド体内動態に及ぼすチカグレロル併用の影響の検討 | 単施設<br>無作為化<br>二重盲検（チカグレロルのみ）<br>2 期クロスオーバー<br>プラセボ対照 | チカグレロル：<br>180 mg bid 経口投与<br>プラセボ：<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ bid 経口投与<br>トルブタミド：<br>500 mg 単回経口投与<br>(チカグレロル又はプラセボ投与 5 日目朝)<br><br>各期にチカグレロル＋トルブタミド又はプラセボ＋トルブタミド投与 | 23 例 | 健康成人被験者 | ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ又はﾌﾟﾗｾﾎﾞ：<br>9 日間<br>×各期<br><br>ﾄﾙﾌﾞﾀﾐﾄﾞ：<br>単回投与<br>×2 期 | 完了<br>完全な報告書 |
| 第 I 相 | D5130C00073<br><br>米国 | 5.3.3.4.9 | Venlafaxine 体内動態に及ぼすチカグレロル併用の影響及びチカグレロル体内動態に及ぼす venlafaxine 併用の影響の検討 | 単施設<br>非盲検<br>単一投与順序クロスオーバー | チカグレロル：<br>180 mg 単回経口投与<br>(投与 1 日目に単独で 1 回、及び 9 日目朝 [venlafaxine 投与 6 日目朝] に 1 回)<br>Venlafaxine：<br>37.5 (チカグレロル投与 4 日目) 及び 75 mg (5～10 日目) bid 経口投与 | 25 例[a] | 健康成人被験者 | ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ：<br>単回投与<br>×2 回<br><br>Venlafaxine：<br>7 日間 | 完了<br>完全な報告書 |

bid：1 日 2 回
a　　治験薬投与例

## 表 2　　臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者<br>又は<br>診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相 | D5130C00074<br><br>米国 | 5.3.3.4.10 | チカグレロル体内動態に及ぼすシクロスポリン併用の影響及びシクロスポリン体内動態に及ぼすチカグレロル併用の影響の検討 | 単施設<br>無作為化<br>非盲検<br>3 処方<br>3 期クロスオーバー | チカグレロル：<br>180 mg 単回経口投与<br>シクロスポリン：<br>600 mg 単回経口投与<br><br>各期にチカグレロル単独、シクロスポリン単独又はチカグレロル＋シクロスポリン投与 | 26 例[a] | 健康成人男性被験者 | ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ：<br>単回投与<br>×2 回<br><br>ｼｸﾛｽﾎﾟﾘﾝ：<br>単回投与<br>×2 回 | 完了<br>完全な報告書 |
| 第 I 相 | D5130C05265<br><br>米国 | 5.3.3.4.11 | ジゴキシン体内動態に及ぼすチカグレロル併用の影響の検討 | 単施設<br>無作為化<br>二重盲検<br>2 期クロスオーバー<br>プラセボ対照 | チカグレロル：<br>400 mg qd 経口投与<br>プラセボ：<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ qd 経口投与<br>ジゴキシン：<br>0.25 mg bid (チカグレロル又はプラセボ投与 6 日目) 及び qd (7～14 日目) 経口投与<br><br>各期にチカグレロル＋ジゴキシン又はプラセボ＋ジゴキシン投与 | 20 例 | 健康成人被験者 | ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ又はﾌﾟﾗｾﾎﾞ：<br>16 日間<br>×各期<br><br>ｼﾞｺﾞｷｼﾝ：<br>9 日間<br>×2 期 | 完了<br>完全な報告書 |

bid：1 日 2 回、qd：1 日 1 回
a　　治験薬投与例

## 表 2　　臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者<br>又は<br>診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相 | D5130C00005<br><br>フランス | 5.3.3.4.12 | チカグレロル体内動態に及ぼすアスピリン併用の影響の検討 | 単施設<br>無作為化<br>非盲検<br>2 処方<br>2 期クロスオーバー | チカグレロル：<br>50 (投与 1～5 日目) 及び 200 mg (6～10 日目朝) bid 経口投与<br>アスピリン：<br>300 mg qd 経口投与<br><br>各期にチカグレロル単独又はチカグレロル＋アスピリン投与 | 16 例 | 健康成人被験者 | ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ：<br>10 日間<br>×2 期<br><br>ｱｽﾋﾟﾘﾝ：<br>10 日間<br>×1 期 | 完了<br>完全な報告書 |
| 第 I 相 | D5130C00006<br><br>ドイツ | 5.3.3.4.13 | 未分画ヘパリン併用におけるチカグレロルの安全性の検討 | 単施設<br>無作為化<br>非盲検<br>単回投与<br>3 期クロスオーバー | チカグレロル：<br>180 mg 単回経口投与<br>未分画ヘパリン：<br>100 IU/kg 単回静脈内投与<br><br>各期にチカグレロル単独、未分画ヘパリン単独又はチカグレロル＋未分画ヘパリン投与 | 30 例 | 健康成人被験者 | ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ：<br>単回<br>投与<br>×2 期<br><br>未分画ﾍﾊﾟﾘﾝ：<br>単回<br>投与<br>×2 期 | 完了<br>完全な報告書 |

bid：1 日 2 回、qd：1 日 1 回

表 2　　臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者<br>又は<br>診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相 | D5130C00007<br><br>ドイツ | 5.3.3.4.14 | エノキサパリン併用におけるチカグレロルの安全性の検討 | 単施設<br>無作為化<br>非盲検<br>単回投与<br>3 期クロスオーバー | チカグレロル：<br>180 mg 単回経口投与<br>エノキサパリン：<br>1 mg/kg 単回皮下投与<br><br>各期にチカグレロル単独、エノキサパリン単独又はチカグレロル＋エノキサパリン投与 | 30 例 | 健康成人被験者 | ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ：<br>単回投与<br>×2 期<br><br>ｴﾉｷｻﾊﾟﾘﾝ：<br>単回投与<br>×2 期 | 完了<br>完全な報告書 |

## 表 2　　臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者<br>又は<br>診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相 | D5130C00042<br><br>米国 | 5.3.3.4.15 | エチニルエストラジオール体内動態に及ぼすチカグレロルと経口避妊薬併用の影響の検討 | 単施設<br>無作為化<br>二重盲検<br>2 期クロスオーバー<br>プラセボ対照 | チカグレロル：<br>90 mg bid 経口投与<br>プラセボ：<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ bid 経口投与<br>Nordette™錠 (1～21 日目投与用エチニルエストラジオール 0.03 mg＋レボノルゲストレル 0.15 mg 配合 [EE/LN] 錠及び 22～28 日目投与用プラセボ錠)：<br>1 錠 qd 経口投与<br><br>各期にチカグレロル＋Nordette™錠、又はプラセボ＋Nordette™錠投与 | 26 例 | 妊娠可能な健康成人女性被験者 | ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ又はﾌﾟﾗｾﾎﾞ：<br>21 日間<br>×各期<br><br>Nordette™錠：<br>28 日間<br>(EE/LN<br>21 日間<br>＋<br>ﾌﾟﾗｾﾎﾞ<br>7 日間)<br>×2 期 | 完了<br>完全な報告書 |

bid：1 日 2 回、qd：1 日 1 回、EE：エチニルエストラジオール、LN：レボノルゲストレル

## 表 2　　臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者<br>又は<br>診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相 | D5130C00026<br><br>米国 | 5.3.3.4.16 | チカグレロルによる出血時間延長に及ぼすデスモプレシン併用の影響の検討 | 単施設<br>無作為化<br>二重盲検<br>2 期クロスオーバー<br>プラセボ対照 | チカグレロル：<br>LD：270 mg 単回<br>MD：180 mg bid<br>経口投与<br>デスモプレシン：<br>0.3 µg/kg (生理食塩液 50 mL に希釈) 単回静脈内投与<br>プラセボ：<br>生理食塩液 50 mL 単回静脈内投与<br><br>各期にチカグレロル＋デスモプレシン又はチカグレロル＋プラセボ投与 | 21 例 | 健康成人被験者 | ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ：<br>5 日間<br>×2 期<br><br>ﾃﾞｽﾓﾌﾟﾚｼﾝ又はﾌﾟﾗｾﾎﾞ：<br>単回投与<br>×各期 | 完了<br>完全な報告書 |

LD：初回負荷量、MD：維持用量、bid：1 日 2 回

## 表 2　　臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者<br>又は<br>診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相 | D5130C05261<br><br>フランス | 5.3.4.1.1 | チカグレロルとクロピドグレルの薬力学の比較検討 | 単施設<br>無作為化<br>二重盲検<br>ダブルダミー<br>2 期クロスオーバー<br>実薬対照 | チカグレロル：<br>200 mg bid 経口投与<br>(アスピリン投与 4～9 日目朝)<br>クロピドグレル：<br>LD：300 mg 単回 (アスピリン投与 4 日目)<br>MD：75 mg qd (5～9 日目)<br>経口投与<br>アスピリン：<br>LD：300 mg 単回<br>MD：75 mg qd<br>経口投与 | 16 例 | 健康成人被験者 | 治験薬とｱｽﾋﾟﾘﾝ併用：<br>6 日間<br>×2 期<br><br>ｱｽﾋﾟﾘﾝ単独：<br>3 日間<br>×2 期 | 完了<br>完全な報告書 |
| 第 I 相 | D5130C00029<br><br>米国 | 5.3.4.1.2 | チカグレロル及びクロピドグレルの初回負荷量の比較検討 | 単施設<br>無作為化<br>二重盲検<br>単回投与<br>3 期クロスオーバー | チカグレロル：<br>270 mg 単回経口投与<br>540 mg 単回経口投与<br>クロピドグレル：<br>600 mg 単回経口投与 | 24 例 | 健康成人被験者 | 単回投与<br>×3 期 | 完了<br>完全な報告書 |

LD：初回負荷量、MD：維持用量、bid：1 日 2 回、qd：1 日 1 回

## 表 2　　臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者<br>又は<br>診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相 | D5130C00037<br>スウェーデン | 5.3.4.1.3 | QTc 間隔に対する影響の検討 | 単施設<br>無作為化<br>二重盲検<br>ダブルダミー<br>3 期クロスオーバー<br>プラセボ対照 | チカグレロル：<br>900 mg 単回経口投与<br>モキシフロキサシン：<br>400 mg 単回経口投与<br>(陽性対照)<br>プラセボ：<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ及びﾓﾉﾌﾛｷｻｼﾝﾌﾟﾗｾﾎﾞ単回経口投与 | 36 例 | 健康成人男性被験者 | 単回投与<br>×3 期 | 完了<br>完全な報告書 |
| 第 I 相 | D5130C00050<br>米国 | 5.3.4.1.4 | 尿酸値への影響の検討 | 単施設<br>無作為化<br>二重盲検<br>2 期クロスオーバー<br>プラセボ対照 | チカグレロル：<br>90 mg bid 経口投与<br>プラセボ：<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ bid 経口投与 | 24 例 | 健康成人男性被験者 | 5 日間<br>×2 期 | 完了<br>完全な報告書 |
| 第 I 相 | D5130C00028<br>米国 | 5.3.4.1.5 | 高齢者の呼吸機能への影響の検討 | 単施設<br>無作為化<br>二重盲検<br>2 期クロスオーバー<br>プラセボ対照 | チカグレロル：<br>LD：450 mg 単回<br>MD：180 mg bid<br>経口投与<br>プラセボ：<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ bid 経口投与 | 12 例 | 健康高齢被験者 | 4 日間<br>×2 期 | 完了<br>完全な報告書 |

bid：1 日 2 回

## 表 2　　臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者<br>又は<br>診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相 | D5130C00034<br><br>米国 | 5.3.4.1.6 | 慢性閉塞性肺疾患患者及び喘息患者における薬物動態及び薬力学の検討 | 単施設<br>無作為化<br>二重盲検<br>2 コホート (疾患群)<br>2 期クロスオーバー<br>プラセボ対照 | チカグレロル：<br>LD：450 mg 単回<br>MD：180 mg bid<br>経口投与<br>プラセボ：<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ bid 経口投与 | 合計 18 例<br>A 群：11 例<br>B 群： 7 例 | A 群：軽度喘息<br>B 群：軽度～中等度慢性閉塞性肺疾患 | 4 日間<br>×2 期 | 完了<br>完全な報告書 |
| 第 I 相 | D5130C00067<br><br>スウェーデン | 5.3.4.1.7 | アデノシン負荷時冠血流速度への影響の検討 | 単施設<br>無作為化<br>二重盲検<br>クロスオーバー<br>プラセボ対照 | チカグレロル：<br>180 mg 単回経口投与<br>プラセボ：<br>ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ単回経口投与<br><br>治験薬以外の使用薬剤：<br>アデノシン<br>テオフィリン<br>アデノシン漸増ステップ (ｱﾃﾞﾉｼﾝ 0、50、80、110、140 µg/kg/min 静脈内投与) を各期 3 回実施 (治験薬投与前及び単回経口投与後 2 時間、並びに 20 分かけたﾃｵﾌｨﾘﾝ 5 mg/kg 静脈内投与後の順にそれぞれ開始) | 40 例 | 健康成人男性被験者 | 単回投与<br>×2 期 | 完了<br>完全な報告書 |

LD：初回負荷量、MD：維持用量、bid：1 日 2 回

表 2　　臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者<br>又は<br>診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅱ相 | D5130C00030*<br>(RESPOND)<br><br>米国、英国、デンマーク及びカナダ | 5.3.4.2.1 | クロピドグレル非反応例であることを事前に確認された安定期の冠動脈疾患患者におけるチカグレロルの血小板凝集阻害効果の検討 | 国際多施設共同<br>無作為化<br>二重盲検<br>ダブルダミー<br>クロスオーバー<br>実薬対照 | チカグレロル (A)：<br>LD：180 mg 単回<br>MD：90 mg bid<br>経口投与<br>クロピドグレル (B)：<br>LD：600 mg 単回<br>MD：75 mg qd<br>経口投与<br>基礎療法としてアスピリン 75～100 mg qd 経口投与<br><br>クロピドグレル非反応例には AB 又は BA、反応例には AA、AB、BA 又は BB の順序で投与。AA 及び BB の 2 期目には LD を投与せず。 | 合計 98 例<br>非反応例：41 例<br>反応例：57 例 | クロピドグレル非反応例又はクロピドグレル反応例であることを事前に確認された安定期の冠動脈疾患 | 28 日間<br><br>(14 日間<br>×2 期) | 完了<br>完全な報告書 |

LD：初回負荷量、MD：維持用量、bid：1 日 2 回、qd：1 日 1 回
*　　臨床薬理学的検討における評価資料

表 2　　臨床薬理学的検討における評価資料、参考資料、及び／又は安全性の参考資料として提出する臨床試験の一覧

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の主要目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 治験薬<br>用法・用量 | 割付け例数<br>又は<br>組入れ例数 | 健康被験者<br>又は<br>診断疾患名 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅱ相 | D5130C00048*<br>(OFFSET)<br><br>米国及び欧州連合 | 5.3.4.2.2 | 安定期の冠動脈疾患患者におけるチカグレロルの血小板凝集阻害効果の発現及び消失の検討 | 国際多施設共同<br>無作為化<br>二重盲検<br>ダブルダミー<br>並行群間比較<br>実薬及びプラセボ対照 | チカグレロル：<br>LD：180 mg 単回<br>MD：90 mg bid<br>経口投与<br>クロピドグレル：<br>LD：600 mg 単回<br>MD：75 mg qd<br>経口投与<br>プラセボ：<br>LD：ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ及びｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ単回<br>MD：ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ bid 及びｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ qd<br>経口投与<br>基礎療法としてアスピリン 75～100 mg qd 経口投与 | 合計 123 例<br>チカグレロル：<br>57 例<br>クロピドグレル：<br>54 例<br>プラセボ：<br>12 例 | 安定期の冠動脈疾患 | 6 週間 | 完了<br>完全な報告書 |

LD：初回負荷量、MD：維持用量、bid：1 日 2 回、qd：1 日 1 回
*　　臨床薬理学的検討における評価資料

# 2.7.6.2 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.2.1 アジア共同第Ⅲ相臨床試験（試験 D5130C00027）

### 2.7.6.2.1.1 試験方法

試験方法の概要を表 3に示した。

**表 3 試験方法の概略（試験 D5130C00027）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | 日本人・アジア人の PCI が予定される非 ST 上昇型又は ST 上昇型急性冠症候群（ACS）患者を対象として AZD6140 と低用量のアセチルサリチル酸（アスピリン）を併用した場合の安全性及び有効性をクロピドグレルと低用量アスピリンを併用した場合と比較する国際（アジア）多施設共同無作為化二重盲検ダブルダミー並行群間第Ⅲ相試験 |
| 治験の目的 | <u>主要目的</u><br>・ 日本人・アジア人の経皮的冠動脈インターベンション（PCI）が予定される非 ST 上昇型又は ST 上昇型急性冠症候群患者を対象としてチカグレロル 90 mg（1 日 2 回）を投与したときの短期及び長期安全性及び忍容性（特に出血イベント）をクロピドグレル 75 mg（1 日 1 回）を投与したときと比較検討する。<br>・ 日本人・アジア人の PCI が予定される非 ST 上昇型又は ST 上昇型急性冠症候群患者を対象として、チカグレロル 90 mg（1 日 2 回）を投与したときの血管性イベント予防に対する効果をクロピドグレル 75 mg（1 日 1 回）を投与したときと比較検討する。<br><u>副次的目的</u><br>1. 対象患者におけるチカグレロルの母集団薬物動態を検討し、<br>- 人口統計学、併用療法及び併存疾患の状態によるチカグレロルの薬物動態への影響を評価する。<br>- チカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の定常状態における曝露量と、様々な安全性及び有効性の評価項目との関係を評価する。<br>2. 対象患者におけるチカグレロルの有効性を、試験 D5130C05262（PLATO 試験）で得た全患者集団及びアジア人患者集団の有効性と比較検討する。<br>3. 対象患者におけるチカグレロルの安全性を、PLATO 試験で得た全患者集団及びアジア人患者集団の安全性と比較検討する。<br>4. 対象患者におけるチカグレロルの母集団薬物動態を、PLATO 試験で得た全患者集団及びアジア人患者集団の結果と比較検討する。<br>5. 薬物動態／薬力学サブスタディのための対象集団におけるチカグレロル投与時の血小板凝集率（PA）を、クロピドグレル投与時の PA と比較検討し、チカグレロルの薬物動態・薬力学の関係を検討する。チカグレロルの安全性及び忍容性をクロピドグレルと比較検討する。 |

**表 3　　試験方法の概略（試験 D5130C00027）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験デザイン | 無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、国際多施設共同試験 |
| 選択基準 | 1. 治験に関わるいかなる手順・検査を開始する前に文書による同意が得られている者<br>ただし対象疾患とその治療及び治験デザイン（急性冠症候群発現後 24 時間以内の無作為割付け）により、文書による同意説明文書が得られる前に、通常診療の一環として臨床検査及び心電図検査が実施される可能性が極めて高かった。これらのデータは被験者又は代諾者同意のもと、本試験への適格性判断のために利用する事ができるものとした<br>2. 年齢 20 歳以上の男性又は女性<br>3. 非 ST 上昇型又は ST 上昇型の急性冠症候群患者。胸痛を呈し急性冠症候群の疑いにより入院し、PCI を予定している患者で、急性冠症候群による直近の心筋虚血症状が無作為割付け前 24 時間以内に発現しており、安静時に 10 分以上持続する心筋虚血症状及び以下のいずれかが確認されている者<br>(a) 2 つ以上の隣接した誘導における 1 mm（0.1 mV）以上の持続的な ST 上昇<br>(b) 新規又は新規と推定される左脚ブロック<br>(c) 下記の 3 つの基準のうち 2 項目以上に該当する者<br>(i) 心電図上で虚血を示す ST 変化として下記 2 項目のいずれかが確認：<br>- 2 つ以上の隣接した誘導における 1 mm（0.1 mV）以上の ST 低下<br>- 2 つ以上の隣接した誘導における 1 mm（0.1 mV）以上の一過性の ST 上昇<br>(ii) 心筋壊死バイオマーカー陽性として下記 2 項目のいずれかが確認：<br>- 急性冠症候群イベントに関してトロポニン I、トロポニン T、心筋型クレアチンキナーゼ（CK-MB）又はヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白が 1 回以上基準値上限を超える（トロポニン値増加）<br>-急性冠症候群イベントに関してトロポニン I、トロポニン T、CK-MB 又はヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白が 1 回定性試験で陽性<br>(iii) 下記のリスク因子の 1 項目以上を有すること：<br>- 年齢 60 歳以上<br>- 心筋梗塞又は CABG の既往歴<br>- 多枝病変を有する冠動脈疾患（2 枝以上で 50%以上狭窄）<br>- 虚血性脳卒中、一過性脳虚血発作（病院での診断）、頚動脈狭窄（50%以上）、脳血行再建の既往歴<br>- 糖尿病<br>- 末梢動脈疾患（事前に客観的に確認された間欠性跛行、血行再建の既往、足関節・上腕血圧指数 0.9 未満のいずれか）<br>- 慢性腎機能不全（Cockcroft Gault 式によるクレアチニンクリアランス算出値 60 mL/分未満）<br>4. 妊娠が可能な女性（薬剤又は手術による不妊状態にない女性、閉経前の女性）は登録時に尿又は血液妊娠検査で陰性であり、信頼できる避妊法を 2 種類（うちの 1 つはバリアー法であること）使用する意思がある者。 |

**表 3　　試験方法の概略（試験 D5130C00027）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 薬理遺伝学研究に参加する場合、<br>5. 薬理遺伝学研究の参加に対する文書同意が得られている。<br>骨髄移植の既往歴のある患者、及び薬理遺伝学研究用の採血前 120 日以内に白血球非除去全血輸血を受けた患者は、薬理遺伝学研究から除外した。 |
| 除外基準 | 1. クロピドグレル、チカグレロル若しくはアスピリンが禁忌又はその他の理由で投与不能となる理由（例：過敏症、活動性出血、中等症又は重症肝疾患、頭蓋内出血の病歴、過去 6 カ月間の消化管出血、30 日以内の大手術又は発現 14 日以内の虚血性脳卒中）を有する者<br>2. 以前施行された PCI の合併症による急性冠症候群である場合<br>3. 急性冠症候群発現から治験薬の初回投与までの間に PCI が施行された者<br>4. 経口抗凝固療法を受けていて中止できない者（長期の抗凝固療法を要する者）<br>5. 無作為割付け前 24 時間以内に血栓溶解療法を実施、又は無作為割付け後に血栓溶解療法を予定（例：ST 上昇型心筋梗塞又は肺血栓塞栓症のため）している者<br>6. 徐脈の発現リスクが高い者（例：ペースメーカーを留置していない洞不全症候群、第 2 度又は第 3 度 AV ブロックを有する患者、徐脈が原因と疑われる失神の既往歴、ただし急性冠症候群による一過性のものは除く）<br>7. 透析が必要な者<br>8. 臨床的に重要な血小板減少症を有する者<br>9. 臨床的に重要な貧血を有する者<br>10. この他、治験責任医師等の判断により、被験者のリスクとなる又は試験の結果に影響を及ぼす可能性のある状態（例：心原性ショック、血行動態が非常に不安定な状態、癌、不遵守のリスク、追跡不能のリスク）を有する者<br>11. 妊娠又は授乳中の者<br>12. 試験期間中に投与を中止できない強力な CYP3A 阻害剤の経口投与又は静脈内併用療法、あるいは CYP3A 基質の投与（下記の例参照）を受けている者<br>- 強力な CYP3A 阻害剤：ケトコナゾール、クラリスロマイシン、ネファゾドン、リトナビル及びアタザナビル等<br>- CYP3A 基質：1 日 40 mg を超えるシンバスタチン又は lovastatin<br>13. 過去 30 日以内に他の医薬品又は医療機器の試験に参加した者<br>14. 本試験の計画及び実施に関与する者（治験依頼者及び実施医療機関の従業員又は職員）<br>15. 本試験に過去に登録又は無作為割付けされた者 |
| 目標症例数 | 予定被験者数：800 例（実際の割付け例数：801 例） |
| 症例数の設定根拠 | 症例数（1 群あたり日本人 360 例＋アジア人 40 例）は実施可能性を考慮して設定した。第Ⅲ相試験で予定している日本人症例数（1 群 360 例）では、PLATO 試験の結果からチカグレロル投与群及びクロピドグレル投与群における Major bleeding の年間発現率をそれぞれ 11.58%及び 11.20%、年間中止脱落率を 6.24%と仮定して、本試験の組入れ期間を 9 カ月、最小投与期間を 6 カ月、最大投与期間を 12 カ月とすると、本試験におけるチカグレロル投与群及びクロピドグレル投与群の |

表 3　試験方法の概略（試験 D5130C00027）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | Major bleeding 発現率はそれぞれおよそ 9.5%及び 9.2%と推定された。このような結果が得られた場合、Major bleeding 発現率における群間の差の両側 95%信頼区間の幅はおよそ±4.3%となり、チカグレロル投与群の Major bleeding 発現率がクロピドグレル投与群に対しておよそ 4.6%以上は高くないことが確認できると考えられた。<br>また、有効性に関しては、現状の日本人における有効性の主要評価項目（心血管死、脳卒中、心筋梗塞）の年間発現率の推定は困難であるが、Japanese Acute Coronary Syndrome Study（JACSS）の結果を参考にクロピドグレル投与群の主要評価項目の年間発現率をおよそ 6%、PLATO 試験の結果からクロピドグレル投与群に対するチカグレロル投与群のハザード比を 0.84 と仮定すると、クロピドグレル投与群に対するチカグレロル投与群のハザード比の両側 95%信頼区間の上限はおよそ 1.67 となり、チカグレロル投与群における主要評価項目のリスクがクロピドグレル投与群に対しておよそ 67%以上は高くならないことが確認できると考えられた。 |
| 使用薬剤 | **被験薬：**<br>チカグレロル錠 90 mg：円形、黄色のフィルムコート錠（ロット番号 [redacted]）<br>チカグレロル錠プラセボ：円形、黄色のフィルムコート錠；90 mg 錠と臥位環状識別不能なプラセボ（ロット番号 [redacted]）<br><br>**対照薬：**<br>クロピドグレル[redacted]：橙褐色[redacted]、クロピドグレル錠 75 mg[redacted]（ロット番号 [redacted]）<br>クロピドグレル[redacted]プラセボ：燈褐色[redacted]、クロピドグレル[redacted]と外観上識別不能なプラセボ（ロット番号 [redacted]） |
| 用法・用量 | **治験薬：**<br>チカグレロル群：<br>チカグレロル 90 mg（錠剤）を 1 日 2 回経口投与。無作為割付時に初回負荷用量として 180 mg を投与。PCI の施行が無作為割付から 24 時間を超えている場合は 90 mg の負荷用量を 1 回追加。<br>クロピドグレル群：<br>クロピドグレル 75 mg （[redacted]化製剤）を 1 日 1 回経口投与。無作為割付前にクロピドグレルが投与されていない患者では 300 mg の初回負荷用量を投与。PCI 施行予定例では治験責任医師の判断により 300 mg の負荷用量を 1 回追加投与可。<br>**基礎療法（低用量アスピリン）：**<br>投与期間中、割り付けられた治験薬に加えて各国の診療指針に従いアスピリン 1 日 75～100 mg を連日併用投与。試験前にアスピリンを投与していない患者では、初回負荷用量としてアスピリン 162～330 mg（用量は各国の診療指針に従う）を投与可。ステント留置例では治験担当医師の判断により留置 6 ヵ月後まで 330 mg 以下（用量は各国の診療指針に従う）を投与可。 |

表 3　　試験方法の概略（試験 D5130C00027）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 用量の設定根拠 | **チカグレロルの維持用量（90 mg を 1 日 2 回投与）：**<br>PLATO 試験のアジアコホートにおいても、PLATO 試験全体の場合と同様に、チカグレロルはクロピドグレルに比べて優れたリスク・ベネフィットバランスを有することが確認され、アジア人で新たな安全性の懸念が生じることはなかった。したがって、日本人におけるチカグレロルの推奨用量を PLATO 試験と同じ 90 mg 1 日 2 回投与としても特に問題はないと考えられた。<br>本試験計画時には、安定期の冠動脈疾患を有する日本人患者及び日本人以外のアジア人患者を対象としてチカグレロル 45 mg 又は 90 mg を 1 日 2 回投与したときの血小板凝集抑制に対する作用を検討する第Ⅱ相試験（D5130C00065 試験）を実施中であった。日本人患者について中間レビューを行ったところ、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与時の IPA はチカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与時に比べ約 10%（絶対差）高く、安全性上問題となる差は認められなかった。これより、日本人においてもチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与が適切と判断された。<br><br>**チカグレロルの負荷用量（初回負荷用量 180 mg を投与後、無作為割付けから 24 時間経過後に PCI を施行する場合は 90 mg の負荷用量を 1 回追加）：**<br>PLATO 試験の負荷用量に準じて、同様の根拠で設定した。 |
| 投与期間 | 6～12 カ月 |
| 併用薬及び併用療法 | **非経口抗凝固薬**<br>既承認の非経口抗凝固薬（未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、bivalirudin、フォンダパリヌクス等）は試験前及び試験期間中使用可とした。ただし、外来（退院後）での低分子ヘパリンと治験薬との長期併用療法は禁止した。<br>**経口抗凝固薬**<br>経口抗凝固薬の併用は禁止した。試験中に経口抗凝固薬の投与が不可欠と判断された場合、治験薬の投与を中止することとしたが、抗凝固療法を中止した場合は治験薬を再開可とした。<br>**GPIIb/IIIa 受容体拮抗薬**<br>GPIIb/IIIa 受容体拮抗薬は試験前又は試験期間中に使用可とした。<br>**経口抗血小板療法及び非ステロイド性抗炎症薬**<br>**アスピリン**は、すべての患者には試験期間中に非盲検アスピリンを 75～100 mg 1 日 1 回投与した。鎮痛目的のアスピリンは可能な限り避け、パラセタモール（アセトアミノフェン）を投与することとした。<br>**チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール**は、治験薬服薬期間中、使用不可とした。これらの 3 剤のうちいずれかを使用中の患者は試験への組入れは可能であるが、無作為割付け時には投与を中止することとした。<br>**その他の経口抗血小板薬**（例：非ステロイド性抗炎症薬［NSAID］）は、治験責任医師等の判断に応じて試験前又は試験期間中に使用可とした。ただし、非選択的 NSAID の長期連日投与（関節リウマチ患者等）によって消化管出血の可能性が高まるため、代替療法を使用又は酸分泌抑制剤を併用することとした。選択的シクロオキシゲナーゼ 2 阻害剤は注意しつつ投与可能とした。<br>**血栓溶解療法** |

表 3　　試験方法の概略（試験 D5130C00027）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 試験期間中に血栓溶解療法による治療が必要な場合、治験薬の投与を一時中止することとした。血栓溶解剤投与後 24 時間以上経過したら、治験薬を再開可とした。<br>**CYP3A 阻害剤**<br>強力な CYP3A 阻害剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール、ヴォリコナゾール、テリスロマイシン、クラリスロマイシン、nefazodone、リトナビル、ザキナビル、ネルファビル、インジナビル、アタナザビル及び 1 日 1 L を超えるグレープフルーツジュース）は併用不可とした。これらの薬物療法が必要な場合は治験薬の投与を中断することとしたが、CYP3A 阻害剤の投与が不要となった場合は治験薬を再開可とした。<br>**CYP3A 基質**<br>1 日 40 mg を超える高用量のシンバスタチン又は Lovastatin（薬物動態がシンバスタチンと非常に類似する）との併用は禁止とした。 |
| 治験スケジュール | 図 1、表 4及び表 5を参照。<br>直近の胸痛発生から 24 時間以内にチカグレロル投与群又はクロピドグレル投与群のいずれかに無作為割付けし、観察期間は設定しなかった。 |
| 評価項目 | **主要目的に対する評価項目**<br>**安全性の主要評価項目：**<br>・ Major bleeding *が最初に発現するまでの期間<br>**安全性の副次的評価項目：**<br>・ 出血<br>- Total Major bleeding、並びに CABG に関連しない Major bleeding、処置に関連しない Major bleeding、冠動脈に対する処置（PCI、CABG 及び冠動脈造影）に関連する Major bleeding、及び冠動脈処置以外の処置に関連する Major bleeding<br>- すべての Minor bleeding<br>- Major bleeding と Minor bleeding の合計（CABG に関連しないもの、処置に関連しないもの、冠動脈に対する処置〔PCI、CABG 及び冠動脈造影〕に関連するもの、及び冠動脈処置以外の処置に関連するもの）<br>- すべての Minimal bleeding<br>・ 有害事象、臨床検査値、12 誘導心電図、バイタルサイン、身体所見<br><br>* 出血の定義は以下のようにした。これらの出血は Minimal bleeding を除き、CEC（Clinical Endopoint Committee、クリニカルエンドポイント評価委員会）によって中央判定／評価された。本試験では PLATO 試験の定義及びその修正版の 2 つの定義を用いた。修正版では、地域により「1 単位」の輸血量の容積に違いがある（アジアでは欧米のおよそ半量を 1 単位としている）ことを考慮し、出血の定義に輸血量の容積を含めて修正した。この修正は安全性評価の正確性を高める目的で、DSMB（Data and Safety Monitoring Board、データ安全性モニタリング委員会）の意見に基づき、開鍵前に決定された。PLATO 試験の結果との比較では、修正版ではない PLATO 試験の定義を用いた。 |

**表 3　　試験方法の概略（試験 D5130C00027）**

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>
【PLATO 試験の定義による出血】<br>
PLATO 試験の定義による Major bleeding - 致死的／生命を脅かすもの<br>
以下のいずれかに該当するもの：<br>
• 致死的<br>
• 頭蓋内<br>
• 心タンポナーデを伴う心嚢内出血<br>
• ハイポボレミックショック又は重度の低血圧のうち、出血に起因し、昇圧剤又は手術が必要となるもの<br>
• 50 g/L（基準範囲：130～180 g/L〔男性〕、120～160 g/L〔女性〕）を超えるヘモグロビン減少を伴う臨床的に明らかな出血。<br>
• 4 単位以上の輸血（全血又は濃縮赤血球）が行われた場合<br>
PLATO 試験の定義による Major bleeding - その他<br>
以下のいずれかに該当するもの：<br>
• 顕著な障害や機能不全をもたらすもの（恒久的な視力喪失をもたらす眼内出血等）<br>
• 30～50 g/L（基準範囲：130～180 g/L〔男性〕、120～160 g/L〔女性〕）のヘモグロビン減少を伴う臨床的に明らかな出血<br>
• 2～3 単位の輸血（全血又は濃縮赤血球）が行われた場合<br>
PLATO 試験の定義による Minor bleeding<br>
• 止血又は出血の治療のために医学的処置が必要となるもの（医療機関を受診して充填止血を行う必要がある鼻出血等）<br>
PLATO 試験の定義による Minimal bleeding<br>
処置や治療を必要としないその他のすべての出血（挫傷、歯肉出血、注射部位からの毛細血管性出血等）。<br><br>
【PLATO 試験の定義の修正版による出血】<br>
PLATO 試験の定義から、以下の表のとおり、輸血量の基準のみを修正した。
<table>
<tr><th></th><th>PLATO 試験の定義</th><th colspan="2">PLATO 試験の定義の修正版</th></tr>
<tr><th></th><th>輸血量の基準</th><th>濃縮赤血球の<br>輸血量の基準</th><th>全血の<br>輸血量の基準</th></tr>
<tr><td>Major bleeding - 致死的<br>／生命を脅かすもの</td><td>4 単位以上</td><td>800 mL 以上</td><td>1200 mL 以上</td></tr>
<tr><td>Major bleeding - その他</td><td>2～3 単位</td><td>400 mL 以上<br>800 mL 未満</td><td>600 mL 以上<br>1200 mL 未満</td></tr>
<tr><td>Minor bleeding</td><td>1 単位以下</td><td>400 mL 未満</td><td>600 mL 未満</td></tr>
</table>
<br>
**有効性の主要評価項目：**<br>
・ 心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントのいずれかが最初に発生するまでの期間<br>
**有効性の副次的評価項目：**<br>
・ 死亡（死因を問わない）、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントのいずれかが
</td></tr>
</table>

表 3　　試験方法の概略（試験 D5130C00027）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 最初に発生するまでの期間<br>・ 心血管死、心筋梗塞（心電図で確認された無症候性心筋梗塞を含む）、脳卒中、再発性心筋虚血、一過性脳虚血発作、その他の動脈性血栓イベントのうち、いずれかのイベントが最初に発生するまでの期間<br>・ 有効性の各主要評価項目（心筋梗塞、心血管死、脳卒中）が最初に発生するまでの期間<br>・ 死亡（死因を問わない）が発生するまでの期間<br><br>**副次的目的に対する評価項目**<br>**薬物動態項目**<br>・ チカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の定常状態における血漿中濃度（$C_{ss,av}$）［母集団薬物動態解析］<br>**薬力学評価項目**<br>・ 血小板凝集率（PA）：各評価ポイントでの最終凝集率［薬物動態／薬力学サブスタディ］<br>**ホルター心電図による不整脈の評価：**<br>・ 特定の医療機関で登録された日本人患者（組入れ目標として 110 例）のホルター心電図の結果は、中央解析施設の自動化された不整脈検知プログラムにより解析され、循環器専門医により評価された。24 時間ホルター心電図検査は来院 1（治験薬の投与後 24 時間以内に測定を開始）及び来院 2 で実施し、下記項目について評価した。<br>• 心拍数（平均、最小、最大）<br>• R-R 間隔延長（時間及び機序を含む）：3 秒以上の QRS 波の欠落をもって、R-R 間隔延長の定義とした。機序は次のように分類した：洞房結節の機能不全、遅い心室応答を伴う心房細動、洞調律又は他の上室性調律の高度房室ブロック、その他の機序。<br>• 徐脈：連続した 4 心拍以上で毎分 45 回以下の心拍数であった場合。<br>• 心房細動：P 波が認められず、不規則な心室応答を伴う上室性頻拍が認められる場合。<br>• 心房粗動：粗動波を認め、心房が毎分 220～350 回で収縮しており、心室応答は心房収縮よりも少ない上室性頻拍が認められる場合。<br>• その他の上室性頻拍：心房細動、心房粗動以外の上室性頻拍。<br>• 心室性期外収縮：先行する P 波のない、通常の R-R 間隔より早期に出現する幅広い QRS の心室収縮。単源性と多源性に分類した。<br>• 非持続性心室頻拍：持続時間が 30 秒未満の心室頻拍。<br>• 持続性心室頻拍：30 秒以上持続する毎分 100 回以上の心室頻拍。単形性と多形性に分類した。<br>• 心室細動：QRS 波は認められず、不規則で、形及び電位が変化する心電図所見。持続時間は問わない。<br>• ST-T 変化：1 mm 以上の水平又は下降傾斜型の ST 部分の低下及び 2 mm 以上の ST 上昇。 |

**表 3　　試験方法の概略（試験 D5130C00027）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 解析方法 | すべての安全性及び有効性評価項目について投与群別に記述的に要約した。<br>安全性評価項目については、治験薬の初回投与から上記の安全性の副次的評価項目の出血の各評価項目（「すべての Minimal bleeding」を除く）までの期間を解析した。投与群を含む Cox 比例ハザードモデルに基づいて群間比較を行った。出血の各評価項目（「すべての Minimal bleeding」を除く）のイベントの累積発現率の Kaplan-Meier 推定を算出しプロットした。また、ハザード比の両側 95%信頼区間も表示した。各投与群における上記のイベントがあった症例の割合及び群間の差とその両側 95%信頼区間を表示した。<br>有効性の主要評価項目である心血管死、心筋梗塞、脳卒中の複合イベントが最初に発生するまでの期間について投与群を含む Cox 比例ハザードモデルに基づいて群間比較を行い、ハザード比の推定値及びの両側 95%信頼区間を表示した。複合イベント及び各イベント（心血管死、心筋梗塞又は脳卒中）の累積発現率の Kaplan-Meier 推定を算出しプロットした。その他の有効性評価項目についても同様に解析した。 |
| 治験実施施設 | 日本、韓国及び台湾の 3 カ国、110 施設 |
| 治験期間 | 2011 年 2 月～2012 年 7 月 |

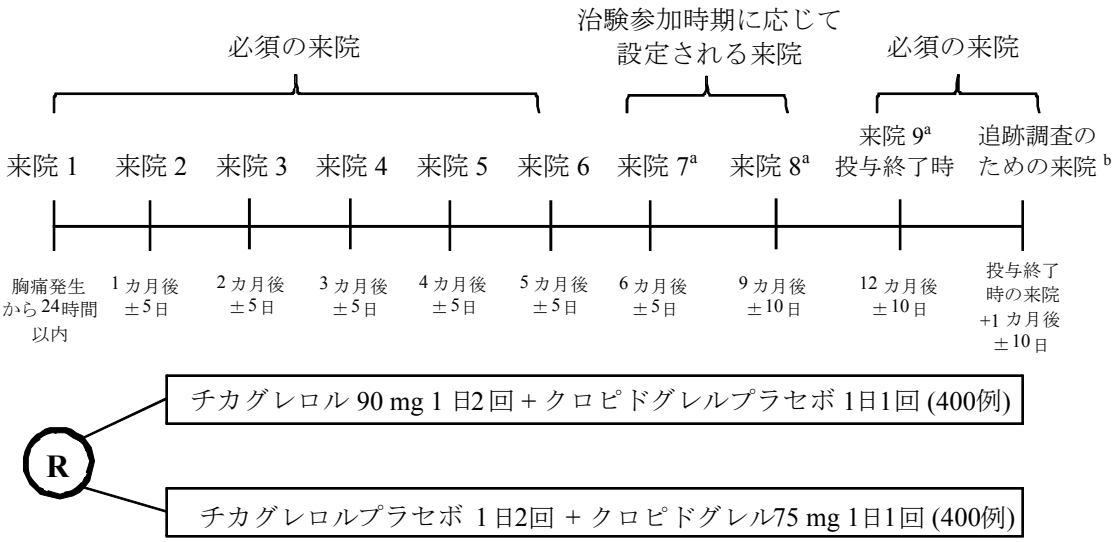



**図 1　　試験のフローチャート（試験 D5130C00027）**

R：無作為割付け

a　治験を継続中の被験者は、来院 7、来院 8 又は来院 9 が投与終了時の来院（EoT）となる場合がある。その際、すべての検査を実施することとした。

b　治験薬の投与を早期に中止した被験者は、投与中止後できる限り早急に EoT の来院を実施し、EoT の 1 カ月後に追跡調査のための来院を実施することとした。以後は、治験参加への同意が撤回されない限り、割付け後 12 カ月まで又は試験が終了されるまで、予定の来院計画に従い追跡して、規定されたデータ収集並び

に手順を実施することとした。ただし、追跡調査のための来院以降、治験薬を服用していない被験者では血液生化学及び血液学検査の採血は不要とした。
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、図 1 から引用

## 表 4　　治験スケジュール（試験 D5130C00027）

| 来院<br>評価 | 1<br>登録 | 1<br>無作為割付け | 1<br>退院 | 2<br>1 カ月<br>±5 日 | 3<br>2 カ月<br>±5 日 | 4<br>3 カ月<br>±5 日 | 5, 6<br>4/5 カ月<br>±5 日 | 7<br>6 カ月<br>±5 日 | 8<br>9 カ月<br>±10 日 | 9<br>12 カ月<br>±10 日 | EoT<br>(EoT) | 追跡調査<br>EoT+1 カ月<br>±10 日 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 同意取得 | X | | | | | | | | | | | |
| 薬理遺伝学研究参加の同意取得（任意） | X | | | | | | | | | | | |
| 選択／除外基準 | X | | | | | | | | | | | |
| 既往歴／合併症／手術歴／喫煙歴／心疾患の家族歴 | X | | | | | | | | | | | |
| 人口統計学的背景 | X | | | | | | | | | | | |
| バイタルサイン | X | | | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| 身体所見及び体重（来院 1 及び 9/EoT）<br>Killip 分類、身長（来院 1 のみ） | X[a] | | | | | | | | | X | X | |
| IVRS/IWRS | X | | | X | | X | | X | X | X | X | X |
| 12 誘導心電図 | X[b] | | X[c] | X | | | | | | X | X | |
| 血液生化学検査、血液学的検査 | | X | | X | | X | | X | | X | X | X |
| 妊娠検査（尿又は血液） | X | X | | | | | | X[d] | | X[d] | X[d] | |
| 心筋壊死バイオマーカー（中央測定） | | X[e] | | | | | | | | | | |
| 薬物動態測定用採血[f] | | | X[c] | X | | | | | | | | |
| 薬物動態／薬力学測定用採血（n=40）[g] | | | X[c] | X | | | | | | | | |
| ホルター心電図（n=110）[h] | | X | | X | | | | | | | | |
| 薬理遺伝学研究用採血[i] | < -- | ------- | -- > | | | | | | | | | |
| 治験薬交付 | | X | | X | | X | | X | X | | | |
| 治験薬回収 | | | | X | | X | | X | X | X | X | |
| 服薬遵守／治験薬の管理確認 | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| 併用薬 | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 有害事象、重篤な有害事象、評価項目のイベント | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 治験終了後の抗血小板療法 | | | | | | | | | | X | X | X |

EoT：投与終了時の来院、IVRS/IWRS：電話を使った音声応答による登録システム／Web を使った応答による登録システム

a　身長、体重測定は退院時までに実施した。

b　適格性評価及び無症候性心筋梗塞の評価のための心電図。

c　退院時又は登録の 4 日後のいずれか早い時点。

d　妊娠可能な女性では尿妊娠検査を 6 カ月間隔で繰り返し実施した。

e　トロポニン I 及び CK-MB 測定用の検体を無作為割付け前、PCI の 8～12 時間後、PCI の 12～24 時間後に全被験者から（PCI 施行しなかった被験者は無作為割付け前のみ）採取した。無作為割付け後すぐに PCI が実施されなかった場合、PCI 実施前に心筋壊死バイオマーカー（トロポニン I 及び CK-MB）測定用検体を追加で採血した。
f　全被験者（薬物動態／薬力学サブスタディに参加する被験者を除く）から来院 1（退院時又は登録の 4 日後）及び来院 2 の投与前及び投与 1～4 時間後に薬物動態測定用の検体を採取した。
g　薬物動態／薬力学測定用の検体を表 5に従い日本人被験者 40 例から採取した。
h　ホルター心電図検査を日本人被験者 110 例において来院 1 の入院中（割付け登録 24 時間以内）及び来院 2 で実施した。
i　薬理遺伝学研究用の同意文書に署名した被験者から遺伝子解析用の血液検体を採取した。同意取得後の可能な限り無作為割付けに近い時点に実施することとした。
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 1 から引用

## 表 5　　薬物動態／薬力学測定用採血スケジュール（試験 D5130C00027）

| 評価内容 | 来院 1 | | | | | | 来院 2 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 退院時又は登録の 4 日後のいずれか早い時点 [a] | | | | | | 1 カ月後 | |
| 投与後時間 | 投与前 | 1 | 2 | 4 | 8 | 12 | 投与前 | 1～4 |
| 薬物動態測定用採血（薬物動態学／薬力学サブスタディに参加する被験者を除く全症例） | X | <----------X [b]----------> | | | | | X | X [b] |
| 薬物動態測定用採血（薬物動態学／薬力学サブスタディ） | X | X | X | X | X | X | X | X [b] |
| 薬力学測定用採血（薬物動態学／薬力学サブスタディ） | X | X | X | X | X | X | <-------X [c]-------> | |

a　薬物動態学／薬力学サブスタディで、退院時に採血する場合、前日から採血を開始可とした。
b　投与 1～4 時間後の任意の 1 点
c　投薬前又は投与 1～4 時間後のいずれかで、薬物動態測定用の検体と同時に採血した。
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 2 から引用

## 2.7.6.2.1.2 試験成績

### 2.7.6.2.1.2.1 患者の内訳

本試験の患者の内訳を図 2に、治験薬の投与状況に関する患者の内訳を図 3に示した。また、治験薬の曝露状況を表 6に示した。

本試験において日本、韓国及び台湾の 3 カ国から計 817 例の患者が組入れられた。無作為割付例は 801 例で、日本人患者がその 90.3%（723 例）を占めた。各投与群の割付例数はチカグレロル群 401 例及びクロピドグレル群 400 例とほぼ同数であった。無作為割付けされなかった理由は、「適格基準に合致せず」及び「同意撤回」であった。無作為割付例中 34 例（チカグレロル群 14 例及びクロピドグレル群 20 例）は投与開始に至らなかった。

試験を完了した患者の割合は両群ほぼ同じであった（チカグレロル群 83.5%及びクロピドグレル群 84.3%）。治験を早期に中止した患者はチカグレロル群 66 例及びクロピドグレル群 63 例で、チカグレロル群の「追跡不能」の 1 例を除きその理由はすべて「同意撤回」であった。

治験薬の投与を早期に中止した患者はチカグレロル群 141 例（35.2%）及びクロピドグレル群 126 例（31.5%）とほぼ同等であった。その主な理由は、「その他」各 60 例及び 44 例、「有害事象」各 38 例及び 40 例であった。本試験では、治験薬の投与を早期に中止した場合でも、同意撤回等で試験を中止しない限り、試験の評価項目であるイベントの発生や重篤な有害事象について追跡調査を継続した。

患者の内訳は、全患者と日本人患者とで類似していた。

本試験の日本人患者における患者の内訳を PLATO 試験と比較すると、チカグレロル群及びクロピドグレル群ともに治験薬の投与を早期に中止した患者の割合が PLATO 試験（それぞれ 23.7%及び 21.8%；図 12参照）よりも本試験（それぞれ 35.8%及び 31.7%；図 3参照）で高かった。この原因としては日本と海外との医療環境の差が考えられた。日本の実医療においては、PCI を予定していた急性冠症候群患者に対して結果的に PCI が選択されなかった場合に、2 剤併用抗血小板療法を継続することは推奨されていない。そのため、これらの患者の多くは治験責任医師の判断により治験薬の投与が中止された。

日本人患者において治験を早期に中止した患者の割合は、チカグレロル群 16.0%（58 例）及びクロピドグレル群 15.3%（55 例）と PLATO 試験の割合（各 3.3%及び 2.7%；図 11参照）と比較して高かった。両試験ともその主な理由は「同意撤回」であった。

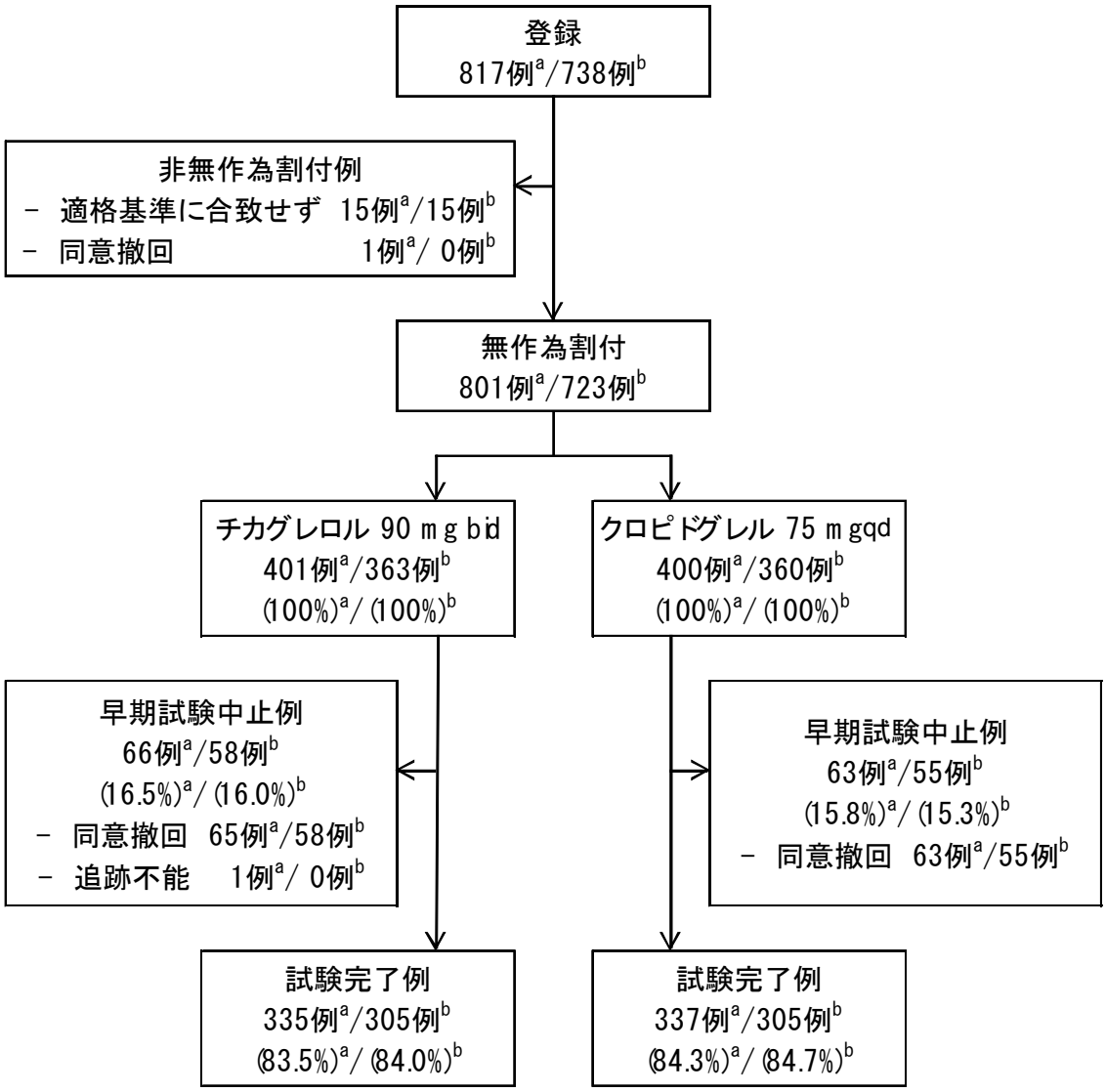
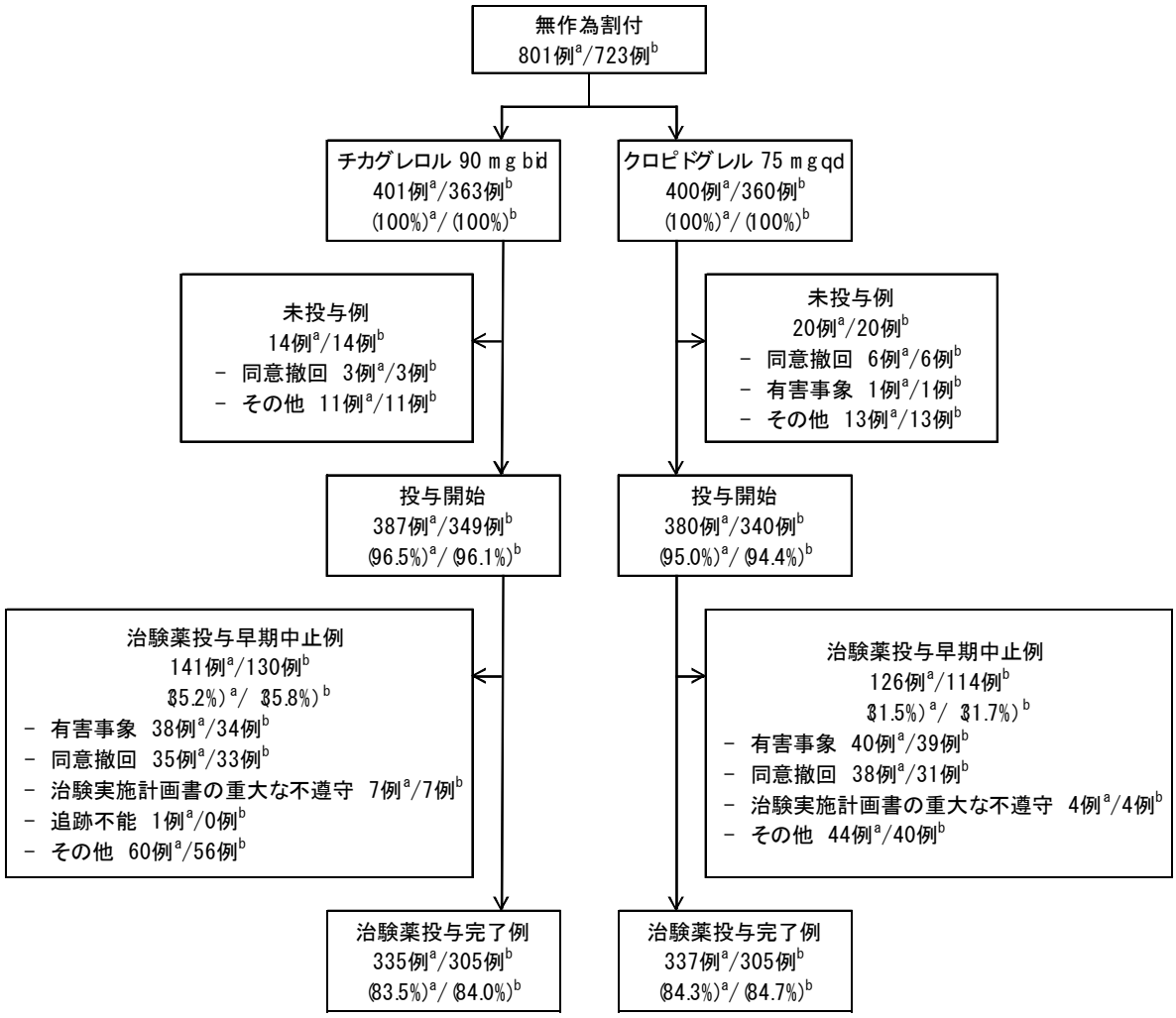



図 2　　患者の内訳 －全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027）

bid：1 日 2 回投与、qd：1 日 1 回投与
a　全患者
b　日本人患者
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、図 2 から引用




## 図 3　　治験薬に関する患者の内訳 －全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027）

bid：1 日 2 回投与、qd：1 日 1 回投与
a　　全患者
b　　日本人患者
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、図 3 から引用

**表 6　治験薬の曝露状況－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）**

| | | 全患者 | | 日本人患者 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 |
| 例数 | | 387 | 380 | 349 | 340 |
| 治験薬投与期間（日） | 平均値 | 200 | 210 | 201 | 212 |
| | 標準偏差 | 134 | 131 | 137 | 133 |
| | 中央値 | 236 | 244 | 237 | 246 |
| | 最小値- 最大値 | 1 – 377 | 1 – 385 | 1 – 377 | 1 – 385 |
| 治験薬投与期間 | | | | | |
| 例数 (%) | 0 日超 | 387 (100.0) | 380 (100.0) | 349 (100.0) | 340 (100.0) |
| | 30 日超 | 289 (74.7) | 301 (79.2) | 256 (73.4) | 269 (79.1) |
| | 90 日超 | 277 (71.6) | 274 (72.1) | 245 (70.2) | 244 (71.8) |
| | 180 日超 | 258 (66.7) | 265 (69.7) | 231 (66.2) | 236 (69.4) |
| | 270 日超 | 143 (37.0) | 152 (40.0) | 136 (39.0) | 145 (42.6) |
| | 360 日超 | 46 (11.9) | 41 (10.8) | 45 (12.9) | 41 (12.1) |

試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 29 から引用

解析対象集団の内訳を表 7に示した。

最大解析対象集団には、無作為割付された全例（チカグレロル投与群 401 例及びクロピドグレル投与群 400 例）が採用された。安全性解析対象集団には、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての患者（チカグレロル投与群 387 例及びクロピドグレル投与群 380 例）が採用された。薬物動態解析対象集団には、少なくとも 1 回チカグレロルの投与を受け、チカグレロル又は AR-C124910XX の評価可能な血漿中濃度データのあるすべての患者（チカグレロル投与群 324 例）が採用された。

薬物動態／薬力学サブスタディでは、同意の得られた日本人患者 25 例（チカグレロル投与群 14 例及びクロピドグレル投与群 11 例）が薬物動態／薬力学サブスタディ解析対象集団に採用された。

ホルター心電図サブスタディでは、同意の得られた日本人患者 101 例（チカグレロル投与群 48 例及びクロピドグレル投与群 53 例）がホルター心電図サブスタディ解析対象集団に採用された。

**表 7　　解析対象集団の内訳－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027）**

| 解析対象集団 | 例数 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 全患者 | | 日本人患者 | |
| | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 |
| 無作為割付け例 | 401 | 400 | 363 | 360 |
| 最大解析対象集団 | 401 | 400 | 363 | 360 |
| 安全性解析対象集団 | 387 | 380 | 349 | 340 |
| 薬物動態解析対象集団 | 324 | - | 291 | - |
| 薬物動態／薬力学サブスタディ解析対象集団 | 14 | 11 | 14 | 11 |
| ホルター心電図サブスタディ解析対象集団 | 48 | 53 | 48 | 53 |

試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 11 から引用

## 2.7.6.2.1.2.2　　人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

最大解析対象集団における人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性を表 8に示した。

本試験における日本人患者の特性は、平均年齢は両群とも 67 歳で、65 歳以上の割合も両群とも 60%であった。性別は男性 77%、女性 23%であった。BMI 25 $mg/m^2$ 以上の割合はチカグレロル群 33.6%、クロピドグレル群 31.7%、30 $mg/m^2$ 以上の割合はチカグレロル群 4.7%、クロピドグレル群 4.4%であった。これらの特性は全患者におけるものと全般的に類似していた。

PLATO 試験と比較すると、本試験の平均年齢 67 歳は PLATO 試験の 62 歳よりも高かった。また、PLATO 試験では白人が 91.7%を占め、平均体重も本試験より高く、BMI 30 $mg/m^2$ 以上の割合も 27.8%であった（表 45参照）。本試験の日本人患者におけるこれらの特性は、PLATO 試験の全患者における特性と比較すると異なるものもあったが、PLATO 試験のアジアコホートの患者と同様の傾向を示した。

本試験の日本人患者のうち、常習喫煙者は両群ともほぼ 39%を占めた。喫煙状況は、全患者と日本人患者とで類似していた。

本試験の日本人患者における急性冠症候群の最終診断は、両群とも ST 上昇型心筋梗塞が約 56%で最も多く、次いで不安定狭心症、非 ST 型心筋梗塞であった。本試験の日本人患者でみられたこの分布は、日本の現状の医療実態を反映していると考えられた。一方、PLATO 試験では、心筋梗塞が 80%を占め、その中で非 ST 上昇型心筋梗塞（42.7%）が ST 上昇型心筋梗塞（37.7%）よりも多かった。また、PLATO 試験での不安定狭心症は 16.7%であった（表 46参照）。本試験の日本人患者における急性冠症候群の最終診断の分布は、日本では ST 上昇型心筋梗塞が多い実態を反映したものであった。

組入れ前の心血管系の病歴は、本試験の選択基準に合致したものであった。また、急性冠症候群の診療に関するガイドライン（2007 年改訂版）に示される病歴とも合致していた。本試験の日本人患者における主な危険因子は、高血圧（チカグレロル群 75.8%、クロピドグレル群 72.2%）、高コレステロール血症を含む脂質異常症（同 80.2%、73.6%）及び糖尿病（同 39.1%、30.6%）であり、いずれもチカグレロル群で高い傾向を示した。これら 3 因子の罹患率は、PLATO 試験のものと比較して高かったが（表 45参照）、その理由として国又は地域による診断基準や検査方法の違い、あるいは実際の疫学的な差を反映していることが考えられた。

**表 8　人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：最大解析対象集団）**

| 特性 | | 全患者 | | 日本人患者 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 401 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 400 例 | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 363 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 360 例 |
| 年齢（歳） | 例数 | 400 | 400 | 362 | 360 |
| | 平均（SD） | 67 (12) | 66 (11) | 67 (11) | 67 (11) |
| | 中央値（範囲） | 68 (35 – 93) | 67 (34 – 91) | 68 (38 - 93) | 67 (36 – 91) |
| 年齢層 | 65 歳未満 | 163 (40.6) | 166 (41.5) | 146 (40.2) | 145 (40.3) |
| 例数 (%) | 65 歳以上 | 237 (59.1) | 234 (58.5) | 216 (59.5) | 215 (59.7) |
| | 75 歳未満 | 291 (72.6) | 302 (75.5) | 265 (73.0) | 270 (75.0) |
| | 75 歳以上 | 109 (27.2) | 98 (24.5) | 97 (26.7) | 90 (25.0) |
| 性別 | 男性 | 305 (76.1) | 307 (76.8) | 280 (77.1) | 277 (76.9) |
| 例数 (%) | 女性 | 95 (23.7) | 93 (23.3) | 82 (22.6) | 83 (23.1) |
| 地域 | 日本 | 363 (90.5) | 360 (90.0) | 363 (100.0) | 360 (100.0) |
| 例数 (%) | 日本以外 | 38 (9.5) | 40 (10.0) | 0 | 0 |
| 体重（kg） | 例数 | 392 | 395 | 354 | 355 |
| | 平均（SD） | 64 (13) | 63 (12) | 64 (13) | 63 (12) |
| | 中央値（範囲） | 63 (35 – 104) | 62 (36 – 109) | 63 (35 – 104) | 62 (36 – 109) |
| BMI（$kg/m^2$） | 例数 | 391 | 394 | 353 | 354 |
| | 平均（SD） | 24.1 (3.5) | 23.9 (3.5) | 24.0 (3.5) | 23.7 (3.4) |
| | 中央値（範囲） | 23.7 (15.6 - 43.4) | 23.6 (14.2 - 38.6) | 23.7 (15.6 - 43.4) | 23.4 (14.2 - 38.6) |
| BMI（$kg/m^2$） | 25 $kg/m^2$ 未満 | 254 (63.3) | 258 (64.5) | 231 (63.6) | 240 (66.7) |
| 例数 (%) | 25 $kg/m^2$ 以上 | 137 (34.2) | 136 (34.0) | 122 (33.6) | 114 (31.7) |
| | 30 $kg/m^2$ 未満 | 371 (92.5) | 372 (93.0) | 336 (92.6) | 338 (93.9) |
| | 30 $kg/m^2$ 以上 | 20 (5.0) | 22 (5.5) | 17 (4.7) | 16 (4.4) |
| 喫煙状況 | 非喫煙者 | 134 (33.4) | 126 (31.5) | 118 (32.5) | 109 (30.3) |
| 例数 (%) | 元喫煙者 | 115 (28.7) | 117 (29.3) | 104 (28.7) | 110 (30.6) |
| | 常習喫煙者 | 151 (37.7) | 157 (39.3) | 140 (38.6) | 141 (39.2) |
| 急性冠症候群 | UA | 119 (29.7%) | 109 (27.3%) | 107 (29.5%) | 103 (28.6%) |
| の最終診断 | STEMI | 205 (51.1%) | 210 (52.5%) | 202 (55.6%) | 203 (56.4%) |
| 例数 (%) | NSTEMI | 66 (16.5%) | 74 (18.5%) | 45 (12.4%) | 49 (13.6%) |
| | その他 [a] | 10 (2.5%) | 7 (1.8%) | 8 (2.2%) | 5 (1.4%) |
| | UA/NSTEMI | 185 (46.1%) | 183 (45.8%) | 152 (41.9%) | 152 (42.2%) |

**表 8　人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：最大解析対象集団）**

| 特性 | | 全患者 | | 日本人患者 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 401 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 400 例 | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 363 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 360 例 |
| 病歴 例数 (%) | 高血圧 | 305 (76.1) | 290 (72.5) | 275 (75.8) | 260 (72.2) |
| | 高コレステロール血症を含む脂質異常症 | 314 (78.3) | 289 (72.3) | 291 (80.2) | 265 (73.6) |
| | 狭心症 | 102 (25.4) | 110 (27.5) | 90 (24.8) | 98 (27.2) |
| | 冠動脈疾患 | 46 (11.5) | 43 (10.8) | 39 (10.7) | 32 (8.9) |
| | 糖尿病 | 154 (38.4) | 124 (31.0) | 142 (39.1) | 110 (30.6) |
| | 心筋梗塞 | 33 (8.2) | 31 (7.8) | 29 (8.0) | 22 (6.1) |
| | PCI | 45 (11.2) | 42 (10.5) | 38 (10.5) | 31 (8.6) |
| | 冠動脈バイパス | 5 (1.2) | 1 (0.3) | 3 (0.8) | 1 (0.3) |
| | 非出血性脳卒中 | 27 (6.7) | 28 (7.0) | 27 (7.4) | 26 (7.2) |
| | 一過性脳虚血発作 | 6 (1.5) | 11 (2.8) | 5 (1.4) | 10 (2.8) |

試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 12 及び表 13 から引用

a　「その他」は、急性冠症候群ではなかったが、心血管系疾患（心膜炎、解離性大動脈瘤、又は安定期の冠動脈疾患等）又は心臓以外の疾患（肺炎、胸膜炎、筋肉痛、潰瘍、胃炎、または胆嚢の疾患等）を罹患していた患者である。

NSTEMI：非 ST 上昇型心筋梗塞、STEMI：ST 上昇型心筋梗塞、UA：不安定狭心症

以上より、本試験の日本人患者は、人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性において、日本人の急性冠症候群患者集団をほぼ代表するものと考えられた。本試験の日本人患者の人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性を PLATO 試験のものと比較するとやや違いはみられるものの、本試験の主要な目的であるチカグレロルとクロピドグレルを比較する際に問題にはならないと考えられた。

## 2.7.6.2.1.2.3　有効性の結果

### 2.7.6.2.1.2.3.1　有効性の主要評価項目：心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントのいずれかが最初に発生するまでの期間

主要臨床エンドポイント（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベント）に関する解析結果を表 9にに示した。

本試験の日本人患者において認められた複合イベント発現例数は、チカグレロル群 34 例、クロピドグレル群 24 例と数値的にはチカグレロル群が多く（ハザード比 1.44〔95%信頼区間 0.88～2.44〕）、全患者でも同様であった。本試験の日本人患者において認められた心血管イベント発現割合は、文献で報告されている日本人患者における発生率と類似していた。

**表 9　主要臨床エンドポイント（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベント）－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：最大解析対象集団）**

| | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 | | | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 | | | ハザード比 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | イベント数(%) | KM%/年 | 例数 | イベント数(%) | KM%/年 | (95%信頼区間) |
| 全患者 | 401 | 36 (9.0) [a] | 10.2 | 400 | 25 (6.3) | 8.1 | 1.47 (0.88, 2.44) |
| 日本人患者 | 363 | 34 (9.4) [a] | 10.3 | 360 | 24 (6.7) | 8.5 | 1.44 (0.85, 2.43) |

KM：Kaplan-Meier
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 17 から引用
ハザード比は投与群を探索的変数とした Cox 比例ハザードモデルから算出した。
KM%/年とは、Kaplan-Meier 法により算出した 12 カ月時点でのイベント発生率を示す。

本試験では、副次的な評価として日本人患者での有効性を PLATO 試験の全患者あるいはアジア人患者での結果と比較評価することとしていた。PLATO 試験は海外で実施された国際共同試験で、全患者数が 18000 例を超える大規模な試験である。PLATO 試験では、チカグレロルの血管性イベント抑制効果がクロピドグレルと比較して優れているという仮説を検証することを目的としていた。最終的に PLATO 試験でみられた複合イベント発現例数は本試験よりも多く、チカグレロル群 864 例（9.8%/年）、クロピドグレル群 1014 例（11.7%/年）であった。そして、チカグレロルはクロピドグレルと比較して複合イベントを統計学的に有意に抑制した（絶対リスク減少 1.9%/年、ハザード比 0.84〔95%信頼区間 0.77～0.92〕、p=0.0003）（表 48参照）。その差は、クロピドグレルに換えてチカグレロルを 54 例に投与した場合に、1 例多く複合イベントを抑制するほどであった。

PLATO 試験のアジアコホートでもその例数は本試験の日本人患者よりも多く、認められた複合イベント発現例数も同様に多かった（チカグレロル群 67 例〔13.0%/年〕、クロピドグレル群 79 例〔16.2%/年〕）。有効性の結果も、全体の結果と一致していた（絶対リスク減少 3.2%/年、ハザード比 0.82〔95%信頼区間 0.59～1.14〕、p=0.2330）（試験 D5130C00027 の治験総括報告書 添付資料 12.1.18 表 4 参照）。

チカグレロル群のイベント発生率をみると、本試験の日本人患者（10.3%/年）は PLATO 試験の全患者（9.8%/年）と同等で、同じ PLATO 試験のアジアコホート（13.0%/年）より低かった。一方のクロピドグレル群では、本試験の日本人患者の発現率（8.5%/年）は PLATO 試験の全患者（11.7%/年）及びアジアコホート（16.2%/年）よりも低かった。この結果、本試験の日本人患者におけるハザード比は PLATO 試験の全患者と比較して高くなった（試験 D5130C00027 の治験総括報告書 添付資料 12.1.18 表 4 参照）。

図 4は、PLATO 試験における国又は地域別の複合イベント発現率のハザード比とその 95%信頼区間をハザード比の低い順に示したものである。そこに本試験における日本人患者のハザード比も合わせて表示した。トルコやシンガポールではハザード比が低かったが、オーストラリアや米国では高かった。本試験の日本人患者におけるハザード比は、これらの国別サブグループの範囲の上限に位置してした。

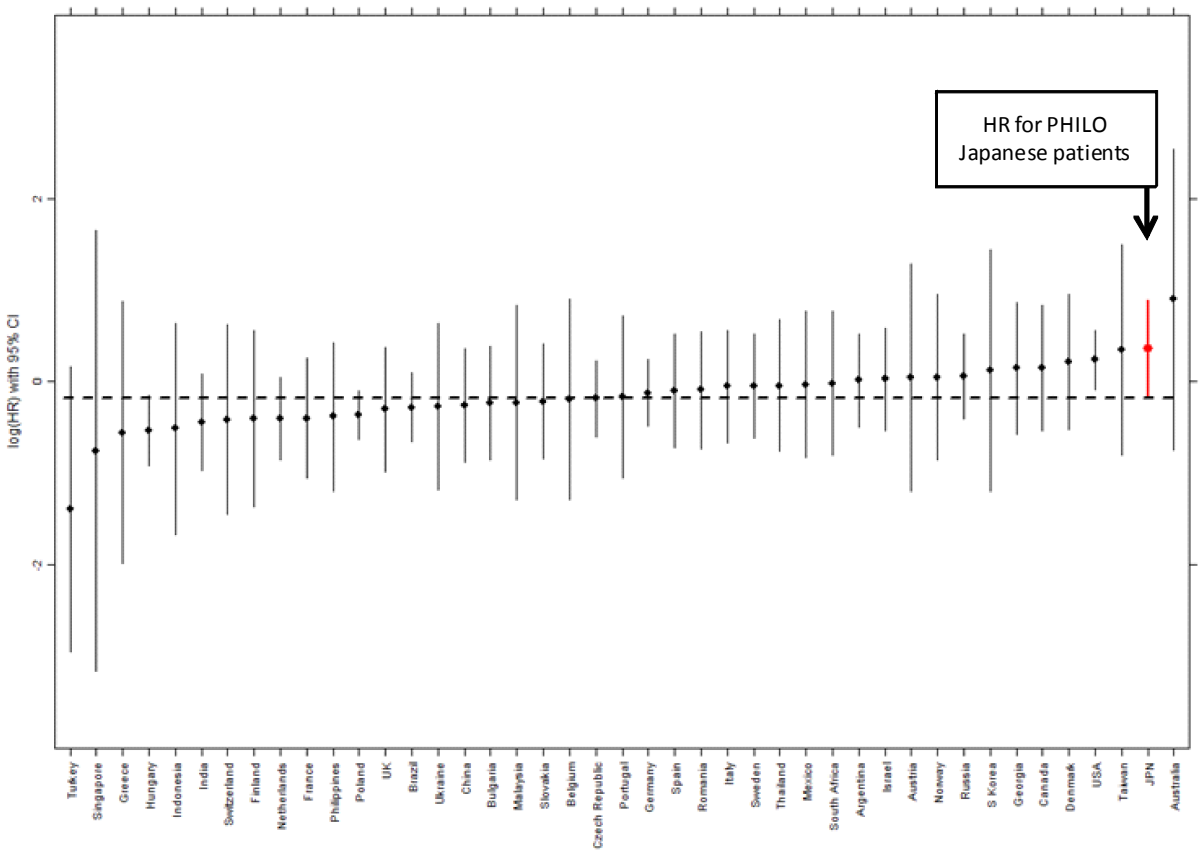



**図 4　　複合イベント発現率の地域別ハザード比（チカグレロル/クロピドグレル）及び 95%信頼区間（日本：試験 D5130C00027、日本以外：PLATO 試験、いずれも最大解析対象集団）**

試験 D5130C00027 の治験総括報告書 図 4 から引用
2012 年 12 月現在、チカグレロルは南アメリカ（審査中）を除く図中のすべての国又は地域で承認されている。

### 主要評価項目に関する事後解析

本試験で認められた複合イベントのうち、最も多く認められたのは心筋梗塞であった。その心筋梗塞のうち、本試験の日本人患者でみられたものの 83%は手技（PCI）に関連したものであった（2.7.6.2.1.2.3.2.3項参照）。PCI に関連した心筋梗塞は、自然発症したものと比較して、心血管死に至るケースは少ない（Damman P et al 2012）。手技に関連した心筋梗塞を除いて、複合エンドポイント（心血管死、自然発症した心筋梗塞、又は脳卒中）で事後解析を行ったところ、自然発症した心筋梗塞はチカグレロル群 4 例（1.1%）、クロピドグレル群 2 例（0.6%）であった（表 10）。

**表 10　事後解析に用いた主要臨床エンドポイント（心血管死、自然発生した心筋梗塞及び脳卒中の複合イベント）－日本人患者（試験 D5130C00027：最大解析対象集団）**

| | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 363 例 | | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 360 例 | | ハザード比 (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|---|---|
| | イベント数(%) | KM%/年 | イベント数(%) | KM%/年 | |
| 全イベント | 16 (4.4) | 4.9 | 12 (3.3) | 4.8 | 1.34 (0.63, 2.83) |
| 自然発症した心筋梗塞 | 4 (1.1) | - | 2 (0.6) | - | - |
| 脳卒中 | 9 (2.5) | - | 6 (1.7) | - | - |
| 心血管死 | 3 (0.8) | - | 4 (1.1) | - | - |

KM：Kaplan-Meier
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 18 から引用
ハザード比は投与群を探索的変数とした Cox 比例ハザードモデルから算出した。
KM%/年とは、Kaplan-Meier 法により算出した 12 カ月時点でのイベント発生率を示す。

PLATO 試験においても同様に手技に関連した心筋梗塞を除いた複合イベントを用いて追加解析を事後に実施した。図 5は、その手技に関連した心筋梗塞を除いた複合イベント発現率の国又は地域別のハザード比とその 95%信頼区間をハザード比の低い順に示したものである。そこに本試験における日本人患者の手技に関連した心筋梗塞を除いた複合イベントのハザード比も合わせて表示した。本試験の日本人患者におけるハザード比は、PLATO 試験でみられた国別ハザード比の範囲内に位置していた。

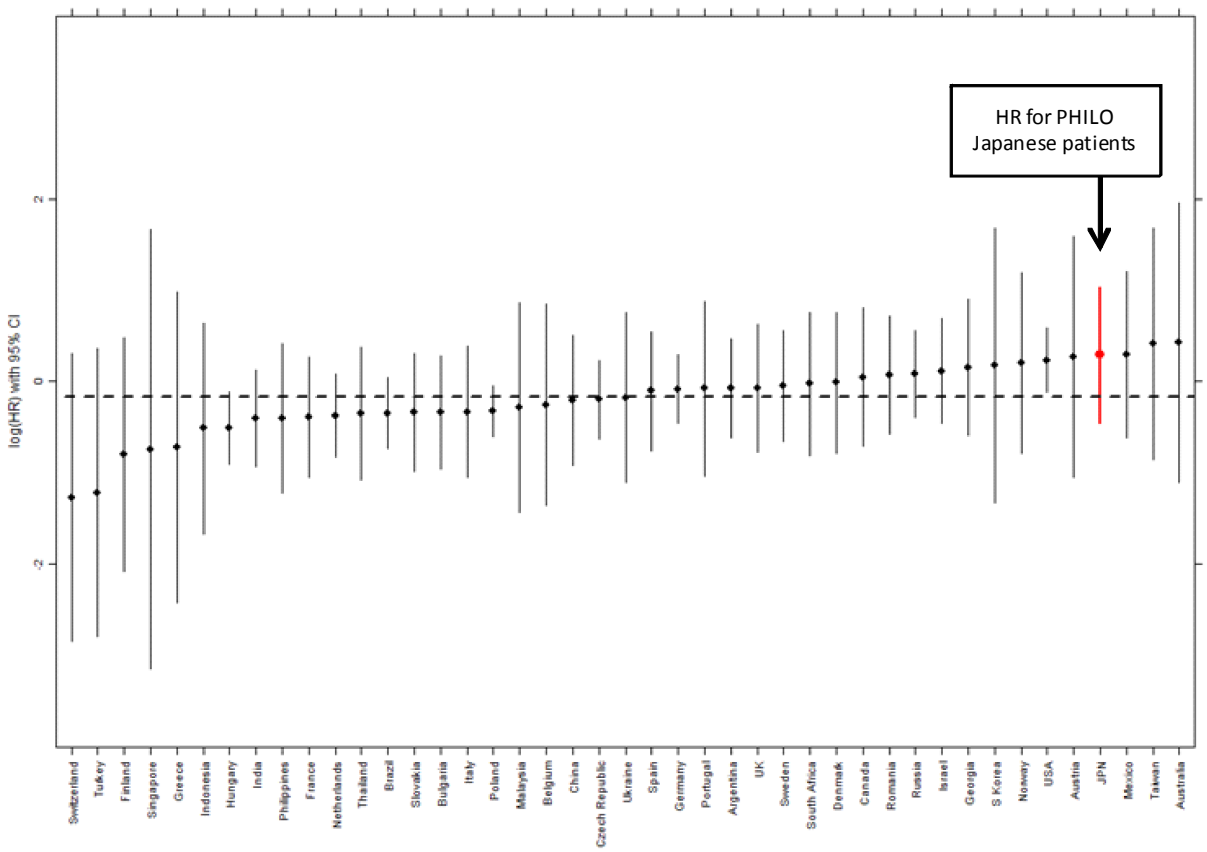



**図 5　　事後解析に用いた複合イベント発現率の地域別ハザード比（チカグレロル/クロピドグレル）及び 95%信頼区間（日本：試験 D5130C00027、日本以外：PLATO 試験、いずれも最大解析対象集団）**

試験 D5130C00027 の治験総括報告書 図 5 から引用
2012 年 12 月現在、チカグレロルは南アメリカ（審査中）を除く図中のすべての国又は地域で承認されている。

PLATO 試験とは異なり、本試験の目標症例数は実施可能性を考慮して設定され、また実際に確認された複合イベントも少なく、有効性に関して十分な検出力が得られる試験計画ではなかった。有効性に関してクロピドグレルに比べて優れていることが検証された PLATO 試験の結果と総合して、本試験の結果からも有効性においてクロピドグレルと比較してチカグレロルが著しく劣っていることは示されなかった。

### 2.7.6.2.1.2.3.2　　有効性の副次的評価項目

有効性の副次的評価項目に関する解析結果を表 11に示した。有効性の副次的評価項目の解析結果は概ね主要評価項目の結果と合致した。また、全患者による結果と日本人患者による結果は同様であった。PLATO 試験と比較すると主要な心血管イベントの発現件数は少なかった。

**表 11　　有効性の副次的評価項目に関する解析結果－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：最大解析対象集団）**

| | | | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 | | | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 | | | ハザード比 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 例数 | イベント数(%) | KM%/年 | 例数 | イベント数(%) | KM%/年 | (95%信頼区間) |
| 複合イベント（死亡〔死因を問わない〕/心筋梗塞〔無症候性を~~のぞ~~除く〕/脳卒中のいずれか） | | 全患者 | 401 | 37 (9.2) | 10.5 | 400 | 25 (6.3) | 8.1 | 1.51 (0.91, 2.50) |
| | | 日本人患者 | 363 | 34 (9.4) | 10.3 | 360 | 24 (6.7) | 8.5 | 1.44 (0.85, 2.43) |
| 複合イベント（心血管死/心筋梗塞（無症候性を含む）/脳卒中/再発性心筋虚血/一過性脳虚血発作/その他の動脈性血栓イベントのうちのいずれか） | | 全患者 | 401 | 38 (9.5) | 10.8 | 400 | 32 (8.0) | 10.3 | 1.20 (0.75, 1.93) |
| | | 日本人患者 | 363 | 36 (9.9) | 10.9 | 360 | 31 (8.6) | 10.9 | 1.17 (0.73, 1.90) |
| 有効性の各主要評価項目 | 心筋梗塞（無症候性を~~含む~~除く） | 全患者 | 401 | 24 (6.0) | 7.1 | 400 | 15 (3.8) | 4.5 | 1.63 (0.85, 3.11) |
| | | 日本人患者 | 363 | 22 (6.1) | 6.9 | 360 | 14 (3.9) | 4.6 | 1.60 (0.82, 3.12) |
| | 心血管死 | 全患者 | 401 | 9 (2.2) | 2.5 | 400 | 7 (1.8) | 1.6 | 1.28 (0.48, 3.45) |
| | | 日本人患者 | 363 | 9 (2.5) | 2.7 | 360 | 6 (1.7) | 1.5 | 1.49 (0.53, 4.20) |
| | 脳卒中 | 全患者 | 401 | 9 (2.2) | 2.5 | 400 | 6 (1.5) | 2.7 | 1.50 (0.54, 4.23) |
| | | 日本人患者 | 363 | 9 (2.5) | 2.7 | 360 | 6 (1.7) | 2.8 | 1.50 (0.53, 4.22) |
| | 死亡（死因を問わない） | 全患者 | 401 | 10 (2.5) | 2.8 | 400 | 7 (1.8) | 1.6 | 1.42 (0.54, 3.74) |
| | | 日本人患者 | 363 | 9 (2.5) | 2.7 | 360 | 6 (1.7) | 1.5 | 1.49 (0.53, 4.20) |

KM：Kaplan-Meier
ハザード比は投与群を探索的変数とした Cox 比例ハザードモデルから算出した。
KM%/年は、Kaplan-Meier 法により算出した 12 カ月時点でのイベント発生率を示した。
複数のイベントが発生した患者では、最初のイベント発生までの期間を解析に使用した。それぞれの患者は各行で 1 回のみ計上した。単独のイベントが複数の行に計上されることがある。
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 19 から引用

以下、各有効性の副次的評価項目について結果を記載する。

### 2.7.6.2.1.2.3.2.1 複合イベント（死亡〔死因を問わない〕、心筋梗塞〔無症候性を除く〕及び脳卒中）のいずれかが最初に発生するまでの期間

有効性の主要複合イベントを構成する 3 項目のうち「心血管死」を「死亡（死因を問わない）」に置き換えた複合イベント（死亡〔死因を問わない〕、心筋梗塞〔無症候性を除く〕及び脳卒中）について、日本人患者で評価したところ、主要複合イベントでの結果と同様であった（チカグレロル群 34 例〔10.3%/年〕、クロピドグレル群 24 例〔8.5%/年〕、ハザード比 1.44〔95%信頼区間 0.85～2.43〕）。本試験の全患者の結果も、日本人患者の結果と同様であった（表 11）。

PLATO 試験の全患者では、チカグレロルはクロピドグレルと比較して有意にこの副次的な複合イベントの発現を抑制した（チカグレロル群 901 例〔10.2%/年〕、クロピドグレル群 1065 例〔12.3%/年〕、ハザード比 0.84〔95%信頼区間 0.77～0.92〕、p=0.0001、表 50参照）。PLATO 試験のアジアコホートでは、チカグレロル群 71 例〔13.7%/年〕、クロピドグレル群 82 例〔16.7%/年〕（ハザード比 0.84〔95%信頼区間 0.61～1.15〕、p=0.2725）であった（試験 D5130C00027 の治験総括報告書 添付資料 12.1.18 表 5 参照）。

### 2.7.6.2.1.2.3.2.2 心血管死、心筋梗塞（心電図で確認された無症候性心筋梗塞を含む）、脳卒中、再発性心筋虚血、一過性脳虚血発作、その他の動脈性血栓イベントのうち、いずれかのイベントが最初に発生するまでの期間

有効性の複合イベントを構成する項目を拡大して、心血管死、心筋梗塞（無症候性を含む）、脳卒中、再発性心筋虚血、一過性脳虚血発作、及びその他の動脈性血栓イベントを含めた複合イベントについて、日本人患者で評価したところ、投与群間で顕著な差は認められなかった（チカグレロル群 36 例〔10.9%/年〕、クロピドグレル群 31 例〔10.9%/年〕、ハザード比 1.17〔95%信頼区間 0.73～1.90〕）。本試験の全患者の結果も、日本人患者の結果と同様であった（表 11）。

PLATO 試験の全患者では、チカグレロルはクロピドグレルと比較して有意にこの副次的な複合イベントの発現を抑制した（チカグレロル群 1290 例〔14.6%/年〕、クロピドグレル群 1456 例〔16.7%/年〕、ハザード比 0.88〔95%信頼区間 0.81～0.95〕、p=0.0006、表 50参照）。PLATO 試験のアジアコホートでは、チカグレロル群 87 例〔16.8%/年〕、クロピドグレル群 98 例〔19.9%/年〕（ハザード比 0.86〔95%信頼区間 0.65～1.15〕、p=0.3223）であった（試験 D5130C00027 の治験総括報告書 添付資料 12.1.18 表 5 参照）。

### 2.7.6.2.1.2.3.2.3 有効性の各主要評価項目（心筋梗塞、心血管死、脳卒中）が最初に発生するまでの期間

本試験の日本人患者において、いずれの項目においてもチカグレロル群の発現率はクロピドグレル群のそれを上回った。本試験の全患者による結果も同様であった。

PLATO 試験の全患者では、心筋梗塞（無症候性を除く）及び心血管死において、チカグレロルはクロピドグレルと比較して有意に発現を抑制した。脳卒中では差は認められなかった（表 50参照）。アジアコホートでは、チカグレロル群とクロピドグレル群の心筋梗塞（無症候性を除く）、心血管死、及び脳卒中の発現例数はそれぞれ 36 例（7.2%/年）vs 36 例（7.7%/年）、36 例（7.1%/年）vs 49 例（10.2%/年）、及び 11 例（2.3%/年）vs 9 例（1.8%/年）であった（試験 D5130C00027 の治験総括報告書 添付資料 12.1.18 表 5 参照）。

**心筋梗塞**

本試験では、CK-MB 又はトロポニンの評価により心筋梗塞が疑われた場合は、CEC にデータを送付し、CEC による中央判定を行った。CEC により心筋梗塞と確認された場合は、他の心筋梗塞とともに有効性の主要解析に含めた。各心筋梗塞のイベントは、Thygesen らによる心筋梗塞の当時の定義（Thygesen et al 2007）に従い CEC によりサブグループ別に分類した。本試験の日本人患者では、自然発症、ステント血栓症関連、及び処置後を含む様々な心筋梗塞が認められた。

主要評価項目としての複合エンドポイントの構成要素に含まれる心筋梗塞に注目したところ、手技に関連した心筋梗塞は、PLATO 試験の全患者で心筋梗塞全体の 17%のみであったのに対し、本試験の日本人患者では心筋梗塞全体の 83%を占めていた（表 12）。PCI に関連した心筋梗塞発症後 36 時間以内の CK-MB から、その病変範囲は小さいと考えられた（表 13）。

日本では、再発した心筋梗塞に対して PCI が多用される。また、日本では PCI は 2～3 泊入院して行われる。本試験では、PCI 実施の約 12 時間後及び 24 時間後に心筋酵素を測定することとし、実際に測定値の上昇がしばしば観察された。対して欧米では、待期的 PCI は外来で実施され、実施数時間後には帰宅することが一般的である。このため、PCI 後の心筋酵素の測定は実施されず、測定値の上昇も観察されない。加えて、日本ではステント挿入後 3～6 カ月後に血管造影術を欧米と比較して高頻度に実施する。もしその際にステント内再狭窄や新たな病変が見つかれば、血行再建を再度実施することとなり、それが心筋酵素の上昇につながり、最終的に心筋梗塞に分類される。

PCI に関連した心筋梗塞は、自然発症した心筋梗塞に比べ、心血管死につながる可能性は低いと考えられている。PLATO 試験においても、自然発症した心筋梗塞後の死亡例の割合（20%）は PCI に関連した心筋梗塞を含む手技に関連した心筋梗塞後の死亡例の割合（2%）と比較して高かった。

**表 12　CEC 判断によるサブグループ別の心筋梗塞発現例数（試験 D5130C00027 及び PLATO 試験、いずれも最大解析対象集団）**

| | PLATO 試験 全患者 | | D5130C00027 試験 日本人患者 | |
|---|---|---|---|---|
| | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 9333 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 9291 例 | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 363 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 360 例 |
| 心筋梗塞合計 | 603 | 682 | 22 | 14 |
| 自然発症した心筋梗塞 | 360 (59.7%) | 392 (57.5%) | 3 (13.6%) | 0 |
| 致命的心筋梗塞、酵素不明 | 18 (3.0%) | 15 (2.2%) | 1 (4.5%) | 0 |
| PCI に関連した心筋梗塞 | 100 (16.6%) | 124 (18.2%) | 18 (81.8%) | 12 (85.7%) |
| ステント血栓症に関連した心筋梗塞 | 80 (13.3%) | 113 (16.6%) | 0 | 2 (14.3%) |
| CABG に関連した心筋梗塞 | 45 (7.5%) | 38 (5.6%) | 0 | 0 |

試験 D5130C00027 の治験総括報告書 表 20 及び PLATO 試験の治験総括報告書 表 29 から引用
心筋梗塞の分類は Thygesen らによる定義（Thygesen et al 2007）に従った。この定義は酵素による評価のみを用い、症状や ECG の結果は用いない。

**表 13　CEC 評価による PCI に関連した心筋梗塞（無症候性を除く）の発症 36 時間以内の CK-MB 最大値（試験 D5130C00027、最大解析対象集団）**

| | 要約統計量 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 平均 | SD | 中央値 | 最大値 | 最小値 |
| チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 | 18 | 10.28 | 9.21 | 7.26 | 42.94 | 3.22 |
| クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 | 12 | 7.07 | 5.76 | 5.49 | 23.80 | 3.02 |

試験 D5130C00027 の治験総括報告書 表 21 から引用
CEC：クリニカルエンドポイント評価委員会、CK-MB：心筋型クレアチンキナーゼ、SD：標準偏差

### 2.7.6.2.1.2.3.2.4　死亡（死因を問わない）が発生するまでの期間

本試験の日本人患者において、チカグレロル群の死亡例（9 例〔2.5%〕）はクロピドグレル群（6 例〔1.7%〕）と比較して多かった。全患者でも同様であった（表 11）。

PLATO 試験の全患者では、クロピドグレルと比較して、チカグレロルは割付後 12 カ月間において 22%の相対リスク減少（絶対リスク減少 1.4%）を示した（チカグレロル群 399 例〔4.5%/年〕、クロピドグレル群 506 例〔5.9%/年〕、ハザード比 0.78〔95%信頼区間 0.69～0.89〕、p=0.0003、表 50参照）。PLATO 試験のアジアコホートにおける死亡例は、チカグレロル群 40 例（7.9%/年）、クロピドグレル群 53 例（10.9%/年）であった（絶対リスク減少 3.0%、ハザード比 0.73〔95%信頼区間 0.48～1.10〕、p=0.1300、試験 D5130C00027 の治験総括報告書 添付資料 12.1.18 表 5 参照）。

### 2.7.6.2.1.2.3.2.5　ステント血栓症の解析

ステント血栓症はステント留置後 1 年以内に 1～2%の患者でみられ（Rinaldi et al 2008）、心筋梗塞や死亡につながる恐れがある。本試験において CEC により「確定（definite）」、「可能性が高い（probable）」又は「可能性が低い（possible）」と判定されたステント血栓症を表 14に要約する。

本試験において、いずれかのステント血栓症と判定された患者は少なかった。日本人患者では確定と判定されたステント血栓症がみられた患者はチカグレロル群 0 例、クロピドグレル群 4 例であった。また、可能性が低いまでを含めたすべてのステント血栓症は、チカグレロル群 2 例、クロピドグレル群 4 例に認められた。

PLATO 試験の全ステント留置例中、いずれかのステント血栓症と判定された患者はチカグレロル群 155 例、クロピドグレル群 202 例であった（ハザード比 0.77、95%信頼区間 0.62～0.95、PLATO 試験の治験総括報告書 表 11.2.6 参照）。

表 14　CEC により判定されたステント血栓症（確定/可能性が高い/可能性が低い）の要約（試験 D5130C00027：最大解析対象集団）

| | 全患者 | | 日本人患者 | |
|---|---|---|---|---|
| | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 401 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 400 例 | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 363 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 360 例 |
| PCI 実施例/全ステント留置例 | 346 | 341 | 316 | 309 |
| 確定 | 0 | 4 (1.2) | 0 | 4 (1.3) |
| 確定/可能性が高い | 2 (0.6) | 5 (1.5) | 2 (0.6) | 4 (1.3) |
| 確定/可能性が高い/可能性が低い | 3 (0.9) | 5 (1.5) | 2 (0.6) | 4 (1.3) |
| 全ステント留置例 | 335 | 335 | 307 | 307 |
| 確定 | 0 | 4 (1.2) | 0 | 4 (1.3) |
| 確定/可能性が高い | 2 (0.6) | 5 (1.5) | 2 (0.7) | 4 (1.3) |
| 確定/可能性が高い/可能性が低い | 3 (0.9) | 5 (1.5) | 2 (0.7) | 4 (1.3) |
| 薬剤溶出ステント留置例 | 237 | 239 | 210 | 217 |
| 確定 | 0 | 2 (0.8) | 0 | 2 (0.9) |
| 確定/可能性が高い | 1 (0.4) | 3 (1.3) | 1 (0.5) | 2 (0.9) |
| 確定/可能性が高い/可能性が低い | 2 (0.8) | 3 (1.3) | 1 (0.5) | 2 (0.9) |
| ベアメタルステント留置例 | 98 | 96 | 97 | 90 |
| 確定 | 0 | 2 (2.1) | 0 | 2 (2.2) |
| 確定/可能性が高い | 1 (1.0) | 2 (2.1) | 1 (1.0) | 2 (2.2) |
| 確定/可能性が高い/可能性が低い | 1 (1.0) | 2 (2.1) | 1 (1.0) | 2 (2.2) |

試験 D5130C00027 の治験総括報告書 表 22 から引用
薬剤溶出ステント及びベアメタルステントの両方を用いた患者は薬剤溶出ステントにのみ含めた。

### 2.7.6.2.1.2.3.3　探索的なサブグループ解析

有効性の主要評価項目について、人口統計学的特性及び急性冠症候群の最終診断等を層別因子として探索的なサブグループ解析を実施し、その結果を表 15に示した。

試験全体のイベント発現数が少ないため、サブグループによる傾向を判断するに至らなかった。

PLATO 試験では、全般的に、各サブグループで 1 未満のハザード比が認められた（図 15参照）。本試験の結果及び大規模な PLATO 試験結果を考慮し、クロピドグレルと比較してチカグレロルが臨床的に著しく劣っていないと考えられた。

表 15　有効性の主要評価項目のサブグループ別のハザード比及びイベント発生率－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：最大解析対象集団）

| | | 全患者 | | | | | | | 日本人患者 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 | | | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 | | | ﾊｻﾞｰﾄﾞ比 | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 | | | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 | | | ﾊｻﾞｰﾄﾞ比 |
| | | 例数 | ｲﾍﾞﾝﾄ数 | KM%/年 | 例数 | ｲﾍﾞﾝﾄ数 | KM%/年 | (95%CI) | 例数 | ｲﾍﾞﾝﾄ数 | KM%/年 | 例数 | ｲﾍﾞﾝﾄ数 | KM%/年 | (95%CI) |
| 年齢 | 60 歳未満 | 103 | 7 (6.8) | 8.3 | 92 | 4 (4.3) | 5.5 | - | 91 | 5 (5.5) | 5.8 | 77 | 4 (5.2) | 6.4 | - |
| | 60 歳以上 75 歳以下 | 204 | 16 (7.8) | 8.7 | 220 | 13 (5.9) | 7.6 | - | 188 | 16 (8.5) | 9.4 | 202 | 13 (6.4) | 8.2 | - |
| | 75 歳超 | 93 | 13 (14.0) | 15.6 | 88 | 8 (9.1) | 12.4 | - | 83 | 13 (15.7) | 17.6 | 81 | 7 (8.6) | 11.5 | - |
| 性別 | 男性 | 305 | 29 (9.5) | 10.7 | 307 | 16 (5.2) | 7.1 | 1.88 (1.02, 3.46) | 280 | 27 (9.6) | 10.4 | 277 | 16 (5.8) | 7.6 | 1.72 (0.93, 3.19) |
| | 女性 | 95 | 7 (7.4) | 8.6 | 93 | 9 (9.7) | 10.9 | 0.75 (0.28, 2.02) | 82 | 7 (8.5) | 10.0 | 83 | 8 (9.6) | 10.8 | 0.89 (0.32, 2.47) |
| 体重 | 60 kg 未満 | 154 | 16 (10.4) | 11.5 | 152 | 12 (7.9) | 8.7 | 1.34 (0.63, 2.84) | 142 | 16 (11.3) | 12.5 | 142 | 11 (7.7) | 8.3 | 1.52 (0.71, 3.29) |
| | 60 kg 以上 | 238 | 20 (8.4) | 9.4 | 243 | 13 (5.3) | 7.7 | 1.57 (0.78, 3.16) | 212 | 18 (8.5) | 8.9 | 213 | 13 (6.1) | 8.5 | 1.37 (0.67, 2.81) |
| BMI | <25 kg/m$^2$ | 254 | 25 (9.8) | 10.8 | 258 | 19 (7.4) | 9.7 | 1.32 (0.73, 2.40) | 231 | 24 (10.4) | 11.3 | 240 | 18 (7.5) | 9.7 | 1.39 (0.75, 2.56) |
| | ≥25 kg/m$^2$ | 137 | 10 (7.3) | 8.5 | 136 | 6 (4.4) | 5.4 | 1.73 (0.63, 4.77) | 122 | 9 (7.4) | 7.8 | 114 | 6 (5.3) | 6.4 | 1.45 (0.51, 4.07) |
| ﾄﾛﾎﾟﾆﾝ I | 陽性 | 309 | 29 (9.4) | 10.4 | 298 | 20 (6.7) | 7.6 | - | 283 | 27 (9.5) | 10.2 | 268 | 19 (7.1) | 8.0 | - |
| | 陰性 | 63 | 2 (3.2) | 4.0 | 74 | 4 (5.4) | 9.8 | - | 52 | 2 (3.8) | 4.8 | 65 | 4 (6.2) | 10.5 | - |
| 地域 | 日本 | 363 | 34 (9.4) | 10.3 | 360 | 24 (6.7) | 8.5 | - | 363 | 34 (9.4) | 10.3 | 360 | 24 (6.7) | 8.5 | 1.44 (0.85, 2.43) |
| | 日本以外 | 38 | 2 (5.3) | 13.0 | 40 | 1 (2.5) | 3.0 | - | - | - | - | - | - | - | - |

**表 15　有効性の主要評価項目のサブグループ別のハザード比及びイベント発生率－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：最大解析対象集団）**

| | | 全患者 | | | | | | | 日本人患者 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 | | | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 | | | ﾊｻﾞｰﾄﾞ比 | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 | | | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 | | | ﾊｻﾞｰﾄﾞ比 |
| | | 例数 | ｲﾍﾞﾝﾄ数 | KM%/年 | 例数 | ｲﾍﾞﾝﾄ数 | KM%/年 | (95%CI) | 例数 | ｲﾍﾞﾝﾄ数 | KM%/年 | 例数 | ｲﾍﾞﾝﾄ数 | KM%/年 | (95%CI) |
| 最終診断 | UA | 119 | 5 (4.2) | 5.1 | 109 | 7 (6.4) | 9.3 | - | 107 | 5 (4.7) | 5.6 | 103 | 7 (6.8) | 9.7 | - |
| | STEMI | 205 | 24 (11.7) | 12.9 | 210 | 13 (6.2) | 7.0 | - | 202 | 23 (11.4) | 12.1 | 203 | 13 (6.4) | 7.3 | - |
| | NSTEMI | 66 | 7 (10.6) | 11.5 | 74 | 5 (6.8) | 9.2 | - | 45 | 6 (13.3) | 14.3 | 49 | 4 (8.2) | 10.4 | - |
| | UA/NSTEMI | 185 | 12 (6.5) | 7.4 | 183 | 12 (6.6) | 9.5 | 1.01 (0.45, 2.25) | 152 | 11 (7.2) | 8.2 | 152 | 11 (7.2) | 10.1 | 1.02 (0.44, 2.36) |

CI：信頼区間、KM：Kaplan-Meier、NSTEMI：非 ST 上昇型心筋梗塞、STEMI：ST 上昇型心筋梗塞、UA：不安定狭心症
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 23 から引用
ハザード比は投与群を探索的変数とした Cox 比例ハザードモデルから算出した。
KM%/年とは、Kaplan-Meier 法により算出した 12 カ月時点でのイベント発生率を示す。
複数のイベントが発生した患者では、最初のイベント発生までの期間を解析に使用した。それぞれの患者は各行で 1 回のみ計上した。

### 2.7.6.2.1.2.4 薬物動態

本試験における急性冠症候群患者 324 例と試験 D5130C00065 における安定期の冠動脈疾患患者 86 例とをプールした血漿中濃度及び患者背景を用いて、チカグレロルの母集団薬物動態モデルを構築し、次いで AR-C124910XX の母集団薬物動態モデルを構築した。チカグレロルの血漿中濃度は 1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルによく当てはまった。年齢 67 歳（解析集団の中央値）の患者におけるチカグレロルのクリアランスは 12.1 L/h であった。年齢はチカグレロルのクリアランスの有意な共変量であり、年齢 67 歳の患者を基準に考えると、年齢分布の下位及び上位 5%に当たる 46 歳及び 83 歳の患者におけるクリアランスはそれぞれ 135%（95%CI：124～148%）及び 84.2%（95%CI：80.1～88.5%）であった。この年齢による影響により、83 歳の患者における曝露量は 46 歳の患者と比べて 60%高くなった。最終モデルにおける個体間変動（CV）は 42.3%であった。チカグレロルの最終モデルにおいてチカグレロルのクリアランスの 22%が AR-C124910XX の生成に寄与していると仮定した上で、AR-C124910XX の血漿中濃度は 2-コンパートメントモデルによって記述できた。性別、体重、年齢及び試験が AR-C124910XX のクリアランスに対する有意な共変量であることが示された。体重 64 kg（解析集団の中央値）の患者を基準に考えると、体重分布の下位及び上位 5%に当たる 46.0 kg 及び 88.0 kg の患者におけるクリアランスはそれぞれ 85.8%（95%CI：80.1～93.2%）及び 113%（95%CI：107～124%）であり、年齢 67 歳の患者を基準に考えると、46 歳及び 83 歳の患者におけるクリアランスはそれぞれ 132%（95%CI：122～143%）及び 85.3%（95%CI：81.6～89.2%）であった。女性患者におけるクリアランスは男性患者よりも 32.1%（95%CI：24.2～40.0%）低く、また試験 D5130C00065 におけるクリアランスは試験 D5130C00027 よりも 26%（95%CI：16～36%）高かった。体重 88 kg の患者における AR-C124910XX の曝露量は 46 kg の患者よりも 25%低く、女性患者における曝露量は男性患者よりも 47%高く、また年齢 83 歳の患者における曝露量は 46 歳の患者よりも 55%高かった。最終モデルにおける個体間変動（CV）は 32.4%であった。共変量によるチカグレロル及び AR-C124910XX の全身曝露量への影響は概して中程度であった。

母集団薬物動態解析の結果に基づき、個々の患者における定常状態のチカグレロル及び AR-C124910XX の平均血漿中濃度を推定した。日本人患者における定常状態濃度を日本人以外のアジア人患者と比較するとともに、PLATO 試験のアジア人 PK 患者集団*及び PLATO 試験の白人 PK 患者集団*とも比較した。試験 D5130C00027 の日本人患者と日本人以外のアジア人患者におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の定常状態平均血漿中濃度に民族間差は認められなかった。また試験 D5130C00027 における日本人患者の全身曝露量は PLATO 試験のアジア人 PK 患者集団と同程度であり、PLATO 試験の白人 PK 患者集団よりも約 40%高かった。

* PLATO 試験では症例報告書（CRF）に Race（人種）と Ethnic group（民族）の情報が収集された。ここでは PLATO 試験の薬物動態評価サブグループのうち、Race が Oriental であった患者（Ethnic group が African、African-American 及び African-Caribbean であった患者を除く）及び Ethnics が Asian、Chinese 及び Japanese であった患者を PLATO 試験のアジア人 PK 患者集団とし、Race が Caucasian であった患者（Ethnic group が African、African-American、African-Caribbean、Asian、Chinese、Japanese 及び Hispanic であった患者を除く）を PLATO 試験の白人 PK 患者集団とした。

### 2.7.6.2.1.2.5 薬力学の結果（薬物動態／薬力学サブスタディ）

本試験の日本人患者のみを対象として薬物動態／薬力学サブスタディを実施した。

来院 1（本試験登録〔急性冠症候群発症後 24 時間以内〕の 4 日後又は退院時〔退院前日から採血開始可〕のいずれか早い時点）における ADP 誘発 PA（最終凝集率）の要約を表 16に、平均値の経時推移を図 6に示した。

チカグレロル群の ADP 誘発 PA（最終凝集率）の平均値は、無作為割付け後初期（来院 1）のすべての評価時点においてクロピドグレル群の平均値を下回った。無作為割付け後初期（来院 1）における ADP 誘発 PA（最終凝集率）の平均値は、チカグレロル群では治験薬投与後 1 カ月（来院 2）の値とほぼ同程度に達していたが、クロピドグレル群では治験薬投与後 1 カ月（来院 2）の値よりも大幅に高かった。

この結果はアジア共同第Ⅱ相試験（試験 D5130C00065）及び DISPERSE 試験（試験 D5130C00008）と一致しており、クロピドグレルと比較してチカグレロルの高い抗血小板凝集能を示していた。

**表 16　ADP 誘発 PA（最終凝集率）の要約（試験 D5130C00027、PK/PD 解析対象集団）**

| | | | 要約統計量 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 例数 | 平均 | SD | 中央値 | 最小値 | 最大値 |
| チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 | 来院 1 | 投与前 | 14 | 26.6 | 13.3 | 30.8 | 4.5 | 48.5 |
| | | 1 時間後 | 14 | 24.2 | 13.5 | 23.3 | 6.0 | 47.0 |
| | | 2 時間後 | 14 | 23.7 | 13.2 | 23.8 | 5.0 | 47.5 |
| | | 4 時間後 | 14 | 19.4 | 10.6 | 18.0 | 5.5 | 38.5 |
| | | 8 時間後 | 14 | 27.0 | 11.7 | 27.8 | 8.0 | 46.5 |
| | | 12 時間後 | 14 | 25.0 | 11.3 | 26.8 | 6.0 | 50.5 |
| | 来院 2 | 投与前 | 2 | 25.5 | 0.7 | 25.5 | 25.0 | 26.0 |
| | | 1～4 時間後 | 13 | 26.3 | 14.2 | 23.5 | 6.5 | 51.5 |
| クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 | 来院 1 | 投与前 | 11 | 52.5 | 14.5 | 60.0 | 25.5 | 70.0 |
| | | 1 時間後 | 11 | 53.8 | 13.6 | 61.0 | 28.0 | 68.5 |
| | | 2 時間後 | 11 | 52.7 | 13.2 | 51.0 | 26.0 | 70.0 |
| | | 4 時間後 | 11 | 52.5 | 11.1 | 54.0 | 33.5 | 64.5 |
| | | 8 時間後 | 11 | 52.5 | 12.1 | 55.0 | 34.5 | 68.0 |
| | | 12 時間後 | 11 | 47.2 | 20.2 | 53.0 | 2.5 | 70.0 |
| | 来院 2 | 投与前 | 4 | 39.0 | 7.4 | 39.8 | 29.5 | 47.0 |
| | | 1～4 時間後 | 10 | 45.5 | 13.5 | 49.3 | 23.0 | 66.0 |

試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 24 から引用

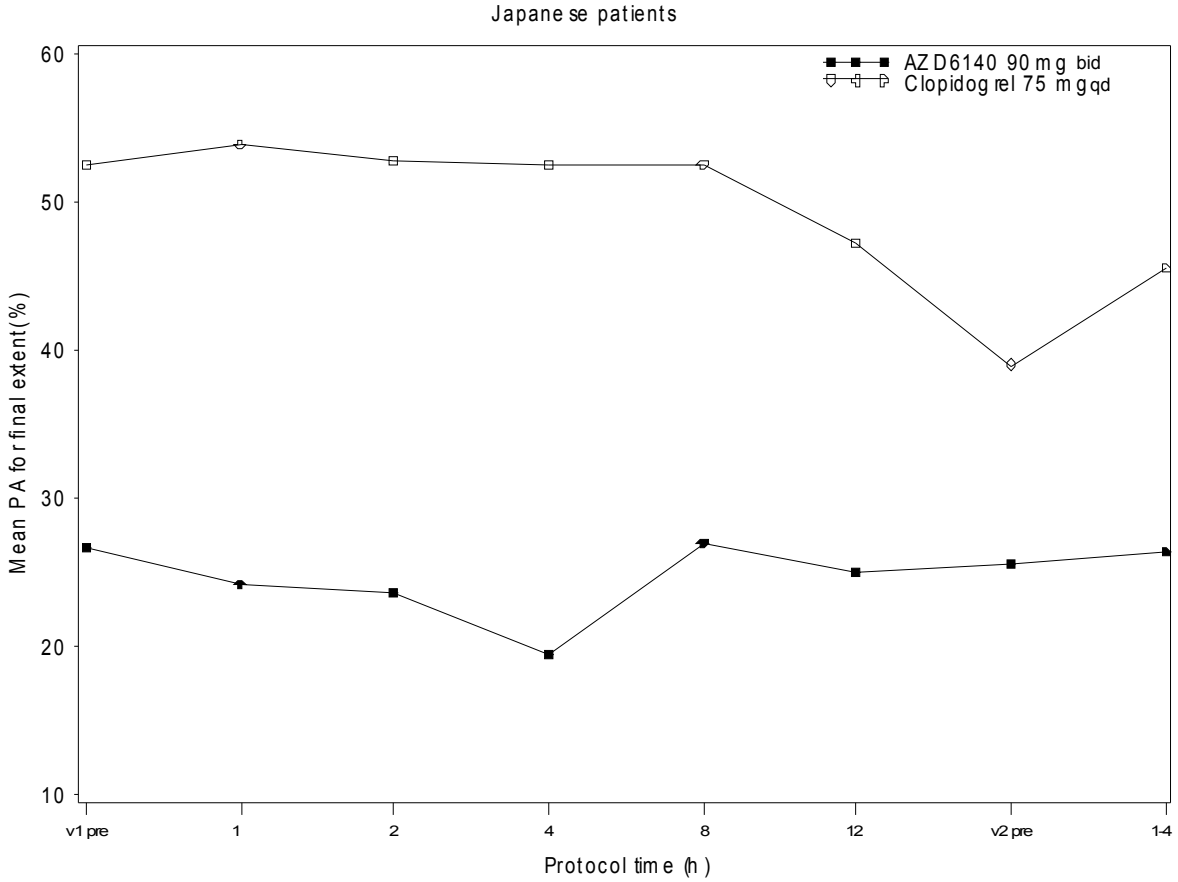



**図 6　　無作為割付け後初期における ADP 誘発 PA（最終凝集率）の経時推移 －日本人患者（試験 D5130C00027：薬物動態／薬力学サブスタディ解析対象集団）**

AZD6140：チカグレロル、bid：1 日 2 回投与、qd：1 日 1 回投与
無作為割付け後初期：来院 1（本試験登録〔急性冠症候群発現後 24 時間以内〕の 4 日後又は退院時〔退院前日から採血開始可〕のいずれか早い時点）の治験薬投与前並びに投与後 1、2、4、8 及び 12 時間の各時点で採血した。
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、図 6 から引用

## 2.7.6.2.1.2.6　　薬物動態／薬力学的作用の関係（薬物動態／薬力学サブスタディ）

薬物動態／薬力学サブスタディに参加した日本人患者のチカグレロルの血漿中濃度に対する PA（最終凝集率）の散布図を図 7に示した。

PA（最終凝集率）とチカグレロルの血漿中濃度に明確な関連性を示す分布傾向は認められなかった。

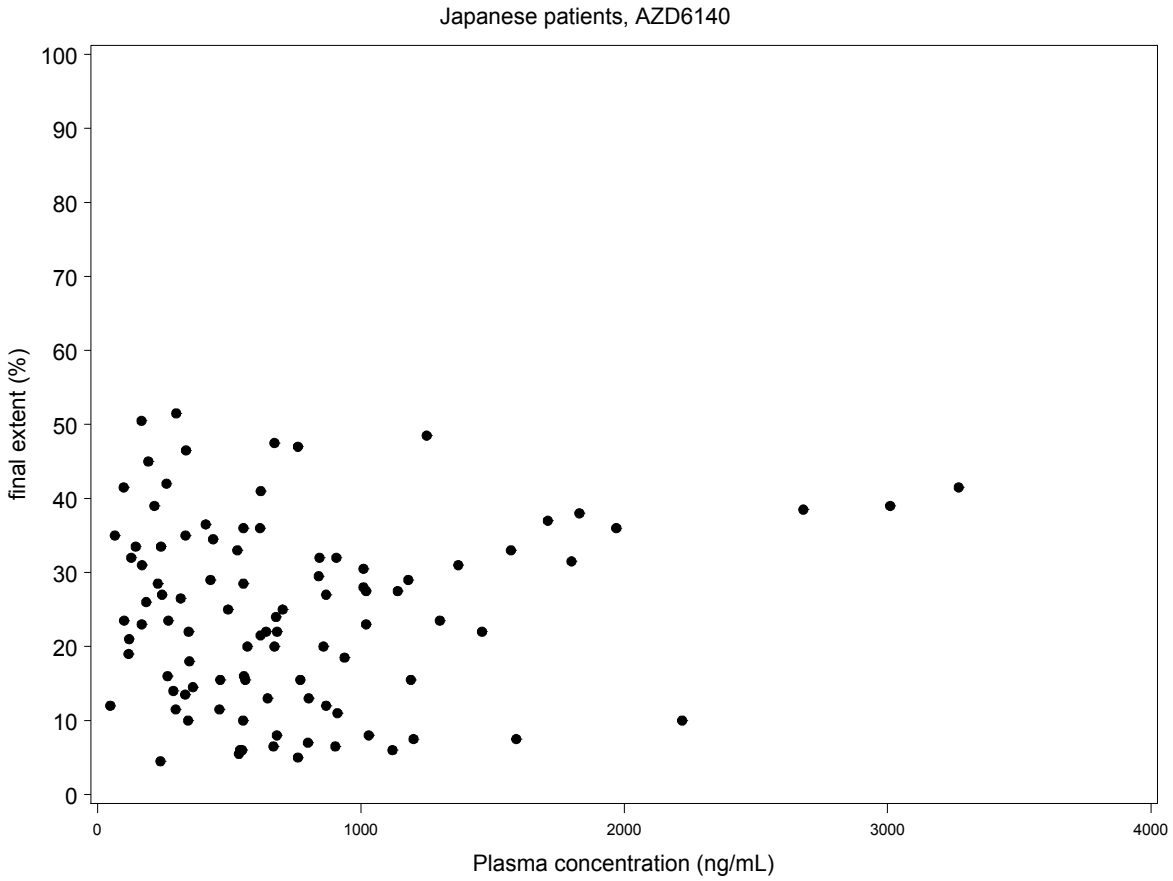



**図 7　　チカグレロルの血漿中濃度に対する ADP 誘発 PA（最終凝集率）の散布図　－日本人患者（試験 D5130C00027：薬物動態／薬力学サブスタディ解析対象集団）**

AZD6140：チカグレロル
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、図 7 から引用

### 2.7.6.2.1.2.7　　有効性評価項目及び安全性評価項目における曝露量－作用関係

母集団薬物動態解析の結果に基づき、個々の患者における定常状態のチカグレロル及び AR-C124910XX の平均血漿中濃度を推定し、出血イベントと有効性の主要評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）に関してイベント発生した患者と、発生しなかった患者の定常状態濃度を比較した。出血イベントのあった患者と出血イベントのなかった患者におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の全身曝露量の箱ひげ図は重なり合っており、チカグレロル及び AR-C124910XX の全身曝露量の累積度数分布曲線は患者間で類似していた。チカグレロル 90 mg を 1 日 2 回投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の全身曝露量と出血イベントとの間には明確な曝露量－作用関係は認められなかった。有効性の主要評価項目に対する曝露量－作用関係は認められなかった。

### 2.7.6.2.1.2.8 薬理遺伝学的研究

クロピドグレルの代謝に影響する遺伝子（CYP2C19 及び ABCB1）の型と有効性及び安全性の主要評価項目としたイベントの発現の有無との関連性について検討した。

**背景**

クロピドグレルの代謝に関する研究は進んでおり、その経路には複数のチトクロム P450 が関与する。その中で CYP2C19 の遺伝子型はクロピドグレルの薬物動態に最も影響する遺伝的要因と考えられている。PLATO 試験の遺伝子サブスタディ（10285 例）において、チカグレロルはクロピドグレルと比較して虚血性イベントをより抑制する効果が認められ、特に遺伝的にクロピドグレルの効果が低いと予想される患者層においてその差が大きくなることが示唆された。

**方法**

PHILO 試験で用いた方法に従い、以下の対立遺伝子をもとに各患者の遺伝子型を決定した。各患者の予想される表現型は表 17（CYP2C19）及び表 18（ABCB1）に従って判定した。

- CYP2C19 LOF（loss-of-function）：*2、*3、*4、*5、*6、*7&*8、及び GOF（gain-of-function）
- ABCB1（MDR1/P-Gp）C3453T 一塩基多型（SNP）

**表 17 CYP2C19 遺伝子型及び予想される表現型**

| 遺伝子型 | WT/LOF/GOF | 予測される表現型 |
|---|---|---|
| *1/*1 | WT/WT | Extensive |
| *1/*2- *8 | WT/LOF | Intermediate |
| *2-*8/*2-*8 | LOF/LOF | Poor |
| *17/*17 | GOF/GOF | Ultra-rapid |
| *1/*17 | WT/GOF | Rapid het |
| *2- *8/*17 | LOF/GOF | Poor/rapid het |

WT：野生型、LOF：loss-of-function、GOF：gain-of-function
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 25 から引用

**表 18 ABCB1 遺伝子型及び予想される表現型**

| 遺伝子型 | WT/LOF/GOF | 予測される表現型 |
|---|---|---|
| C/C | WT/WT | High expression |
| C/T | WT/Reduced expression | Intermediate expression |
| T/T | Reduced expression/Reduced expression | Low expression |

WT：野生型、LOF：loss-of-function、GOF：gain-of-function
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 26 から引用

**結果**

本試験では、計 380 例（チカグレロル群 181 例、クロピドグレル群 199 例）の日本人患者から遺伝子検査用のサンプルを採取した。本試験及び PLATO 試験における CYP2C19 の遺伝子型／表

現型及び ABCB1 の表現型別の例数を表 19に要約した。これまでに報告されている分布と類似していた。

これらの日本人患者において認められた主要な心血管イベントは 23 例、出血イベントは 21 例と少なく、遺伝子型に依存した傾向を示す結果は得られなかった。また、PLATO 試験と異なる結果は得られなかった。

**表 19　遺伝子型および予測される表現型の要約**

| | 試験 D5130C00027 | | | PLATO 試験 |
|---|---|---|---|---|
| | チカグレロル | クロピドグレル | 合計 | 合計 |
| | 例数（%） | 例数（%） | 例数（%） | 例数（%） |
| CYP2C19 予想される表現型 | | | | |
| Total | 181 ( 100) | 199 ( 100) | 380 ( 100) | 10285 (100) |
| Extensive | 67 (37.0) | 60 (30.2) | 127 (33.4) | 3711 (36.1) |
| Intermediate | 80 (44.2) | 102 (51.3) | 182 (47.9) | 1829 (17.8) |
| Poor | 29 (16.0) | 35 (17.6) | 64 (16.8) | 246 (2.4) |
| Poor/Rapid Het | 3 ( 1.7) | 1 ( 0.5) | 4 ( 1.1) | 697 (6.8) |
| Rapid Het | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.5) | 2823 (27.4) |
| Ultra Rapid | 1 ( 0.6) | 0 | 1 ( 0.3) | 536 (5.2) |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 443 (4.3) |
| CYP2C19 遺伝子型 | | | | |
| Total | 181 ( 100) | 199 ( 100) | 380 ( 100) | 10285 (100) |
| *1/*1 | 67 (37.0) | 60 (30.2) | 127 (33.4) | 3711 (36.1) |
| *1/*17 | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.5) | 2823 (27.4) |
| *1/*2 | 60 (33.1) | 70 (35.2) | 130 (34.2) | 1753 (17.0) |
| *1/*3 | 20 (11.0) | 32 (16.1) | 52 (13.7) | 14 (0.1) |
| *17/*17 | 1 ( 0.6) | 0 | 1 ( 0.3) | 536 (5.2) |
| *2/*17 | 3 ( 1.7) | 1 ( 0.5) | 4 ( 1.1) | 671 (6.5) |
| *2/*2 | 12 ( 6.6) | 17 ( 8.5) | 29 ( 7.6) | 229 (2.2) |
| *2/*3 | 17 ( 9.4) | 15 ( 7.5) | 32 ( 8.4) | 0 |
| *3/*3 | 0 | 3 ( 1.5) | 3 ( 0.8) | 0 |
| その他 | 0 | 0 | 0 | 105 (1.0) |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 443 (4.3) |
| ABCB1 予想される表現型 | | | | |
| Total | 181 ( 100) | 199 ( 100) | 380 ( 100) | 10285 (100) |
| High expression (C/C) | 46 (25.4) | 59 (29.6) | 105 (27.6) | 2362 (23.0) |
| Intermediate expression (C/T) | 106 (58.6) | 98 (49.2) | 204 (53.7) | 5088 (49.5) |
| Low expression (T/T) | 29 (16.0) | 42 (21.1) | 71 (18.7) | 2735 (26.6) |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 100 (1.0) |

試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 27 から引用

## 2.7.6.2.1.2.9 安全性の結果

### 2.7.6.2.1.2.9.1 出血

#### 2.7.6.2.1.2.9.1.1 安全性の主要評価項目：PLATO 試験の定義による Total Major bleeding が最初に発現するまでの期間

「Total Major bleeding」とは、PLATO 試験の定義及びその修正版（表 3の評価項目参照）のそれぞれに基づいて、CEC により「致死的／生命を脅かす Major bleeding」又は「その他の Major bleeding」と判定されたものとした。

Total Major bleeding が最初に発現するまでの期間についての解析結果を表 20に示した。本試験の日本人患者における PLATO 試験の定義による Total Major bleeding は、チカグレロル群 34 例（9.7%/年）、クロピドグレル群 24 例（7.1%/年）であった（ハザード比 1.41、95%信頼区間 0.83～2.38）。

PLATO 試験の全患者では、チカグレロル群とクロピドグレル群で Total Major bleeding（PLATO 試験の定義による）が認められた割合はほぼ同じで（11.6%/年 vs 11.2%/年）、差は認められなかった（表 51参照）。チカグレロル群の割合は本試験の全患者の割合 11.2%/年とほぼ同じであるが、クロピドグレル群の割合が本試験で 8.4%/年（全患者）であった。PLATO 試験のアジアコホートでも、チカグレロル群とクロピドグレル群で Total Major bleeding（PLATO 試験の定義による）が認められた割合はほぼ同じで（10.9%/年 vs 10.8%/年）、差は認められなかった（試験 D5130C00027 の治験総括報告書 添付資料 12.1.18 表 8 参照）。

PLATO 試験における Total Major bleeding 発現のハザード比（対数変換値）及び 95%信頼区間を、PLATO 試験に参加した国別に、また、本試験の日本人患者の結果を含めて図 8（横破線は PLATO 試験全体の HR 対数変換値）に示した。本試験の日本人患者における Total Major bleeding の発現のハザード比（対数変換値）及び 95%信頼区間は、PLATO 試験における国別のハザード比（対数変換値）の範囲内に含まれることから、両集団の Total Major bleeding 発現の相対ハザードは大きく異なるものではないことが示された。

**表 20 Total Major bleeding の解析－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）**

| | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 | | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 | | ハザード比 (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 発現例数 (%) | KM%/年 | 発現例数 (%) | KM%/年 | |
| 全患者 | 387 | | 380 | | |
| PLATO 試験の定義による | 40 (10.3) | 11.2 | 26 (6.8) | 8.4 | 1.54 (0.94, 2.53) |
| PLATO 試験の定義の修正版による | 40 (10.3) | 11.3 | 24 (6.3) | 7.9 | 1.67 (1.01, 2.78) |
| 日本人患者 | 349 | | 340 | | |
| PLATO 試験の定義による | 34 (9.7) | 10.5 | 24 (7.1) | 8.5 | 1.41 (0.83, 2.38) |
| PLATO 試験の定義の修正版による | 33 (9.5) | 10.2 | 23 (6.8) | 8.3 | 1.43 (0.84, 2.44) |

KM：Kaplan-Meier
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 30 から引用

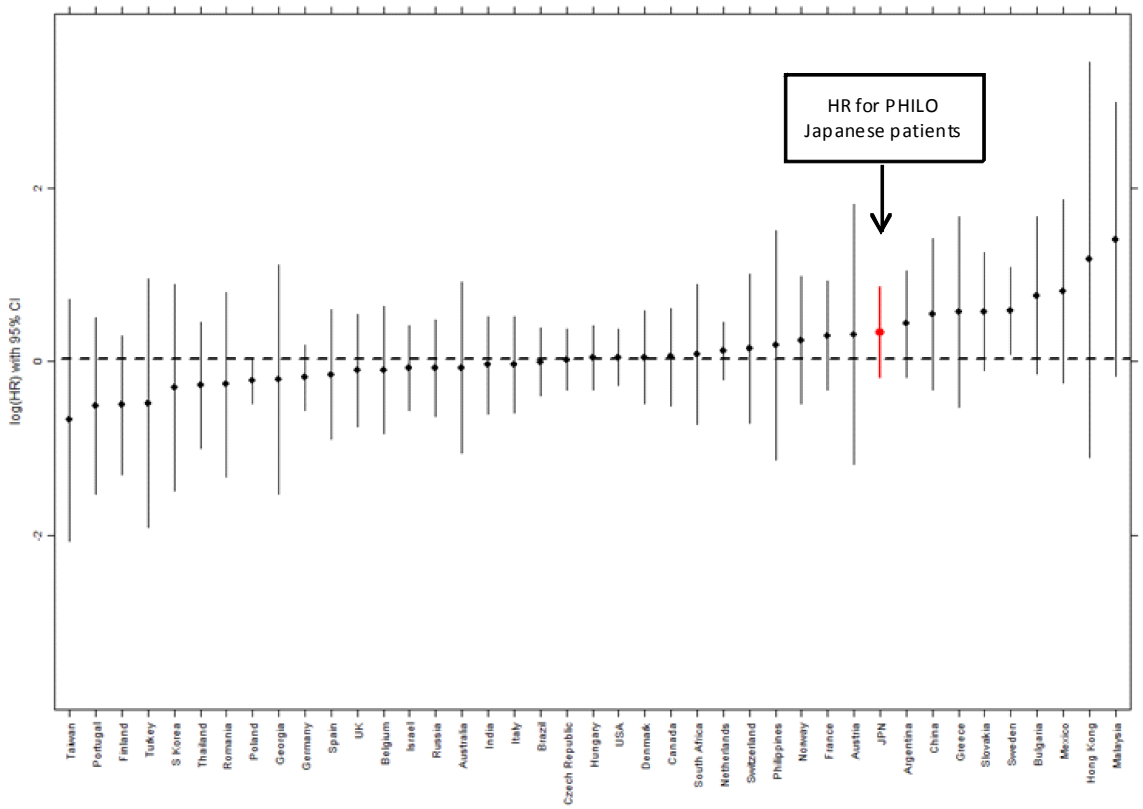



**図 8　　PLATO 試験の定義 による Total Major bleeding 発現率の地域別ハザード比（チカグレロル/クロピドグレル）及び 95%信頼区間（日本：試験 D5130C00027、日本以外：PLATO 試験、いずれも安全性解析対象集団）**

試験 D5130C00027 の治験総括報告書、図 8 から引用
2012 年 12 月現在、チカグレロルは南アメリカ（審査中）を除く図中のすべての国又は地域で承認されている。

### 2.7.6.2.1.2.9.1.2　　PLATO 試験の定義及び修正した定義による出血

**致死的／生命を脅かすもの**

本試験の日本人患者における PLATO 試験の定義による致死的／生命を脅かす Major bleeding は、チカグレロル群の 6.6%及びクロピドグレル群の 4.1%に認められた（ハザード比 1.63、95%信頼区間 0.84～3.18）。全患者における結果も同様であった。

致死的な Major bleeding は計 4 例の日本人患者に認められた（チカグレロル群 3 例〔投与 184 日目、144 日目及び 2 日目〕、クロピドグレル 1 例〔投与 361 日目〕）。発現件数は少なく、いずれも頭蓋内出血に関連したものであった。

致死的／生命を脅かす Major bleeding の一部である蓋内出血の発現件数は少なく、チカグレロル群の 5 例及びクロピドグレル群の 3 例から報告された。このうち 4 例が致死的と CEC により判定された。以下に当該 4 例の詳細を記す。

- subject1*：**チカグレロル 90 mg 1 日 2 回：脳出血**
  ST 上昇型心筋梗塞の 4[redacted] 歳日本人男性患者。20[redacted] 年 8 月 16 日アスピリン 100 mg と治験薬



＊新薬承認情報提供時に置換えた

の併用投与を開始した。投与 185 日目 Visit 7 の予定日に来院しなかったことから家族に連絡したところ、その前日（投与 184 日目）に死亡との報告を受けた。剖検が実施され、死因は急性脳出血で、5 cm×5 cm×9 cm の血腫が認められた。その他の詳細は不明。治験医師は治験薬との関連性ありと判断した。

**アストラゼネカ／外部の独立した専門家の盲検下でのコメント**

当該患者は急性脳出血の発現 6 カ月前の心筋梗塞／冠疾患発現から治験治療を含む 2 剤併用抗血小板療法を開始した。急性脳出血の発現時期近くで治験薬を服用したかどうか明確になっていないが、治験薬が原因となった可能性はある。また、高血圧も一因である可能性がある。

- subject2*：**チカグレロル 90 mg 1 日 2 回：脳出血**

腰部脊柱管狭窄症の病歴を有する ST 上昇型心筋梗塞の 8[redacted]歳日本人男性患者。20[redacted] 年 7 月 29 日、アスピリン 100 mg と治験薬の併用投与を開始した。投与 127 日目、構音障害及び右側麻痺の症状を呈したことから救急搬送された。CT スキャンから脳出血と診断され、入院した。投与 144 日目、容態が悪化し、静脈ルートの確保等の処置中に心肺停止となった。心肺機能の蘇生を試みるも、同日死亡。頭部、胸腹部及び骨盤付近の CT スキャンから心肺停止の原因となる異常は認められなかった。剖検は実施されず、事象自体は治験薬の既知の副作用であることから、治験医師は治験薬及びアスピリンとの関連性ありと判断した。

**アストラゼネカ／外部の独立した専門家の盲検下でのコメント**

投与からの時間が短いことから、出血はアスピリンと治験薬のいずれか、あるいは両方が起因していた可能性がある。その他に明らかとなっている情報はない。

- subject3*：**クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回：くも膜下出血**

動脈硬化症及び背部痛の病歴を有する不安定狭心症の 7[redacted] 歳日本人男性患者。20[redacted] 年 4 月 7 日、アスピリン 100 mg と治験薬の併用投与を開始した。投与 361 日目、施設に患者が死亡したとの連絡が家族からあった。詳細は不明ながら、投与終了から 1 年以上経過した後の発現であること、治験薬の投与期間が 2 日間のみであることから、治験薬との関連性は低いと考えられた。

**アストラゼネカ／外部の独立した専門家の盲検下でのコメント**

当該患者は脳動脈瘤破裂があった。文献的に抗血小板療法は脳動脈瘤の破裂に直接寄与しないが、もし治療中に破裂した場合はその予後の悪化が予想されている。従って、治験薬との関連性は低いと考える。

- subject10*：**チカグレロル 90 mg 1 日 2 回：脳出血**

認知症、そう痒症、良性前立腺肥大症の病歴を有する ST 上昇型心筋梗塞の 8[redacted] 歳日本人男性患者。20[redacted] 年 7 月 26 日、アスピリン 100 mg と治験薬の併用投与を開始した。投与 2 日目、左脳に出血がみられ、緊急に減圧処置、血腫除去を行った。投与 12 日目、重度のステント血栓症（MedDRA 基本語：医療機器関連の血栓症）が発現し、投与 1 日目に PCI を実施した部位のステント内の血栓症と考えられた。しかし、脳出血のためステント血栓症に対する積極的な治療ができず、投与 13 日目に死亡した。剖検は実施されなかった。治験医師は、その作用から治験薬が脳出血と関連した可能性は排除できないと判断した。

**アストラゼネカ／外部の独立した専門家の盲検下でのコメント**

投与との時間的な関係から、アスピリン、治験薬、又はヘパリンのいずれか、あるいはその複数が原因となった可能性が考えられる。この 2 週間前に失神がみられていたが、これが出血に関係した可能性は低い。脳内の出血部位、年齢、及び併用薬（アリセプト）から、

当該患者は脳アミロイド血管障害があり、それが脳出血のリスクを高めた可能性が考えられる。

**冠動脈処置に関連する出血及び関連しない出血**

PLATO 試験の定義による臨床状況（CABG に関連する／しない、冠動脈処置に関連する／しない）別の出血イベントを表 21に要約した。

本試験の日本人患者でみられた CABG に関連する Major bleeding はチカグレロル群 8 例（2.3%）、クロピドグレル群 5 例（1.5%）であった。これは CABG を実施した患者数（11 例 vs 6 例）と相関していた。この差は、患者の背景の違い（糖尿病の有無、過去の心筋梗塞や冠血行再建術、及び多枝病変の割合がチカグレロル群で高かったこと）に起因すると考えられた。本試験の日本人患者でみられた CABG に関連しない Major bleeding はチカグレロル群 26 例（7.4%）、クロピドグレル群 20 例（5.9%）であった。同じく冠動脈処置に関連する Major bleeding はチカグレロル群 14 例（4.0%）、クロピドグレル群 11 例（3.2%）、冠動脈処置に関連しない Major bleeding はチカグレロル群 2 例（0.6%）、クロピドグレル群 3 例（0.9%）であった。全患者も同様の傾向であった。

PLATO 試験では、CABG に関連する Major bleeding はチカグレロル群 619 例（6.7%）と比較して、クロピドグレル群 654 例（7.1%）で高かった。一方、CABG に関連しない Major bleeding はチカグレロル群 362 例（3.9%）、クロピドグレル群 306 例（3.3%）であった。冠動脈処置に関連する Major bleeding はチカグレロル群とクロピドグレル群とほぼ同じ割合だった（7.9% vs 8.1%）。冠動脈処置に関連しない Major bleeding はチカグレロル群 27 例（0.3%）、クロピドグレル群 37 例（0.4%）であった（表 52参照）。

本試験でみられた Minor bleeding の発現率は、概して PLATO 試験よりも高く、チカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて高かった。本試験では、処置に関連しない Minor bleeding の発現率がクロピドグレル群に比べてチカグレロル群で高かったが、PLATO 試験においても同様（チカグレロル群 261 件、クロピドグレル群 181 件）であり、これは主に鼻出血によるものであった。

本試験では、全患者及び日本人患者ともに、PLATO 試験の定義による「Major bleeding＋Minor bleeding の合計」の発現率は、いずれの臨床状況においてもチカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて高かった。

PLATO 試験では、「Major bleeding＋Minor bleeding の合計」の発現率は、Major bleeding の場合と類似しており、CABG に関連する出血の発現率はチカグレロル群（7.2%）の方がクロピドグレル群（7.8%）に比べて数値的に低く、CABG に関連しない出血の発現率はチカグレロル群（7.7%）の方がクロピドグレル群（6.2%）に比べて数値的に高かった。冠動脈処置に関連する出血の発現率は両群で同程度（9.7%）であり、冠動脈処置に関連しない出血の発現率はチカグレロル群（4.9%）の方がクロピドグレル群（3.6%）に比べて数値的に高かった。

**表 21　PLATO 試験の定義による Major bleeding 及び Major bleeding と Minor bleeding の合計の臨床状況別の解析－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）**

| | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 | | | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 | | | ハザード比 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 発現例数 (%) | KM%/年 | 例数 | 発現例数 (%) | KM%/年 | (95%信頼区間) |
| Major bleeding | 387 | 40 (10.3) | 11.2 | 380 | 26 (6.8) | 8.4 | 1.54 (0.94, 2.53) |

表 21　PLATO 試験の定義による Major bleeding 及び Major bleeding と Minor bleeding の合計の臨床状況別の解析－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| | チカグレロル 90 mg 1日2回 | | | クロピドグレル 75 mg 1日1回 | | | ハザード比 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 発現例数 (%) | KM%/年 | 例数 | 発現例数 (%) | KM%/年 | (95%信頼区間) |
| 全患者 CABG に関連するもの | 387 | 8 (2.1) | 2.2 | 380 | 5 (1.3) | 1.4 | 1.57 (0.51, 4.81) |
| 全患者 CABG に関連しないもの | 387 | 32 (8.3) | 9.1 | 380 | 22 (5.8) | 7.3 | 1.45 (0.84, 2.50) |
| 全患者 冠動脈処置に関連するもの | 387 | 14 (3.6) | 3.8 | 380 | 11 (2.9) | 3.0 | 1.25 (0.57, 2.77) |
| 全患者 冠動脈処置に関連しないもの | 387 | 2 (0.5) | 0.5 | 380 | 3 (0.8) | 0.9 | 0.66 (0.11, 3.93) |
| 日本人患者 CABG に関連するもの | 349 | 8 (2.3) | 2.4 | 340 | 5 (1.5) | 1.5 | 1.57 (0.51, 4.80) |
| 日本人患者 CABG に関連しないもの | 349 | 26 (7.4) | 8.1 | 340 | 20 (5.9) | 7.4 | 1.29 (0.72, 2.31) |
| 日本人患者 冠動脈処置に関連するもの | 349 | 14 (4.0) | 4.2 | 340 | 11 (3.2) | 3.3 | 1.25 (0.56, 2.75) |
| 日本人患者 冠動脈処置に関連しないもの | 349 | 2 (0.6) | 0.6 | 340 | 3 (0.9) | 1.0 | 0.66 (0.11, 3.92) |
| Minor bleeding | 387 | 59 (15.2) | 18.0 | 380 | 35 (9.2) | 10.1 | 1.75 (1.15, 2.67) |
| 全患者 CABG に関連するもの | 387 | 0 | 0.0 | 380 | 1 (0.3) | 0.3 | - |
| 全患者 CABG に関連しないもの | 387 | 59 (15.2) | 18.0 | 380 | 34 (8.9) | 9.8 | 1.81 (1.18, 2.76) |
| 全患者 冠動脈処置に関連するもの | 387 | 31 (8.0) | 9.3 | 380 | 22 (5.8) | 6.2 | 1.43 (0.82, 2.48) |
| 全患者 冠動脈処置に関連しないもの | 387 | 10 (2.6) | 3.4 | 380 | 4 (1.1) | 1.2 | 2.51 (0.79, 8.01) |
| 日本人患者 CABG に関連するもの | 349 | 0 | 0.0 | 340 | 1 (0.3) | 0.3 | - |
| 日本人患者 CABG に関連しないもの | 349 | 56 (16.0) | 18.7 | 340 | 34 (10.0) | 10.8 | 1.71 (1.11, 2.62) |
| 日本人患者 冠動脈処置に関連するもの | 349 | 30 (8.6) | 9.8 | 340 | 22 (6.5) | 6.8 | 1.38 (0.79, 2.39) |
| 日本人患者 冠動脈処置に関連しないもの | 349 | 10 (2.9) | 3.7 | 340 | 4 (1.2) | 1.4 | 2.50 (0.78, 7.97) |
| Major + Minor bleeding | 387 | 92 (23.8) | 26.8 | 380 | 56 (14.7) | 16.2 | 1.72 (1.23, 2.40) |
| 全患者 CABG に関連するもの | 387 | 8 (2.1) | 2.2 | 380 | 5 (1.3) | 1.4 | 1.57 (0.51, 4.81) |
| 全患者 CABG に関連しないもの | 387 | 85 (22.0) | 25.0 | 380 | 52 (13.7) | 15.1 | 1.71 (1.20, 2.41) |
| 全患者 冠動脈処置に関連するもの | 387 | 44 (11.4) | 12.7 | 380 | 31 (8.2) | 8.6 | 1.44 (0.91, 2.29) |
| 全患者 冠動脈処置に関連しないもの | 387 | 12 (3.1) | 3.9 | 380 | 7 (1.8) | 2.1 | 1.72 (0.68, 4.36) |
| 日本人患者 CABG に関連するもの | 349 | 8 (2.3) | 2.4 | 340 | 5 (1.5) | 1.5 | 1.57 (0.51, 4.80) |
| 日本人患者 CABG に関連しないもの | 349 | 77 (22.1) | 25.0 | 340 | 50 (14.7) | 16.1 | 1.60 (1.12, 2.29) |
| 日本人患者 冠動脈処置に関連するもの | 349 | 43 (12.3) | 13.7 | 340 | 31 (9.1) | 9.5 | 1.40 (0.88, 2.23) |
| 日本人患者 冠動脈処置に関連しないもの | 349 | 12 (3.4) | 4.2 | 340 | 7 (2.1) | 2.4 | 1.71 (0.67, 4.35) |

KM：Kaplan-Meier
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 31 から引用

PLATO 試験における「Major bleeding＋Minor bleeding の合計」の発現のハザード比（対数変換値）及び 95%信頼区間を、PLATO 試験に参加した国別に、また、本試験の日本人患者の結果を

含めて図 9（横破線は PLATO 試験全体のハザード比対数変換値）に示した。本試験の日本人患者における「Major bleeding＋Minor bleeding の合計」の発現のハザード比（対数変換値）及び95%信頼区間は、PLATO 試験における国別のハザード比（対数変換値）の範囲内に含まれることから、両集団の「Major bleeding＋Minor bleeding の合計」の発現の相対ハザードは大きく異なるものではないことが示された。

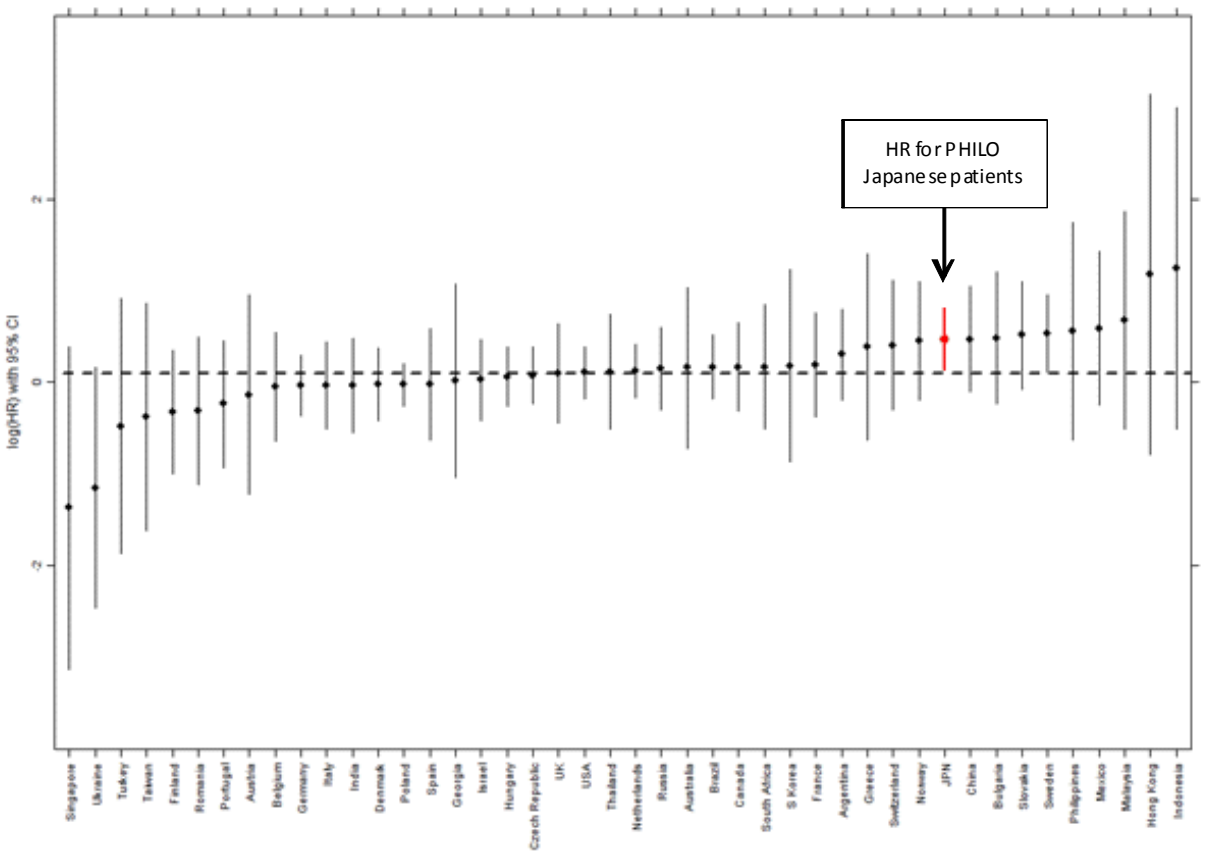



**図 9　PLATO 試験の定義 による Major bleeding＋Minor bleeding の合計発現率の地域別ハザード比（チカグレロル/クロピドグレル）及び 95%信頼区間（日本：試験 D5130C00027、日本以外：PLATO 試験、いずれも安全性解析対象集団）**

試験 D5130C00027 の治験総括報告書、図 9 から引用
2012 年 12 月現在、チカグレロルは南アメリカ（審査中）を除く図中のすべての国又は地域で承認されている。

PLATO 試験のアジアコホートにおける「Major bleeding＋Minor bleeding の合計」の発現率（チカグレロル群 17.1%クロピドグレル群 14.0%）は PLATO 試験全体の場合と同様であり、チカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて発現率は数値的に高かった（ハザード比 1.32、p=0.0984）。

### 2.7.6.2.1.2.9.1.3　探索的な出血のサブグループ解析

安全性の主要評価項目について、人口統計学的特性及び急性冠症候群の最終診断等を層別因子として探索的なサブグループ解析を実施した。

本試験では全患者における出血の発現例（66 例）が少なかったため、サブグループ解析結果の解釈には限界があると考えられる。探索的な出血のサブグループ解析の結果、患者全体に比べて出血のハザード比が高いサブグループ（男性：1.77、体重 60 kg 未満：1.89、最終診断 STEMI 患者：2.24）及びハザード比が低いサブグループ（脂質低下剤服用：0.91、最終診断 NSTEMI 患者：0.98）がみられたが、出血の発現が少なく、日本人患者で出血リスクが高くなるサブグループを特定するに至らなかった。ただし、年齢 75 歳以上の年齢層では Major bleeding の発現率が高くなる傾向がみられた。

PLATO 試験では、チカグレロル投与において出血の発現リスクが増大したサブグループは確認されていない。

### 2.7.6.2.1.2.9.2 有害事象

**有害事象の要約**

治療期間中（投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義）に発現した有害事象（出血を除く）の要約を表 22に示した。

治療期間中に発現した出血を除く有害事象全体の発現率は、日本人患者のチカグレロル群で 84.2%、クロピドグレル群で 90.6%であり、チカグレロル群の方が低かった。大半（チカグレロル群 82.8%、クロピドグレル群 87.1%）は軽度であった。治療期間中に発現した有害事象により死亡した患者数（出血による死亡を除く）は、日本人患者のチカグレロル群で 3 例、クロピドグレル群で 4 例と両群ともに数値的に少なかった。死亡を除く重篤な有害事象の発現率は、日本人患者のチカグレロル群で 22.9%、クロピドグレル群で 30.0%であり、チカグレロル群の方が低かった。また、治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は、日本人患者のチカグレロル群で 5.2%、クロピドグレル群で 9.4%であり、チカグレロル群の方が低かった。

本試験の全患者の結果も、日本人患者の結果と同様であった。

有害事象の概要を本試験と PLATO 試験で比較すると、本試験では PLATO 試験よりも重篤な有害事象の発現率が高かった。この差は、PLATO 試験と本試験で有害事象及び重篤な有害事象の収集方法に違いがあったことによることが大きい。PLATO 試験では、ICH ガイドライン E2A に従って、事前に有効性の評価項目として規定した心筋虚血性の有害事象については、有害事象及び重篤な有害事象として報告しないことにしたが、本試験では、脳卒中を含む有効性の評価項目についても重篤な有害事象の報告対象とした。

表 22　治療期間中に発現した有害事象（出血を除く）の要約－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 有害事象の分類 | 例数 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 全患者 | | 日本人患者 | |
| | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 387 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 380 例 | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 349 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 340 例 |
| 全有害事象 | 327 (84.5) | 337 (88.7) | 294 (84.2) | 308 (90.6) |
| 軽度 | 321 (82.9) | 322 (84.7) | 289 (82.8) | 296 (87.1) |
| 中等度 | 67 (17.3) | 83 (21.8) | 55 (15.8) | 75 (22.1) |
| 重度 | 30 (7.8) | 38 (10.0) | 28 (8.0) | 34 (10.0) |
| 重篤な有害事象（転帰＝死亡を含む） | 92 (23.8) | 112 (29.5) | 83 (23.8) | 106 (31.2) |
| 転帰＝死亡を除く重篤な有害事象 | 88 (22.7) | 107 (28.2) | 80 (22.9) | 102 (30.0) |
| 転帰＝死亡の重篤な有害事象 | 4 (1.0) | 5 (1.3) | 3 (0.9) | 4 (1.2) |
| 治験薬投与中止に至った有害事象 | 22 (5.7) | 33 (8.7) | 18 (5.2) | 32 (9.4) |
| 治験薬投与中止に至った重篤な有害事象 | 7 (1.8) | 21 (5.5) | 6 (1.7) | 20 (5.9) |
| 治験薬との関連性ありと判断された有害事象 | 46 (11.9) | 59 (15.5) | 41 (11.7) | 57 (16.8) |
| 治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象 | 8 (2.1) | 13 (3.4) | 7 (2.0) | 13 (3.8) |
| 治験薬との関連性ありと判断された転帰＝死亡の重篤な有害事象 | 2 (0.5) | 2 (0.5) | 2 (0.6) | 2 (0.6) |
| 治験薬との関連性ありと判断された治験薬投与中止に至った有害事象 | 9 (2.3) | 14 (3.7) | 8 (2.3) | 14 (4.1) |

投与開始日から最終投与日の 7 日後を「治療期間中」と定義した。
同一カテゴリ内の複数の事象を発現した被験者は、該当するカテゴリで 1 回のみ集計した。
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 33 から引用

**器官別大分類別及び基本語別の有害事象**

治療期間中に発現した有害事象（出血を除く）の器官別大分類別（いずれかの投与群で 5%以上）及び基本語別（いずれかの投与群で 2%以上）の要約を表 23に示した。

器官別大分類別では、日本人患者に多く認められた有害事象（出血を除く）は、胃腸障害（チカグレロル群 32.4%、クロピドグレル群 42.9%）、心臓障害（チカグレロル群 30.9%、クロピドグレル群 34.1%）、感染症および寄生虫症（チカグレロル群 26.9%、クロピドグレル群 29.4%）であり、いずれもチカグレロル群の方が発現率は低かった。その他の器官別大分類別では、両群で発現率に大きな違いはなかった。

基本語別では、日本人患者に多く認められた有害事象（出血を除く）は、鼻咽頭炎（チカグレロル群 15.8%、クロピドグレル群 16.8%）、便秘（チカグレロル群 14.3%、クロピドグレル群 15.3%）、不眠症（チカグレロル群 15.2%、クロピドグレル群 14.4%）、発熱（チカグレロル群 14.9%、クロピドグレル群 13.8%）及び背部痛（チカグレロル群 12.6%、クロピドグレル群 13.2%）であり、これらはクロピドグレル群でも同程度に発現率が高かった。その他の基本語別

では、頭痛（チカグレロル群 8.3%、クロピドグレル群 15.9%）を除いて、両群で発現率に大きな違いはなかった。

本試験の全患者の結果も、日本人患者の結果と同様であった。

多く認められた基本語別の有害事象（出血を除く）を本試験と PLATO 試験で比較すると、呼吸困難の発現率は、本試験の日本人患者（チカグレロル群 4.3%、クロピドグレル群 1.2%）の方が PLATO 試験（チカグレロル群 10.6%、クロピドグレル群 5.0%）に比べて低かった。

**表 23　治療期間中に発現した有害事象（出血を除く）の器官別大分類別（いずれかの投与群で 5%以上）及び基本語別（いずれかの投与群で 2%以上）の発現例数（%）－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）**

| 器官別大分類<br>基本語 | 例数 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 全患者 | | 日本人患者 | |
| | チカグレロル<br>90 mg 1 日 2 回<br>387 例 | クロピドグレル<br>75 mg 1 日 1 回<br>380 例 | チカグレロル<br>90 mg 1 日 2 回<br>349 例 | クロピドグレル<br>75 mg 1 日 1 回<br>340 例 |
| 有害事象発現例数 | 327 (84.5) | 337 (88.7) | 294 (84.2) | 308 (90.6) |
| 胃腸障害 | 133 (34.4) | 157 (41.3) | 113 (32.4) | 146 (42.9) |
| 便秘 | 59 (15.2) | 55 (14.5) | 50 (14.3) | 52 (15.3) |
| 下痢 | 26 (6.7) | 23 (6.1) | 23 (6.6) | 23 (6.8) |
| 嘔吐 | 21 (5.4) | 27 (7.1) | 19 (5.4) | 27 (7.9) |
| 悪心 | 21 (5.4) | 26 (6.8) | 17 (4.9) | 24 (7.1) |
| 腹部不快感 | 9 (2.3) | 9 (2.4) | 8 (2.3) | 9 (2.6) |
| 上腹部痛 | 10 (2.6) | 3 (0.8) | 7 (2.0) | 3 (0.9) |
| 齲歯 | 3 (0.8) | 8 (2.1) | 3 (0.9) | 8 (2.4) |
| 心臓障害 | 117 (30.2) | 119 (31.3) | 108 (30.9) | 116 (34.1) |
| 心筋梗塞 | 35 (9.0) | 23 (6.1) | 34 (9.7) | 23 (6.8) |
| 狭心症 | 16 (4.1) | 22 (5.8) | 16 (4.6) | 21 (6.2) |
| 冠動脈狭窄 | 14 (3.6) | 17 (4.5) | 14 (4.0) | 17 (5.0) |
| 徐脈 | 11 (2.8) | 8 (2.1) | 10 (2.9) | 8 (2.4) |
| 心不全 | 8 (2.1) | 8 (2.1) | 8 (2.3) | 8 (2.4) |
| 心室性頻脈 | 8 (2.1) | 8 (2.1) | 8 (2.3) | 8 (2.4) |
| 心室性期外収縮 | 7 (1.8) | 6 (1.6) | 7 (2.0) | 6 (1.8) |
| 心房細動 | 5 (1.3) | 10 (2.6) | 3 (0.9) | 10 (2.9) |
| 感染症および寄生虫症 | 102 (26.4) | 106 (27.9) | 94 (26.9) | 100 (29.4) |
| 鼻咽頭炎 | 55 (14.2) | 59 (15.5) | 55 (15.8) | 57 (16.8) |
| 尿路感染 | 10 (2.6) | 5 (1.3) | 8 (2.3) | 5 (1.5) |
| 肺炎 | 8 (2.1) | 3 (0.8) | 7 (2.0) | 3 (0.9) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 98 (25.3) | 88 (23.2) | 87 (24.9) | 80 (23.5) |
| 発熱 | 56 (14.5) | 51 (13.4) | 52 (14.9) | 47 (13.8) |
| 非心臓性胸痛 | 8 (2.1) | 1 (0.3) | 8 (2.3) | 1 (0.3) |
| 末梢性浮腫 | 8 (2.1) | 12 (3.2) | 7 (2.0) | 10 (2.9) |
| 穿刺部位疼痛 | 6 (1.6) | 7 (1.8) | 6 (1.7) | 7 (2.1) |

表 23　治療期間中に発現した有害事象（出血を除く）の器官別大分類別（いずれかの投与群で 5%以上）及び基本語別（いずれかの投与群で 2%以上）の発現例数（%）－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 器官別大分類<br>基本語 | 例数 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 全患者 | | 日本人患者 | |
| | チカグレロル<br>90 mg 1 日 2 回<br>387 例 | クロピドグレル<br>75 mg 1 日 1 回<br>380 例 | チカグレロル<br>90 mg 1 日 2 回<br>349 例 | クロピドグレル<br>75 mg 1 日 1 回<br>340 例 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 90 (23.3) | 100 (26.3) | 85 (24.4) | 94 (27.6) |
| 背部痛 | 44 (11.4) | 46 (12.1) | 44 (12.6) | 45 (13.2) |
| 四肢痛 | 15 (3.9) | 10 (2.6) | 12 (3.4) | 10 (2.9) |
| 筋肉痛 | 11 (2.8) | 6 (1.6) | 11 (3.2) | 6 (1.8) |
| 関節痛 | 10 (2.6) | 11 (2.9) | 9 (2.6) | 10 (2.9) |
| 筋骨格痛 | 10 (2.6) | 10 (2.6) | 8 (2.3) | 10 (2.9) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 83 (21.4) | 77 (20.3) | 76 (21.8) | 73 (21.5) |
| 湿疹 | 16 (4.1) | 9 (2.4) | 14 (4.0) | 9 (2.6) |
| 発疹 | 13 (3.4) | 20 (5.3) | 13 (3.7) | 20 (5.9) |
| 水疱 | 8 (2.1) | 8 (2.1) | 8 (2.3) | 8 (2.4) |
| 接触性皮膚炎 | 7 (1.8) | 5 (1.3) | 7 (2.0) | 5 (1.5) |
| 紅斑 | 6 (1.6) | 8 (2.1) | 6 (1.7) | 8 (2.4) |
| そう痒症 | 7 (1.8) | 11 (2.9) | 5 (1.4) | 10 (2.9) |
| 精神障害 | 77 (19.9) | 59 (15.5) | 72 (20.6) | 58 (17.1) |
| 不眠症 | 58 (15.0) | 49 (12.9) | 53 (15.2) | 49 (14.4) |
| 落ち着きのなさ | 14 (3.6) | 3 (0.8) | 14 (4.0) | 3 (0.9) |
| 神経系障害 | 85 (22.0) | 94 (24.7) | 68 (19.5) | 82 (24.1) |
| 頭痛 | 33 (8.5) | 57 (15.0) | 29 (8.3) | 54 (15.9) |
| 浮動性めまい | 22 (5.7) | 18 (4.7) | 9 (2.6) | 9 (2.6) |
| 感覚鈍麻 | 7 (1.8) | 12 (3.2) | 7 (2.0) | 8 (2.4) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 58 (15.0) | 54 (14.2) | 56 (16.0) | 49 (14.4) |
| ステント内冠動脈再狭窄 | 13 (3.4) | 12 (3.2) | 13 (3.7) | 12 (3.5) |
| 挫傷 | 10 (2.6) | 8 (2.1) | 9 (2.6) | 7 (2.1) |
| 処置による疼痛 | 7 (1.8) | 1 (0.3) | 7 (2.0) | 1 (0.3) |
| 冠動脈再狭窄 | 6 (1.6) | 9 (2.4) | 6 (1.7) | 9 (2.6) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 71 (18.3) | 63 (16.6) | 55 (15.8) | 50 (14.7) |
| 咳嗽 | 23 (5.9) | 22 (5.8) | 17 (4.9) | 18 (5.3) |
| 呼吸困難 | 22 (5.7) | 9 (2.4) | 15 (4.3) | 4 (1.2) |
| 上気道の炎症 | 8 (2.1) | 4 (1.1) | 8 (2.3) | 4 (1.2) |
| 睡眠時無呼吸症候群 | 4 (1.0) | 8 (2.1) | 4 (1.1) | 8 (2.4) |
| 血管障害 | 49 (12.7) | 57 (15.0) | 45 (12.9) | 54 (15.9) |
| 高血圧 | 23 (5.9) | 27 (7.1) | 23 (6.6) | 26 (7.6) |
| 低血圧 | 9 (2.3) | 6 (1.6) | 7 (2.0) | 6 (1.8) |
| 代謝および栄養障害 | 54 (14.0) | 37 (9.7) | 45 (12.9) | 32 (9.4) |
| 高尿酸血症 | 12 (3.1) | 6 (1.6) | 12 (3.4) | 5 (1.5) |

**表 23　治療期間中に発現した有害事象（出血を除く）の器官別大分類別（いずれかの投与群で 5%以上）及び基本語別（いずれかの投与群で 2%以上）の発現例数（%）－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）**

| 器官別大分類<br>基本語 | 例数 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 全患者 | | 日本人患者 | |
| | チカグレロル<br>90 mg 1 日 2 回<br>387 例 | クロピドグレル<br>75 mg 1 日 1 回<br>380 例 | チカグレロル<br>90 mg 1 日 2 回<br>349 例 | クロピドグレル<br>75 mg 1 日 1 回<br>340 例 |
| 糖尿病 | 10 (2.6) | 5 (1.3) | 9 (2.6) | 5 (1.5) |
| 肝胆道系障害 | 19 (4.9) | 19 (5.0) | 18 (5.2) | 18 (5.3) |
| 肝機能異常 | 10 (2.6) | 9 (2.4) | 10 (2.9) | 9 (2.6) |
| 血液およびリンパ系障害 | 14 (3.6) | 22 (5.8) | 13 (3.7) | 22 (6.5) |
| 貧血 | 9 (2.3) | 9 (2.4) | 8 (2.3) | 9 (2.6) |

事象名：MedDRA/J ver.15.0
投与開始日から最終投与日の 7 日後を「治療期間中」と定義した。
同一カテゴリ内の複数の事象を発現した患者は、該当するカテゴリで 1 回のみ集計した。
有害事象発現例数（%）は、日本人患者のチカグレロル群で頻度が高い順に、器官別大分類別、基本語別に示した。
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 34 から引用

治療期間中に発現した、治験薬との関連性ありと判断された有害事象（出血を除く）を基本語別（いずれかの投与群で 1%以上）に発現率の高い順に表 24に示した。

治療期間中に発現した治験薬との関連性ありと判断された有害事象（出血を除く）の発現率は、日本人患者のチカグレロル群で 11.7%、クロピドグレル群で 16.8%であり、チカグレロル群の方が低かった。基本語別で発現率の高かった治験薬との関連性ありと判断された有害事象（出血を除く）は、高尿酸血症、肝機能異常、貧血及び発熱であり、両群で発現率に大きな違いはなかった。

本試験の全患者の結果も、日本人患者の結果と同様であった。

PLATO 試験では、治験薬との関連性ありと判断された有害事象（出血を除く）の発現率はクロピドグレル群（5.9%）に比べてチカグレロル群（8.0%）で高く、多くみられたものは呼吸困難（チカグレロル群 2.1%、クロピドグレル群 0.5%）、挫傷（チカグレロル群 0.4%、クロピドグレル群 0.3%）及び悪心（チカグレロル群 0.4%、クロピドグレル群 0.2%）であった。

**表 24　治療期間中の出血を除く有害事象で治験薬との関連性ありと判断されたものの基本語別（アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団におけるいずれかの投与群で1%以上）の要約（PLATO 試験：全安全性解析対象集団、アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）**

| | PLATO 試験：全安全性解析対象集団 | | アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団 | |
|---|---|---|---|---|
| MedDRA 基本語 | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（9235 例） | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回（9186 例） | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（349 例） | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回（340 例） |
| 有害事象発現例数（%） | 740 (8.0) | 541 (5.9) | 41 (11.7) | 57 (16.8) |
| 高尿酸血症 | 5 (0.1) | 2 (0.0) | 6 (1.7) | 2 (0.6) |
| 肝機能異常 | 1 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (1.4) | 3 (0.9) |
| 貧血 | 23 (0.2) | 12 (0.1) | 2 (0.6) | 5 (1.5) |
| 発熱 | 1 (0.0) | 2 (0.0) | 2 (0.6) | 4 (1.2) |

事象名：MedDRA/J ver.15.0
投与開始日から最終投与日の 7 日後を「治療期間中」と定義した。
同一カテゴリ内の複数の事象を発現した患者は、該当するカテゴリで 1 回のみ集計した。
有害事象発現例数（%）は、日本人患者のチカグレロル群で頻度が高い順に、器官別大分類別、基本語別に示した。
試験 D5130C00027 の治験総括報告書 表 11.3.3.6.1 及び PLATO 試験の治験総括報告書 表 11.3.3.3.7 から引用

### Minimal bleeding

治療期間中に発現した Minimal bleeding（いずれかの投与群で 2%以上）の要約を表 25に示した。なお、CEC により中央判定された Major bleeding 及び Minor bleeding については前項2.7.6.2.1.2.9.1項に要約し、治験担当医師から報告された Minimal bleeding については中央判定されていないため本項に要約した。

治療期間中の Minimal bleeding の発現率は、日本人患者のチカグレロル群（42.1%）では、クロピドグレル群（28.5%）と比較して高かった。

日本人患者で多くみられた Minimal bleeding（基本語）は、皮下出血、鼻出血及び血尿であり、これらの有害事象の発現率はチカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて高かった。全患者においても同様の結果であった。Minimal bleeding の発現率は、PLATO 試験（チカグレロル群 17.2%、クロピドグレル群 10.6%）に比べて本試験の方が高かった。

表 25　治療期間中に発現した Minimal bleeding の基本語別（いずれかの投与群で 2%以上）の発現例数（%）－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 基本語 | 例数 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 全患者 | | 日本人患者 | |
| | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 387 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 380 例 | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 349 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 340 例 |
| Minimal bleeding | 151 (39.0) | 97 (25.5) | 147 (42.1) | 97 (28.5) |
| 皮下出血 | 63 (16.3) | 35 (9.2) | 63 (18.1) | 35 (10.3) |
| 鼻出血 | 33 (8.5) | 13 (3.4) | 32 (9.2) | 13 (3.8) |
| 血尿 | 28 (7.2) | 19 (5.0) | 27 (7.7) | 19 (5.6) |
| 出血 | 14 (3.6) | 9 (2.4) | 14 (4.0) | 9 (2.6) |
| 歯肉出血 | 8 (2.1) | 3 (0.8) | 8 (2.3) | 3 (0.9) |
| 喀血 | 8 (2.1) | 1 (0.3) | 7 (2.0) | 1 (0.3) |

事象名：MedDRA/J ver.15.0
投与開始日から最終投与日の 7 日後を「治療期間中」と定義した。
同一カテゴリ内の複数の事象を発現した患者は、該当するカテゴリで 1 回のみ集計した。
有害事象発現例数（%）は、日本人患者のチカグレロル群で頻度が高い順に、基本語別に示した。
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 35 から引用

### 2.7.6.2.1.2.9.2.1　死亡に至った有害事象

治療期間中に発現した死亡に至った有害事象（出血を除く）の器官別大分類別及び基本語別の要約を表 26に示した。

治療期間中に発現した有害事象（出血を除く）により死亡した患者数は、日本人患者ではチカグレロル群 3 例及びクロピドグレル群 4 例であり、チカグレロル群 3 例中 2 例及びクロピドグレル群 4 例中 3 例の死因は心臓障害であった。日本人患者及び全患者のいずれにおいても、両群で死亡例数は大きく異ならず、死因の器官別大分類別及び基本語別の有害事象も同様であった。

PLATO 試験は本試験に比べて試験規模が大きく、死亡例数はチカグレロル群 399 例（4.5%）及びクロピドグレル群 506 例（5.9%）と本試験に比べて多かった。PLATO 試験のアジアコホートでも同様に、死亡例数はチカグレロル群 40 例（7.9%）及びクロピドグレル群 53 例（10.9%）と本試験に比べて多かった。

PLATO 試験と本試験の患者集団の平均年齢（PLATO 試験 62 歳、本試験 67 歳）からは PLATO 試験の方が死亡例数が低くなることが考えられるが、本試験の日本人患者の死亡例数は PLATO 試験における割合から予測されていたよりも少なかった。両試験におけるこの差が、日本人患者の方が基礎的な健康状態がより良好なこと、国内では急性冠症候群がより良好に管理されていること、又は他の要因を反映するものかどうかは不明である。

**表 26　治療期間中に発現した死亡に至った有害事象（出血を除く）の器官別大分類別及び基本語別の発現例数（%）－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）**

| 器官別大分類<br>基本語 | 例数 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 全患者 | | 日本人患者 | |
| | チカグレロル<br>90 mg 1 日 2 回<br>387 例 | クロピドグレル<br>75 mg 1 日 1 回<br>380 例 | チカグレロル<br>90 mg 1 日 2 回<br>349 例 | クロピドグレル<br>75 mg 1 日 1 回<br>340 例 |
| 死亡に至った有害事象 | 4 (1.0) | 5 (1.3) | 3 (0.9) | 4 (1.2) |
| 心臓障害 | 2 (0.5) | 4 (1.1) | 2 (0.6) | 3 (0.9) |
| 急性心筋梗塞 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 |
| 無脈性電気活動 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 心不全 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| 心タンポナーデ | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| 心筋炎 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| 神経系障害 | 2 (0.5) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 脳梗塞 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 代謝性脳症 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| 医療機器関連の血栓症 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |

事象名：MedDRA/J ver.15.0
投与開始日から最終投与日の 7 日後を「治療期間中」と定義した。
有害事象発現例数（%）は、日本人患者のチカグレロル群で頻度が高い順に、器官別大分類別、基本語別に示した。
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 36 から引用

死亡例一覧を表 27に示した。

## 表 27　死亡例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間(日) | 有害事象(基本語) | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject1* | アジア人（日本人） | 男 | 4[redacted] | 184 | 嘔吐 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 6 / 8 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 悪心 | 21 / 23 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ラクナ梗塞 | 24 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 口内炎 | 26 / 59 | 34 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 下痢 | 11 / 14 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心拍数減少 | 11 / 11 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 筋力低下 | 21 / 21 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 脳出血 | 184 / NA | | 死亡 | 重度 | 重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 頭痛 | 3 / 6 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject4* | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 63 | 薬疹 | 14 / 16 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 1 / 27 | 27 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 低血圧 | 1 / 7 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 末梢性浮腫 | 7 / 7 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 頻脈 | 18 / 18 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 6 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 頻脈 | 62 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 急性心筋梗塞 | 63 / NA | | 死亡 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject5* | アジア人（日本人） | 男 | 8[redacted] | 2 | 心筋断裂 | 3 / NA | | 死亡 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject6* | アジア人（日本人） | 男 | 8[redacted] | 5 | 脳梗塞 | 5 / NA | | 死亡 | 重度 | 重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | 上気道分泌増加 | 6 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 静脈炎 | 5 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心膜炎 | 2 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

## 表 27　死亡例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間(日) | 有害事象(基本語) | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject2* | アジア人（日本人） | 男 | 8[redacted] | 126 | 上腹部痛 | 111 / 112 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 脳出血 | 127 / NA | | 死亡 | 重度 | 重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | 神経因性膀胱 | 137 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 132 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject7* | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | | 心室破裂 | / NA | | 死亡 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心房細動 | / NA | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 処置後合併症 | / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject8* | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 6 | 心室細動 | 7 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 不眠症 | 1 / 6 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 下部消化管出血 | 7 / NA | | 死亡 | 重度 | 重篤 | あり | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject9* | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 3 | 無脈性電気活動 | 4 / NA | | 死亡 | 重度 | 重篤 | あり | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject10* | アジア人（日本人） | 男 | 8[redacted] | 1 | 脳出血 | 2 / NA | | 死亡 | 重度 | 重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | 医療機器関連の血栓症 | 12 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 処置後出血 | 4 / 7 | 4 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 外傷性出血 | 1 / 7 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 処置後出血 | 11 / 12 | 2 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 紅斑 | 7 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 肺炎 | 2 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 処置後出血 | 6 / 6 | 1 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 喀血 | 6 / 8 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject11* | アジア人（韓国人） | 男 | 7[redacted] | 100 | 鼻出血 | 84 / 99 | 16 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 骨髄異形成症候群 | 67 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

## 表 27　　死亡例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間(日) | 有害事象(基本語) | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 低血圧 | 94 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 多汗症 | 93 / 99 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血便排泄 | 99 / 99 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 代謝性脳症 | 104 / NA | | 死亡 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject12* | アジア人（日本人） | 男 | 8[redacted] | 7 | 誤嚥性肺炎 | 5 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血栓症 | 13 / 16 | 4 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 薬物性肝障害 | 8 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 貧血 | 5 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 敗血症性ショック | 32 / NA | | 死亡 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject13* | アジア人（日本人） | 女 | 7[redacted] | 2 | 心タンポナーデ | 3 / NA | | 死亡 | 重度 | 重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 口腔咽頭痛 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject14* | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 14 | 医療機器関連の血栓症 | 15 / NA | | 死亡 | 重度 | 重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | 敗血症 | 23 / 28 | 6 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 治癒不良 | 31 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 7 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 肺炎 | 43 / NA | | 未回復 | 重度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 気胸 | 33 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject3* | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 2 | 胃食道逆流性疾患 | 155 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 萎縮性胃炎 | 155 / 330 | 176 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 裂孔ヘルニア | 330 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | くも膜下出血 | 361 / NA | | 死亡 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject15* | アジア人（日本人） | 女 | 7[redacted] | 1 | 心不全 | 2 / NA | | 死亡 | 重度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 処置による出血 | 1 / NA | | 未回復 | 中等度 | 重篤 | あり | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 27　　死亡例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間(日) | 有害事象(基本語) | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 嘔吐 | 1 / 2 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位出血 | 1 / 2 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位出血 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位出血 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject16* | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 2 | 心筋炎 | 2 / NA | | 死亡 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject17* | アジア人（韓国人） | 女 | 8[redacted] | 13 | 急性心筋梗塞 | 13 / NA | | 死亡 | 重度 | 重篤 | なし | 投与中止 |

事象名：MedDRA/J ver 15.0、bid：1 日 2 回投与、qd：1 日 1 回投与、NA：該当せず
有害事象発現日/消失日の投与●日目は、治験薬の投与開始日を 1 日目として起算



＊新薬承認情報提供時に置換えた

死亡例の個別症例の詳細を以下に示した。

**被験者番号**： subject1* （試験 D5130C00027）

| **重篤な有害事象（基本語）**：脳出血 | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**：　脳出血 | | **転　帰**：　死亡 | |
| **性　別**：　男 | **年　齢**：　4[redacted]歳 | **人　種**：　アジア人<br>**（民族）**　（日本人） | **投与群**：　チカグレロル 90 mg bid |
| **既往歴**：　なし | | | |
| **現病歴**：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）、不眠症、赤血球増加症、季節性アレルギー | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年 8 月 17 日 | 継続 | Hypertension |
| AMOBAN | 経口 | 20[redacted]年 8 月 18 日 | 20[redacted]年 8 月 20 日 | Insomnia |
| CEFAZOLIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | Prophylaxis of infection |
| DEXALTIN | 口腔粘膜 | 20[redacted]年 9 月 15 日 | 継続 | stomatitis |
| HANP | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | Cardiac failure prevention |
| HORIZON | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | Premedication for PCI |
| LACTEC | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | fluid replacement |
| LIPITOR | 経口 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | 継続 | hyperlipemia |
| LONGES | 経口 | 20[redacted]年 8 月 17 日 | 継続 | Hypertension |
| MORPHINE HYDROCHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | Chest pain associate with ACS |
| MICARDIS | 経口 | 20[redacted]年 8 月 18 日 | 継続 | Hypertension |
| NICERGOLINE | 経口 | 20[redacted]年 9 月 8 日 | 継続 | Prophylaxis of cerebral circulatory disturbance |
| NICORANDIL | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | 20[redacted]年 8 月 17 日 | Cardiac failure prevention |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | AMI |
| NITROPEN | 舌下 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | 継続 | attack prevention |
| OYPALOMIN | 非経口 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | contrast agent |
| GLUCOSE INJECTION | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | fluid replacement |
| PRIMPERAN | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | vomiting |
| RHYTHMY | 経口 | 20[redacted]年 8 月 21 日 | 継続 | Insomnia |
| SELBEX | 経口 | 20[redacted]年 9 月 5 日 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | gastric distress of nausea |
| SIGMART | 経口 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | 継続 | Cardiac failure prevention |
| VASOLATOR | 皮膚 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | AMI |
| XYLOCAINE SYRINGE | 皮下 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | Local anesthesia for PCI |
| ZANTAC | 経口 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | 継続 | gastritis prophylaxis |
| ASPIRIN+AL GLYCINATE+MG CARBONATE | 経口 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | 抗血栓症 |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 8 月 17 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | 20[redacted]年 8 月 17 日 | 抗血栓症 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | |
|---|---|
| **非重篤な有害事象**： 嘔吐、鼻出血、悪心、ラクナ梗塞、口内炎、下痢、心拍数減少、筋力低下、頭痛 | |
| **経過・処置**： | |
| 20[redacted]年 8 月 16 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted]年 2 月 15 日 | 投与 184 日目、脳出血の発現日。<br>治験薬の最終投与日（投与期間 184 日間）。<br>試験中止日。 |
| 20[redacted]年 2 月 16 日 | 患者が受診予定日（来院 7）に来院しなかった。患者と連絡が取れなかったため、同日、患者の家族に連絡した。患者の家族より患者本人が死亡しているのを発見したと報告があった。 |
| 20[redacted]年 3 月 5 日 | 患者の家族より以下の情報を得た。<br>行政解剖の結果、死因は急激な脳出血であり、5 cm×5 cm×9 cm の血腫が認められた。その他の詳細は不明である。 |
| **治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり<br>患者は脳出血を発現したことから、本事象と治験薬との関連性は否定できない。 | |

事象名：MedDRA/J ver.15.0、bid：1 日 2 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**： subject4* **（試験 D5130C00027）**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **重篤な有害事象（基本語）：急性心筋梗塞** | | | |
| **死 因**： 急性心筋梗塞 | | **転 帰**： 死亡 | |
| **性 別**： 男 | **年 齢**： 6[redacted]歳 | **人 種**： アジア人<br>**（民族）** （日本人） | **投与群**： チカグレロル 90 mg bid |
| **既往歴**： 肝炎 | | | |
| **現病歴**： ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）、湿疹、冠動脈閉塞 | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| XYLOCAINE SYRINGE | 皮下 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | Local anesthesia for PCI |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年 12 月 19 日 | 継続 | tachycardia |
| BENZALIN | 経口 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | Premedication for PCI |
| DOPAMINE HYDROCHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 20 日 | 20[redacted]年 12 月 22 日 | Cardiogenic shock associated with AMI |
| CEFAZOLIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 27 日 | Prophylaxis of infection |
| CEFAZOLIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | Prophylaxis of infection |
| CLARITIN | 経口 | 20[redacted]年 10 月 18 日 | 継続 | Whole body eczema |
| EPINEPHRINE | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 20 日 | 20[redacted]年 12 月 20 日 | Cardiogenic shock associated with AMI |
| GAMOFA D | 経口 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 継続 | gastritis prophylaxis |
| ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | drug eruption |
| HYDROCORTONE | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | drug eruption |
| HYDROPHILIC | 皮膚 | 試験開始前から | 継続 | Whole body eczema |
| LACTEC | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | fluid replacement |
| LEPETAN | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | Prevention of chest pain for PCI |
| LIDOCAINE | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 20 日 | 20[redacted]年 12 月 20 日 | Arrhythmia prophylaxis |


＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| LIPITOR | 経口 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | 継続 | hyperlipemia |
| LOCOID | 皮膚 | 試験開始前から | 継続 | Whole body eczema |
| LOXOPROFEN | 経口 | 20[redacted]年 11 月 2 日 | 20[redacted]年 11 月 11 日 | fever |
| MAGNESIUM OXIDE | 経口 | 20[redacted]年 11 月 14 日 | 継続 | Constipation |
| MINOCYCLINE HYDROCHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | 20[redacted]年 11 月 11 日 | fever |
| MORPHINE HYDROCHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | Chest pain associate with ACS |
| MAGNESIUM OXIDE | 経口 | 20[redacted]年 10 月 24 日 | 20[redacted]年 11 月 13 日 | Constipation |
| MUCOSTA | 経口 | 20[redacted]年 11 月 2 日 | 20[redacted]年 11 月 11 日 | gastritis prophylaxis |
| NICORANDIL | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 27 日 | Cardiac failure prevention |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | AMI |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | AMI |
| NITRODERM TTS | 皮膚 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | AMI |
| NITROPEN | 舌下 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | AMI |
| OYPALOMIN | 非経口 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | contrast agent |
| OYPALOMIN | 非経口 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | contrast agent |
| GLUCOSE INJECTION | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | fluid replacement |
| PREDOPA | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 25 日 | hypotention |
| RINDERON-VG | 皮膚 | 試験開始前から | 継続 | Whole body eczema |
| SENNOSIDE | 経口 | 20[redacted]年 10 月 24 日 | 20[redacted]年 11 月 13 日 | Constipation |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 20[redacted]年 11 月 11 日 | fluid replacement |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | fluid replacement |
| SULBACILLIN | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 2 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | fever |
| SIGMART | 経口 | 20[redacted]年 10 月 27 日 | 継続 | Cardiac failure prevention |
| ASPIRIN+AL GLYCINATE+MG CARBONATE | 経口 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 薬疹、発熱、低血圧、末梢性浮腫、頻脈×2 事象、便秘

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 10 月 19 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted]年 12 月 19 日 | 心電図（ECG）にて頻脈を認め、Artist 2.5 mg/day の投与を開始した。 |
| 20[redacted]年 12 月 21 日 | 他院より、患者は心室細動のため入院したとの連絡を受けた（3 月 27 日に得た情報から死亡日を 12 月 22 日に訂正した）。 |
| 20[redacted]年 3 月 27 日<br>20[redacted]年 12 月 20 日 | 他院より以下の詳細な情報を得た。<br>投与 63 日目、急性心筋梗塞の発現日。<br>19:32 に救急車での救急外来到着時、患者の意識レベルは仰臥位で I-1 であった。顔面蒼白であり、顔に冷汗が認められたが、被験者は自分の名前を答えることができた。ECG モニターを設置した。意識レベルは悪化し、脈拍及び呼吸が確認されなかったため、自動体外式除細動器を使用した。<br>19:39 に心室細動によるショックの後、興奮収縮解離を呈した。患者は心肺蘇生を続けながら病院へ搬送された。病院に到着したとき ECG は心停止を示したが、引き続 |

| | |
|---|---|
| | き心肺蘇生を行った。 |
| 20[redacted] 年 12 月 21 日 | 21:20 に集中治療室に入院した。治験薬の投与は中止された。<br>治験薬の最終投与日（投与期間 63 日間）。 |
| 20[redacted] 年 12 月 22 日 | 2:00 頃、左右の瞳孔はいずれも 1.5 mm であり、瞳孔対抗反射が認められなかった。<br>5:28 に心室細動及び徐脈のためドクターコールがあり、その後心停止となった。<br>6:05 に患者の死亡が確認された。剖検が行われ、前方心室中隔の 2/3 から前外側壁にかけて繊維症が認められた。腹部大動脈に潰瘍形成を伴うアテローム性動脈硬化症が認められた。<br>剖検の結果、急性心筋梗塞と診断された。<br>試験中止日。 |
| **治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性なし<br>剖検から死因は急性心筋梗塞（AMI）と判定されたため、事象名を心室細動から AMI に変更した。本事象は効果不十分により発現したものであり、急性心筋梗塞と治験薬との関連性なしと判断した。 | |

事象名：MedDRA/J ver.15.0、bid：1 日 2 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**： subject5* （**試験 D5130C00027**）

| **重篤な有害事象（基本語）：心筋断裂** | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**： 心筋断裂 | | **転　帰**： 死亡 | |
| **性　別**： 男 | **年　齢**： 8[redacted]歳 | **人　種**： アジア人<br>**（民族）** （日本人） | **投与群**： チカグレロル 90 mg bid |
| **既往歴**： なし | | | |
| **現病歴**： ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）、白内障 | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| ALDACTONE A | 経口 | 20[redacted] 年 3 月 26 日 | 20[redacted] 年 3 月 26 日 | Cardiac failure associated with ACS |
| CRESTOR | 経口 | 20[redacted] 年 3 月 25 日 | 20[redacted]年 3 月 26 日 | Hyperlipidaemia |
| MORPHINE HYDROCHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted] 年 3 月 25 日 | 20[redacted] 年 3 月 26 日 | analgesia for ACS |
| TAKEPRON OD | 経口 | 20[redacted] 年 3 月 25 日 | 20[redacted]年 3 月 26 日 | Stomach wall protection |
| GLUCODINE-W | 皮膚 | 20[redacted] 年 3 月 25 日 | 20[redacted] 年 3 月 25 日 | Disinfection of puncture site |
| GLUCOSE | 静脈内 | 20[redacted] 年 3 月 25 日 | 20[redacted] 年 3 月 26 日 | transfusion for PCI |
| ADRENALINE INJECTION BP | 静脈内 | 20[redacted] 年 3 月 27 日 | 20[redacted] 年 3 月 27 日 | prevention of hypopiesis |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted] 年 3 月 26 日 | 20[redacted] 年 3 月 26 日 | Myocardial protection |
| I.V. SOLUTIONS | 静脈内 | 20[redacted] 年 3 月 25 日 | 20[redacted] 年 3 月 26 日 | transfusion for PCI |
| CERCINE | 経口 | 20[redacted] 年 3 月 25 日 | 20[redacted] 年 3 月 25 日 | Sedatives for ACS |
| DOBUPUM | 静脈内 | 20[redacted] 年 3 月 26 日 | 20[redacted] 年 3 月 26 日 | Cardiac failure associated with ACS |
| ISODINE | 皮膚 | 20[redacted] 年 3 月 25 日 | 20[redacted] 年 3 月 25 日 | Disinfection of puncture site |
| CONTRAST MEDIA | 非経口 | 20[redacted] 年 3 月 25 日 | 20[redacted] 年 3 月 25 日 | Contrast medium |
| LACTEC | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 25 日 | 20[redacted] 年 3 月 25 日 | transfusion for PCI |
| LASIX | 静脈内 | 20[redacted] 年 3 月 26 日 | 20[redacted] 年 3 月 26 日 | Cardiac failure associated with ACS |
| NITROL | 非経口 | 20[redacted] 年 3 月 25 日 | 20[redacted] 年 3 月 25 日 | Coronary vasodilatation |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| SOLITA-T3 INJECTION | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 27 日 | 20[redacted]年 3 月 27 日 | transfusion for PCI |
| SERENACE | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 26 日 | 20[redacted]年 3 月 27 日 | Mental stability for ACS |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 25 日 | 20[redacted]年 3 月 26 日 | Coronary vasodilatation for PCI |
| SIGMART | 非経口 | 20[redacted]年 3 月 25 日 | 20[redacted]年 3 月 25 日 | Coronary vasodilatation for PCI |
| VITAMEDIN INTRAVENOUS | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 27 日 | 20[redacted]年 3 月 27 日 | nutrition |
| XYLOCAINE POLYAMP | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 25 日 | 20[redacted]年 3 月 25 日 | Arrhythmia prophylaxis |
| XYLOCAINE SYRINGE | 皮下 | 20[redacted]年 3 月 25 日 | 20[redacted]年 3 月 25 日 | Toponarcosis for PCI |
| XYLOCAINE JELLY | 皮膚 | 20[redacted]年 3 月 25 日 | 20[redacted]年 3 月 25 日 | Toponarcosis for PCI |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 3 月 25 日 | 20[redacted]年 3 月 26 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 25 日 | 20[redacted]年 3 月 27 日 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： なし

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 3 月 25 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted]年 3 月 26 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 2 日間）。 |
| 20[redacted]年 3 月 27 日 | 投与 3 日目、心筋断裂の発現日。<br>心破裂（基本語：心筋断裂）により死亡した。<br>試験中止日。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性なし
心筋梗塞による心筋壊死が拡張したことで、心筋断裂が発現したと判断された。よって、心筋断裂と治験の手順及び治験薬との関連性なしと判断した。心筋断裂の重症度は重度と判定された。

事象名：MedDRA/J ver.15.0、bid：1 日 2 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**： subject6* （**試験** D5130C00027）

**重篤な有害事象（基本語）**：**脳梗塞**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**： 脳梗塞 | | | **転　帰**： 死亡 |
| **性　別**： 男 | **年　齢**： 8[redacted]歳 | **人　種**： アジア人<br>**（民族）** （日本人） | **投与群**： チカグレロル 90 mg bid |

**既往歴**： なし

**現病歴**： ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| ALDACTONE-A | 経口 | 20[redacted]年 7 月 29 日 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | Myocardial infarction |
| ANCARON | 経口 | 20[redacted]年 7 月 31 日 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | arrhythmia associated with ACS |
| ANCARON | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 29 日 | 20[redacted]年 7 月 31 日 | arrhythmia associated with ACS |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | Myocardial infarction |
| BROTIZOLAM | 経口 | 20[redacted]年 7 月 30 日 | 20[redacted]年 7 月 31 日 | prevention of sleep disorder |
| CRESTOR | 経口 | 20[redacted]年 7 月 29 日 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | Hyperlipidemia |
| FUROSEMIDE | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 29 日 | 20[redacted]年 7 月 30 日 | Heart failure associated with ACS |
| FUROSEMIDE | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 4 日 | 20[redacted]年 8 月 4 日 | Heart failure associated with ACS |
| GLYCEOL | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | 20[redacted]年 8 月 4 日 | cerebral infarction |
| MILLISROL | 非経口 | 20[redacted]年 7 月 28 日 | 20[redacted]年 7 月 28 日 | Remission coronary spastic for CAG |
| LIDOCAINE | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 28 日 | 20[redacted]年 7 月 28 日 | arrhythmia associated with ACS |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| MYOCOR | 静脈内 | 20[redacted]年7月28日 | 20[redacted]年7月28日 | Heart failure associated with ACS |
| OYPALOMIN | 非経口 | 20[redacted]年7月28日 | 20[redacted]年7月28日 | Angiographic examination |
| PARIET | 経口 | 20[redacted]年7月29日 | 20[redacted]年8月1日 | Gastric mucosal protection |
| RADICUT | 静脈内 | 20[redacted]年8月2日 | 20[redacted]年8月4日 | cerebral infarction |
| RENIVACE | 経口 | 20[redacted]年7月29日 | 20[redacted]年8月1日 | Myocardial infarction |
| ROCEPHIN | 静脈内 | 20[redacted]年8月4日 | 20[redacted]年8月4日 | pericarditis, phlebitis |
| SALINE | 静脈内 | 20[redacted]年7月28日 | 20[redacted]年7月30日 | prevension of dehydration |
| SALINE | 静脈内 | 20[redacted]年8月1日 | 20[redacted]年8月3日 | prevention of dehydration |
| SELOKEN | 経口 | 20[redacted]年7月29日 | 20[redacted]年7月31日 | Myocardial infarction |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年7月28日 | 20[redacted]年7月29日 | Myocardial infarction |
| GLUCOSE+K CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE | 静脈内 | 20[redacted]年8月4日 | 20[redacted]年8月4日 | Prevention of Dehydration |
| SULBACILLIN | 静脈内 | 20[redacted]年8月1日 | 20[redacted]年8月1日 | pericarditis, phlebitis |
| SUNRYTHM | 静脈内 | 20[redacted]年7月29日 | 20[redacted]年7月29日 | arrhythmia associated with ACS |
| VASOLAN | 静脈内 | 20[redacted]年8月4日 | 20[redacted]年8月4日 | arrhythmia associated with ACS |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年7月28日 | 20[redacted]年7月28日 | Local anesthesia for CAG |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年7月28日 | 20[redacted]年8月1日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年7月28日 | 20[redacted]年7月29日 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 上気道分泌増加、静脈炎、心膜炎

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年7月28日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted]年8月1日 | 投与5日目、脳梗塞の発現日。<br>20:50 に意識障害が認められ、JSC2-30 まで低下した。右足にこわばりがあり、痙攣が発現した。血圧（BP）169/86、脈拍数（P）69。MRI が実施され、医師は左頸動脈の閉塞を確認した。脳浮腫が認められ、血栓溶解治療の目的で Musashino Red Cross hospital へ転院した。しかし、Musashino Red Cross hospital での治療は適応外であり、当院にて保存的治療を行った。<br>治験薬の最終投与日（投与期間5日間）。 |
| 20[redacted]年8月3日 | 全身症状は低く、明らかな改善は認められなかった。 |
| 20[redacted]年8月4日 | X 線画像にて左上肺野に浸潤影を認めた。免疫反応が高値のため、抗生物質を静脈内投与した。 |
| 20[redacted]年8月5日 | 脈拍が徐々に低下し、4:00 に心停止が確認された。蘇生処置拒否（DNR）のため、患者の状態を引き続き確認した。<br>4:02 に死亡が確認された。<br>試験中止日。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり
本事象は左内頸動脈の閉塞による脳梗塞と考えられたが、血栓形成が本事象に関与している可能性もあることから、血小板凝集に関与する全ての薬剤との因果関係は否定できない。

事象名：MedDRA/J ver.15.0、bid：1日2回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を1日目として起算

**被験者番号**： subject2* （**試験** D5130C00027）

| **重篤な有害事象（基本語）**：脳出血 | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**：　脳出血 | | | **転　帰**：　死亡 |
| **性　別**：　男 | **年　齢**：　8[redacted]歳 | **人　種**：　アジア人<br>**（民族）**　（日本人） | **投与群**：　チカグレロル 90 mg bid |
| **既往歴**：　なし | | | |
| **現病歴**：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）、腰部脊柱管狭窄症 | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| ADRENALINE | 皮下 | 20[redacted]年 12 月 19 日 | 20[redacted]年 12 月 19 日 | Auxiliary treatment of cardiac arrest cerebral infarction |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年 7 月 29 日 | 20[redacted]年 12 月 2 日 | ACS |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年 12 月 16 日 | 20[redacted]年 12 月 18 日 | ACS |
| BESACOLIN | 経口 | 20[redacted]年 12 月 12 日 | 20[redacted]年 12 月 18 日 | Neurogenic bladder |
| BLOPRESS | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 7 月 28 日 | Hypertension |
| CALBLOCK | 経口 | 20[redacted]年 12 月 5 日 | 20[redacted]年 12 月 18 日 | Hypertension |
| CIRCRES | 非経口 | 20[redacted]年 7 月 29 日 | 20[redacted]年 7 月 29 日 | Remission of coronary spasm during coronary angiography |
| CRAVIT | 経口 | 20[redacted]年 12 月 12 日 | 20[redacted]年 12 月 16 日 | prevention of urinary tract infection |
| CRESTOR | 経口 | 20[redacted]年 7 月 29 日 | 20[redacted]年 12 月 2 日 | Hyperlipidemia |
| CRESTOR | 経口 | 20[redacted]年 12 月 16 日 | 20[redacted]年 12 月 18 日 | hyperlipidemia |
| FAMOGAST D | 経口 | 20[redacted]年 12 月 16 日 | 20[redacted]年 12 月 18 日 | Prevent of gastritis |
| FAMOGAST D | 経口 | 20[redacted]年 7 月 29 日 | 20[redacted]年 12 月 2 日 | Prevention of gastritis |
| FLIVAS | 経口 | 20[redacted]年 12 月 12 日 | 20[redacted]年 12 月 18 日 | Neurogenic bladder |
| GAMOFA | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 2 日 | 20[redacted]年 12 月 8 日 | Prevent of gastritis |
| HANP | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 29 日 | 20[redacted]年 8 月 4 日 | ACS |
| HUMULIN R | 皮下 | 20[redacted]年 12 月 3 日 | 20[redacted]年 12 月 18 日 | Type 2 diabetes mellitus |
| IOPAMIRON | 非経口 | 20[redacted]年 7 月 29 日 | 20[redacted]年 7 月 29 日 | contrast for coronary angiography |
| ISODINE | 皮膚 | 20[redacted]年 7 月 29 日 | 20[redacted]年 7 月 29 日 | prevent of infection for CAG |
| ISOTONIC SODIUM CHLORIDE SOLUTION | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 30 日 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | Maintenance of electrolyte balance |
| LORCAM | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 7 月 28 日 | lumbar spinal stenosis |
| METHYCOBAL | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 7 月 28 日 | Prevent of peripheral neuropathy |
| MYOCOR | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 2 日 | 20[redacted]年 12 月 4 日 | ACS |
| NICORANDIL | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 29 日 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | ACS |
| NOVORAPID | 皮下 | 試験開始前から | 20[redacted]年 12 月 18 日 | Type 2 diabetes mellitus |
| OLMETEC | 経口 | 20[redacted]年 7 月 29 日 | 20[redacted]年 12 月 2 日 | Hypertension |
| OLMETEC | 経口 | 20[redacted]年 12 月 16 日 | 20[redacted]年 12 月 18 日 | Hypertension |
| OPAPROSMON | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 7 月 28 日 | lumbar spinal stenosis |
| PURSENNID | 経口 | 20[redacted]年 12 月 14 日 | 20[redacted]年 12 月 14 日 | constipation |
| SELBEX | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 7 月 28 日 | Prevent of gastritis |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| VITAMEDIN INTRAVENOUS | 静脈内 | 20[redacted] 年 12 月 2 日 | 20[redacted]年 12 月 8 日 | Vitamin supplementation |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 7 月 29 日 | 20[redacted] 年 7 月 29 日 | anesthesia for CAG |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted] 年 7 月 29 日 | 20[redacted] 年 12 月 2 日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted] 年 7 月 29 日 | 20[redacted] 年 7 月 30 日 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 上腹部痛、神経因性膀胱、便秘

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted] 年 7 月 29 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted] 年 12 月 1 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 126 日）。 |
| 20[redacted] 年 12 月 2 日 | 投与 127 日目、脳出血の発現日。<br>構音障害及び右側麻痺が発現し、救急車で当院の救急治療室に搬送された。CT で脳出血が認められたため、治療のため脳卒中治療室に入院となった。 |
| 20[redacted] 年 12 月 4 日 | 一般病棟に転院した。 |
| 20[redacted]年 12 月 5 日 | 入院加療を行った。 |
| 20[redacted] 年 12 月 17 日 | 状態は改善傾向だが、意識状態は不安定であった。リハビリテーションのために早期に転院が必要であり、転院の手続きが進められた。 |
| 20[redacted] 年 12 月 19 日 | 深夜を過ぎてから体温が低下し反応もわずかに低下したが、バイタルサインに変化は認められなかった。<br>6:00 に呼吸状態が不良であったが、四肢の動きを確認した。下顎呼吸が認められた。収縮期血圧（sBP）70～80、酸素飽和度（$SpO_2$）80～90、心拍数（HR）50～60。<br>静脈路確保中に心肺停止（CPA）となり心肺蘇生を実施したが、蘇生しなかった。<br>6:53 に死亡を確認した。頭部、胸腹部及び骨盤の CT スキャンを行ったが、CPA の明らかな原因は特定されなかった。<br>試験中止日。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり
本事象は明らかな出血イベントであり、患者は入院治療を要したため、重篤な有害事象と判定した。また、脳出血は治験薬の既知の有害事象であるため、本事象、治験薬及び Bayaspirin の因果関係は否定できない。脳出血の入院加療の後、患者の症状はリハビリテーションのための転院を計画するほどに安定した。直接の死因は不明であった。また、患者の家族が剖検を拒否したため、これ以上の死因の特定は行わない。

事象名：MedDRA/J ver.15.0、bid：1 日 2 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**： subject7* （**試験 D5130C00027**）

**重篤な有害事象（基本語）：心室破裂**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **死 因**： 心室破裂 | | | **転 帰**： 死亡 |
| **性 別**： 男 | **年 齢**： 7[redacted] 歳 | **人 種**： アジア人<br>**（民族）** （日本人） | **投与群**： チカグレロル 90 mg bid |

**既往歴**： 膀胱癌

**現病歴**： 非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）（最終診断）

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| THIAMINE | 静脈内 | 20[redacted] 年 4 月 18 日 | 20[redacted] 年 4 月 19 日 | Furnishing of nutrition |
| AMIPAREN | 静脈内 | 20[redacted] 年 4 月 17 日 | 20[redacted] 年 4 月 17 日 | Furnishing of nutrition |
| ADRENALINE | 静脈内 | 20[redacted] 年 4 月 19 日 | 20[redacted] 年 4 月 19 日 | Cardiac free wall rupture |
| I.V. SOLUTIONS | 静脈内 | 20[redacted] 年 4 月 14 日 | 20[redacted] 年 4 月 14 日 | Rehydration |
| BOLHEAL | 非経口 | 20[redacted] 年 4 月 14 日 | 20[redacted] 年 4 月 14 日 | tissue adhesive for CABG |
| BOSMIN | 静脈内 | 20[redacted] 年 4 月 19 日 | 20[redacted] 年 4 月 19 日 | Cardiac free wall rupture |


＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| CIBENOL | 静脈内 | 20[redacted]年4月19日 | 20[redacted]年4月19日 | atrial fibrillation associated with AMI |
| HYDROXOCOBALAMIN +PYRIDOXINE +THIAMINE | 静脈内 | 20[redacted]年4月15日 | 20[redacted]年4月16日 | Vitamin replenishment |
| DIGOSIN | 静脈内 | 20[redacted]年4月19日 | 20[redacted]年4月19日 | atrial fibrillation associated with AMI |
| DILTIAZEM HYDROCHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年4月14日 | 20[redacted]年4月14日 | supraventricular extrasystole associated with AMI |
| DOBUTAMINE HYDROCHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年4月15日 | 20[redacted]年4月16日 | failure of the circulation associated with AMI |
| DOPAMINE HYDROCHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年4月14日 | 20[redacted]年4月14日 | failure of the circulation associated with AMI |
| ESLAX | 静脈内 | 20[redacted]年4月14日 | 20[redacted]年4月14日 | muscle relaxant for CABG |
| FULCALIQ | 静脈内 | 20[redacted]年4月18日 | 20[redacted]年4月19日 | Furnishing of nutrition |
| FENTANYL | 静脈内 | 20[redacted]年4月14日 | 20[redacted]年4月14日 | analgesia for CABG |
| GAMOFA | 静脈内 | 20[redacted]年4月15日 | 20[redacted]年4月19日 | Gastritis prevention |
| ELECTROLYTES NOS+GLUCOSE | 静脈内 | 20[redacted]年4月16日 | 20[redacted]年4月16日 | Rehydration |
| GLUCOSE INJECTION | 静脈内 | 20[redacted]年4月15日 | 20[redacted]年4月19日 | Glucose replenishment |
| HANP | 静脈内 | 20[redacted]年4月15日 | 20[redacted]年4月19日 | Acute heart failure associated with Cardiac free wall rupture |
| HICALIQ | 静脈内 | 20[redacted]年4月17日 | 20[redacted]年4月17日 | Furnishing of nutrition |
| GLOBIN INSULIN | 静脈内 | 20[redacted]年4月14日 | 20[redacted]年4月14日 | Prevention of hemoglobinemia |
| HUMULIN R | 静脈内 | 20[redacted]年4月18日 | 20[redacted]年4月19日 | Hyperglycemia due to AMI |
| HUMULIN R | 静脈内 | 20[redacted]年4月14日 | 20[redacted]年4月14日 | Hyperglycemia due to AMI |
| HUMULIN R | 静脈内 | 20[redacted]年4月16日 | 20[redacted]年4月16日 | Hyperglycemia due to AMI |
| LASIX | 静脈内 | 20[redacted]年4月18日 | 20[redacted]年4月19日 | Acute heart failure associated with Cardiac free wall rupture |
| METHYLEPHEDRINE HYDROCHLORIDE | 皮下 | 20[redacted]年4月14日 | 20[redacted]年4月14日 | acute hypotension associated with AMI |
| MILLISROL | 静脈内 | 20[redacted]年4月14日 | 20[redacted]年4月14日 | Maintenance of hypotension |
| NICARPINE | 静脈内 | 20[redacted]年4月14日 | 20[redacted]年4月14日 | Maintenance of hypotension |
| NEO-SYNESIN | 皮下 | 20[redacted]年4月14日 | 20[redacted]年4月14日 | acute hypotension associated with AMI |
| NOVO PROTAMINE SULFATE | 静脈内 | 20[redacted]年4月14日 | 20[redacted]年4月14日 | Neutralizing of heparin for CABG |
| ONOACT | 静脈内 | 20[redacted]年4月14日 | 20[redacted]年4月14日 | atrial fibrillation |
| ONOACT | 静脈内 | 20[redacted]年4月16日 | 20[redacted]年4月19日 | atrial fibrillation associated with AMI |
| CALCIUM CHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年4月15日 | 20[redacted]年4月15日 | calcium replenishment |
| NORMAL SALINE | 静脈内 | 20[redacted]年4月13日 | 20[redacted]年4月14日 | Rehydration |
| OYPALOMIN | 非経口 | 20[redacted]年4月14日 | 20[redacted]年4月14日 | Radiopaque dye |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| PAPAVERINE HYDROCHLORIDE | 皮下 | 20[redacted]年4月14日 | 20[redacted]年4月14日 | vasodilatation for CABG |
| PRECEDEX | 静脈内 | 20[redacted]年4月15日 | 20[redacted]年4月17日 | sedative for after CABG |
| PROPOFOL | 静脈内 | 20[redacted]年4月14日 | 20[redacted]年4月14日 | anesthesia for CABG |
| PROPOFOL | 静脈内 | 20[redacted]年4月15日 | 20[redacted]年4月15日 | sedative for after CABG |
| RADICUT | 静脈内 | 20[redacted]年4月18日 | 20[redacted]年4月18日 | Postoperative multiple cerebral infarction |
| HYDROXYETHYL STARCH | 静脈内 | 20[redacted]年4月14日 | 20[redacted]年4月14日 | Maintenance of blood pressure |
| HYDROXYETHYL STARCH | 静脈内 | 20[redacted]年4月19日 | 20[redacted]年4月19日 | Cardiac free wall rupture |
| SEVOFRANE | 吸入 | 20[redacted]年4月14日 | 20[redacted]年4月14日 | anesthesia for CABG |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年4月14日 | 20[redacted]年4月14日 | vasodilatation for CABG |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年4月14日 | 20[redacted]年4月18日 | Rehydration |
| TAICEZOLIN | 静脈内 | 20[redacted]年4月14日 | 20[redacted]年4月18日 | Prevention of infection |
| TAICEZOLIN | 静脈内 | 20[redacted]年4月19日 | 20[redacted]年4月19日 | prevention of infection after CABG |
| TRANSAMIN | 静脈内 | 20[redacted]年4月14日 | 20[redacted]年4月14日 | Prevention of bleeding |
| TWINPAL | 静脈内 | 20[redacted]年4月16日 | 20[redacted]年4月16日 | Rehydration |
| TACHOCOMB | 非経口 | 20[redacted]年4月14日 | 20[redacted]年4月14日 | tissue adhesive for CABG |
| ULTIVA | 静脈内 | 20[redacted]年4月14日 | 20[redacted]年4月14日 | analgesia for CABG |
| VITAJECT | 静脈内 | 20[redacted]年4月17日 | 20[redacted]年4月17日 | Vitamin replenishment |
| VASOLAN | 静脈内 | 20[redacted]年4月19日 | 20[redacted]年4月19日 | atrial fibrillation associated with AMI |
| XYLOCAINE JELLY | 口腔粘膜 | 20[redacted]年4月14日 | 20[redacted]年4月14日 | anesthesia for CABG |
| XYLOCAINE PUMP SPRAY | 皮膚 | 20[redacted]年4月14日 | 20[redacted]年4月14日 | anesthesia for CABG |
| HEPAFLUSH | 静脈内 | 20[redacted]年4月14日 | 20[redacted]年4月14日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年4月14日 | 20[redacted]年4月14日 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 心房細動、処置後合併症

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年4月14日 | 治験薬の割付け日。<br>胸痛が発現し、非ST上昇型心筋梗塞（Non STEMI）と診断された。クレアチンキナーゼ（CK）1136。患者から同意取得し登録した。冠動脈造影（CAG）を行い、冠動脈バイパス術（CABG）の適応と診断された。<br>CABG補助：On-pump beating、輸血：MAP 8単位、Fresh frozen plasma（FFP）6単位。ヘモグロビン（Hb）11.0。 |
| 20[redacted]年4月15日 | 輸血：MAP 2単位、FFP 4単位。 |
| 20[redacted]年4月16日 | 基礎代謝の低下を伴う血圧（BP）の低下が認められた。酸素飽和度が徐々に悪化し、左胸水が増加した。血液400 mLがドレインから流出した。CK：1815、夜間の心拍数（HR）：心房細動（AF）は170～200のレベルまで上昇した。Onoactの投与を開始した。 |
| 20[redacted]年4月17日 | 腕の浮腫が認められ、Lasixを投与した。 |
| 20[redacted]年4月18日 | 神経学的症状の改善は認められなかった。頭部のCTを行ったところ、術後多発性 |

| | |
|---|---|
| | 脳梗塞（PMCI）のパターンが確認された（両側小脳、大脳半球）。CT の所見から血行力学性梗塞（Hematogenous infarction）よりも塞栓症の可能性が高いと判断されたが、特異的な治療法はなく、機能評価を行いながら経過観察を継続した。夜間、頻脈が認められた。Landiolol の投与量を増加した。 |
| 20[redacted]年 4 月 19 日 | 朝から頻脈（AF、af）が続き、Digoxin を投与した。<br>17:35 に心電図（ECG）で洞調律を認めた。<br>19:34 に誘因もなく低血圧からショックを起こし、心肺蘇生（CPR）及び Adrenaline 投与に対する反応はなかった。血圧なし。<br>20:34 に開胸式心臓マッサージを行ったが、左室自由壁破裂が確認され心臓マッサージを中止した。<br>20:46 に死亡した（剖検は家族の要望により行わなかった）。<br>試験中止日。 |
| **治験薬との因果関係及び担当医師の見解**：　関連性なし<br>患者は治験薬を投与されなかったため、治験薬との因果関係はない。PMCI はわずかであり、生命を脅かすものではなかった。 | |

事象名：MedDRA/J ver.15.0、bid：1 日 2 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**： subject8*（**試験 D5130C00027**）

| **重篤な有害事象（基本語）：下部消化管出血** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **死　因**：　下部消化管出血 | | | **転　帰**：　死亡 | |
| **性　別**：　男 | **年　齢**：　7[redacted]歳 | **人　種**：　アジア人<br>**（民族）**　（日本人） | **投与群**：　チカグレロル 90 mg bid | |
| **既往歴**：　なし | | | | |
| **現病歴**：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）、アルコール性肝疾患、急性心不全、胃炎 | | | | |
| **併用薬** | **経路** | **投与開始日** | **投与終了日** | **使用目的** |
| GLUCOSE | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | 20[redacted]年 4 月 13 日 | prevent for hypoglycemia |
| ADRENALINE | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | Ventricular fibrillation |
| ANCARON | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | Ventricular fibrillation |
| ATARAX-P | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | sedative for treatment of ventricular fibrillation |
| BOSMIN | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | vasopressor for treatment ventricular fibrillation |
| CALCIUM CHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | Electrolyte correction |
| CEFAMEZIN ALPHA | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | prevention of infection |
| CRESTOR | 経口 | 20[redacted]年 4 月 6 日 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | dyslipidemia |
| FLUITRAN | 経口 | 20[redacted]年 4 月 6 日 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | ACUTE CARDIAC INSUFFICIENCY |
| HANP | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 6 日 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | ACUTE CARDIAC INSUFFICIENCY |
| HICALIQ | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 13 日 | 20[redacted]年 4 月 13 日 | nutritional support |
| HUMULIN R | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | 20[redacted]年 4 月 13 日 | adjustment of blood glucose level |
| IOMERON 350 | 非経口 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | coronary angiography |
| ISOTONIC SODIUM CHLORIDE SOLUTION | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | Electrolyte correction |
| LEPETAN | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | 20[redacted]年 4 月 13 日 | Supplementary anesthesia |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| LIDOCAINE | 静脈内 | 20[redacted]年4月12日 | 20[redacted]年4月12日 | Ventricular fiblillation |
| LOXONIN | 経口 | 20[redacted]年4月6日 | 20[redacted]年4月6日 | Easing of chest symptom for AMI |
| MEYLON | 静脈内 | 20[redacted]年4月12日 | 20[redacted]年4月13日 | Electrolyte correction |
| NITOROL | 静脈内 | 20[redacted]年4月12日 | 20[redacted]年4月12日 | vasodilation for PCI |
| NOR-ADRENALIN | 静脈内 | 20[redacted]年4月12日 | 20[redacted]年4月13日 | Lower gastrointestinal haemorrhage |
| NOVO PROTAMINE SULFATE | 静脈内 | 20[redacted]年4月12日 | 20[redacted]年4月12日 | neutralizing of Heparin |
| PREDOPA | 静脈内 | 20[redacted]年4月12日 | 20[redacted]年4月12日 | Lower gastrointestinal haemorrhage |
| EPLERENONE | 経口 | 20[redacted]年4月6日 | 20[redacted]年4月11日 | ACUTE CARDIAC INSUFFICIENCY |
| VITAJECT | 静脈内 | 20[redacted]年4月13日 | 20[redacted]年4月13日 | supplemental vitamin |
| ALBUMINAR | 静脈内 | 20[redacted]年4月12日 | 20[redacted]年4月13日 | Lower gastrointestinal haemorrhage |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年4月9日 | 20[redacted]年4月11日 | ACUTE CARDIAC INSUFFICIENCY |
| DOPAMINE HYDROCHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年4月12日 | 20[redacted]年4月12日 | vasopressor for treatment ventricular fibrillation |
| ISOTONIC SODIUM CHLORIDE SOLUTION | 静脈内 | 20[redacted]年4月12日 | 20[redacted]年4月12日 | hypothermic therapy associated ventricular fibrillation |
| DORMICUM | 静脈内 | 20[redacted]年4月12日 | 20[redacted]年4月13日 | sedative for respirator |
| KIDMIN | 静脈内 | 20[redacted]年4月13日 | 20[redacted]年4月13日 | nutritional support |
| MUCOSTA | 経口 | 20[redacted]年4月6日 | 20[redacted]年4月6日 | Stomach mucous membrane protection |
| MUSCULAX | 静脈内 | 20[redacted]年4月12日 | 20[redacted]年4月13日 | muscular relaxation for respirator associated lower gastrointestinal haemorrhage |
| MYSLEE | 経口 | 20[redacted]年4月6日 | 20[redacted]年4月11日 | insomnia |
| OMEPRAL | 静脈内 | 20[redacted]年4月12日 | 20[redacted]年4月12日 | Stomach mucous membrane protection |
| PROPOFOL | 静脈内 | 20[redacted]年4月12日 | 20[redacted]年4月12日 | sedative for respirator |
| PROPOFOL | 静脈内 | 20[redacted]年4月12日 | 20[redacted]年4月12日 | sedative for treatment of ventricular fibrillation |
| RENIVACE | 経口 | 20[redacted]年4月6日 | 20[redacted]年4月11日 | hypertension |
| ELECTROLYTES NOS | 静脈内 | 20[redacted]年4月12日 | 20[redacted]年4月13日 | fluid replacement |
| SOLYUGEN F | 静脈内 | 20[redacted]年4月12日 | 20[redacted]年4月12日 | Electrolyte correction |
| TAKEPRON OD | 経口 | 20[redacted]年4月6日 | 20[redacted]年4月11日 | CHRONIC GASTRITIS |
| MINERALS NOS | 静脈内 | 20[redacted]年4月13日 | 20[redacted]年4月13日 | Supplemental microelement |
| XYLOCAINE | 静脈内 | 20[redacted]年4月12日 | 20[redacted]年4月12日 | local anesthesia for PCI |
| HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年4月12日 | 20[redacted]年4月13日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年4月8日 | 20[redacted]年4月12日 | 抗血栓症 |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年4月6日 | 20[redacted]年4月11日 | 抗血栓症 |

| | |
|---|---|
| **非重篤な有害事象**： 心室細動、不眠症 | |
| **経過・処置**： | |
| 20[redacted]年 4 月 6 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted]年 4 月 11 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 6 日間）。 |
| 20[redacted]年 4 月 12 日 | 投与 7 日目、下部消化管出血の発現日。<br>12:10 に下部消化管出血と診断された。<br>12:30 に大量の直腸出血が認められた（正確な量は不明）。<br>血腫が両側鼠径部から大腿骨下部及び両側上腕に認められ、さらに両側鼠径部のガーゼ上で出血を認めた。正確な出血量は不明であったが、RCC 30 単位及び FFP 14 単位の輸血を要した。下部消化管出血の治療のため、輸血を行った。直腸出血は上部消化管出血によるものではなく、下部消化管出血によるものと考えられた。 |
| 20[redacted]年 4 月 13 日 | 試験中止日。 |
| **治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり<br>死因について、当院での患者の状態及び患者が転院した医療施設から得た臨床検査データ／医療記録から判断すると、下部消化管出血による出血ショックによるものである可能性が高いと考えられる。治験薬の特性から治験薬が出血を促進した可能性があり、因果関係は否定できない。しかし、Bayaspirin 及び Heparin が併用されていたため、治験薬だけが原因である可能性は少ない。 | |

事象名：MedDRA/J ver.15.0、bid：1 日 2 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**： subject9* **（試験 D5130C00027）**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **重篤な有害事象（基本語）：無脈性電気活動** | | | |
| **死 因**： 無脈性電気活動 | | | **転 帰**： 死亡 |
| **性 別**： 男 | **年 齢**： 7[redacted]歳 | **人 種**： アジア人<br>**（民族）** （日本人） | **投与群**： チカグレロル 90 mg bid |
| **既往歴**： なし | | | |
| **現病歴**： 非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）（最終診断）、関節リウマチ | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| CARBOCAIN | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | PCI |
| ADRENALINE | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | MI |
| ALBUMINAR | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | MI |
| ATROPINE | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | MI |
| ATROPINE | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | PCI |
| FOLIAMIN | 経口 | 20[redacted]年 10 月 28 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | prevention of folic acid deficiency |
| INOVAN | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 2 日 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | MI |
| INOVAN | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | PCI |
| IOPAMIRON | 非経口 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | For PCI |
| LIVALO | 経口 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | hypercholesterolemia |
| LASIX | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 2 日 | 20[redacted]年 11 月 2 日 | MI |
| LOXONIN | 経口 | 20[redacted]年 11 月 2 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | Fever due to MI |
| LOXONIN | 経口 | 20[redacted]年 10 月 28 日 | 20[redacted]年 10 月 31 日 | Rheumatoid arthritis |
| MIDAZOLAM | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | MI |
| MYOCOR SPRAY | 口腔粘膜 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | For electrocardiography |
| NITOROL | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | PCI |
| NITROPEN | 舌下 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | MI |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| NOR-ADRENALIN | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 2 日 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | MI |
| NOR-ADRENALIN | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | PCI |
| PREDNISOLONE | 経口 | 20[redacted]年 10 月 31 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | Rheumatoid arthritis |
| PRIMPERAN | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | PCI |
| PRIMPERAN | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 2 日 | 20[redacted]年 11 月 2 日 | Vomiting due to MI |
| SOLYUGEN F | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 2 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | MI |
| SOLYUGEN F | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | PCI |
| TAKEPRON OD | 経口 | 20[redacted]年 11 月 2 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | prevention of gastric ulcer |
| XYLOCAINE JELLY | 皮膚 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | for intubation |
| YUCION-S | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | MI |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 動脈内 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 動脈内 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： なし

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 11 月 1 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。<br>10:00 に職場にて冷汗を伴う胸部不快感があり、関節リウマチにてかかりつけの近医を受診した。来院時には症状消失しており、心電図（ECG）にていずれの誘導でも ST 上昇は認められなかったが III 及び aVF 誘導に異常 Q 波を認めた。トロポニン T 検査は陽性であったため非 ST 上昇型心筋梗塞と診断され、当院へ救急搬送となった。患者から本試験参加の同意取得後、緊急心臓カテーテル検査を行った。右冠動脈は Segment 3 で完全閉塞となっており末梢へは左冠動脈より側副血行路が発達、左前下行枝 Segment 6 に 99%の狭窄を認めたことから、下壁の陳旧性心筋梗塞に前壁中隔の非 ST 上昇型急性心筋梗塞を生じたものと判断した。<br>治験薬を投与後、Segment 6 にステントを留置し ICU に入室した。 |
| 20[redacted]年 11 月 2 日 | ICU にて 20[redacted]年 11 月 4 日まで加療。血行動態維持のため Catecholamine の点滴を要した。 |
| 20[redacted]年 11 月 3 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 3 日間）。 |
| 20[redacted]年 11 月 4 日 | 投与 4 日目、無脈性電気活動の発現日。<br>00:35 に突然血圧が低下し、意識消失となった。無脈性電気活動（PEA）を確認後、直ちに心肺蘇生（CPR）を開始した。心エコー（UCG）で心嚢液貯留はなく、心破裂は否定的と判断した。<br>カテーテル室に搬入し、経皮的心肺補助装置（PCPS）及び大動脈内バルーンポンプ（IABP）による処置を開始した。<br>試験中止日。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり

事象名：MedDRA/J ver.15.0、bid：1 日 2 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**： subject10*（**試験** D5130C00027）

| **重篤な有害事象（基本語）**：脳出血 | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**：　脳出血 | | | **転　帰**：　死亡 |
| **性　別**：　男 | **年　齢**：　8[redacted]歳 | **人　種**：　アジア人<br>**（民族）**　（日本人） | **投与群**：　チカグレロル 90 mg bid |
| **既往歴**：　胆管結石、胃癌、肺炎、気胸、じん肺症、胆嚢切除、総胆管空腸吻合、胃切除 | | | |
| **現病歴**：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）、認知症、良性前立腺肥大症、そう痒症 | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| ALDACTONE-A | 非経口 | 20[redacted]年 7 月 31 日 | 20[redacted]年 8 月 3 日 | prevention of hypokalemia |
| ARICEPT | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 7 月 26 日 | dementia |
| AZUNOL (SODIUM GUALENATE) | 皮膚 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | 20[redacted]年 8 月 7 日 | redness |
| BERIZYM | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 7 月 26 日 | prevention of gastritis |
| BISOLVON | 吸入 | 20[redacted]年 8 月 3 日 | 20[redacted]年 8 月 4 日 | airway management due to pneumonia |
| DEPAS | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 7 月 26 日 | dementia |
| ENTERONON R | 非経口 | 20[redacted]年 7 月 28 日 | 20[redacted]年 8 月 6 日 | control of defecation |
| GASMET | 非経口 | 20[redacted]年 7 月 31 日 | 20[redacted]年 8 月 6 日 | prevention of gastritis |
| KCL | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 27 日 | 20[redacted]年 7 月 30 日 | prevention of hypokalemia |
| KERATINAMIN | 皮膚 | 試験開始前から | 20[redacted]年 7 月 26 日 | itching |
| LACTEC | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 26 日 | 20[redacted]年 7 月 31 日 | AMI |
| MENESIT | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 7 月 26 日 | dementia |
| MEPTIN | 吸入 | 20[redacted]年 8 月 3 日 | 20[redacted]年 8 月 4 日 | airway management due to pneumonia |
| METILON | 筋肉内 | 20[redacted]年 7 月 30 日 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | fever due to pneumonia |
| MUCOSTA | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 7 月 26 日 | prevention of gastritis |
| MYOCOR | 非経口 | 20[redacted]年 7 月 26 日 | 20[redacted]年 7 月 26 日 | AMI |
| OPTIRAY (IOVERSOL) | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 26 日 | 20[redacted]年 7 月 26 日 | contrast medium |
| PROPETO | 皮膚 | 20[redacted]年 8 月 3 日 | 20[redacted]年 8 月 7 日 | peeling due to tape |
| PHYSIO 140 | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 27 日 | 20[redacted]年 7 月 27 日 | removal of hematoma and decompressive craniotomy |
| RINDERON-VG | 皮膚 | 試験開始前から | 20[redacted]年 7 月 26 日 | itching |
| ROCAIN | 皮下 | 20[redacted]年 7 月 27 日 | 20[redacted]年 7 月 27 日 | removal of hematoma and decompressive craniotomy |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 26 日 | 20[redacted]年 7 月 27 日 | AMI |
| SIGMART | 非経口 | 20[redacted]年 7 月 26 日 | 20[redacted]年 7 月 26 日 | CAG/PCI |
| SOLU-CORTEF | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 3 日 | 20[redacted]年 8 月 3 日 | airway management due to pneumonia |
| TAKEPRON | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 7 月 26 日 | prevention of gastritis |
| VENETLIN | 吸入 | 20[redacted]年 8 月 3 日 | 20[redacted]年 8 月 4 日 | airway management due to pneumonia |
| XYLOCAINE POLYAMP | 皮下 | 20[redacted]年 7 月 26 日 | 20[redacted]年 7 月 26 日 | CAG/PCI |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ADONA | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 27 日 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | hematosis due to cerebral hemorrhage |
| ATARAX-P | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 26 日 | 20[redacted]年 7 月 26 日 | prevention of disorder sleep |
| CELESTAMINE | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 7 月 26 日 | itching |
| ELASPOL | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 27 日 | 20[redacted]年 8 月 7 日 | adult respiratory distress syndrome due to pneumonia |
| FAMOTIDINE | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 27 日 | 20[redacted]年 7 月 30 日 | prevention of gastritis |
| GABEXATE MESILATE | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 28 日 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | Prevention of disseminated intravascular coagulation |
| GLYCEOL | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 27 日 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | control for intracranial due to celebral hemarrhage |
| HUMAN SERUM ALBUMIN | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 27 日 | 20[redacted]年 7 月 28 日 | prevention of blood pressure decreased |
| INOVAN | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 27 日 | 20[redacted]年 7 月 31 日 | prevention of blood pressure decreased |
| NICARDIPINE HYDROCHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 27 日 | 20[redacted]年 7 月 27 日 | removal of hematoma and decompressive craniotomy |
| NITROGLYCERIN | 舌下 | 20[redacted]年 7 月 26 日 | 20[redacted]年 7 月 26 日 | AMI |
| NOR-ADRENALIN | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 27 日 | 20[redacted]年 7 月 28 日 | prevention of blood pressure decreased |
| PROPOFOL | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 27 日 | 20[redacted]年 7 月 28 日 | removal of hematoma and decompressive craniotomy |
| SODIUM PICOSULFATE | 非経口 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | 20[redacted]年 8 月 6 日 | control of defecation |
| SULBACILLIN | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 27 日 | 20[redacted]年 8 月 7 日 | removal of hematoma and decompressive craniotomy |
| TRANSAMIN | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 27 日 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | hematosis due to cerebral hemorrhage |
| ULTIVA | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 27 日 | 20[redacted]年 7 月 27 日 | removal of hematoma and decompressive craniotomy |
| VECURONIUM BROMIDE | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 27 日 | 20[redacted]年 7 月 27 日 | removal of hematoma and decompressive craniotomy |
| BUFFERIN (ACETYLSALICYLIC ACID) | 経口 | 20[redacted]年 7 月 26 日 | 20[redacted]年 7 月 26 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 26 日 | 20[redacted]年 7 月 27 日 | 抗血栓症 |
| **非重篤な有害事象**： | 医療機器関連の血栓症、処置後出血×3 事象、外傷性出血、紅斑、肺炎、喀血 | | | |

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 7 月 26 日 | 治験薬の割付け、初回投与及び最終投与日（投与期間 1 日間）。 |
| 20[redacted]年 7 月 27 日 | 投与 2 日目、脳出血の発現日。 |
| 20[redacted]年 8 月 7 日 | 試験中止日。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり

出血リスクは急性冠症候群（ACS）を対象とした試験の治験実施計画書に記載されており、頻度は低いものの脳出血も同様に発現した。経皮的冠動脈インターベンション（PCI）後に Plavix（clopidogrel）4 錠

（75 mg×4）を投与されることがあるが、1 名の高齢の患者では下肢から後腹膜にかけて出血を誘発した。本事象では、PCI を完了後、活性凝固時間（ACT）を 6 時間ごとに検査したところ、ACT は約 200 とコントロールは良好であった。血中ガス分析では、ヘモグロビンの低下を示したが、これも許容範囲内であった。本試験では、治験薬の出血の促進作用に関しても調査していることから、脳出血と治験薬との因果関係は否定できない。

事象名：MedDRA/J ver.15.0、bid：1 日 2 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject11*（**試験** D5130C00027）

| **重篤な有害事象（基本語）：代謝性脳症** | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**：　代謝性脳症 | | | **転　帰**：　死亡 |
| **性　別**：　男 | **年　齢**：　7[redacted]歳 | **人　種**：　アジア人<br>**（民族）**　（韓国人） | **投与群**：　チカグレロル 90 mg bid |
| **既往歴**：　胃炎、結腸ポリープ、骨折治療、椎体形成術 | | | |
| **現病歴**：　非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）（最終診断）、肺気腫、便秘、気管支炎、間質性肺疾患、汎血球減少症、骨粗鬆症、良性前立腺肥大症 | | | |

| **併用薬** | **経路** | **投与開始日** | **投与終了日** | **使用目的** |
|---|---|---|---|---|
| COUGH AND COLD PREPARATIONS | 経口 | 20[redacted] 年 12 月 28 日 | 20[redacted] 年 1 月 3 日 | Emphysematous lung |
| CRESTOR | 経口 | 20[redacted] 年 12 月 22 日 | 継続 | AMI ( acute myocardial infarction ) |
| DILATREND | 経口 | 20[redacted]年 1 月 26 日 | 20[redacted] 年 2 月 23 日 | AMI ( acute myocardial infarction ) |
| LIDOCAINE | 皮膚 | 20[redacted] 年 11 月 22 日 | 20[redacted] 年 11 月 22 日 | AMI ( acute myocardial infarction ) |
| LIPITOR | 経口 | 20[redacted] 年 11 月 22 日 | 20[redacted] 年 12 月 22 日 | NSTEMI |
| MAGNESIUM OXIDE | 経口 | 20[redacted] 年 2 月 22 日 | 継続 | constipation |
| METHYLON | 経口 | 20[redacted] 年 12 月 28 日 | 20[redacted] 年 1 月 10 日 | Emphysematous lung |
| METHYLON | 経口 | 20[redacted] 年 1 月 25 日 | 20[redacted] 年 2 月 22 日 | Emphysematous lung |
| PANTOLOC | 経口 | 20[redacted] 年 1 月 25 日 | 20[redacted] 年 2 月 22 日 | Emphysematous lung |
| PANTOLOC | 経口 | 20[redacted] 年 11 月 23 日 | 20[redacted] 年 12 月 22 日 | prevention for gastritis |
| PENIRAMIN | 静脈内 | 20[redacted] 年 11 月 24 日 | 20[redacted] 年 11 月 24 日 | Pancytopenia(transfusion) |
| PENIRAMIN | 筋肉内 | 20[redacted] 年 11 月 24 日 | 20[redacted] 年 11 月 24 日 | Pancytopenia(Abdomen & Pelvic CT premedication) |
| PETHIDINE HYDROCHLORIDE +PROMAZINE HCL | 筋肉内 | 20[redacted] 年 11 月 24 日 | 20[redacted] 年 11 月 24 日 | bonemarrow biopsy premedication |
| POLYBUTINE | 経口 | 20[redacted] 年 2 月 22 日 | 継続 | constipation |
| REFOSPORIN | 静脈内 | 20[redacted] 年 11 月 22 日 | 20[redacted] 年 11 月 23 日 | prevention for infection |
| RULID | 経口 | 20[redacted] 年 12 月 28 日 | 20[redacted] 年 1 月 3 日 | Emphysematous lung |
| HERBAL COUGH AND COLD PREPARATION NOS | 経口 | 20[redacted] 年 12 月 28 日 | 20[redacted] 年 1 月 3 日 | Emphysematous lung |
| ATACAND | 経口 | 20[redacted] 年 11 月 23 日 | 20[redacted] 年 11 月 26 日 | AMI ( acute myocardial |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | infarction ) |
| DOXOFYLLINE | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 11 月 22 日 | bronchitis |
| DICHLOZID | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 11 月 22 日 | congestive heart failure |
| MAGNESIUM | 経口 | 試験開始前から | 継続 | constipation |
| SURFOLASE | 経口 | 試験開始前から | 継続 | emphysematous lung |
| CLEXANE | 皮下 | 20[redacted]年 11 月 22 日 | 20[redacted]年 11 月 25 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 22 日 | 20[redacted]年 11 月 22 日 | 抗血栓症 |
| ASPIRIN PROTECT | 経口 | 20[redacted]年 11 月 22 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| **非重篤な有害事象**： | 鼻出血、骨髄異形成症候群、低血圧、多汗症、血便排泄 | | | |
| **経過・処置**： | | | | |
| 20[redacted]年 11 月 22 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 | | | |
| 20[redacted]年 2 月 29 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 100 日間）。 | | | |
| 20[redacted]年 3 月 4 日 | 投与 104 日目、代謝性脳症の発現日。<br>患者は骨髄性異形成症候群と診断されたが、治療を拒否したため対症療法を行っていた。<br>昏迷状態を呈する。 | | | |
| 20[redacted]年 3 月 5 日 | 投与 105 日目、救急外来（ER）に来院したが、入院手続き中に死亡した。<br>試験中止日。 | | | |
| **治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： | 関連性なし | | | |

事象名：MedDRA/J ver.15.0、bid：1 日 2 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject12*（**試験 D5130C00027**）

| **重篤な有害事象（基本語）：敗血症性ショック** | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**：　敗血症性ショック | | **転　帰**：　死亡 | |
| **性　別**：　男 | **年　齢**：　8[redacted]歳 | **人　種**：　アジア人<br>**（民族）**　（日本人） | **投与群**：　クロピドグレル 75 mg qd |
| **既往歴**：　前立腺癌、胆石症、胆嚢切除 | | | |
| **現病歴**：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）、うつ病、大動脈狭窄、便秘 | | | |

| **併用薬** | **経路** | **投与開始日** | **投与終了日** | **使用目的** |
|---|---|---|---|---|
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年 7 月 2 日 | 20[redacted]年 7 月 6 日 | Angina pectoris |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年 7 月 8 日 | 20[redacted]年 7 月 12 日 | Angina pectoris |
| ASPARA POTASSIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 30 日 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | Prevention Of Hypokalaemia |
| AMINOLEBAN | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 6 日 | 20[redacted]年 8 月 6 日 | malnutrition related |
| AMINOLEBAN | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 8 日 | 20[redacted]年 8 月 8 日 | malnutrition related |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年 7 月 20 日 | 20[redacted]年 8 月 12 日 | Angina pectoris |
| ATARAX-P | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 5 日 | 20[redacted]年 7 月 6 日 | prevention Of unrest |
| BISOLVON | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | 20[redacted]年 8 月 12 日 | pneumonia aspiration |
| BISOLVON | 吸入 | 20[redacted]年 7 月 5 日 | 20[redacted]年 7 月 5 日 | prevention Of sputum viscosity |
| DAIKENTYUTO | 経口 | 20[redacted]年 7 月 23 日 | 20[redacted]年 8 月 12 日 | Prevention Of abdominal distension |
| DOBUPUM | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 13 日 | 20[redacted]年 7 月 29 日 | Prevention for Blood pressure decreased |
| DOBUPUM | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 10 日 | 20[redacted]年 8 月 12 日 | Prevention for Blood pressure decreased |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| DOPAMINE | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 13 日 | 20[redacted] 年 7 月 27 日 | Prevention for Blood pressure decreased |
| DALACIN-S | 静脈内 | 20[redacted] 年 7 月 28 日 | 20[redacted]年 7 月 29 日 | pneumonia aspiration |
| DALACIN-S | 静脈内 | 20[redacted] 年 7 月 8 日 | 20[redacted] 年 7 月 22 日 | Pneumonia aspiration |
| DEPAS | 経口 | 20[redacted] 年 7 月 1 日 | 20[redacted] 年 7 月 2 日 | Prevention of anxietysymptoms |
| DEPAS | 経口 | 20[redacted] 年 8 月 10 日 | 20[redacted] 年 8 月 10 日 | depression |
| DIPRIVAN | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 13 日 | 20[redacted] 年 7 月 26 日 | Sedation of pneumonia aspiration |
| DIPRIVAN | 静脈内 | 20[redacted] 年 8 月 1 日 | 20[redacted]年 8 月 8 日 | sedation for pneumonia aspiration |
| ELASPOL | 静脈内 | 20[redacted] 年 8 月 1 日 | 20[redacted] 年 8 月 12 日 | pneumonia aspiration |
| I.V. SOLUTIONS | 静脈内 | 20[redacted] 年 8 月 6 日 | 20[redacted]年 8 月 9 日 | malnutrition-related |
| I.V. SOLUTIONS | 皮下 | 20[redacted] 年 7 月 31 日 | 20[redacted] 年 8 月 5 日 | malnutrition-related |
| FOSFOMYCIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted] 年 7 月 1 日 | 20[redacted] 年 7 月 1 日 | Infection prophylaxis for PCI |
| FRANDOL | 皮膚 | 20[redacted] 年 7 月 2 日 | 20[redacted] 年 7 月 13 日 | angina pectoris |
| HICALIQ | 静脈内 | 20[redacted] 年 8 月 10 日 | 20[redacted] 年 8 月 12 日 | malnutrition related |
| HOKUNALIN | 皮膚 | 20[redacted] 年 7 月 29 日 | 20[redacted] 年 8 月 12 日 | Bronchodilator action for pneumonia aspiration |
| CILASTATIN +IMIPENEM | 静脈内 | 20[redacted] 年 7 月 30 日 | 20[redacted] 年 7 月 31 日 | pneumonia aspiration |
| INTRALIPID | 静脈内 | 20[redacted] 年 8 月 11 日 | 20[redacted] 年 8 月 11 日 | malnutrition related |
| INTRALIPID | 静脈内 | 20[redacted] 年 8 月 8 日 | 20[redacted] 年 8 月 8 日 | malnutrition related |
| INTRALIPID | 静脈内 | 20[redacted] 年 7 月 14 日 | 20[redacted] 年 7 月 14 日 | malnutrition-related |
| INTRALIPID | 静脈内 | 20[redacted] 年 8 月 1 日 | 20[redacted] 年 8 月 1 日 | malnutrition-related |
| INTRALIPID | 静脈内 | 20[redacted] 年 8 月 4 日 | 20[redacted] 年 8 月 4 日 | malnutrition-related |
| INTRALIPID | 筋肉内 | 20[redacted] 年 7 月 12 日 | 20[redacted] 年 7 月 12 日 | malnutrition-related |
| K.C.L. | 静脈内 | 20[redacted] 年 7 月 18 日 | 20[redacted] 年 7 月 18 日 | Prevention Of Hypokalaemia |
| K.C.L. | 静脈内 | 20[redacted] 年 7 月 15 日 | 20[redacted] 年 7 月 16 日 | Prevention Of Hypokalaemia |
| KCL CORRECTIVE | 静脈内 | 20[redacted] 年 7 月 25 日 | 20[redacted] 年 7 月 26 日 | Prevention of Hypokalaemia |
| KCL CORRECTIVE | 静脈内 | 20[redacted] 年 8 月 2 日 | 20[redacted] 年 8 月 8 日 | prevention of Hypokalemia |
| ALBUMIN HUMAN | 静脈内 | 20[redacted] 年 7 月 12 日 | 20[redacted] 年 7 月 12 日 | Hypoalbuminemia for pneumonia aspiration |
| ALBUMIN HUMAN | 静脈内 | 20[redacted] 年 7 月 24 日 | 20[redacted] 年 7 月 25 日 | Prevention of Hypoalbuminemia |
| ALBUMIN HUMAN | 静脈内 | 20[redacted] 年 8 月 4 日 | 20[redacted] 年 8 月 4 日 | Prevention of Hypoalbuminaemia |
| ALBUMIN HUMAN | 静脈内 | 20[redacted] 年 8 月 8 日 | 20[redacted] 年 8 月 9 日 | Prevention of Hypoalbuminaemia |
| LANSOPRAZOLE | 経口 | 20[redacted] 年 7 月 22 日 | 20[redacted] 年 8 月 12 日 | Prevention Of peptic ulcer |
| LANSOPRAZOLE | 経口 | 20[redacted] 年 7 月 1 日 | 20[redacted] 年 7 月 3 日 | Prevention of Gastritis |
| LACTEC | 静脈内 | 20[redacted] 年 7 月 13 日 | 20[redacted] 年 7 月 13 日 | Fluid replacement |
| LASIX | 静脈内 | 20[redacted] 年 7 月 16 日 | 20[redacted] 年 7 月 16 日 | Prevention for urine output decreased |
| LASIX | 静脈内 | 20[redacted] 年 7 月 19 日 | 20[redacted] 年 8 月 9 日 | Prevention for urine output |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | decreased |
| LASIX | 静脈内 | 20[redacted]年8月11日 | 20[redacted]年8月12日 | Prevention for urine output decreased |
| LASIX | 静脈内 | 20[redacted]年7月14日 | 20[redacted]年7月14日 | prevention for urine output decreased |
| LASIX | 静脈内 | 20[redacted]年7月15日 | 20[redacted]年7月15日 | urine output decreased |
| LASIX | 静脈内 | 20[redacted]年7月18日 | 20[redacted]年7月18日 | urine output decreased |
| LAXOBERON | 経口 | 20[redacted]年7月20日 | 20[redacted]年7月20日 | constipation |
| LECICARBON | 直腸内 | 20[redacted]年7月20日 | 20[redacted]年7月20日 | constipation |
| LIPITOR | 経口 | 20[redacted]年7月1日 | 20[redacted]年7月6日 | Hypercholesterolemia |
| MEROPENEM | 静脈内 | 20[redacted]年7月7日 | 20[redacted]年7月7日 | Pneumonia aspiration |
| MAGMITT | 経口 | 20[redacted]年7月19日 | 20[redacted]年7月23日 | constipation |
| MAGMITT | 経口 | 20[redacted]年7月1日 | 20[redacted]年7月6日 | Constipation |
| MAGMITT | 経口 | 20[redacted]年7月12日 | 20[redacted]年7月12日 | constipation |
| MARZULENE-S | 経口 | 20[redacted]年7月28日 | 20[redacted]年7月30日 | Prevention Of peptic ulcer |
| MARZULENE-S | 経口 | 20[redacted]年7月22日 | 20[redacted]年7月24日 | Prevention Of peptic ulcer |
| MEROPENEM | 静脈内 | 20[redacted]年7月22日 | 20[redacted]年7月27日 | pneumonia aspiration |
| MIYA-BM | 経口 | 20[redacted]年7月19日 | 20[redacted]年7月23日 | constipation |
| MODACIN | 静脈内 | 20[redacted]年7月10日 | 20[redacted]年7月22日 | Pneumonia aspiration |
| MODACIN | 静脈内 | 20[redacted]年8月1日 | 20[redacted]年8月2日 | pneumonia aspiration |
| MYOCOR | 静脈内 | 20[redacted]年7月1日 | 20[redacted]年7月1日 | Coronary Vasodilation for PCI |
| MYSLEE | 経口 | 20[redacted]年7月5日 | 20[redacted]年7月5日 | prevention of Insomnia |
| NEOSYNESIN | 静脈内 | 20[redacted]年7月12日 | 20[redacted]年7月12日 | Prevention for Blood pressure decreased |
| NEOSYNESIN | 静脈内 | 20[redacted]年8月1日 | 20[redacted]年8月1日 | Prevention for Blood pressure decreased |
| NEOSYNESIN | 静脈内 | 20[redacted]年8月10日 | 20[redacted]年8月10日 | Prevention for Blood pressure decreased |
| NITROL | 静脈内 | 20[redacted]年7月1日 | 20[redacted]年7月1日 | Coronary vasodilatation for PCI |
| NOR-ADRENALIN | 静脈内 | 20[redacted]年8月1日 | 継続 | Prevention for Blood pressure decreased |
| OLIVES | 静脈内 | 20[redacted]年7月12日 | 20[redacted]年7月15日 | Prevention of ventricular extrasystoles |
| OLIVES | 静脈内 | 20[redacted]年8月2日 | 継続 | Prevention of Ventricular extrasystoles |
| PANTOL | 静脈内 | 20[redacted]年7月14日 | 20[redacted]年7月21日 | Prevention Of peptic ulcer |
| PARIET | 非経口 | 20[redacted]年7月2日 | 20[redacted]年7月6日 | Prevention OF Gastritis |
| PROPETO | 皮膚 | 20[redacted]年7月10日 | 20[redacted]年7月10日 | Prevention for skin dry |
| PROPOFOL | 静脈内 | 20[redacted]年7月12日 | 20[redacted]年7月12日 | sedation for pneumonia aspiration |
| PROPOFOL | 静脈内 | 20[redacted]年8月1日 | 継続 | sedation for pneumonia aspiration |
| RENIVACE | 経口 | 20[redacted]年7月4日 | 20[redacted]年7月6日 | Hypertension |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| RENIVACE | 経口 | 20[redacted]年7月8日 | 20[redacted]年7月12日 | Hypertension |
| RISPERDAL | 経口 | 20[redacted]年7月3日 | 20[redacted]年7月3日 | depression |
| RISPERDAL | 経口 | 20[redacted]年7月5日 | 20[redacted]年7月5日 | depression |
| ROCEPHIN | 静脈内 | 20[redacted]年7月28日 | 20[redacted]年7月29日 | pneumonia aspiration |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年7月8日 | 20[redacted]年7月12日 | malnutrition-related |
| SOLYUGEN F | 静脈内 | 20[redacted]年7月17日 | 20[redacted]年7月18日 | Fluid replacement |
| SOLYUGEN F | 静脈内 | 20[redacted]年8月1日 | 継続 | Fluid replacement |
| SOLYUGEN F | 静脈内 | 20[redacted]年7月1日 | 20[redacted]年7月3日 | Fluid replacement |
| SERENACE | 静脈内 | 20[redacted]年7月3日 | 20[redacted]年7月3日 | depression |
| SERENACE | 静脈内 | 20[redacted]年7月5日 | 20[redacted]年7月5日 | depression |
| SOLU-MEDROL | 静脈内 | 20[redacted]年8月10日 | 20[redacted]年8月12日 | pneumonia aspiration |
| STRONGER NEO-MINOPHAGEN C | 静脈内 | 20[redacted]年7月27日 | 20[redacted]年8月6日 | Druginduced liver disease |
| SULBACILLIN | 静脈内 | 20[redacted]年7月8日 | 20[redacted]年7月16日 | Pneumonia aspiration |
| TAKEPRON | 静脈内 | 20[redacted]年7月6日 | 20[redacted]年7月28日 | Prevention Of Gastritis |
| TWINPAL | 静脈内 | 20[redacted]年7月3日 | 20[redacted]年7月6日 | protein energy malnutrition |
| VANCOMYCIN | 静脈内 | 20[redacted]年8月1日 | 20[redacted]年8月7日 | infection MRSA prophylaxis |
| XYLOCAINE | 静脈内 | 20[redacted]年7月29日 | 20[redacted]年7月29日 | local anaesthesia of IVH insertion |
| ZOSYN | 静脈内 | 20[redacted]年8月10日 | 20[redacted]年8月12日 | pneumonia aspiration |
| CRAVIT | 経口 | 20[redacted]年8月8日 | 20[redacted]年8月11日 | pneumonia aspiration |
| I.V. SOLUTIONS | 静脈内 | 20[redacted]年7月6日 | 20[redacted]年7月30日 | malnutrition-related |
| ALBUMIN HUMAN | 静脈内 | 20[redacted]年7月15日 | 20[redacted]年7月15日 | Prevention of Hypoalbuminaemia |
| MAXIPIME | 静脈内 | 20[redacted]年8月1日 | 20[redacted]年8月10日 | pneumonia aspiration |
| MORPHINE HYDROCHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年7月1日 | 20[redacted]年7月1日 | pain relief for PCI |
| MORPHINE HYDROCHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年7月13日 | 20[redacted]年7月13日 | pain relief for PCI |
| MYSLEE | 経口 | 20[redacted]年7月2日 | 20[redacted]年7月2日 | Prevention Of Insomnia |
| OMEPRAL | 静脈内 | 20[redacted]年7月6日 | 20[redacted]年7月6日 | Prevention Of gastritis |
| PANTOSIN | 経口 | 20[redacted]年7月22日 | 20[redacted]年7月28日 | Prevention Of peptic ulcer |
| PRIMPERAN | 静脈内 | 20[redacted]年7月1日 | 20[redacted]年7月1日 | Prevention OF Queasy |
| PRIMPERAN | 静脈内 | 20[redacted]年7月5日 | 20[redacted]年7月5日 | Prevention Of Queasy |
| SAMSCA | 経口 | 20[redacted]年8月10日 | 20[redacted]年8月12日 | Prevention for urine output decreased |
| SULBACILLIN | 静脈内 | 20[redacted]年7月6日 | 20[redacted]年7月6日 | pneumonia aspiration |
| BUFFERIN (ACETYLSALICYLIC ACID) | 経口 | 20[redacted]年7月8日 | 20[redacted]年8月12日 | 抗血栓症 |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年7月1日 | 20[redacted]年7月6日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年7月1日 | 20[redacted]年7月2日 | 抗血栓症 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 17 日 | 20[redacted]年 7 月 19 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 22 日 | 20[redacted]年 8 月 12 日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年 7 月 7 日 | 20[redacted]年 7 月 8 日 | 抗血栓症 |
| PLETAAL | 経口 | 20[redacted]年 7 月 9 日 | 20[redacted]年 8 月 12 日 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 誤嚥性肺炎、血栓症、薬物性肝障害、貧血

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 7 月 1 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted]年 7 月 7 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 7 日間）。 |
| 20[redacted]年 8 月 1 日 | 投与 32 日目、敗血症性ショックの発現日。<br>誤嚥性肺炎を再発した。胸部 X 線（X-P）から急性呼吸促拍症候群（ARDS）と診断された。人工呼吸器（BIPAP）が装着され、Elaspol 200 mg/day の投与を開始した。<br>21:00、体温（KT）39.6°C。血圧が低下し、ショックを発現した。血圧（BP）68/40。ショックと考えられた。Nor-Adrenarin の静脈内投与を開始した。抗生物質を Maxipime 2 g 及び Vancomycin 2 g に変更した。発熱傾向。敗血症ショックに対して、Elaspol（sivelestat sodium hydrate）、Nor-Adrenalin、Dobupum（dobutamine hydrochloride）を投与した。 |
| 20[redacted]年 8 月 8 日 | 誤嚥性肺炎が悪化するにつれ敗血症性ショックが悪化し、多臓器不全となった。 |
| 20[redacted]年 8 月 10 日 | Sol-Medrol（methylprednisolone sodium succinate）を 3 日間投与した。 |
| 20[redacted]年 8 月 12 日 | 全身症状の悪化がみられ、14:03 死亡が確認された。<br>死因は敗血症性ショックであった。<br>試験中止日。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性なし
7 月 7 日に治験薬の投与を中止しており、8 月 1 日に誤嚥性肺炎から敗血症性ショック様の状態及び ARDS が発現した。以上から、これらの有害事象と治験薬との関連性なしと判断する。また、これらの臨床的な事象とその他の薬剤との関連性なしと判断する。有害事象発現時、患者は重症であったことから、重篤な有害事象と判定した。

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1 日 1 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject13*（**試験 D5130C00027**）

**重篤な有害事象（基本語）：心タンポナーデ**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**： 心タンポナーデ | | | **転　帰**： 死亡 |
| **性　別**： 女 | **年　齢**： 7[redacted]歳 | **人　種**： アジア人<br>**（民族）**　（日本人） | **投与群**： クロピドグレル 75 mg qd |

**既往歴**： なし

**現病歴**： ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）、骨粗鬆症、不眠症、背部痛

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| BFLUID | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 22 日 | 20[redacted]年 4 月 24 日 | improvement of nutrition condition |
| BOSMIN | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 24 日 | 20[redacted]年 4 月 24 日 | Cardiac tamponade |
| CRESTOR | 経口 | 20[redacted]年 4 月 23 日 | 20[redacted]年 4 月 23 日 | Hypercholesterolemia |
| KCL | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 22 日 | 20[redacted]年 4 月 23 日 | Electrolyte supply |
| LASIX | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 22 日 | 20[redacted]年 4 月 24 日 | cardiac load decreasing for ACS |
| LENDORMIN D | 経口 | 20[redacted]年 4 月 22 日 | 20[redacted]年 4 月 23 日 | Prevention of insomnia |
| MORPHINE HYDROCHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 22 日 | 20[redacted]年 4 月 22 日 | anaesthesia for cardioangiography |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| MEYLON | 静脈内 | 20[redacted]年4月24日 | 20[redacted]年4月24日 | Cardiac tamponade |
| OLIVES | 静脈内 | 20[redacted]年4月24日 | 20[redacted]年4月24日 | Cardiac tamponade |
| OYPALOMIN 370 | 非経口 | 20[redacted]年4月22日 | 20[redacted]年4月22日 | contrast for cardioangiography |
| PENTAGIN | 静脈内 | 20[redacted]年4月22日 | 20[redacted]年4月22日 | anaesthesia for cardioangiography |
| PREDOPA | 静脈内 | 20[redacted]年4月22日 | 20[redacted]年4月24日 | Prevention of circulatory failure |
| PRIMPERAN | 静脈内 | 20[redacted]年4月22日 | 20[redacted]年4月22日 | Prevention of vomiting due to ACS |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年4月22日 | 20[redacted]年4月23日 | acute myocardial infarction |
| SIGMART | 経口 | 20[redacted]年4月22日 | 20[redacted]年4月23日 | acute myocardial infarction |
| SOLDEM 1 | 静脈内 | 20[redacted]年4月22日 | 20[redacted]年4月22日 | improvement of nutrition condition |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年4月22日 | 20[redacted]年4月24日 | improvement of nutrition condition |
| TAKEPRON | 静脈内 | 20[redacted]年4月22日 | 20[redacted]年4月22日 | Prevention of gastritis |
| TAKEPRON OD | 経口 | 20[redacted]年4月23日 | 20[redacted]年4月23日 | Prevention of gastritis |
| VITAMEDIN INTRAVENOUS | 静脈内 | 20[redacted]年4月22日 | 20[redacted]年4月24日 | improvement of nutrition condition |
| ADRENALINE | 静脈内 | 20[redacted]年4月24日 | 20[redacted]年4月24日 | Cardiac tamponade |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年4月22日 | 20[redacted]年4月23日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年4月22日 | 20[redacted]年4月22日 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 口腔咽頭痛

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年4月22日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。<br>急性心筋梗塞の疑いがあり、治験実施医療機関に来院した。心電図（ECG）にてST上昇を認めた。経皮冠動脈インターベンション（PCI）及び治験参加の同意を家族（姉妹）から得た。治験薬2錠、クロピドグレル4[redacted]及びBayaspirin（aspirin）2錠が投与され、PCIを施行し、ステントを留置した。残存狭窄があるため、Sigmart（nicorandil）の投与を開始した。 |
| 20[redacted]年4月23日 | 治験薬の最終投与日（投与期間2日間）。 |
| 20[redacted]年4月24日 | 投与3日目、心タンポナーデの発現日。<br>4:00 a.m.過ぎに無呼吸アラームが鳴り、看護師が無脈状態を確認した。気管内挿管、心臓マッサージ及びEpinephrineの投与による二次救命処置（ACLS）が行われた。QRS波が再び認められたが、無脈性電気活動（PEA）の状態が続いた。蘇生処置を1時間を超えて行ったが、反応はなかった。心エコーにて右室前面を主体とする高エコー域を伴う心嚢水貯留が認められ、上行大動脈解離は認められなかった。心破裂と診断された。患者の家族に説明し、家族からの要望により蘇生処置を中止した。死亡を確認した。家族は剖検を拒否した。<br>試験中止日。 |
| 20[redacted]年7月7日 | 治験責任医師は臨床検査値及び心エコーから有害事象名を「心破裂」から出血を伴わない「心タンポナーデ」へと変更した。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり
心嚢水貯留による心タンポナーデは心筋梗塞と関連性があると思われるが、本事象と治験薬又は併用薬（Bayaspirin）との因果関係は完全には否定できない。

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1日1回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を1日目として起算

被験者番号： subject14*（試験 D5130C00027）

| 重篤な有害事象（基本語）：医療機器関連の血栓症 | | | |
|---|---|---|---|
| 死　因： 医療機器関連の血栓症 | | | 転　帰： 死亡 |
| 性　別： 男 | 年　齢： 7[redacted]歳 | 人　種： アジア人<br>（民族）　（日本人） | 投与群： クロピドグレル 75 mg qd |
| 既往歴： レーザー療法 | | | |
| 現病歴： 非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）（最終診断）、聴覚障害、糖尿病網膜症、貧血 | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| AMLODIPINE | 経口 | 20[redacted]年 4 月 1 日 | 20[redacted]年 4 月 6 日 | Hypertension |
| ASPARA POTASSIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 10 日 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | control of potassium |
| ASPARA POTASSIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | control of potassium |
| ASPARA POTASSIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 23 日 | 20[redacted]年 4 月 23 日 | control of potassium |
| ACTOS | 経口 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 20[redacted]年 5 月 25 日 | Diabetic |
| ACTOS | 経口 | 20[redacted]年 4 月 1 日 | 20[redacted]年 4 月 6 日 | Diabetic |
| ADRENALINE | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 22 日 | 20[redacted]年 4 月 22 日 | arrhythmia by stent thrombosis |
| AMLODIPINE BESYLATE | 経口 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 20[redacted]年 4 月 14 日 | hypertension |
| ANCARON | 経口 | 20[redacted]年 5 月 10 日 | 20[redacted]年 5 月 25 日 | arrhythmia by stent thrombosis |
| ANCARON | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 22 日 | 20[redacted]年 4 月 25 日 | arrhythmia by Stent Thrombosis |
| ANCARON | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 4 日 | 20[redacted]年 5 月 11 日 | arrhythmia by stent thrombosis |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年 4 月 24 日 | 20[redacted]年 4 月 25 日 | Heart protection purpose |
| SODIUM ALGINATE | 経口 | 20[redacted]年 4 月 22 日 | 20[redacted]年 5 月 25 日 | Stomach ulcer prevention |
| CEFAMEZIN ALPHA | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | Prevention of infection |
| CEFAZOLIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 20[redacted]年 4 月 17 日 | Prevention of infection |
| CEFAZOLIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 21 日 | 20[redacted]年 4 月 28 日 | Prevention of infection |
| CEFAZOLIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 16 日 | 20[redacted]年 5 月 16 日 | Prevention of infection |
| CIPROXAN-I.V. | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 22 日 | 20[redacted]年 5 月 24 日 | prevention of infection |
| COROHERSER-R | 経口 | 20[redacted]年 4 月 1 日 | 20[redacted]年 4 月 6 日 | Hypertension |
| CRESTOR | 経口 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | 20[redacted]年 5 月 25 日 | hyperlipidemia |
| DIOVAN | 経口 | 20[redacted]年 4 月 1 日 | 20[redacted]年 4 月 6 日 | Hypertension |
| DIOVAN | 経口 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 20[redacted]年 5 月 2 日 | hypertension |
| DOPAMINE HYDROCHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 25 日 | 20[redacted]年 5 月 6 日 | hypotension by stent thrombosis |
| DORMICUM | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 22 日 | 20[redacted]年 4 月 22 日 | arrhythmia by stent thrombosis |
| DORMICUM | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 19 日 | 20[redacted]年 5 月 19 日 | Intratracheal intubation |
| FAMOTIDINE D | 経口 | 20[redacted]年 4 月 14 日 | 20[redacted]年 5 月 25 日 | Stomach ulcer prevention |
| FENTANYL | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 23 日 | 20[redacted]年 4 月 23 日 | Pain control by PCPS |
| FULCALIQ | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 23 日 | 20[redacted]年 5 月 25 日 | control of nutrition |
| GLIMEPIRIDE | 経口 | 20[redacted]年 4 月 16 日 | 20[redacted]年 5 月 25 日 | Diabetic |
| HANP | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 5 日 | 20[redacted]年 5 月 20 日 | Cardiac failure by ACS |
| HANP | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 14 日 | 20[redacted]年 4 月 20 日 | Cardiac failure by ACS |
| HUMULIN R | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | Diabetic |
| HUMULIN R | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 22 日 | 20[redacted]年 5 月 25 日 | Diabetic |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| K.C.L. | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 24 日 | 20[redacted]年 4 月 25 日 | control of potassium |
| K.C.L. | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 12 日 | 20[redacted]年 5 月 14 日 | control of potassium |
| K.C.L. | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 21 日 | 20[redacted]年 5 月 23 日 | control of potassium |
| KALIMATE | 直腸内 | 20[redacted]年 4 月 30 日 | 20[redacted]年 4 月 30 日 | control of potassium |
| LOW MOLECULAR DEXTRAN L | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | Transfusion for heart catheter inspection |
| LOW MOLECULAR DEXTRAN L | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | Transfusion for heart catheter inspection |
| LOW MOLECULAR DEXTRAN L | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 21 日 | 20[redacted]年 4 月 22 日 | Transfusion for heart catheter inspection |
| LANSOPRAZOLE | 経口 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | 20[redacted]年 4 月 13 日 | Stomach ulcer prevention |
| LASIX | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 20[redacted]年 5 月 4 日 | Cardiac failure by ACS |
| LASIX | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 5 日 | 20[redacted]年 5 月 25 日 | Prevention of Cardiac failure |
| LIDOCAINE | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 22 日 | 20[redacted]年 4 月 22 日 | arrhythmia by Stent Thrombosis |
| MEYLON | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 22 日 | 20[redacted]年 4 月 22 日 | Transfusion for heart catheter inspection |
| MIDOCIN | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 19 日 | 20[redacted]年 5 月 20 日 | Prevention of infection |
| MUSCULAX | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 19 日 | 20[redacted]年 5 月 19 日 | Intratracheal intubation |
| MAGMITT | 経口 | 20[redacted]年 4 月 13 日 | 20[redacted]年 5 月 25 日 | Constipation |
| MAGNESIUM SULFATE | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 22 日 | 20[redacted]年 4 月 22 日 | arrhythmia by stent thrombosis |
| MAGNESIUM SULFATE | 筋肉内 | 20[redacted]年 5 月 4 日 | 20[redacted]年 5 月 4 日 | arrhythmia by stent thrombosis |
| MEROPEN | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 20 日 | 20[redacted]年 5 月 22 日 | prevention of infection |
| MINERALIN | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 23 日 | 20[redacted]年 5 月 25 日 | control of nutrition |
| MORPHINE HYDROCHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 21 日 | 20[redacted]年 4 月 21 日 | pain contorol by Stent Thrombosis |
| MUSCULAX | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 23 日 | 20[redacted]年 4 月 23 日 | Before treatment by PCPS evulsion |
| MUSCULAX | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 22 日 | 20[redacted]年 4 月 22 日 | arrhythmia by stent thrombosis |
| NOR-ADRENALIN | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 20 日 | 20[redacted]年 5 月 25 日 | Hypotension of MOF |
| NITOPRO | 関節内 | 20[redacted]年 4 月 21 日 | 20[redacted]年 4 月 21 日 | Stent Thrombosis |
| NITROPEN | 経口 | 20[redacted]年 4 月 1 日 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | Chest pain |
| NOR-ADRENALIN | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 29 日 | 20[redacted]年 5 月 4 日 | hypotension by sepsis |
| OMNIPAQUE 350 | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 16 日 | 20[redacted]年 5 月 16 日 | Angiography at CRT-D |
| OMNIPAQUE 350 | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 6 日 | 20[redacted]年 5 月 6 日 | Angiography of pre-CRT hemodynamic study |
| OMNIPAQUE 350 | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 22 日 | 20[redacted]年 4 月 22 日 | Angiography when pacing catheter is inserted |
| OMNIPAQUE 350 | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | Make shadow when heart catheter is inspected |
| OMNIPAQUE 350 | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | Make shadow when heart catheter is inspected |
| OMNIPAQUE 350 | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 21 日 | 20[redacted]年 4 月 21 日 | Make shadow when heart catheter is inspected |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| OPYSTAN | 静脈内 | 20[redacted]年4月29日 | 20[redacted]年4月29日 | Pain control by sepsis |
| PIMOBENDAN | 経口 | 20[redacted]年5月11日 | 20[redacted]年5月25日 | Cardiac failure by stent thrombosis |
| PRIMPERAN | 静脈内 | 20[redacted]年4月21日 | 20[redacted]年4月21日 | vomiting by Stent Thrombosis |
| PROPOFOL | 静脈内 | 20[redacted]年4月22日 | 20[redacted]年5月9日 | sedation by Stent Thrombosis |
| PROPOFOL | 静脈内 | 20[redacted]年5月11日 | 20[redacted]年5月23日 | sedation by Stent Thrombosis |
| REBAMIPIDE | 経口 | 20[redacted]年4月22日 | 20[redacted]年5月25日 | Stomach ulcer prevention |
| REMINARON | 静脈内 | 20[redacted]年5月24日 | 20[redacted]年5月25日 | DIC prevention |
| HYDROXYETHYL STARCH | 静脈内 | 20[redacted]年4月22日 | 20[redacted]年4月22日 | Transfusion for heart catheter inspection |
| SOLDEM 1 | 静脈内 | 20[redacted]年4月7日 | 20[redacted]年4月11日 | transfusion |
| SOLDEM 1 | 静脈内 | 20[redacted]年4月21日 | 20[redacted]年4月22日 | transfusion |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年4月11日 | 20[redacted]年4月12日 | transfusion |
| SOLDEM 1 | 静脈内 | 20[redacted]年5月16日 | 20[redacted]年5月16日 | Transfusion for CRT-D |
| SOLDEM 1 | 静脈内 | 20[redacted]年5月6日 | 20[redacted]年5月6日 | Transfusion for pre-CRT hemodynamic study |
| SOLDEM 1 | 静脈内 | 20[redacted]年4月13日 | 20[redacted]年4月13日 | transfusion |
| ELECTROLYTES NOS | 静脈内 | 20[redacted]年5月19日 | 20[redacted]年5月23日 | Transfusion for Stent Thrombosis |
| ELECTROLYTES NOS | 静脈内 | 20[redacted]年4月21日 | 20[redacted]年4月26日 | teansfusion for Stent Thrombosis |
| SOLYUGEN F | 静脈内 | 20[redacted]年4月8日 | 20[redacted]年4月8日 | transfusion |
| ELECTROLYTES NOS | 静脈内 | 20[redacted]年4月29日 | 20[redacted]年5月2日 | transfusion for stent thrombosis |
| SENNOSIDE | 経口 | 20[redacted]年4月13日 | 20[redacted]年4月20日 | Constipation |
| SERENACE | 静脈内 | 20[redacted]年5月19日 | 20[redacted]年5月19日 | sedation by Stent Thrombosis |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年4月21日 | 20[redacted]年4月21日 | Stent Thrombosis |
| SOSEGON | 静脈内 | 20[redacted]年4月29日 | 20[redacted]年4月29日 | Pain control by sepsis |
| VANCOMYCIN | 静脈内 | 20[redacted]年5月24日 | 20[redacted]年5月24日 | Prevention of infection |
| YUCION-S | 静脈内 | 20[redacted]年4月28日 | 20[redacted]年5月9日 | prevention of infection |
| ZYVOX | 静脈内 | 20[redacted]年5月23日 | 20[redacted]年5月23日 | Prevention of infection |
| CEFTAZIDIME PENTAHYDRATE | 静脈内 | 20[redacted]年5月19日 | 20[redacted]年5月20日 | Prevention of infection |
| CEFTAZIDIME PENTAHYDRATE | 静脈内 | 20[redacted]年5月9日 | 20[redacted]年5月17日 | prevention of infection |
| SERENACE | 静脈内 | 20[redacted]年5月21日 | 20[redacted]年5月21日 | sedation by Stent Thrombosis |
| ZOSYN | 静脈内 | 20[redacted]年5月17日 | 20[redacted]年5月19日 | Prevention of infection |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年4月7日 | 20[redacted]年5月19日 | 抗血栓症 |
| CLEACTOR | 関節内 | 20[redacted]年4月21日 | 20[redacted]年4月21日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年4月7日 | 20[redacted]年4月7日 | 抗血栓症 |
| NOVASTAN HI | 静脈内 | 20[redacted]年4月7日 | 20[redacted]年4月13日 | 抗血栓症 |
| NOVASTAN HI | 静脈内 | 20[redacted]年4月21日 | 20[redacted]年4月22日 | 抗血栓症 |
| NOVASTAN HI | 静脈内 | 20[redacted]年5月6日 | 20[redacted]年5月6日 | 抗血栓症 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| PANALDINE | 経口 | 20[redacted]年 5 月 20 日 | 20[redacted]年 5 月 25 日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年 4 月 21 日 | 20[redacted]年 5 月 5 日 | 抗血栓症 |
| PLETAAL | 経口 | 20[redacted]年 4 月 21 日 | 20[redacted]年 5 月 25 日 | 抗血栓症 |
| TICPILONE | 経口 | 20[redacted]年 5 月 6 日 | 20[redacted]年 5 月 19 日 | 抗血栓症 |
| ASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 5 月 20 日 | 20[redacted]年 5 月 25 日 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 敗血症、治癒不良、便秘、肺炎、気胸

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 4 月 7 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted]年 4 月 20 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 14 日間）。 |
| 20[redacted]年 4 月 21 日 | 投与 15 日目、医療機器関連の血栓症の発現目。 |
| 20[redacted]年 4 月 22 日 | 8:15 に致死的不整脈が発現し、心停止に至った。心肺蘇生を行い、経皮的心肺補助装置（PCPS）を挿入した。PCPS 挿入後、意識レベルは清明であり指示動作は可能であった。 |
| 20[redacted]年 4 月 23 日 | PCPS 除去後昇圧剤を投与し、血行動態を維持した。 |
| 20[redacted]年 5 月 16 日 | 両室ペーシング機能付き植込み型除細動器（CRT-D）を挿入した。 |
| 20[redacted]年 5 月 19 日 | 呼吸器状態が悪化し、呼吸管理のため挿管したが呼吸器状態は徐々に悪化した。 |
| 20[redacted]年 5 月 20 日 | 大動脈内血管内バルーンポンプを再挿入したが、全身状態の改善は得られなかった。 |
| 20[redacted]年 5 月 24 日 | 全身状態がさらに悪化した。 |
| 20[redacted]年 5 月 25 日 | 血圧が低下し昇圧剤の投与量を増加したが、効果が見られなかった。<br>14:11 に死亡。<br>試験中止日。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1 日 1 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**： subject3* （**試験 D5130C00027**）

**重篤な有害事象（基本語）：くも膜下出血**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**： くも膜下出血 | | | **転　帰**： 死亡 |
| **性　別**： 男 | **年　齢**： 7[redacted]歳 | **人　種**： アジア人<br>**（民族）** （日本人） | **投与群**： クロピドグレル 75 mg qd |

**既往歴**： アレルギー性鼻炎、鼡径ヘルニア

**現病歴**： 不安定狭心症（UA）（最終診断）、背部痛、動脈硬化症

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| AVAPRO | 経口 | 20[redacted]年 11 月 11 日 | 継続 | Hypertension |
| BLOPRESS | 経口 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 20[redacted]年 11 月 10 日 | Hypertension |
| CONIEL | 経口 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 20[redacted]年 1 月 12 日 | variant angina |
| DORMICUM | 筋肉内 | 20[redacted]年 9 月 8 日 | 20[redacted]年 9 月 8 日 | sedative for endoscopy |
| GASCON | 経口 | 20[redacted]年 9 月 8 日 | 20[redacted]年 9 月 8 日 | Removal of intestinal gas for gastrofiberscopy |
| GLYCEOL | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 1 日 | 20[redacted]年 4 月 2 日 | intracranial hypertension for subarachnoid hemorrhage |
| IOMERON 350 | 非経口 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | Coronary Angiography |
| ISOTONIC SODIUM CHLORIDE SOLUTION | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | Electrolyte correction |
| LIVALO | 経口 | 試験開始前から | 継続 | dysilipidemia |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| MANNITOL | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 1 日 | 20[redacted]年 4 月 1 日 | intracranial hypertension for subarachnoid hemorrhage |
| MINCLEA | 経口 | 20[redacted]年 9 月 8 日 | 20[redacted]年 9 月 8 日 | control of a gastric peristalsis |
| MUSCULAX | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 1 日 | 20[redacted]年 4 月 1 日 | muscular relaxation for subarachnoid hemorrhage |
| NICARPINE | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 1 日 | 20[redacted]年 4 月 2 日 | antihypertensive effects for subarachnoid hemorrhage |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | vasodilation for CAG |
| NITROPEN | 舌下 | 20[redacted]年 4 月 19 日 | 20[redacted]年 4 月 19 日 | variant angina |
| NORVASC | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 4 月 9 日 | Hypertension |
| NU-LOTAN | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 4 月 9 日 | Hypertension |
| PENTAGIN | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 1 日 | 20[redacted]年 4 月 1 日 | analgia for subarachnoid hemorrhage |
| PROPOFOL | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 1 日 | 20[redacted]年 4 月 1 日 | sedative for subarachnoid hemorrhage |
| RASILEZ | 経口 | 20[redacted]年 10 月 7 日 | 継続 | Hypertension |
| TAKEPRON OD | 経口 | 試験開始前から | 継続 | Ulcer formation prevention |
| XYLOCAINE | 皮膚 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | local anesthesia for CAG |
| XYLOCAINE VISCOUS | 経口 | 20[redacted]年 9 月 8 日 | 20[redacted]年 9 月 8 日 | Local anesthesia gastrofiberscopy |
| ADALAT-CR | 経口 | 20[redacted]年 1 月 13 日 | 継続 | variant angina |
| VASOLATOR | 皮膚 | 20[redacted]年 6 月 26 日 | 継続 | variant angina |
| BAYASPIRIN | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 8 月 31 日 | 抗血栓症 |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 9 月 9 日 | 20[redacted]年 2 月 22 日 | 抗血栓症 |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 3 月 2 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | 抗血栓症 |
| PRORNER | 経口 | 試験開始前から | 継続 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 胃食道逆流性疾患、萎縮性胃炎、裂孔ヘルニア

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 4 月 7 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted]年 4 月 8 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 2 日間）。 |
| 20[redacted]年 4 月 1 日 | 投与 361 日目（投与終了 360 日目）、くも膜下出血の発現日。 |
| 20[redacted]年 4 月 2 日 | 試験中止日。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性なし
患者の家族からの電話連絡による情報のみであり、詳細は不明。追加情報は現在調査中であるが、患者は治験薬を 2 日間投与された後投与を中止し、中止後 1 年以上が経過しているため、くも膜下出血と治験薬との関連性がある可能性は現在のところ極めて低い。

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1 日 1 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算
終了●日目は治験薬の投与終了又は中止日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject15*（**試験** D5130C00027）

| **重篤な有害事象（基本語）**：**心不全、処置による出血** | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**：　心不全 | | | **転　帰**：　心不全：死亡<br>処置による出血：未回復 |
| **性　別**：　女 | **年　齢**：　7[redacted]歳 | **人　種**：　アジア人<br>**（民族）**　（日本人） | **投与群**：　クロピドグレル 75 mg qd |
| **既往歴**：　肺塞栓症、胃手術、腎摘除 | | | |
| **現病歴**：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）、骨粗鬆症、胃食道逆流性疾患、便秘、不眠症、貧血 | | | |

| **併用薬** | **経路** | **投与開始日** | **投与終了日** | **使用目的** |
|---|---|---|---|---|
| BONALON | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 8 月 1 日 | osteoporosis |
| CIRCRES | 非経口 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | improvement of coronary flow |
| DEPAS | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 8 月 1 日 | insomnia |
| DOBUTAMINE HYDROCHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | 20[redacted]年 8 月 3 日 | heart failure |
| DORMICUM | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | anesthesia for intubation |
| EVETANT | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | 20[redacted]年 8 月 3 日 | pressor for bleeding during PCI |
| FOIPAN | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 8 月 1 日 | reflux oesophagitis |
| GASMOTIN | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 8 月 1 日 | reflux oesophagitis |
| GLACTIV | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 8 月 1 日 | diabetes mellitus |
| HANP | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | 20[redacted]年 8 月 3 日 | heart failure |
| KN SOL. 3B | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | rehydration for PCI |
| LACTEC | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 31 日 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | rehydration for PCI |
| LIDOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | anesthesia for PCI |
| LIDOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | anesthesia for intubation |
| MEYLON | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | metabolic acidosis is concomitant symptom with heart failure |
| MYSLEE | 経口 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | insomnia |
| NEOPRAMIEL | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | vomiting |
| NICORANDIL | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | 20[redacted]年 8 月 3 日 | improvement of coronary flow |
| NICORANDIL | 非経口 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | improvement of coronary flow |
| NITROPEN | 舌下 | 20[redacted]年 7 月 31 日 | 20[redacted]年 7 月 31 日 | Angina pectoris is associated with ACS |
| NOR-ADRENALIN | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | 20[redacted]年 8 月 3 日 | pressor for bleeding during PCI |
| OYPALOMIN 370 | 非経口 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | contrast medium |
| PARIET | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 8 月 3 日 | reflux oesophagitis |
| PURSENNID | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 8 月 1 日 | constipation |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | 20[redacted]年 8 月 3 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | 20[redacted]年 8 月 3 日 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**：　嘔吐、穿刺部位出血×3 事象

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 7 月 27 日 | 食欲不振及び栄養障害のため入院した。心電図（ECG）：異常なし。 |
| 20[redacted]年 7 月 31 日 | 21:20 に胸痛が発現した。Nitropen を舌下投与したところ症状は回復した。心筋酵素の |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | |
|---|---|
| | 上昇は認められなかった。流路を確認した。 |
| 20[redacted]年 8 月 1 日 | 治験薬の割付け、初回投与及び最終投与日（投与期間 1 日間）。<br>投与 1 日目、処置による出血の発現日。<br>ECG にて ST の上昇が確認され、心エコーにて壁運動異常が認められた。心筋酵素の上昇が認められた。患者は本試験の適格性の要件を満たしていると判断し、同意を取得後、治験薬の投与を開始した。<br>11:20 に治験薬の投与を開始した（チカグレロル 180 mg 及びクロピドグレル 300 mg）。<br>11:30 に血管心臓造影による緊急検査を行い、左冠動脈前下行枝（LAD）の近位に大きな血栓を認めた。吸引は不可能であり、ベアメタルステント（BMS）を留置した。#6 及び#7 の閉塞はそれぞれ 90 及び 75%からいずれも 0%に解消した。<br>12:40 に Heparin 5000 単位を投与し、13:49 及び 15:19 にそれぞれ Heparin 2000 単位を追加投与した。<br>16:25 に薬物治療として Heparin 10000 単位／24 h 及び Nicorandil の投与を開始した。<br>20:00 に最後の治験薬を投与した。<br>20:05 に貧血が悪化し、RCC 2 単位（280 mL）の輸血を開始した。<br>〔臨床検査値〕経皮的冠動脈インターベンション（PCI）前：ヘモグロビン（Hb）8.8 mg/dL、ヘマトクリット（Ht）25.9%、プロトロンビン時間（PT）13.0 秒、プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）1.32、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）53.7 秒；PCI 後：Hb 6.7 g/dL、Ht 19.3%<br>22:15 に Dopamine hydrochloride（DOA：Evetant）の投与を開始した。血圧 74/53、心拍数 90～99。 |
| 20[redacted]年 8 月 2 日 | 投与 2 日目、心不全の発現日。<br>1:00 頃〔臨床検査値〕Hb 8.8 g/dL、Ht 24.7%。<br>1:10 に心エコーを行ったところ、壁運動に異常は認められず LAD の近位の亜急性血栓性閉塞（SAT）が示唆された。<br>4:30 に左腕及び鼠径部から出血があり、再加圧した。 |
| 20[redacted]年 8 月 3 日 | 試験中止日。 |
| **治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： | 心不全：関連性なし、処置による出血：関連性あり |

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1 日 1 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject16*（**試験** D5130C00027）

| **重篤な有害事象（基本語）：心筋炎** | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**：　心筋炎 | | **転　帰**：　死亡 | |
| **性　別**：　男 | **年　齢**：　6[redacted]歳 | **人　種**：　アジア人<br>**（民族）**　（日本人） | **投与群**：　クロピドグレル 75 mg qd |
| **既往歴**：　胃癌、胃切除、大動脈瘤、大動脈瘤修復 | | | |
| **現病歴**：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断） | | | |

| **併用薬** | **経路** | **投与開始日** | **投与終了日** | **使用目的** |
|---|---|---|---|---|
| ADRENALINE | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 4 日 | 20[redacted]年 9 月 4 日 | blood pressure control for acute myocarditis |
| ALDACTONE-A | 経口 | 20[redacted]年 9 月 3 日 | 20[redacted]年 9 月 3 日 | heart failure associated with acute myocarditis |
| ANCARON | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 4 日 | 20[redacted]年 9 月 4 日 | ventricular fibrillation associated with acute myocarditis |
| ATARAX-P | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 4 日 | 20[redacted]年 9 月 4 日 | calming |
| ATARAX-P | 筋肉内 | 20[redacted]年 9 月 2 日 | 20[redacted]年 9 月 2 日 | antinausea preparation for CAG |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| BFLUID | 静脈内 | 20[redacted]年9月4日 | 20[redacted]年9月4日 | rehydration |
| CALCICOL | 静脈内 | 20[redacted]年9月4日 | 20[redacted]年9月4日 | prevention of ventricular fibrillation associated with acute myocarditis |
| FAMOTIDINE D | 経口 | 20[redacted]年9月2日 | 20[redacted]年9月2日 | gastric mucosal protection |
| HANP | 静脈内 | 20[redacted]年9月2日 | 20[redacted]年9月3日 | heart failure associated with STEMI |
| INOVAN | 静脈内 | 20[redacted]年9月3日 | 20[redacted]年9月3日 | heart failure associated with acute myocarditis |
| ISOTONIC SODIUM CHLORIDE SOLUTION | 静脈内 | 20[redacted]年9月3日 | 20[redacted]年9月4日 | continuous hemodiafiltration for endotoxin absorbance therapy |
| LOXONIN | 経口 | 20[redacted]年9月3日 | 20[redacted]年9月3日 | Adverse event(Acute myocarditis) |
| LIDOCAINE | 静脈内 | 20[redacted]年9月4日 | 20[redacted]年9月4日 | prevention for ventricular arrhythmia |
| MEYLON | 静脈内 | 20[redacted]年9月4日 | 20[redacted]年9月4日 | electrolyte replacement for PCI |
| CAMPHOR+MENTHOL +METHYL SALICYLATE | 皮膚 | 20[redacted]年9月3日 | 20[redacted]年9月3日 | low back pain |
| MILRILA | 静脈内 | 20[redacted]年9月3日 | 20[redacted]年9月4日 | heart failure associated with acute myocarditis |
| MYOCOR | 非経口 | 20[redacted]年9月2日 | 20[redacted]年9月2日 | coronary artery dilatation for PCI |
| MYSLEE | 経口 | 20[redacted]年9月2日 | 20[redacted]年9月3日 | insomnia |
| NOR-ADRENALIN | 静脈内 | 20[redacted]年9月3日 | 20[redacted]年9月4日 | blood pressure control for acute myocarditis |
| NOVOLIN R | 静脈内 | 20[redacted]年9月4日 | 20[redacted]年9月4日 | Diabetes mellitus |
| OMNIPAQUE 350 | 非経口 | 20[redacted]年9月2日 | 20[redacted]年9月2日 | contrast dye for CAG |
| GLUCOSE INJECTION | 静脈内 | 20[redacted]年9月4日 | 20[redacted]年9月4日 | Sugar supplementation |
| PICILLIBACTA | 静脈内 | 20[redacted]年9月3日 | 20[redacted]年9月3日 | Adverse event (Acute myocarditis) |
| PICILLIBACTA | 静脈内 | 20[redacted]年9月2日 | 20[redacted]年9月2日 | Prevention of infection after PCI |
| ROZEREM | 経口 | 20[redacted]年9月2日 | 20[redacted]年9月3日 | insomnia |
| ELECTROLYTES NOS | 静脈内 | 20[redacted]年9月2日 | 20[redacted]年9月3日 | rehydration |
| SOLDEM 3 | 静脈内 | 20[redacted]年9月2日 | 20[redacted]年9月2日 | rehydration |
| SOLULACT TMR | 静脈内 | 20[redacted]年9月2日 | 20[redacted]年9月2日 | rehydration |
| SERENACE | 静脈内 | 20[redacted]年9月3日 | 20[redacted]年9月3日 | calming |
| SOLDACTONE | 静脈内 | 20[redacted]年9月2日 | 20[redacted]年9月2日 | heart failure associated with STEMI |
| CA CHLORIDE + GLUCOSE + K CHLORIDE + NA CHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年9月3日 | 20[redacted]年9月4日 | Continuous hemodiafiltration |
| TAKEPRON OD | 経口 | 20[redacted]年9月3日 | 20[redacted]年9月3日 | gastric mucosal protection |
| TENORMIN | 経口 | 20[redacted]年9月3日 | 20[redacted]年9月3日 | Hypertension |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| XYLOCAINE POLYAMP | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 2 日 | 20[redacted]年 9 月 2 日 | anesthesia for PCI |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 9 月 2 日 | 20[redacted]年 9 月 3 日 | 抗血栓症 |
| HEPAFLUSH | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 3 日 | 20[redacted]年 9 月 3 日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 2 日 | 20[redacted]年 9 月 2 日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 動脈内 | 20[redacted]年 9 月 2 日 | 20[redacted]年 9 月 3 日 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： なし

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 8 月 31 日 | 気分が悪くなり始める。 |
| 20[redacted]年 9 月 2 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。<br>発熱 (＋)、胸部不快感 (＋)。<br>患者は診療所に来院し、Veritas hospital に救急車で搬送された。<br>急性心筋梗塞と診断された。クレアチニンキナーゼ 727 U/L、トロポニン T 200 ng/dL 超、C 反応性蛋白 15.49 mg/dL。患者は本試験に組み入れられた。<br>12:55 に治験薬を投与した。<br>13:25 に経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を行った。<br>13:50 に HANP の静脈内投与を開始した。Bayaspirin 100 mg 及び FamotidineD 10 mg を投与した。<br>15:00、クレアチンキナーゼ 880 U/L。<br>18:00、クレアチンキナーゼ 906 U/L。<br>19:19、胸痛 (－)、体温（T）38.7˚C、心拍数（HR）90～100 /min、動脈圧（ABP）100～110 mmHg、酸素飽和度（$SpO_2$）100%。<br>21:00、T 37.5˚C、脈拍数（P）96 /min、呼吸数（R）18 /min、血圧（BP）108/65 mmHg、クレアチンキナーゼ 954 U/L、不眠症 (＋)。Rozerem 8 mg を投与した。<br>21:30、悪心 (＋)、心窩部痛 (＋)、心電図（ECG）：変化なし。Myslee 5 mg を投与した。<br>23:46、二段脈 (＋)、ABP 100～200 mmHg、HR 90。 |
| 20[redacted]年 9 月 3 日 | 投与 2 日目、心筋炎の発現日。<br>3:00、クレアチンキナーゼ 992 U/L。<br>6:00、クレアチンキナーゼ 997 U/L。<br>7:44、T 39.2˚C、ABP 100～120 mmHg、クレアチンキナーゼ 1067 U/L、<br>C 反応性蛋白 18.46 mg/dL。<br>7:50、ABP 80～90 mmHg。<br>8:00、胸部灼熱感 (＋)。<br>8:18、$SpO_2$ 90～92%、酸素吸入流量を 10 L/h に増加した。<br>8:29 に意識レベルが低下した（JCS II-20）。BP 89/46 mmHg<br>8:36 に HANP の静脈内投与を中止した。<br>9:00、ECG：V2-V6 にて ST 上昇 (＋)、BP 92/49 mmHg、HR 78、$SpO_2$ 99%<br>9:15～9:51、冠動脈造影：ステント血栓症 (－)／新規病変 (－)、左室拡張終末期圧 30～35、胸部 X 線：うっ血 (＋)、診断：急性心筋炎、処置：持続的血液透析ろ過、大動脈内バルーンポンピング。<br>治験薬の最終投与日（投与期間 2 日間）。 |
| 20[redacted]年 9 月 4 日 | 試験中止日。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性なし

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1 日 1 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**： subject17*（**試験** D5130C00027）

| **重篤な有害事象（基本語）**：**急性心筋梗塞** | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**：　急性心筋梗塞 | | **転　帰**：　死亡 | |
| **性　別**：　女 | **年　齢**：　8[redacted]歳 | **人　種**：　アジア人<br>**（民族）**　（韓国人） | **投与群**：　クロピドグレル 75 mg qd |
| **既往歴**：　指切断、膝関節形成 | | | |
| **現病歴**：　非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）（最終診断）、緑内障 | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| AMARYL | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 10 月 29 日 | Diabetes mellitus |
| ATROVENT UDV | 吸入 | 20[redacted]年 10 月 29 日 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | Myocardial infarction(cardiogenic asthma) |
| COAPROVEL | 経口 | 試験開始前から | 継続 | hypertension |
| CRESTOR | 経口 | 20[redacted]年 10 月 29 日 | 継続 | Hypercholesterolemia |
| DIABEX XR | 経口 | 試験開始前から | 継続 | diabetes mellitus |
| EPINEPHRINE | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 12 日 | 20[redacted]年 11 月 12 日 | Myocardial infarction |
| ETOMIDAT-LIPURO | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 12 日 | 20[redacted]年 11 月 12 日 | Myocardial infarction( secondary resuscitation) |
| HUMULIN R | 皮下 | 20[redacted]年 10 月 29 日 | 継続 | diabetes mellitus |
| ISOKET | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | hypertension |
| POTASSIUM CHLORIDE | 経口 | 20[redacted]年 10 月 29 日 | 20[redacted]年 10 月 31 日 | Myocardial infarction (hypokalsemia) |
| LANSOPRAZOLE | 経口 | 20[redacted]年 10 月 29 日 | 継続 | Acute myocardial infarction (prevention for gastritis) |
| LANTUS | 皮下 | 20[redacted]年 10 月 29 日 | 継続 | diabetes mellitus |
| LASIX | 経口 | 20[redacted]年 10 月 29 日 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | Myocardial infarction |
| LASIX | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 29 日 | 20[redacted]年 10 月 29 日 | Myocardial infarction |
| LIDOCAINE | 皮膚 | 20[redacted]年 11 月 12 日 | 20[redacted]年 11 月 12 日 | Myocardial infarction |
| LIDOCAINE HYDROCHLORIDE | 皮膚 | 20[redacted]年 10 月 31 日 | 20[redacted]年 10 月 31 日 | Myocardial infarction |
| LIDOCAINE HYDROCHLORIDE | 皮膚 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | Myocardial infarction |
| MACPERAN | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | Acute Myocardial infarction(nausea) |
| MORPHINE SULFATE | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | Angina pectoris |
| NORPIN | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 12 日 | 20[redacted]年 11 月 12 日 | Myocardial infarction |
| PENIRAMIN | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | Acute Myocardial infarction(nausea) |
| STILNOX CR | 経口 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | Acute Myocardial infarction(insomnia) |
| TRIDOL | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | Acute Myocardial infarction(general ache) |
| ZANIDIP | 経口 | 試験開始前から | 継続 | hypertension |
| ZOCOR | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 10 月 29 日 | Hypercholesterolemia |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ASPIRIN PROTECT | 経口 | 20[redacted]年 10 月 29 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| ASTRIX | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 10 月 29 日 | 抗血栓症 |
| CLEXANE | 皮下 | 20[redacted]年 10 月 29 日 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 31 日 | 20[redacted]年 10 月 31 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | 抗血栓症 |
| IBUSTRIN | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 10 月 29 日 | 抗血栓症 |
| PLAVITOR | 経口 | 20[redacted]年 10 月 29 日 | 20[redacted]年 10 月 30 日 | 抗血栓症 |
| **非重篤な有害事象**： | なし | | | |
| **経過・処置**： | | | | |
| 20[redacted]年 10 月 31 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 | | | |
| 20[redacted]年 11 月 12 日 | 投与 13 日目、急性心筋梗塞の発現目。<br>14:21 に救急外来（ER）に来院し、心肺蘇生（CPR）を行った。<br>心電図（EKG）：II、III、AVF、V1～V4 にて ST 上昇。<br>治験薬の最終投与（投与期間 13 日間）及び試験中止日。 | | | |
| **治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： | 関連性なし | | | |

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1 日 1 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

### 2.7.6.2.1.2.9.2.2 重篤な有害事象

治療期間中に発現した重篤な有害事象（死亡を含む、かつ出血を除く）の器官別大分類別（いずれかの投与群で 5%以上）及び基本語別（いずれかの投与群で 2%以上）の要約を表 28に示した。

重篤な有害事象（死亡を含む、かつ出血を除く）の発現率は、日本人患者のチカグレロル群で 23.8%、クロピドグレル群で 31.2%であり、クロピドグレル群の方が高かった。重篤な有害事象（死亡を含む、かつ出血を除く）の器官別大分類で両群ともに発現率が高かったものは心臓障害（チカグレロル群：9.7%、クロピドグレル群：13.5%）で群間差がみられたが、その他については両群で大きな違いはなかった。チカグレロル群で基本語別で発現率が高かった重篤な有害事象（死亡を含む、かつ出血を除く）は冠動脈狭窄及びステント内冠動脈再狭窄であったが、これらの発現率はクロピドグレル群でも同程度であった。全患者においても同様の傾向であった。本試験の日本人患者における重篤な有害事象（死亡を含む、かつ出血を除く）の発現率は、PLATO 試験（チカグレロル群：17.7%、クロピドグレル群：18.4%）及びそのアジアコホート（チカグレロル群：21.9%、クロピドグレル群：21.0%）に比べて高かったが、これは有害事象及び重篤な有害事象の収集方法が両試験で異なっていたためと考えられる。PLATO 試験では、事前に有効性の評価項目として規定した心筋虚血性の有害事象は有害事象及び重篤な有害事象として報告しないこととしたが、本試験では、有効性の評価項目として規定した心筋虚血性の有害事象についても、治験実施計画書に規定した有害事象及び重篤な有害事象の定義に従って報告及び集計した。

**表 28　治療期間中に発現した重篤な有害事象（死亡を含む、かつ出血を除く）の器官別大分類別（いずれかの投与群で 5%以上）及び基本語別（いずれかの投与群で 2%以上）の発現例数（%）－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）**

| 器官別大分類<br>基本語 | 例数 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 全患者 | | 日本人患者 | |
| | チカグレロル<br>90 mg 1 日 2 回<br>387 例 | クロピドグレル<br>75 mg 1 日 1 回<br>380 例 | チカグレロル<br>90 mg 1 日 2 回<br>349 例 | クロピドグレル<br>75 mg 1 日 1 回<br>340 例 |
| 重篤な有害事象 | 92 (23.8) | 112 (29.5) | 83 (23.8) | 106 (31.2) |
| 心臓障害 | 36 (9.3) | 47 (12.4) | 34 (9.7) | 46 (13.5) |
| 冠動脈狭窄 | 11 (2.8) | 14 (3.7) | 11 (3.2) | 14 (4.1) |
| 狭心症 | 5 (1.3) | 9 (2.4) | 5 (1.4) | 9 (2.6) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 24 (6.2) | 23 (6.1) | 24 (6.9) | 23 (6.8) |
| ステント内冠動脈再狭窄 | 11 (2.8) | 10 (2.6) | 11 (3.2) | 10 (2.9) |
| 冠動脈再狭窄 | 6 (1.6) | 8 (2.1) | 6 (1.7) | 8 (2.4) |

事象名：MedDRA/J ver.15.0
投与開始日から最終投与日の 7 日後を「治療期間中」と定義した。
同一カテゴリ内の複数の事象を発現した患者は、該当するカテゴリで 1 回のみ集計した。
有害事象発現例数（%）は、チカグレロル群で頻度が高い順に、器官別大分類別、基本語別に示した。
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 37 から引用

重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 29に示した。

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 7[redacted] | 346 | 鼻出血 | 4 / 5 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 2 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 出血 | 25 / 35 | 11 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 筋骨格硬直 | 3 / 9 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | そう痒症 | 23 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 15 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 肝機能異常 | 35 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 痛風 | 182 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 脊椎圧迫骨折 | 235 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 240 / 241 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 骨粗鬆症 | 235 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 下痢 | 237 / 239 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 悪心 | 235 / 246 | 12 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 237 / 238 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 下痢 | 260 / 262 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 下痢 | 293 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 感覚異常性大腿神経痛 | 315 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject18* | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 253 | 血尿 | 1 / 5 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 咳嗽 | 10 / 19 | 10 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 19 / 20 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 下痢 | 73 / 74 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 筋骨格硬直 | 2 / 24 | 23 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 挫傷 | 12 / 13 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 122 / 126 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 咳嗽 | 59 / 217 | 159 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 149 / 159 | 11 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | アレルギー性結膜炎 | 134 / 235 | 102 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ステント内冠動脈再狭窄 | 206 / 211 | 6 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 動静脈瘻 | 206 / NA | | 未回復 | 軽度 | 重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 出血 | 206 / 210 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 咽頭炎 | 219 / 256 | 38 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 処置による出血 | 226 / 226 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 377 | 心嚢液貯留 | 91 / 120 | 30 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心嚢液貯留 | 153 / 192 | 40 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 呼吸困難 | 118 / 192 | 75 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 筋力低下 | 176 / 192 | 17 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 呼吸困難 | 57 / 120 | 64 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 腹部不快感 | 173 / 192 | 20 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 尿中ブドウ糖陽性 | 286 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 8[redacted] | 230 | 便秘 | 24 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 落ち着きのなさ | 1 / 16 | 16 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 1 / 34 | 34 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 3 / 13 | 11 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 低血圧 | 3 / 6 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 上気道の炎症 | 41 / 48 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 上気道の炎症 | 62 / 79 | 18 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 乾燥症 | 37 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 尿管狭窄 | 97 / NA | | 未回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 四肢痛 | 7 / 15 | 9 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 側腹部痛 | 93 / 104 | 12 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 水腎症 | 97 / 160 | 64 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 後腹膜線維症 | 100 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | アレルギー性皮膚炎 | 14 / 16 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 155 / 155 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 関節痛 | 145 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血尿 | 100 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 155 / 155 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 排尿困難 | 169 / 173 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 上気道の炎症 | 181 / 188 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 高コレステロール血症 | 181 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 糖尿病 | 181 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 頻尿 | 169 / 183 | 15 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 301 | うっ血性心不全 | 116 / 308 | 193 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 変形性脊椎症 | 140 / 308 | 169 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ステント内動脈再狭窄 | 258 / 285 | 28 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 高尿酸血症 | 189 / 245 | 57 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮下血腫 | 258 / 315 | 58 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 出血 | 285 / 301 | 17 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 7[redacted] | 251 | 挫傷 | 4 / 22 | 19 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮下血腫 | 7 / 125 | 119 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 水疱 | 7 / 22 | 16 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮下血腫 | 5 / 125 | 121 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 口腔咽頭痛 | 124 / 126 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 膝蓋骨骨折 | 136 / 225 | 90 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 貧血 | 147 / 149 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 出血 | 136 / 176 | 41 | 回復 | 重度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 転倒 | 136 / 136 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | トランスアミナーゼ上昇 | 257 / 272 | 16 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 浮腫 | 256 / 263 | 8 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 303 | 肺気腫 | 2 / 360 | 359 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 喀血 | 2 / 360 | 359 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 湿疹 | 53 / 94 | 42 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 145 / 149 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 感覚鈍麻 | 272 / 290 | 19 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 過換気 | 272 / 273 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 喀血 | 303 / 304 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 投与中止 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject19* | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 20 | 出血性小腸潰瘍 | 9 / NA | | 未回復 | 軽度 | 重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | 発熱 | 2 / 3 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 悪心 | 13 / 14 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 口内炎 | 14 / 55 | 42 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 338 | 心室性頻脈 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 重度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 1 / 7 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 嘔吐 | 1 / 10 | 10 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 口渇 | 1 / 2 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 薬疹 | 2 / 10 | 9 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 2 / 7 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 背部痛 | 3 / 4 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 6 / 7 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 起立性低血圧 | 7 / 11 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心不快感 | 15 / 17 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 尿道出血 | 4 / 5 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 喀血 | 6 / 7 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 6 / 7 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 18 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 体位性めまい | 100 / 129 | 30 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 119 / 119 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 196 / 219 | 24 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 齲歯 | 187 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 歯牙破折 | 189 / 189 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 湿疹 | 197 / 204 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 感覚鈍麻 | 219 / 225 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 非心臓性胸痛 | 266 / 339 | 74 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 筋肉痛 | 266 / 282 | 17 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 脂肪腫 | 332 / 365 | 34 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 4[redacted] | 5 | 挫傷 | 88 / 187 | 100 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 蜂巣炎 | 119 / 187 | 69 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 下痢 | 121 / 128 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 295 | 頭痛 | 7 / 11 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮膚嚢腫 | 27 / 41 | 15 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 処置後心筋梗塞 | 42 / 50 | 9 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 糖尿病 | 153 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮膚嚢腫 | 229 / 279 | 51 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 1 / 2 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 背部痛 | 1 / 2 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 367 | 尿管結石 | 60 / 67 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 歯周炎 | 141 / 359 | 219 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 脂漏性角化症 | 106 / 351 | 246 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋梗塞 | 4 / 4 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject20* | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 372 | 背部痛 | 65 / 127 | 63 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 背部痛 | 179 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 虚血性大腸炎 | 209 / 225 | 17 | 回復 | 中等度 | 重篤 | あり | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject21* | アジア人（日本人） | 女 | 8[redacted] | 21 | 腹部不快感 | 21 / 46 | 26 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | うっ血性心不全 | 45 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 46 / 46 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心房細動 | 43 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 喀血 | 53 / 54 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

＊新薬承認情報提供時に置換えた

## 表 29　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 心筋梗塞 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 背部痛 | 54 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 8[redacted] | 216 | 腎障害 | 5 / 30 | 26 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 脳挫傷 | 216 / 226 | 11 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 転倒 | 216 / 216 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 単麻痺 | 217 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 275 | 狭心症 | 203 / 207 | 5 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋梗塞 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 6 / 6 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 労作性呼吸困難 | 121 / 205 | 85 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 279 | 背部痛 | 192 / 193 | 2 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 回転性めまい | 109 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 筋力低下 | 2 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 悪心 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 5[redacted] | 367 | 心筋梗塞 | 186 / 201 | 16 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 白内障 | 203 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血中尿酸増加 | 18 / 35 | 18 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 血中尿酸増加 | 88 / 227 | 140 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 血中尿酸増加 | 367 / 395 | 29 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 8[redacted] | 3 | 皮下出血 | 1 / 57 | 57 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 感染 | 10 / 21 | 12 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血管偽動脈瘤 | 15 / 15 | 1 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 筋骨格硬直 | 21 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 皮脂欠乏性湿疹 | 225 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 246 / 252 | 7 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 認知症 | 225 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胸痛 | 280 / 280 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 293 | 冠動脈狭窄 | 5 / 8 | 4 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血尿 | 1 / 3 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | カテーテル留置部位血腫 | 2 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 血管穿刺部位出血 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 2 / 13 | 12 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 5 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 齲歯 | 76 / 76 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血尿 | 12 / 13 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血管穿刺部位出血 | 8 / 9 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮膚びらん | 22 / 25 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 219 / 260 | 42 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 8[redacted] | 3 | 脳梗塞 | 3 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 穿刺部位出血 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心不全 | 1 / 6 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 1 / 28 | 28 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 喀血 | 4 / 8 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 神経因性膀胱 | 17 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 結膜炎 | 23 / 24 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 落ち着きのなさ | 1 / 4 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

## 表 29　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject22* | アジア人（日本人） | 女 | 8[redacted] | 368 | 水疱 | 2 / 9 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 高血糖 | 183 / 396 | 214 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 耳鳴 | 137 / 143 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位疼痛 | 10 / 15 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 上室性頻脈 | 234 / 236 | 3 | 回復 | 中等度 | 重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 上室性頻脈 | 269 / 270 | 2 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 8[redacted] | 250 | 落ち着きのなさ | 5 / 11 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 10 / 276 | 267 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 咳嗽 | 31 / 59 | 29 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈狭窄 | 218 / 250 | 33 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 8[redacted] | 1 | 血尿 | 3 / 3 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ステント内冠動脈再狭窄 | 181 / 183 | 3 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 296 | 血尿 | 99 / 224 | 126 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 一時中断 |
| | | | | | | 貧血 | 118 / 139 | 22 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 挫傷 | 174 / 192 | 19 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 腎結石症 | 99 / 218 | 120 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 医療機器合併症 | 219 / 223 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 結膜出血 | 230 / 296 | 67 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 腎結石症 | 240 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胆石症 | 260 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 過形成性胆嚢症 | 260 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 191 | 前立腺炎 | 27 / 59 | 33 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 頭痛 | 23 / 37 | 15 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 背部痛 | 2 / 4 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 頭痛 | 3 / 5 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血便排泄 | 32 / 94 | 63 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 浮動性めまい | 59 / 185 | 127 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 出血性関節症 | 104 / 185 | 82 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 出血 | 104 / 185 | 82 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 出血性関節症 | 104 / 185 | 82 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 睡眠時無呼吸症候群 | 122 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 四肢痛 | 19 / 20 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 排尿困難 | 94 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 157 / 189 | 33 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈再狭窄 | 191 / 200 | 10 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 複合アレルギー | 191 / 191 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 単麻痺 | 193 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ブドウ球菌感染 | 195 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 頭痛 | 195 / 195 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 195 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 処置による疼痛 | 193 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | カテーテル留置部位疼痛 | 191 / 191 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

## 表 29　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 191 | ステント内冠動脈再狭窄 | 190 / 191 | 2 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 気管支炎 | 16 / 198 | 183 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位出血 | 190 / 190 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 198 / 204 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 味覚異常 | 15 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject23* | アジア人（日本人） | 女 | 8[redacted] | 72 | くも膜下出血 | 57 / NA | | 未回復 | 軽度 | 重篤 | あり | 投与中止 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject24* | アジア人（日本人） | 女 | 8[redacted] | 6 | 尿路感染 | 2 / NA | | 未回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胃腸出血 | 4 / 40 | 37 | 回復 | 重度 | 重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | 心室細動 | 4 / 36 | 33 | 回復 | 重度 | 重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 2 / 23 | 22 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 落ち着きのなさ | 2 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 偽膜性大腸炎 | 14 / 36 | 23 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 悪心 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 低カリウム血症 | 2 / 17 | 16 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 20 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 紫斑 | 35 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心不全 | 2 / 16 | 15 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | おむつ皮膚炎 | 7 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 表皮融解 | 5 / 23 | 19 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 挫傷 | 20 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胃ポリープ | 8 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胃炎 | 8 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 29　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 無気肺 | 6 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 卵巣新生物 | 6 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 4[redacted] | 375 | 上気道感染 | 56 / 92 | 37 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 結腸ポリープ | 172 / 176 | 5 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 一時中断 |
| | | | | | | 糖尿病 | 175 / 396 | 222 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | カテーテル留置部位出血 | 180 / 180 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 362 | 心筋虚血 | 64 / 68 | 5 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 3 / 10 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 40 / 57 | 18 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | ヘルペスウイルス感染 | 23 / 152 | 130 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 上気道感染 | 24 / 30 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 30 / 57 | 28 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 肥厚性鼻炎 | 57 / 278 | 222 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 66 / 67 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 下痢 | 69 / 131 | 63 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 乾燥症 | 89 / 96 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 四肢痛 | 88 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 齲歯 | 127 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 口内炎 | 180 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 湿疹 | 201 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 疲労 | 44 / 47 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 潮紅 | 44 / 47 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心房細動 | 114 / 115 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 斑状出血 | 131 / 222 | 92 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位出血 | 136 / 136 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 処置による出血 | 166 / 168 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 一時中断 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject25* | アジア人（日本人） | 女 | 8[redacted] | 255 | 鼻出血 | 2 / 4 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心不全 | 6 / 12 | 7 | 回復 | 重度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 脛骨骨折 | 128 / 219 | 92 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 95 / 146 | 52 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 小腸潰瘍 | 254 / NA | | 未回復 | 軽度 | 重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | 上腹部痛 | 181 / 182 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 接触性皮膚炎 | 2 / 21 | 20 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 関節痛 | 209 / 219 | 11 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 背部痛 | 22 / 22 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 8[redacted] | 361 | 体重減少 | 35 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 湿疹 | 4 / 6 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胸部出血 | 15 / 35 | 21 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 痔出血 | 19 / 21 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 低カリウム血症 | 26 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 61 / 66 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 挫傷 | 87 / 123 | 37 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 挫傷 | 87 / 123 | 37 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 87 / 123 | 37 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 慢性心不全 | 179 / 295 | 117 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 喀血 | 2 / 5 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 188 / 198 | 11 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 5[redacted] | 229 | ステント内冠動脈再狭窄 | 106 / 107 | 2 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 睡眠時無呼吸症候群 | 6 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈狭窄 | 106 / 107 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 4[redacted] | 360 | 不眠症 | 1 / 34 | 34 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 筋骨格硬直 | 9 / 13 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発疹 | 13 / 50 | 38 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 顔面痛 | 45 / 49 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不安 | 54 / 55 | 2 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 上室性期外収縮 | 143 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不安 | 274 / NA | | 未回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 靱帯捻挫 | 284 / 381 | 98 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈狭窄 | 177 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 4[redacted] | 360 | 頭痛 | 1 / 12 | 12 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 嘔吐 | 1 / 12 | 12 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 高血圧 | 93 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 神経腫 | 74 / 149 | 76 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 一時中断 |
| | | | | | | 皮下出血 | 152 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 178 / 184 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 口腔細菌感染 | 254 / 263 | 10 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 季節性アレルギー | 254 / 347 | 94 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋梗塞 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 170 | 脳梗塞 | 117 / NA | | 未回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 129 / 147 | 19 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject26* | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 93 | 喀血 | 8 / 31 | 24 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 喀血 | 39 / NA | | 未回復 | 中等度 | 重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | 不眠症 | 1 / 2 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 4 / 7 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 78 / 85 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 136 / 192 | 57 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 肺うっ血 | 2 / 4 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 耳鳴 | 59 / 269 | 211 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 筋肉痛 | 119 / 269 | 151 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 5[redacted] | 302 | 医療機器関連の血栓症 | 24 / 52 | 29 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 背部痛 | 1 / 2 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 上室性期外収縮 | 2 / 9 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 3 / 8 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 胃腸炎 | 76 / 83 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 扁桃炎 | 94 / 108 | 15 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 176 / 185 | 10 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 下痢 | 176 / 185 | 10 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | Ｃ－反応性蛋白増加 | 2 / 29 | 28 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 白内障 | 267 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 高尿酸血症 | 302 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | あり | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

## 表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject8* | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 6 | 心室細動 | 7 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 不眠症 | 1 / 6 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 下部消化管出血 | 7 / NA | | 死亡 | 重度 | 重篤 | あり | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 260 | 不眠症 | 2 / 33 | 32 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 筋肉痛 | 45 / 64 | 20 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈狭窄 | 217 / 220 | 4 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 155 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋梗塞 | 34 / 34 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 357 | カテーテル留置部位出血 | 16 / 17 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈再狭窄 | 152 / 167 | 16 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位出血 | 166 / 166 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 眼精疲労 | 162 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発声障害 | 18 / 257 | 240 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 網膜出血 | 322 / 322 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 黄斑浮腫 | 320 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 糖尿病網膜症 | 320 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 上気道の炎症 | 296 / 300 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 226 | 鼻出血 | 32 / 66 | 35 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 上気道感染 | 86 / 122 | 37 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 甲状腺機能低下症 | 157 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈再狭窄 | 179 / 182 | 4 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 湿疹 | 180 / 180 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

## 表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject27* | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 362 | 心不全 | 1 / 37 | 37 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 嘔吐 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 3 / 15 | 13 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 落ち着きのなさ | 3 / 15 | 13 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 痛風 | 9 / 16 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位出血 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 呼吸困難 | 2 / 37 | 36 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 低血圧 | 1 / 7 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 徐脈 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 57 / 60 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 34 / 56 | 23 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 口腔内出血 | 52 / 59 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 高尿酸血症 | 9 / 89 | 81 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 結膜出血 | 74 / 82 | 9 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 歯肉出血 | 142 / 142 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 医療機器関連の血栓症 | 188 / 191 | 4 | 回復 | 軽度 | 重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 177 / 179 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 177 / 179 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 耳出血 | 177 / 178 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 血腫 | 188 / 191 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位出血 | 188 / 198 | 11 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ステント内冠動脈再狭窄 | 215 / 219 | 5 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈解離 | 216 / 313 | 98 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 鼻出血 | 224 / 224 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 262 / 265 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 261 / 268 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 結膜出血 | 309 / 315 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 歯肉出血 | 322 / 323 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 355 / 356 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 歯肉出血 | 347 / 347 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 歯肉出血 | 359 / 359 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 306 / 307 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 8[redacted] | 359 | 皮下出血 | 50 / 71 | 22 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 医療機器挿入合併症 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 落ち着きのなさ | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 88 / 94 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 頭痛 | 90 / 90 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 湿疹 | 83 / 380 | 298 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 118 / 149 | 32 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | ステント内冠動脈再狭窄 | 185 / 187 | 3 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 204 / 211 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 高血圧 | 149 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 267 / 268 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | ステント内冠動脈再狭窄 | 290 / 292 | 3 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位出血 | 290 / 290 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位疼痛 | 290 / 290 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 擦過傷 | 186 / 186 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 譫妄 | 1 / 4 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject28* | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 362 | 血尿 | 32 / 33 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | コントロール不良の血圧 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血圧低下 | 32 / 32 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 睡眠障害 | 32 / 32 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 麦粒腫 | 47 / 97 | 51 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ステント内冠動脈再狭窄 | 144 / 145 | 2 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位出血 | 144 / 144 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 歯牙破折 | 66 / 66 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 上部消化管出血 | 222 / 320 | 99 | 回復 | 中等度 | 重篤 | あり | 一時中断 |
| | | | | | | 腰部脊柱管狭窄症 | 221 / 320 | 100 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 呼吸困難 | 124 / 159 | 36 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 呼吸困難 | 214 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 268 / 275 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 弛緩歯 | 313 / 327 | 15 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 処置後出血 | 326 / 327 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 出血性胃潰瘍 | 348 / NA | | 未回復 | 中等度 | 重篤 | あり | 一時中断 |
| | | | | | | 胃潰瘍 | 222 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 腰部脊柱管狭窄症 | 368 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 徐脈 | 371 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋梗塞 | 32 / 33 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

## 表 29　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 8[redacted] | 305 | 咳嗽 | 9 / 69 | 61 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 動物咬傷 | 23 / 24 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 腎盂腎炎 | 263 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 大腸炎 | 273 / 279 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 5[redacted] | 364 | 心室細動 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 重度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 2 / 4 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 2 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 紅斑 | 4 / 5 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 脂質異常症 | 180 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 肺の悪性新生物 | 353 / NA | | 未回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 338 | 不安定狭心症 | 21 / 24 | 4 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ステント内冠動脈再狭窄 | 269 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 366 | 皮下出血 | 29 / 60 | 32 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | ステント内冠動脈再狭窄 | 186 / 187 | 2 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 処置後出血 | 188 / 226 | 39 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮脂欠乏性湿疹 | 221 / 366 | 146 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 引っかき傷 | 232 / 366 | 135 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 靱帯捻挫 | 379 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 関節痛 | 379 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 360 | 不眠症 | 2 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不安 | 23 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 194 / 195 | 2 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 257 / 258 | 2 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢 (歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日 (投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 皮下出血 | 3 / 13 | 11 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位出血 | 188 / 188 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 背部痛 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 369 | 肋間神経痛 | 36 / 102 | 67 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 嘔吐 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 処置による出血 | 1 / 3 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心不全 | 2 / 32 | 31 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 3 / 14 | 12 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 8 / 8 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 網膜滲出物 | 8 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血尿 | 16 / 17 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 耳垢栓塞 | 18 / 39 | 22 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 外耳炎 | 19 / 404 | 386 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 93 / 101 | 9 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 耳出血 | 19 / 27 | 9 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血中トリグリセリド増加 | 89 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 高血圧 | 149 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 呼吸困難 | 63 / 101 | 39 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 白内障 | 159 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 変形性関節症 | 298 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 343 / 351 | 9 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 糖尿病 | 341 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 8[redacted] | 1 | 血尿 | 1 / 2 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 1 / 2 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 2 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 背部痛 | 3 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 乾皮症 | 17 / 67 | 51 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 顔面浮腫 | 4 / 7 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 歩行障害 | 32 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 眼乾燥 | 9 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 筋肉痛 | 11 / 20 | 10 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ステント内冠動脈再狭窄 | 183 / 183 | 1 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 浮腫 | 183 / 186 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 7[redacted] | 250 | 不眠症 | 3 / 227 | 225 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 末梢性浮腫 | 33 / 271 | 239 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 60 / 76 | 17 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 2 / 3 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 紅斑 | 4 / 5 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 適用部位発疹 | 5 / 5 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 腹部膨満 | 11 / 14 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ステント内動脈再狭窄 | 196 / 198 | 3 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 225 / 227 | 3 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 91 / 97 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | レイノー現象 | 71 / 271 | 201 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 105 / 152 | 48 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

## 表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 心身症 | 124 / 271 | 148 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 筋肉痛 | 97 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋梗塞 | 16 / 16 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋梗塞 | 196 / 196 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋梗塞 | 225 / 225 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 5[redacted] | 336 | 上気道感染 | 2 / 16 | 15 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 排便障害 | 17 / 64 | 48 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 48 / 50 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 100 / 102 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈再狭窄 | 265 / 265 | 1 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 注射部位びらん | 15 / 15 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 薬物性肝障害 | 364 / 364 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 5[redacted] | 296 | 菌血症 | 4 / 22 | 19 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 処置による疼痛 | 13 / 13 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位出血 | 13 / 14 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 関節周囲炎 | 22 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 熱傷 | 188 / 274 | 87 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胆嚢ポリープ | 7 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈狭窄 | 294 / 297 | 4 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 8[redacted] | 43 | ヘモグロビン減少 | 4 / 12 | 9 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 譫妄 | 1 / 5 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 挫傷 | 10 / 16 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 低血糖症 | 6 / 8 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢 (歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日 (投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 穿刺部位出血 | 20 / 23 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 心嚢液貯留 | 20 / 27 | 8 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血腫 | 20 / 27 | 8 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 処置による疼痛 | 20 / 20 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 悪心 | 20 / 27 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胃癌 | 60 / 129 | 70 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 下痢 | 26 / 27 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 嘔吐 | 24 / 36 | 13 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 筋骨格痛 | 33 / 33 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 創合併症 | 100 / 108 | 9 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 貧血 | 100 / 112 | 13 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 100 / 112 | 13 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 高血糖 | 103 / 116 | 14 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 嘔吐 | 107 / 116 | 10 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胃食道逆流性疾患 | 87 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胃炎 | 87 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 42 / 62 | 21 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 20 / 20 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋梗塞 | 20 / 20 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 310 | 接触性皮膚炎 | 14 / 23 | 10 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋虚血 | 188 / 189 | 2 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋梗塞 | 188 / 188 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 338 | 穿刺部位疼痛 | 10 / 10 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 咳嗽 | 2 / 12 | 11 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 脊椎炎性脊髄症 | 65 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 一時中断 |
| | | | | | | 創合併症 | 113 / 127 | 15 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 創傷出血 | 113 / 122 | 10 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 113 / 114 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 111 / 117 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 180 / 186 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 背部痛 | 266 / 273 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 8 | 心房細動 | 1 / NA | | 未回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 関節痛 | 1 / 8 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 基底細胞癌 | 64 / 71 | 8 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 筋骨格痛 | 23 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 膀胱結石 | 30 / 65 | 36 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 感染性皮膚嚢腫 | 63 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 腰ヘルニア | 111 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 擦過傷 | 181 / 212 | 32 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 219 | 挫傷 | 72 / 146 | 75 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 挫傷 | 72 / 146 | 75 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 帯状疱疹 | 160 / 184 | 25 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 168 / 170 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ヘルペス後神経痛 | 177 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 浮動性めまい | 185 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 便秘 | 198 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 370 | 網膜静脈閉塞 | 5 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 1 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | クリプトコッカス性肺炎 | 63 / NA | | 未回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 処置による疼痛 | 112 / 114 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 末梢性浮腫 | 204 / 266 | 63 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 細菌性胸膜感染 | 395 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 喀血 | 379 / 393 | 15 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 395 / 396 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 処置による疼痛 | 395 / 399 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 脂肪肝 | 392 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 311 | 心室細動 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 接触性皮膚炎 | 4 / 32 | 29 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 熱傷 | 4 / 32 | 29 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 処置による疼痛 | 7 / 11 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 非心臓性胸痛 | 59 / 71 | 13 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 17 / 32 | 16 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | メレナ | 55 / 57 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胃潰瘍 | 67 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 肝機能異常 | 94 / 185 | 92 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 359 | 不眠症 | 1 / 3 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血中カリウム減少 | 2 / 3 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 239 / 240 | 2 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 1 | 突発難聴 | 5 / NA | | 未回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 8[redacted] | 230 | 肛径部膿瘍 | 39 / 62 | 24 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 一時中断 |
| | | | | | | 耳下腺炎 | 5 / 13 | 9 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 腎盂腎炎 | 148 / 181 | 34 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 痔出血 | 184 / 230 | 47 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 368 | 鼻出血 | 43 / 122 | 80 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈狭窄 | 301 / 302 | 2 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 口腔内出血 | 141 / 141 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 出血時間延長 | 347 / 347 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 391 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 365 | 鼻咽頭炎 | 146 / 148 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 157 / 157 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 268 / 268 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋梗塞 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | プリンツメタル狭心症 | 381 / NA | | 未回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 頭痛 | 384 / 387 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 9[redacted] | 345 | 過換気 | 1 / 35 | 35 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮膚剥脱 | 35 / 62 | 28 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 頭痛 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 挫傷 | 167 / 177 | 11 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胸痛 | 310 / 317 | 8 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 気管支炎 | 165 / 345 | 181 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 背部痛 | 316 / 317 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 164 / 165 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 8[redacted] | 334 | 穿刺部位出血 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 落ち着きのなさ | 2 / 3 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈狭窄 | 333 / 333 | 1 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋梗塞 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 54 | 血尿 | 1 / 6 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 静脈炎 | 6 / 10 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 9 / 16 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 回転性めまい | 42 / 54 | 13 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 5 / 5 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 1 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 2 / 6 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 落ち着きのなさ | 6 / 7 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 5[redacted] | 364 | 発熱 | 2 / 6 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 背部痛 | 3 / 3 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈狭窄 | 238 / 239 | 2 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 用量変更 |
| | | | | | | 冠動脈狭窄 | 238 / 277 | 40 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 5[redacted] | 1 | 心原性ショック | 1 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 皮膚びらん | 8 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 1 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 嘔吐 | 10 / 11 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心不全 | 18 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |

## 表 29　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 四肢痛 | 19 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 19 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject29* | アジア人（日本人） | 男 | 8[redacted] | 29 | 出血性胃潰瘍 | 30 / 122 | 93 | 回復 | 軽度 | 重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | 皮膚剥脱 | 3 / 6 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 背部痛 | 1 / 2 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 5 / 16 | 12 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 乏尿 | 1 / 2 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 口唇出血 | 3 / 4 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 末梢性浮腫 | 44 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 貧血 | 189 / NA | | 未回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 6[redacted] | 278 | 血腫 | 2 / 33 | 32 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 外傷後疼痛 | 3 / 4 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 53 / 71 | 19 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | うっ血性心不全 | 82 / 102 | 21 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 動悸 | 78 / 85 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 94 / 94 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 99 / 99 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻炎 | 82 / 97 | 16 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 106 / 208 | 103 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 貧血 | 180 / 236 | 57 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject30* | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 257 | 心室細動 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 重度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 低血圧 | 3 / 4 | 2 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 落ち着きのなさ | 2 / 4 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢 (歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日 (投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 徐脈 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 肝機能異常 | 20 / 29 | 10 | 回復 | 中等度 | 重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 脂肪肝 | 21 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 肝機能異常 | 47 / 61 | 15 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心不全 | 103 / 112 | 10 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 肺炎 | 103 / 112 | 10 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 一過性脳虚血発作 | 114 / 170 | 57 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 急性胆嚢炎 | 116 / 170 | 55 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 114 / 116 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 脱水 | 116 / 170 | 55 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血管穿刺部位出血 | 120 / 120 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血管穿刺部位出血 | 121 / 121 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 125 / 126 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 肝機能異常 | 134 / 152 | 19 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | そう痒症 | 146 / 150 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 萎縮性胃炎 | 141 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 認知障害 | 114 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心不全 | 185 / 215 | 31 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不安定狭心症 | 185 / 215 | 31 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 貧血 | 186 / 194 | 9 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血管穿刺部位出血 | 186 / 187 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血腫 | 200 / 204 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | カテーテル留置部位腫脹 | 191 / 192 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 皮下出血 | 204 / 215 | 12 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 肛門出血 | 205 / 205 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 210 / 212 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 背部痛 | 200 / 200 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 肺炎 | 236 / 250 | 15 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 腎機能障害 | 26 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 6[redacted] | 215 | 頭痛 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 3 / 15 | 13 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 2 / 15 | 14 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 神経痛 | 83 / 83 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ステント内冠動脈再狭窄 | 197 / 199 | 3 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 神経痛 | 200 / 200 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 10 | 落ち着きのなさ | 1 / 4 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 低血圧 | 2 / 4 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 乏尿 | 2 / 8 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 4 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 筋肉痛 | 1 / 2 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 尿道痛 | 4 / 5 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 頭痛 | 4 / 9 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 3 / 4 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 呼吸困難 | 2 / 6 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 咳嗽 | 10 / 15 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心室性期外収縮 | 13 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 発疹 | 18 / 25 | 8 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 背部痛 | 12 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 17 / 18 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 88 / 99 | 12 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | うっ血性心不全 | 115 / NA | | 未回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 126 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 耳出血 | 128 / 128 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | コリン作動性症候群 | 128 / 128 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | そう痒症 | 131 / 131 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 156 / 178 | 23 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 腎機能障害 | 147 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 末梢性浮腫 | 211 / 268 | 58 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 点状出血 | 263 / 268 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 悪心 | 16 / 17 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 擦過傷 | 263 / 269 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 痔出血 | 273 / 280 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 落ち着きのなさ | 267 / 275 | 9 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 転倒 | 263 / 263 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 末梢性浮腫 | 289 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 癌胎児性抗原増加 | 277 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 骨痛 | 16 / 18 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋梗塞 | 16 / 16 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 5[redacted] | 22 | 筋肉痛 | 2 / 4 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 1 / 13 | 13 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 口腔咽頭痛 | 2 / 4 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 医療機器閉塞 | 17 / 17 | 1 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 痔出血 | 8 / 9 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血尿 | 1 / 4 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 下痢 | 10 / 12 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 湿疹 | 19 / 20 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 出血 | 19 / 20 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 擦過傷 | 19 / 20 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 悪心 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 4[redacted] | 91 | 急性心筋梗塞 | 89 / 126 | 38 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | コントロール不良の血圧 | 33 / 91 | 59 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血中尿酸増加 | 33 / 266 | 234 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 脂肪肝 | 58 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胸水 | 105 / 203 | 99 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 266 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject10* | アジア人（日本人） | 男 | 8[redacted] | 1 | 脳出血 | 2 / NA | | 死亡 | 重度 | 重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | 医療機器関連の血栓症 | 12 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 処置後出血 | 4 / 7 | 4 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 外傷性出血 | 1 / 7 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 処置後出血 | 11 / 12 | 2 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 紅斑 | 7 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

## 表 29　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 肺炎 | 2 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 処置後出血 | 6 / 6 | 1 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 喀血 | 6 / 8 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 322 | 皮下出血 | 1 / 2 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 皮下血腫 | 2 / 28 | 27 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 血液量減少症 | 28 / 42 | 15 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 下痢 | 33 / 36 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | メレナ | 34 / 37 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ステント内冠動脈再狭窄 | 197 / 199 | 3 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈穿孔 | 197 / 199 | 3 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 糖尿病 | 182 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 258 / 260 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 心筋梗塞 | 258 / 258 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 320 | 皮下出血 | 1 / 8 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 水疱 | 2 / 4 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈狭窄 | 187 / 188 | 2 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 歯肉出血 | 187 / 187 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 228 / 236 | 9 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 頻脈 | 230 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 糖尿病 | 317 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 329 / 341 | 13 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 5[redacted] | 249 | 冠動脈再狭窄 | 185 / 186 | 2 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 女性化乳房 | 221 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 218 / 226 | 9 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 218 | 不安定狭心症 | 88 / 98 | 11 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不安定狭心症 | 166 / 171 | 6 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 浮動性めまい | 113 / 183 | 71 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 裂傷 | 210 / 218 | 9 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 4[redacted] | 252 | 口腔内出血 | 3 / 40 | 38 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位出血 | 3 / 3 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 尿道炎 | 117 / 131 | 15 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胆嚢炎 | 266 / 269 | 4 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 1 | 呼吸困難 | 2 / 28 | 27 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 肺水腫 | 2 / 28 | 27 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 肺炎 | 2 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 喀血 | 2 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | 肝機能異常 | 3 / 9 | 7 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 褥瘡性潰瘍 | 7 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 腹痛 | 24 / 49 | 26 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 下痢 | 3 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 深部静脈血栓症 | 17 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 235 | 皮下出血 | 1 / 28 | 28 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 38 / 98 | 61 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 嘔吐 | 97 / 97 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 69 / 129 | 61 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 153 / 182 | 30 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 冠動脈狭窄 | 213 / 213 | 1 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 倦怠感 | 235 / 238 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 6[redacted] | 206 | 処置による出血 | 1 / 3 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 出血 | 7 / 16 | 10 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 17 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 睡眠時無呼吸症候群 | 9 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 悪心 | 29 / 30 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 腹部不快感 | 16 / 167 | 152 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 高脂血症 | 91 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈再狭窄 | 182 / 182 | 1 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 喉頭炎 | 157 / 197 | 41 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位出血 | 182 / 182 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 筋肉痛 | 205 / 210 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 310 | 意識消失 | 20 / 20 | 1 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 高血圧 | 93 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血尿 | 3 / 4 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 8[redacted] | 4 | 不安定狭心症 | 3 / 3 | 1 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 貧血 | 2 / NA | | 未回復 | 重度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 譫妄 | 1 / 7 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 食道潰瘍出血 | 4 / 13 | 10 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | 穿刺部位出血 | 1 / 3 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位出血 | 3 / 5 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 血腫 | 5 / 6 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 歯肉出血 | 3 / 3 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 高尿酸血症 | 22 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 一過性脳虚血発作 | 11 / 11 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 汎血球減少症 | 26 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋梗塞 | 3 / 3 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 317 | 悪心 | 40 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | ステント内冠動脈再狭窄 | 106 / 200 | 95 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 高尿酸血症 | 163 / 338 | 176 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 下痢 | 16 / 20 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 311 | 体位性めまい | 154 / 157 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 医療機器挿入合併症 | 3 / 4 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血圧上昇 | 59 / 129 | 71 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈狭窄 | 182 / 296 | 115 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 非心臓性胸痛 | 216 / 227 | 12 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋梗塞 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject31* | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 262 | 冠動脈狭窄 | 92 / 157 | 66 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 高血圧 | 155 / 156 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈狭窄 | 92 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胃腸出血 | 262 / 278 | 17 | 回復 | 中等度 | 重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | 胃潰瘍 | 264 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 肝障害 | 271 / 300 | 30 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋梗塞 | 155 / 155 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 226 | 肝障害 | 9 / 58 | 50 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 5 / 6 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 32 / 226 | 195 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 55 / 55 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 筋骨格痛 | 72 / 92 | 21 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 212 / 226 | 15 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 頚部痛 | 211 / 212 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈狭窄 | 234 / 234 | 1 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 5[redacted] | 225 | 肛門膿瘍 | 6 / 36 | 31 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 背部痛 | 2 / 10 | 9 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | そう痒症 | 6 / 10 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ステント内冠動脈再狭窄 | 154 / 163 | 10 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 7[redacted] | 279 | 梗塞後狭心症 | 15 / 21 | 7 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 背部痛 | 4 / 4 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 13 / 23 | 11 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 9 / 9 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 椎骨動脈閉塞 | 37 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 頭痛 | 57 / 61 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 紫斑 | 55 / 68 | 14 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血管穿刺部位血腫 | 2 / 9 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ラクナ梗塞 | 37 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 湿疹 | 69 / 279 | 211 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 筋肉痛 | 90 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 鼻炎 | 89 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 紫斑 | 139 / 160 | 22 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 紫斑 | 167 / 187 | 21 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 緊張性頭痛 | 215 / 300 | 86 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 四肢痛 | 237 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 低血糖症 | 4 / 5 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 関節痛 | 169 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject32* | アジア人（日本人） | 女 | 7[redacted] | 232 | 食欲減退 | 35 / 41 | 7 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 処置による出血 | 4 / 7 | 4 | 回復 | 重度 | 重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 脊椎圧迫骨折 | 35 / NA | | 未回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 咽頭炎 | 25 / 39 | 15 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 尿路感染 | 9 / 12 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 3 / 156 | 154 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 造影剤アレルギー | 1 / 4 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血管穿刺部位出血 | 1 / 2 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 嘔吐 | 6 / 6 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 6 / 55 | 50 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮膚炎 | 11 / 26 | 16 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 紫斑 | 11 / 27 | 17 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 1 / 16 | 16 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 外傷性出血 | 75 / 93 | 19 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 注射に伴う反応 | 93 / 121 | 29 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 過角化 | 41 / 55 | 15 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 29　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 尿路感染 | 40 / 45 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 結膜出血 | 155 / 162 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 低血糖症 | 217 / 217 | 1 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 低血糖症 | 223 / 223 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 下腹部痛 | 185 / 240 | 56 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 紫斑 | 222 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋梗塞 | 4 / 4 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 1 | 脳梗塞 | 4 / NA | | 未回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 下痢 | 7 / 7 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 薬物性肝障害 | 7 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 腎機能障害 | 13 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 排便障害 | 19 / 31 | 13 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 誤嚥性肺炎 | 8 / 24 | 17 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 8[redacted] | 1 | 切開部位出血 | 1 / 8 | 8 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 心房細動 | 3 / 6 | 4 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 呼吸困難 | 5 / 6 | 2 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不整脈 | 14 / 16 | 3 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 3 / 22 | 20 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 湿性咳嗽 | 7 / 15 | 9 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | うっ血性心不全 | 33 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 循環虚脱 | 2 / 19 | 18 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 結膜炎 | 38 / 121 | 84 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 湿性咳嗽 | 212 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（韓国人） | 男 | 3[redacted] | 346 | 頭痛 | 7 / 45 | 39 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 浮動性めまい | 52 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 急性心筋梗塞 | 293 / NA | | 未回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 一時中断 |
| | | | | | | 蕁麻疹 | 312 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 浮腫 | 312 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（韓国人） | 男 | 7[redacted] | 278 | 血尿 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 前立腺炎 | 6 / 21 | 16 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 3 / 9 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 陰茎分泌物 | 7 / 9 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 膀胱拡大 | 6 / 12 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 悪心 | 9 / 9 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 多汗症 | 9 / 9 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 蒼白 | 9 / 9 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 貧血 | 9 / 163 | 155 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮膚腫瘤 | 22 / NA | | 未回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 悪心 | 18 / 22 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 浮動性めまい | 18 / 23 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 32 / 32 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 化膿 | 27 / 33 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 前立腺炎 | 71 / 78 | 8 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 一時中断 |
| | | | | | | 膿瘍 | 77 / 77 | 1 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 膿瘍 | 78 / 78 | 1 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | そう痒症 | 79 / 79 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 血腫 | 81 / 83 | 3 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 創し開 | 95 / 95 | 1 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 尿閉 | 95 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 消化不良 | 20 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 排尿困難 | 108 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | コントロール不良の糖尿病 | 163 / 167 | 5 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血尿 | 79 / 88 | 10 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 一時中断 |
| | | | | | | 良性前立腺肥大症 | 7 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 下痢 | 183 / 193 | 11 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 咳嗽 | 110 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（韓国人） | 男 | 6[redacted] | 217 | 頭痛 | 3 / 65 | 63 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 機械的イレウス | 74 / 86 | 13 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 嘔吐 | 87 / 87 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 83 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject33* | アジア人（韓国人） | 男 | 7[redacted] | 206 | 呼吸困難 | 84 / 210 | 127 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | 浮動性めまい | 112 / 153 | 42 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 食道カンジダ症 | 62 / 90 | 29 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 一時中断 |
| | | | | | | 便秘 | 3 / 3 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 萎縮性胃炎 | 71 / 89 | 19 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 慢性閉塞性肺疾患 | 210 / NA | | 未回復 | 中等度 | 重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 貧血 | 210 / 231 | 22 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 211 / 236 | 26 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 食道カンジダ症 | 213 / 236 | 24 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 胃炎 | 213 / 236 | 24 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 214 / 236 | 23 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 結核 | 225 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 顔面浮腫 | 214 / 216 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（韓国人） | 男 | 6[redacted] | 249 | アシドーシス | 24 / 119 | 96 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 一時中断 |
| | | | | | | 便秘 | 83 / 154 | 72 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | アルコール性肝疾患 | 34 / 119 | 86 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 湿性咳嗽 | 91 / 119 | 29 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 異物感 | 187 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（韓国人） | 男 | 7[redacted] | 102 | 貧血 | 12 / 62 | 51 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 一時中断 |
| | | | | | | 鼻漏 | 22 / 35 | 14 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 消化不良 | 9 / 112 | 104 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 不眠症 | 93 / 112 | 20 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 浮動性めまい | 9 / 11 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 筋骨格痛 | 9 / 11 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 耳鳴 | 9 / 11 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 呼吸困難 | 93 / 104 | 12 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋梗塞 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | subject11* | アジア人（韓国人） | 男 | 7[redacted] | 100 | 鼻出血 | 84 / 99 | 16 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 骨髄異形成症候群 | 67 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 低血圧 | 94 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 多汗症 | 93 / 99 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血便排泄 | 99 / 99 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 代謝性脳症 | 104 / NA | | 死亡 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（中国人） | 男 | 6[redacted] | 303 | 大動脈狭窄 | 92 / 98 | 7 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻炎 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 低カリウム血症 | 2 / 5 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 高カリウム血症 | 166 / 173 | 8 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 爪真菌症 | 95 / 110 | 16 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 上気道感染 | 58 / 110 | 53 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（中国人） | 男 | 7[redacted] | 124 | 上部消化管出血 | 86 / 92 | 7 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 2 / 5 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 低カリウム血症 | 2 / 6 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 悪心 | 5 / 6 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 下痢 | 5 / 20 | 16 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 腹部膨満 | 5 / 6 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 挫傷 | 4 / 20 | 17 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 気管支炎 | 178 / 193 | 16 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（中国人） | 男 | 5[redacted] | 177 | 急性心筋梗塞 | 172 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心室細動 | 177 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 医療機器合併症 | 177 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 発熱 | 179 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid | [redacted] | アジア人（中国人） | 女 | 8[redacted] | 214 | 四肢損傷 | 165 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 蜂巣炎 | 200 / NA | | 未回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 易刺激性 | 1 / 6 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢 (歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日 (投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 発熱 | 2 / 6 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 貧血 | 1 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 尿路感染 | 3 / 12 | 10 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 浮動性めまい | 8 / 123 | 116 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 食欲減退 | 8 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 上気道感染 | 35 / 40 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 咳嗽 | 35 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 下痢 | 35 / 63 | 29 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻閉塞 | 91 / 123 | 33 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 関節痛 | 151 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 3 / 35 | 33 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 嘔吐 | 216 / 216 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 8[redacted] | 15 | 急性腎不全 | 2 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 脂肪塞栓症 | 13 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 穿刺部位出血 | 24 / 25 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 腹部不快感 | 13 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 疲労 | 21 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 薬疹 | 33 / 41 | 9 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 痔核 | 38 / 140 | 103 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位出血 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 131 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 浮腫 | 140 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 帯状疱疹 | 142 / 231 | 90 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 高血圧 | 21 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 神経痛 | 266 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | そう痒症 | 112 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 萎縮性胃炎 | 231 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 裂孔ヘルニア | 231 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 脳梗塞 | 291 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 意識消失 | 301 / 301 | 1 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 1 | 心穿孔 | 1 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 367 | 血尿 | 110 / 167 | 58 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 膀胱癌 | 150 / 185 | 36 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 358 / 374 | 17 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 364 | 下痢 | 81 / 175 | 95 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 小腸炎 | 36 / 44 | 9 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 脂漏性皮膚炎 | 271 / 315 | 45 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 円形脱毛症 | 323 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 363 | 湿疹 | 7 / 10 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発疹 | 122 / 156 | 35 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ステント内冠動脈再狭窄 | 253 / 288 | 36 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 嘔吐 | 253 / 253 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 筋骨格痛 | 250 / 293 | 44 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | インフルエンザ | 295 / 300 | 6 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | そう痒症 | 288 / 289 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 湿疹 | 321 / 356 | 36 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 好酸球増加症 | 391 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject34* | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 223 | 鼻咽頭炎 | 130 / 142 | 13 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 181 / 181 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 間質性肺疾患 | 217 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | 不眠症 | 241 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 口腔真菌感染 | 259 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 腹部不快感 | 260 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 口内炎 | 260 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 感覚鈍麻 | 261 / 261 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | クッシング様 | 263 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 消化不良 | 265 / 273 | 9 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 276 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 357 | 冠動脈狭窄 | 352 / NA | | 未回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 腹痛 | 304 / 359 | 56 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 366 | 発熱 | 9 / 10 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈狭窄 | 199 / 226 | 28 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject35* | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 240 | プリンツメタル狭心症 | 63 / 64 | 2 | 回復 | 中等度 | 重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 歯肉腫脹 | 85 / 87 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 3 / 9 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 46 / 94 | 49 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject36* | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 308 | プリンツメタル狭心症 | 7 / 63 | 57 | 回復 | 軽度 | 重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 154 / 161 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 29　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 四肢痛 | 272 / 272 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈再狭窄 | 272 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 4[redacted] | 309 | 便秘 | 57 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 不安定狭心症 | 71 / 94 | 24 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | アラニンアミノトランスフェラーゼ異常 | 57 / 239 | 183 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 口腔咽頭不快感 | 183 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 135 | 不安定狭心症 | 93 / 95 | 3 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 消化不良 | 120 / 132 | 13 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 膀胱癌 | 130 / NA | | 未回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 膀胱癌 | 130 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋虚血 | 128 / NA | | 未回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 4 / 37 | 34 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 白血球減少症 | 128 / 158 | 31 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject37* | アジア人（日本人） | 男 | 8[redacted] | 367 | 蕁麻疹 | 37 / 41 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 低血圧 | 66 / 77 | 12 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 31 / 66 | 36 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 122 / 185 | 64 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 175 / 180 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 下痢 | 190 / 238 | 49 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ステント内動脈再狭窄 | 224 / 238 | 15 | 回復 | 中等度 | 重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 丘疹性皮疹 | 232 / 269 | 38 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心室細動 | 238 / 241 | 4 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 筋肉痛 | 269 / 325 | 57 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 頭痛 | 337 / 340 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 上気道の炎症 | 373 / 385 | 13 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject12* | アジア人（日本人） | 男 | 8[redacted] | 7 | 誤嚥性肺炎 | 5 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血栓症 | 13 / 16 | 4 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 薬物性肝障害 | 8 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 貧血 | 5 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 敗血症性ショック | 32 / NA | | 死亡 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 5[redacted] | 276 | 便秘 | 5 / 59 | 55 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 口唇炎 | 87 / 178 | 92 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 齲歯 | 122 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 263 / 264 | 2 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 肝機能異常 | 178 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 3[redacted] | 357 | 感覚鈍麻 | 23 / 25 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 感覚鈍麻 | 32 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発疹 | 103 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | トリコフィトン感染症 | 100 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 糖尿病 | 96 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 睡眠時無呼吸症候群 | 242 / 243 | 2 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 173 / 173 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 136 | 脊椎圧迫骨折 | 111 / NA | | 未回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鉄欠乏性貧血 | 9 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 高血圧 | 30 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胃癌 | 136 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 8[redacted] | 356 | うっ血性心不全 | 46 / 62 | 17 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮膚乳頭腫 | 4 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 高血圧 | 50 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 頭痛 | 216 / 217 | 2 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 老年認知症 | 216 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胃腸炎 | 268 / 357 | 90 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject38* | アジア人（日本人） | 女 | 6[redacted] | 310 | 不安障害 | 12 / 19 | 8 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮下血腫 | 1 / 13 | 13 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮膚剥脱 | 6 / 13 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 39 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 腰部脊柱管狭窄症 | 127 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 出血性胃潰瘍 | 311 / 320 | 10 | 回復 | 中等度 | 重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 277 / 283 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject39* | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 372 | 四肢痛 | 1 / 2 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 倦怠感 | 3 / 6 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 悪心 | 26 / 26 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血尿 | 1 / 2 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | メレナ | 75 / 82 | 8 | 回復 | 中等度 | 重篤 | あり | 一時中断 |
| | | | | | | 睡眠時無呼吸症候群 | 181 / NA | | 未回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 消化不良 | 152 / 153 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 浮動性めまい | 86 / 244 | 159 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 234 / 240 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 7[redacted] | 355 | 上腹部痛 | 25 / 30 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 悪心 | 25 / 30 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 手変形 | 25 / 40 | 16 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 悪心 | 38 / 61 | 24 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 腰部脊柱管狭窄症 | 164 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 高血圧 | 320 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 帯状疱疹 | 347 / NA | | 未回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ヘルペス性角膜炎 | 355 / 367 | 13 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 355 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 骨粗鬆症 | 110 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 四肢痛 | 110 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 164 / 164 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 7 | 脳血管発作 | 7 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 高カリウム血症 | 18 / 23 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 尿路感染 | 25 / 31 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心膜炎 | 2 / 8 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心不全 | 5 / 14 | 10 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心房細動 | 27 / 28 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 7[redacted] | 362 | 橈骨骨折 | 266 / 313 | 48 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈再狭窄 | 370 / NA | | 未回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋梗塞 | 95 / 95 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 8[redacted] | 218 | 耳茸 | 119 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 虫垂炎 | 124 / 124 | 1 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋梗塞 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発疹 | 227 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 285 | 動悸 | 89 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈狭窄 | 182 / 182 | 1 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 下痢 | 89 / 122 | 34 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 3 / 5 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発疹 | 5 / 7 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 腹部不快感 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血中尿酸増加 | 320 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 5[redacted] | 304 | 高血圧 | 1 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 腱鞘炎 | 4 / 16 | 13 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 尿路感染 | 3 / 7 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 背部痛 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 齲歯 | 91 / 154 | 64 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 口腔ヘルペス | 101 / 127 | 27 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 結腸ポリープ | 133 / 134 | 2 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 歯周炎 | 220 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 線維性組織球腫 | 213 / 213 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 高尿酸血症 | 344 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 8[redacted] | 63 | 大動脈解離 | 5 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 関節炎 | 3 / 17 | 15 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 5 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 尿路感染 | 3 / 9 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 4 / 10 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 1 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 痛風 | 58 / NA | | 未回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 肝機能異常 | 2 / 36 | 35 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 腎機能障害 | 2 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 貧血 | 2 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 関節炎 | 5 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject40* | アジア人（日本人） | 男 | 5[redacted] | 298 | 不眠症 | 6 / 9 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 3 / 5 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 洞停止 | 218 / 218 | 1 | 回復 | 軽度 | 重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 218 / 220 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胃炎 | 227 / 247 | 21 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 218 / 291 | 74 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 医療機器関連の血栓症 | 298 / 298 | 1 | 回復 | 重度 | 重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | 心室性頻脈 | 298 / 300 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血管穿刺部位血腫 | 323 / 338 | 16 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位疼痛 | 323 / 324 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胃食道逆流性疾患 | 324 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 8[redacted] | 158 | 擦過傷 | 84 / 95 | 12 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 熱射病 | 84 / 84 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胃腸炎 | 106 / 108 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 186 / 274 | 89 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 244 / 256 | 13 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 浮動性めまい | 260 / 260 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 嘔吐 | 273 / 273 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 247 | 頭痛 | 6 / 7 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 背部痛 | 2 / 3 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 齲歯 | 9 / 61 | 53 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 橈骨骨折 | 116 / 132 | 17 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈閉塞 | 266 / 266 | 1 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発疹 | 261 / 263 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発疹 | 269 / 272 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 218 | 脳梗塞 | 218 / 231 | 14 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject41* | アジア人（日本人） | 男 | 5[redacted] | 31 | うっ血性心不全 | 3 / 13 | 11 | 回復 | 重度 | 重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 尿路感染 | 28 / 37 | 10 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 嘔吐 | 1 / 3 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 2 / 3 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 筋骨格痛 | 3 / 4 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 紅斑 | 4 / 5 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 9 / 9 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 便秘 | 13 / 13 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 睡眠時無呼吸症候群 | 13 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 低ナトリウム血症 | 16 / 41 | 26 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 高カリウム血症 | 18 / 41 | 24 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 紅斑 | 33 / 33 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 背部痛 | 33 / 34 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 中毒性皮疹 | 41 / 41 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 好中球減少症 | 32 / 41 | 10 | 回復 | 重度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 毛包炎 | 88 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血尿 | 69 / 85 | 17 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 13 / 56 | 44 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 良性前立腺肥大症 | 85 / 87 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 8[redacted] | 53 | 慢性腎不全 | 4 / NA | | 未回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 上気道感染 | 16 / 19 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject42* | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 208 | 鼻咽頭炎 | 6 / 12 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 歯痛 | 17 / 17 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 9 / 9 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 102 / 117 | 16 | 回復 | 軽度 | 重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 皮脂欠乏性湿疹 | 30 / 152 | 123 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 357 | 頭痛 | 3 / 10 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 処置後感染 | 3 / 16 | 14 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血中尿酸増加 | 28 / 94 | 67 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心室性期外収縮 | 94 / 119 | 26 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 歯根嚢胞 | 224 / 236 | 13 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 243 | 感覚鈍麻 | 6 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 高血圧 | 6 / 10 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 麦粒腫 | 11 / 16 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 睡眠時無呼吸症候群 | 15 / NA | | 未回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 脂肪腫 | 16 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | アレルギー性鼻炎 | 30 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 肋間神経痛 | 2 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 咳嗽 | 131 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 甲状腺機能低下症 | 124 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 女性化乳房 | 257 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 筋肉痛 | 271 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 脱毛症 | 271 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject43* | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 370 | 胃食道逆流性疾患 | 54 / 96 | 43 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 頚部痛 | 3 / 4 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 4 / 5 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 高コレステロール血症 | 34 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ステント内冠動脈再狭窄 | 158 / 211 | 54 | 回復 | 重度 | 重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | ステント内冠動脈再狭窄 | 356 / 394 | 39 | 回復 | 重度 | 重篤 | あり | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject44* | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 121 | 不眠症 | 20 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胃潰瘍 | 118 / 200 | 83 | 回復 | 中等度 | 重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | 体重減少 | 120 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 貧血 | 120 / NA | | 未回復 | 重度 | 非重篤 | あり | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

## 表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 353 | ステント内冠動脈再狭窄 | 200 / 200 | 1 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 6 / 7 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 帯状疱疹 | 98 / 150 | 53 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 頭痛 | 200 / 201 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 5[redacted] | 356 | 低血糖症 | 18 / 18 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 低血糖症 | 20 / 20 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 痛風 | 7 / 10 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 73 / 98 | 26 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 53 / 63 | 11 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 71 / 81 | 11 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 77 / 87 | 11 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 109 / 115 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 135 / 141 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 低血糖症 | 300 / 301 | 2 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 脂質異常症 | 232 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 四肢痛 | 354 / 356 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 低血糖症 | 302 / 339 | 38 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 低血糖症 | 343 / 343 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 低血糖症 | 352 / 352 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 1 | 肺炎 | 238 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 12 / 32 | 21 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 創合併症 | 13 / 35 | 23 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 胸水 | 79 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 背部痛 | 252 / 257 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 静脈炎 | 241 / 255 | 15 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 四肢痛 | 20 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 5[redacted] | 371 | 鼻出血 | 25 / 26 | 2 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 糖尿病網膜症 | 55 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 貧血 | 28 / 63 | 36 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 尿道損傷 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位出血 | 3 / 3 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | カテーテル留置部位疼痛 | 211 / 212 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 204 / 246 | 43 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 244 / 244 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 246 / 246 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 312 / 312 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 8[redacted] | 261 | 関節炎 | 5 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心房細動 | 1 / 11 | 11 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 徐脈 | 7 / 9 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 72 / 79 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 足部白癬 | 99 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心不全 | 186 / 200 | 15 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心房細動 | 195 / 195 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胆嚢炎 | 206 / 235 | 30 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |

## 表 29　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 収縮性心膜炎 | 209 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血中尿酸増加 | 233 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血中クレアチニン増加 | 261 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 377 | カテーテル留置部位疼痛 | 1 / 2 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | カテーテル留置部位疼痛 | 10 / 14 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血圧低下 | 9 / 90 | 82 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 218 / 229 | 12 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | そう痒症 | 227 / 265 | 39 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ラクナ梗塞 | 265 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject45* | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 325 | 便秘 | 9 / 12 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 外傷性頭蓋内出血 | 17 / 31 | 15 | 回復 | 中等度 | 重篤 | あり | 一時中断 |
| | | | | | | 失神 | 15 / 15 | 1 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 失神 | 16 / 16 | 1 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 8[redacted] | 318 | 貧血 | 2 / 35 | 34 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 大腿動脈閉塞 | 9 / 9 | 1 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | カテーテル留置部位疼痛 | 1 / 5 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 悪心 | 9 / 9 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血腫 | 9 / 63 | 55 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 水疱 | 15 / 31 | 17 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 204 / 228 | 25 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 358 | 頭痛 | 2 / 3 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 末梢動脈閉塞性疾患 | 3 / 11 | 9 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈再狭窄 | 358 / 362 | 5 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 回転性めまい | 217 / 231 | 15 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 萎縮性胃炎 | 231 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 結膜出血 | 273 / 308 | 36 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 尿中血陽性 | 378 / 385 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 363 | 発熱 | 1 / 3 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 局所腫脹 | 3 / 7 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | Ｃ型肝炎 | 2 / NA | | 未回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 374 / 376 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 314 | 血尿 | 1 / 2 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 末梢動脈閉塞性疾患 | 7 / 254 | 248 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 直腸炎 | 125 / 165 | 41 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 背部痛 | 120 / 120 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 挫傷 | 139 / 167 | 29 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 253 / 255 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 背部痛 | 252 / 254 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 高脂血症 | 279 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 5[redacted] | 272 | 感覚鈍麻 | 61 / 89 | 29 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | インフルエンザ | 137 / 141 | 5 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈再狭窄 | 210 / 213 | 4 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 7[redacted] | 225 | 皮下出血 | 2 / 16 | 15 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 122 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 189 / 192 | 4 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位出血 | 191 / 192 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

## 表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 皮下出血 | 199 / 225 | 27 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 27 | 頭痛 | 2 / 5 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 肝機能異常 | 5 / 69 | 65 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 88 / 89 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 回転性めまい | 188 / 188 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血栓症 | 196 / 198 | 3 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 梗塞後狭心症 | 181 / 196 | 16 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ステント内冠動脈再狭窄 | 294 / 296 | 3 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 梗塞後狭心症 | 272 / 294 | 23 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject15* | アジア人（日本人） | 女 | 7[redacted] | 1 | 心不全 | 2 / NA | | 死亡 | 重度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 処置による出血 | 1 / NA | | 未回復 | 中等度 | 重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 嘔吐 | 1 / 2 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位出血 | 1 / 2 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位出血 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位出血 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 233 | 不眠症 | 1 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 6 / 44 | 39 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 頭痛 | 2 / 5 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 頚部痛 | 3 / 5 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血尿 | 8 / 101 | 94 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 睡眠時無呼吸症候群 | 6 / NA | | 未回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 潰瘍性出血 | 224 / 224 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 精巣炎 | 228 / 253 | 26 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

## 表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 3[redacted] | 215 | 背部痛 | 1 / 11 | 11 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位出血 | 3 / 3 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 骨痛 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 1 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 5 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血栓症 | 4 / 7 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 消化不良 | 23 / 24 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 歯肉出血 | 25 / 39 | 15 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 疲労 | 58 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胃炎 | 90 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 徐脈 | 94 / 123 | 30 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | うつ病 | 78 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 痔核 | 192 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 痔出血 | 199 / 199 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈解離 | 215 / 248 | 34 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject46* | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 306 | 出血 | 74 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 心電図ＱＲＳ群延長 | 60 / 123 | 64 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 脊柱管狭窄症 | 123 / NA | | 未回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 医療機器閉塞 | 272 / 307 | 36 | 回復 | 重度 | 重篤 | あり | 投与中止 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 8[redacted] | 317 | 食欲減退 | 13 / 93 | 81 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈再狭窄 | 110 / 114 | 5 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血腫 | 113 / 114 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 節足動物刺傷 | 86 / 88 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 頭痛 | 273 / 279 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 細胞マーカー増加 | 10 / 11 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 7[redacted] | 217 | 処置後出血 | 1 / 2 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 8 / 9 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 医療機器挿入合併症 | 12 / 13 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 貧血 | 11 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 術後発熱 | 12 / 21 | 10 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 腎機能障害 | 65 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 下痢 | 106 / 108 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 腎動脈狭窄症 | 182 / 197 | 16 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 尿中血陽性 | 194 / 196 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 心筋梗塞 | 11 / 11 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 114 | 皮下出血 | 21 / 49 | 29 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 不安定狭心症 | 114 / 140 | 27 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 外傷性血尿 | 114 / 117 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 発疹 | 91 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 投与中止 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject47* | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 61 | 耳鳴 | 13 / 14 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 塞栓性脳卒中 | 52 / NA | | 未回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 脳幹卒中 | 61 / NA | | 未回復 | 中等度 | 重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | 浮動性めまい | 51 / 51 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 肥大型心筋症 | 6 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 358 | 便秘 | 4 / 8 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 徐脈 | 150 / 185 | 36 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 185 / 227 | 43 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | アレルギー性鼻炎 | 227 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ステント内冠動脈再狭窄 | 275 / 311 | 37 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 2 / 3 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 石綿肺症 | 358 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 7[redacted] | 281 | 背部痛 | 4 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 四肢圧挫損傷 | 16 / 31 | 16 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈狭窄 | 184 / 198 | 15 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 8[redacted] | 78 | 肺炎 | 4 / 14 | 11 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心不全 | 5 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 慢性腎不全 | 6 / NA | | 未回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 薬物性肝障害 | 6 / 20 | 15 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 急性中耳炎 | 28 / 38 | 11 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 譫妄 | 2 / 48 | 47 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 24 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 腎盂腎炎 | 74 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 腸炎 | 73 / 77 | 5 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 播種性血管内凝固 | 76 / 83 | 8 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 呼吸困難 | 88 / NA | | 未回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血尿 | 12 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 高尿酸血症 | 24 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 譫妄 | 95 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 3 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 血便排泄 | 73 / 77 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 尿中血陽性 | 1 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 7[redacted] | 363 | 尿中血陽性 | 4 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 膀胱炎 | 76 / 153 | 78 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋虚血 | 215 / 215 | 1 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 368 | 不眠症 | 2 / 6 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ステント内冠動脈再狭窄 | 235 / 236 | 2 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 7[redacted] | 71 | 貧血 | 2 / 8 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 下痢 | 12 / 87 | 76 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 22 / 120 | 99 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 咳嗽 | 32 / 71 | 40 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 薬物性肝障害 | 57 / 120 | 64 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | 心不全 | 2 / 303 | 302 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 気管支肺炎 | 119 / 141 | 23 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 味覚異常 | 120 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 205 / 205 | 1 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 肋間神経痛 | 207 / 303 | 97 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 過敏性腸症候群 | 275 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 1 | 肺の悪性新生物 | 33 / NA | | 未回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 2 / 17 | 16 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 2 / 17 | 16 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 異常感覚 | 1 / 17 | 17 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 40 / 40 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | ラクナ梗塞 | 50 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 慢性閉塞性肺疾患 | 50 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 317 | 白内障 | 16 / 233 | 218 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 関節周囲炎 | 93 / 184 | 92 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位出血 | 1 / 7 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 関節腫脹 | 2 / 7 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 127 / 134 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位腫脹 | 245 / 255 | 11 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 水疱 | 246 / 255 | 10 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 8[redacted] | 361 | 心筋虚血 | 6 / 16 | 11 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ヘモグロビン減少 | 1 / 16 | 16 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 譫妄 | 2 / 6 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 1 / 8 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 悪心 | 1 / 18 | 18 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 頭痛 | 9 / 17 | 9 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 排便障害 | 4 / 16 | 13 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 歯感染 | 23 / 48 | 26 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不安定狭心症 | 48 / 67 | 20 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 筋骨格痛 | 50 / 50 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血圧低下 | 57 / 57 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 58 / 59 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 起立性低血圧 | 58 / 67 | 10 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ヘモグロビン減少 | 59 / 95 | 37 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 口腔咽頭痛 | 63 / 67 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 悪心 | 64 / 64 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 紅斑 | 54 / 57 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈再狭窄 | 267 / 267 | 1 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 眼出血 | 291 / 361 | 71 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 嘔吐 | 267 / 267 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 処置による疼痛 | 57 / 57 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋梗塞 | 16 / 16 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋梗塞 | 64 / 64 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋梗塞 | 267 / 267 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 69 | 肺の悪性新生物 | 31 / 377 | 347 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 熱傷 | 24 / 69 | 46 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 3 / 4 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 50 / 56 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 1 | 肺炎 | 2 / 30 | 29 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ヘモグロビン減少 | 3 / 11 | 9 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 擦過傷 | 5 / 12 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 静脈炎 | 6 / 12 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位感染 | 8 / 12 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胃腸出血 | 2 / 6 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 粘膜出血 | 3 / 6 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 処置による疼痛 | 276 / 276 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 9 / 22 | 14 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 346 | 鼻咽頭炎 | 2 / 14 | 13 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 水疱 | 2 / 14 | 13 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 外耳炎 | 4 / 26 | 23 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 脂漏性皮膚炎 | 95 / 150 | 56 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 湿疹 | 95 / 150 | 56 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 呼吸困難 | 192 / 227 | 36 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 爪真菌症 | 122 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈狭窄 | 296 / 296 | 1 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 223 / 225 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 頭痛 | 292 / 294 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 5[redacted] | 46 | 胃出血 | 35 / 74 | 40 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | 関節痛 | 3 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 3 / 12 | 10 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 薬物性肝障害 | 7 / 95 | 89 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 痛風 | 71 / 95 | 25 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ステント内冠動脈再狭窄 | 189 / 189 | 1 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 嘔吐 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 240 | アフタ性口内炎 | 112 / 129 | 18 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 女性化乳房 | 119 / 182 | 64 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ステント内冠動脈再狭窄 | 183 / 184 | 2 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 高血圧 | 183 / 217 | 35 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心房細動 | 233 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 坐骨神経痛 | 233 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 高尿酸血症 | 301 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 298 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 5[redacted] | 361 | 咽頭炎 | 135 / 158 | 24 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ステント内冠動脈再狭窄 | 180 / 183 | 4 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位出血 | 180 / 181 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 動悸 | 355 / 355 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 270 | 食物アレルギー | 76 / 86 | 11 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ステント内冠動脈再狭窄 | 183 / 186 | 4 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 徐脈 | 183 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位疼痛 | 183 / 196 | 14 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 出血 | 190 / 214 | 25 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 椎間板突出 | 202 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 339 | 心房細動 | 2 / 7 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 2 / 5 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 背部痛 | 1 / 3 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 末梢性浮腫 | 3 / 3 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈再狭窄 | 207 / 209 | 3 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 145 / 146 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 慢性中耳炎 | 3 / 9 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼓膜穿孔 | 3 / 9 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 366 | 不眠症 | 4 / 9 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 4 / 6 | 3 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 水疱 | 7 / 9 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 腹部不快感 | 17 / 98 | 82 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 口唇炎 | 17 / 350 | 334 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 齲歯 | 76 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ステント内冠動脈再狭窄 | 171 / 183 | 13 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 感覚鈍麻 | 248 / 251 | 4 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 良性前立腺肥大症 | 266 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 蕁麻疹 | 343 / 350 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 5[redacted] | 218 | 発熱 | 2 / 5 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 徐脈 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 齲歯 | 37 / 154 | 118 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 口内炎 | 37 / 52 | 16 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 下痢 | 47 / 74 | 28 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 咽頭炎 | 83 / 86 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈狭窄 | 106 / 124 | 19 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 咽頭炎 | 135 / 154 | 20 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 8[redacted] | 179 | 便秘 | 4 / 4 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胃ポリープ | 17 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 萎縮性胃炎 | 17 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 気管支炎 | 56 / 68 | 13 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | リンパ節転移 | 156 / NA | | 未回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 腸炎 | 175 / 181 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 上気道感染 | 239 / 248 | 10 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 244 / 244 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

## 表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 尿路感染 | 254 / 265 | 12 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋梗塞 | 4 / 4 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject48* | アジア人（日本人） | 男 | 5[redacted] | 26 | 出血性胃潰瘍 | 26 / 49 | 24 | 回復 | 軽度 | 重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | 筋肉痛 | 1 / 2 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 食道ポリープ | 28 / 49 | 22 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 4[redacted] | 302 | 冠動脈穿孔 | 1 / 2 | 2 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 頭痛 | 2 / 4 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 口腔内出血 | 90 / 97 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 筋骨格硬直 | 11 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 白血球減少症 | 302 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 366 | 発熱 | 3 / 5 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鉄欠乏性貧血 | 30 / 275 | 246 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈狭窄 | 294 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 洞性頻脈 | 147 / 147 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮脂欠乏性湿疹 | 257 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋梗塞 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 4[redacted] | 356 | 冠動脈狭窄 | 317 / 317 | 1 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 4[redacted] | 347 | 悪心 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 背部痛 | 1 / 2 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 体位性めまい | 15 / 32 | 18 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | インフルエンザ | 234 / 241 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈狭窄 | 322 / 322 | 1 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

## 表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 発熱 | 2 / 4 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 倦怠感 | 362 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject49* | アジア人（日本人） | 男 | 4[redacted] | 42 | メレナ | 40 / 49 | 10 | 回復 | 軽度 | 重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | メレナ | 86 / 125 | 40 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鉄欠乏性貧血 | 91 / 153 | 63 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心室性頻脈 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 裂孔ヘルニア | 42 / 49 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 背部痛 | 2 / 4 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心房細動 | 42 / 42 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 2 / 6 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 頭痛 | 2 / 9 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 小腸潰瘍 | 91 / 153 | 63 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 大腸炎 | 91 / 153 | 63 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 直腸炎 | 91 / 153 | 63 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胃炎 | 42 / 272 | 231 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | 気管支炎 | 143 / 203 | 61 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 注射部位硬結 | 48 / 53 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 214 / 221 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 視力低下 | 324 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 327 | 頻尿 | 36 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈狭窄 | 306 / 306 | 1 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 接触性皮膚炎 | 307 / 327 | 21 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 315 | 心膜炎 | 4 / 14 | 11 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 腹痛 | 2 / 3 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胃腸炎 | 22 / 30 | 9 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 頭痛 | 2 / 5 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 背部痛 | 3 / 3 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 149 / 153 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 307 | 不眠症 | 1 / 5 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 背部痛 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 3 / 4 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 気管支炎 | 187 / 200 | 14 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈狭窄 | 306 / 306 | 1 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject50* | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 24 | パーキンソン病 | 18 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | 不眠症 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 四肢損傷 | 19 / 19 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 解離 | 21 / 23 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 尿道炎 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 気管支炎 | 8 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 23 / 25 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 8[redacted] | 342 | 発熱 | 1 / 3 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 下痢 | 54 / 54 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 失神寸前の状態 | 8 / 8 | 1 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 8 / 11 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 顔面腫脹 | 8 / 11 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

## 表 29　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 接触性皮膚炎 | 5 / 6 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 嘔吐 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 93 / 104 | 12 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 背部痛 | 106 / 106 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 106 / 107 | 2 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 高血圧 | 106 / 107 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 失神寸前の状態 | 132 / 132 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 185 / 203 | 19 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 挫傷 | 132 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 346 / 361 | 16 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 骨粗鬆症 | 247 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 304 | 心室性頻脈 | 1 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 急性心筋梗塞 | 69 / 77 | 9 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 73 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 7[redacted] | 1 | 心房細動 | 1 / 11 | 11 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心原性ショック | 1 / 7 | 7 | 回復 | 重度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 脳梗塞 | 1 / NA | | 未回復 | 重度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 落ち着きのなさ | 3 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 6[redacted] | 128 | 発熱 | 3 / 7 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 1 / 8 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 嘔吐 | 7 / 7 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋梗塞 | 113 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 投与中止 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 256 | 頭痛 | 1 / 32 | 32 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 67 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈再狭窄 | 189 / 191 | 3 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 205 | 高カリウム血症 | 14 / 30 | 17 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血中クレアチニン増加 | 14 / 30 | 17 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 下痢 | 90 / 95 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋虚血 | 185 / 185 | 1 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 211 | 脂質異常症 | 36 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 120 / 212 | 93 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈狭窄 | 212 / 214 | 3 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 225 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 8[redacted] | 238 | 低カリウム血症 | 2 / 3 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心原性ショック | 1 / 10 | 10 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心不全 | 1 / 10 | 10 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 肺水腫 | 1 / 10 | 10 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血小板減少症 | 2 / 6 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 関節痛 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 筋骨格痛 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 接触性皮膚炎 | 6 / 9 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 電解質失調 | 10 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 結膜炎 | 10 / 25 | 16 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 肺うっ血 | 63 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血尿 | 57 / 72 | 16 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |

## 表 29　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 皮脂欠乏性湿疹 | 68 / 91 | 24 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 挫傷 | 61 / 105 | 45 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 高コレステロール血症 | 119 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 瘢痕ヘルニア | 154 / NA | | 未回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 過角化 | 224 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 接触性皮膚炎 | 251 / 260 | 10 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 譫妄 | 250 / 256 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 5[redacted] | 306 | 咽頭炎 | 2 / 8 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 嘔吐 | 12 / 15 | 4 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 頭痛 | 12 / 15 | 4 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 背部痛 | 1 / 3 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 119 / 125 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈狭窄 | 306 / 321 | 16 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈再狭窄 | 306 / NA | | 未回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 8 | 医療機器関連の血栓症 | 8 / 15 | 8 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 慢性閉塞性肺疾患 | 89 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈再狭窄 | 205 / 206 | 2 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 7[redacted] | 1 | 末梢動脈閉塞性疾患 | 117 / 120 | 4 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 処置による出血 | 118 / 118 | 1 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 嘔吐 | 118 / 118 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 末梢動脈閉塞性疾患 | 160 / 162 | 3 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 6[redacted] | 247 | 上気道感染 | 3 / 7 | 5 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 5 / 30 | 26 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 頭痛 | 4 / 20 | 17 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 筋肉痛 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 3 / 30 | 28 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 発疹 | 19 / 30 | 12 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 93 / 99 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 浮動性めまい | 114 / 128 | 15 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 上気道感染 | 155 / 161 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 上気道感染 | 246 / 254 | 9 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 悪心 | 1 / 2 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 8[redacted] | 207 | 下痢 | 3 / 4 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | トランスアミナーゼ上昇 | 4 / 11 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈狭窄 | 188 / 188 | 1 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 上気道感染 | 208 / 214 | 7 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 骨格損傷 | 206 / 226 | 21 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | ヘリコバクター性胃炎 | 215 / 223 | 9 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 切開部位合併症 | 223 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 痔核 | 217 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 腸憩室 | 186 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 十二指腸瘢痕 | 211 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 301 | 狭心症 | 42 / 55 | 14 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | アフタ性口内炎 | 34 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 43 / 55 | 13 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 腹部膨満 | 53 / 55 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢 (歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日 (投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 鼻出血 | 47 / 47 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 糖尿病 | 62 / 265 | 204 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 腹部膨満 | 143 / 321 | 179 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 腹痛 | 304 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 289 | 膵胆管合流異常 | 2 / 15 | 14 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 下痢 | 47 / 53 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | プリンツメタル狭心症 | 1 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血圧上昇 | 119 / 128 | 10 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 上気道感染 | 90 / 105 | 16 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | インフルエンザ | 183 / 188 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 緑内障 | 171 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 脂漏性皮膚炎 | 63 / 305 | 243 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮膚刺激 | 245 / 291 | 47 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 口内炎 | 142 / 155 | 14 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 7[redacted] | 185 | 血圧低下 | 9 / 10 | 2 | 回復 | 重度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血尿 | 19 / 24 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 10 / 31 | 22 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 眼出血 | 11 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 末梢性浮腫 | 14 / 19 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血尿 | 75 / 77 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 糖尿病性ニューロパチー | 122 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 低血糖症 | 141 / 148 | 8 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 一時中断 |
| | | | | | | 血尿 | 179 / 192 | 14 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |

表 29　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 嘔吐 | 187 / 187 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 5[redacted] | 250 | 心室性期外収縮 | 1 / 11 | 11 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 徐脈 | 7 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 頭痛 | 1 / 4 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 2 / 3 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 水疱 | 2 / 6 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 末梢性浮腫 | 9 / 13 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血尿 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 末梢冷感 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 狭心症 | 172 / NA | | 未回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位疼痛 | 214 / 214 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject51* | アジア人（日本人） | 女 | 7[redacted] | 234 | 末梢冷感 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 嘔吐 | 1 / 1 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 水疱 | 2 / 8 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 1 / 3 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 咳嗽 | 3 / 5 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | そう痒症 | 6 / 7 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 心室性期外収縮 | 6 / 7 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 穿刺部位疼痛 | 15 / 16 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 呼吸困難 | 63 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 末梢性浮腫 | 1 / 3 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 鉄欠乏性貧血 | 6 / 35 | 30 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 上気道の炎症 | 185 / 192 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 出血性腸憩室 | 194 / 203 | 10 | 回復 | 中等度 | 重篤 | あり | 一時中断 |
| | | | | | | 不安定狭心症 | 220 / NA | | 未回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 貧血 | 221 / 227 | 7 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject52* | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 37 | 血小板減少症 | 37 / 159 | 123 | 回復 | 軽度 | 重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | 顔面損傷 | 140 / 146 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血腫 | 3 / 37 | 35 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject53* | アジア人（日本人） | 女 | 7[redacted] | 64 | 血管偽動脈瘤 | 44 / 85 | 42 | 回復 | 中等度 | 重篤 | あり | 一時中断 |
| | | | | | | 発熱 | 2 / 4 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 呼吸窮迫 | 41 / 76 | 36 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 末梢性浮腫 | 98 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 咳嗽 | 133 / 183 | 51 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 193 / 211 | 19 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 悪心 | 71 / 78 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心筋虚血 | 196 / 252 | 57 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject54* | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 8 | 胃腸出血 | 8 / 29 | 22 | 回復 | 中等度 | 重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | 発熱 | 2 / 16 | 15 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 7 / 225 | 219 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 4 / 225 | 222 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 心身症 | 10 / 35 | 26 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胃癌 | 9 / 61 | 53 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胃ポリープ | 9 / 61 | 53 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 29　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 肺炎 | 69 / 75 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 心房細動 | 70 / 180 | 111 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻咽頭炎 | 38 / 59 | 22 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 食欲減退 | 62 / 124 | 63 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 74 / 124 | 51 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮脂欠乏性湿疹 | 111 / 152 | 42 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 慢性膵炎 | 28 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血圧低下 | 68 / 72 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 慢性副鼻腔炎 | 120 / 125 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加 | 69 / 96 | 28 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 肺気腫 | 134 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 筋骨格痛 | 301 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 206 | 蕁麻疹 | 24 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 35 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | メレナ | 145 / 147 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 大腸腺腫 | 147 / NA | | 未回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 一時中断 |
| | | | | | | 口内炎 | 100 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 6[redacted] | 66 | 発熱 | 3 / 8 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 頭痛 | 4 / 8 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 脳梗塞 | 22 / NA | | 未回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 出血性梗塞 | 63 / 232 | 170 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 投与中止 |
| | | | | | | 口内炎 | 66 / 99 | 34 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 7[redacted] | 14 | 誤嚥性肺炎 | 5 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 紅斑 | 6 / 8 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 肺うっ血 | 30 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 落ち着きのなさ | 2 / 5 | 4 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 統合失調症 | 2 / 18 | 17 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 廃用症候群 | 14 / NA | | 未回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 6[redacted] | 231 | 処置による出血 | 35 / 37 | 3 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 処置による出血 | 4 / 4 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 冠動脈再狭窄 | 69 / 105 | 37 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 紫斑 | 64 / 72 | 9 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 上室性期外収縮 | 37 / 37 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 悪心 | 102 / 103 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 低血圧 | 102 / 106 | 5 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 湿疹 | 135 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 皮下出血 | 149 / 183 | 35 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 5[redacted] | 6 | 医療機器関連の血栓症 | 6 / 18 | 13 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 背部痛 | 1 / 4 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 空気塞栓症 | 3 / 3 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 紅斑 | 7 / 9 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 血管穿刺部位疼痛 | 9 / 14 | 6 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不整脈 | 44 / 61 | 18 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 鼻出血 | 207 / 208 | 2 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 女 | 7[redacted] | 37 | 大動脈解離 | 37 / 154 | 118 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 投与中止 |
| | | | | | | 発疹 | 22 / 37 | 16 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発疹 | 65 / 83 | 19 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発疹 | 72 / 83 | 12 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 不眠症 | 66 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（日本人） | 男 | 4[redacted] | 305 | ステント内冠動脈再狭窄 | 284 / 284 | 1 | 回復 | 軽度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | アデノウイルス結膜炎 | 256 / 269 | 14 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（韓国人） | 男 | 7[redacted] | 2 | 慢性閉塞性肺疾患 | 2 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（韓国人） | 女 | 4[redacted] | 288 | 疲労 | 3 / 7 | 5 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 浮動性めまい | 14 / 38 | 25 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 湿性咳嗽 | 4 / 19 | 16 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 疲労 | 70 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 女性乳癌 | 258 / NA | | 未回復 | 重度 | 重篤 | なし | 一時中断 |
| | | | | | | 狭心症 | 3 / 3 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（韓国人） | 男 | 5[redacted] | 242 | 鼻咽頭炎 | 3 / 23 | 21 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 消化不良 | 8 / 23 | 16 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 骨盤痛 | 29 / 76 | 48 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 感覚鈍麻 | 29 / 76 | 48 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 75 / 75 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 斑状出血 | 74 / 84 | 11 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 咳嗽 | 60 / 67 | 8 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 浮動性めまい | 86 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

## 表 29　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢(歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日(投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 頭痛 | 77 / 85 | 9 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 動静脈瘻 | 76 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 全身性そう痒症 | 152 / 180 | 29 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | あり | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | subject55* | アジア人（中国人） | 男 | 6[redacted] | 44 | 出血 | 2 / 5 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 上部消化管出血 | 21 / 25 | 5 | 回復 | 軽度 | 重篤 | あり | 継続 |
| | | | | | | 悪心 | 1 / 3 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 発熱 | 2 / 2 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 呼吸困難 | 3 / 5 | 3 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 便秘 | 5 / 20 | 16 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 低カリウム血症 | 3 / 6 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 高リン酸塩血症 | 3 / 6 | 4 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 咳嗽 | 17 / NA | | 未回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（中国人） | 男 | 7[redacted] | 234 | そう痒症 | 4 / 9 | 6 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 全身性浮腫 | 22 / 42 | 21 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 腹部膨満 | 22 / 42 | 21 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 胆石症 | 48 / 52 | 5 | 回復 | 重度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 急性胆嚢炎 | 46 / 59 | 14 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 一時中断 |
| | | | | | | 洞性徐脈 | 28 / 42 | 15 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 熱傷 | 49 / 234 | 186 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | おくび | 62 / 98 | 37 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 高尿酸血症 | 186 / 231 | 46 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd | [redacted] | アジア人（中国人） | 男 | 6[redacted] | 198 | 帯状疱疹 | 72 / 78 | 7 | 回復 | 中等度 | 重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 頭痛 | 50 / 78 | 29 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | なし | 継続 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 29　　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 投与群 | 被験者番号 | 人種（民族） | 性別 | 年齢 (歳) | 投与期間（日） | 有害事象（基本語） | 発現日/消失日 (投与●日目) | 持続期間（日） | 転帰 | 重症度 | 重篤／非重篤 | 因果関係 | 治験薬の処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 毛包炎 | 72 / 78 | 7 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |
| | | | | | | 呼吸困難 | 156 / 156 | 1 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | なし | 継続 |

事象名：MedDRA/J ver 15.0、bid：1 日 2 回投与、qd：1 日 1 回投与、NA：該当せず
有害事象発現日/消失日の投与●日目は、治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

治験薬との関連ありと判定された重篤な有害事象の個別症例の詳細を以下に示した。

**被験者番号**：subject18*（**試験** D5130C00027）

| **重篤な有害事象（基本語）**：**動静脈瘻** | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**：　該当せず | | | **転　帰**：　未回復 |
| **性　別**：　男 | **年　齢**：　6[redacted]歳 | **人　種**：　アジア人<br>**（民族）**　（日本人） | **投与群**：　チカグレロル 90 mg bid |
| **既往歴**：　なし | | | |
| **現病歴**：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）、過敏性腸症候群、胃食道逆流性疾患、過換気、不眠症、良性前立腺肥大症、アレルギー性鼻炎、不安障害 | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| RINDERON 1 | 吸入 | 20[redacted]年 6 月 15 日 | 20[redacted]年 6 月 15 日 | choronic pharyngitis |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 5 月 16 日 | 20[redacted]年 5 月 16 日 | local anesthesia due to closure surgery for left radial arterio-venous fistula |
| ADOAIR | 吸入 | 20[redacted]年 3 月 15 日 | 20[redacted]年 5 月 7 日 | bronchial hyperresponsiveness (cough) |
| ALEVAIRE | 吸入 | 20[redacted]年 6 月 15 日 | 20[redacted]年 6 月 15 日 | choronic pharyngitis |
| ALLEGRA | 経口 | 20[redacted]年 2 月 14 日 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | allergic rhinitis |
| AMLODIPIN | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 10 月 4 日 | hypertension |
| AMOBAN | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 10 月 3 日 | sleeplessness |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年 10 月 10 日 | 継続 | myocardial protection associated ACS |
| AZUNOL (SODIUM GUALENATE) | 経口 | 20[redacted]年 3 月 5 日 | 20[redacted]年 3 月 14 日 | bronchial hyperresponsiveness (cough) |
| BISOLVON | 経口 | 20[redacted]年 5 月 9 日 | 20[redacted]年 6 月 15 日 | choronic pharyngitis |
| BLOPRESS | 経口 | 20[redacted]年 10 月 15 日 | 継続 | myocardial protection associated ACS |
| BUTIKINON | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 10 月 4 日 | anxiety neurosis |
| CEFAZOLIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 16 日 | 20[redacted]年 5 月 17 日 | preventive infection due to closure surgery for left radial arterio-venous fistula |
| CEFAZOLIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 4 日 | 20[redacted]年 10 月 5 日 | preventive infection for CAG |
| CODEINE PHOSPHATE | 経口 | 20[redacted]年 5 月 9 日 | 20[redacted]年 5 月 24 日 | choronic pharyngitis |
| CRESTOR | 経口 | 試験開始前から | 継続 | hyperlipemia |
| GASCON | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 10 月 4 日 | reflux esophagitis |
| GENINAX | 経口 | 20[redacted]年 5 月 9 日 | 20[redacted]年 5 月 15 日 | choronic pharyngitis |
| GENINAX | 経口 | 20[redacted]年 5 月 25 日 | 20[redacted]年 5 月 29 日 | choronic pharyngitis |
| HEAVY MAGNESIUM OXIDE | 経口 | 20[redacted]年 5 月 9 日 | 20[redacted]年 5 月 24 日 | preventive constipation |
| HISINALC | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 4 日 | 20[redacted]年 10 月 6 日 | maintenance of nutrition condition |
| HUSCODE | 経口 | 20[redacted]年 3 月 5 日 | 20[redacted]年 4 月 19 日 | bronchial hyperresponsiveness (cough) |
| IOMERON | 非経口 | 20[redacted]年 4 月 26 日 | 20[redacted]年 4 月 26 日 | angiography |
| KCL | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 5 日 | 20[redacted]年 10 月 6 日 | Prevention of hypokalemia |
| KEFRAL | 経口 | 20[redacted]年 5 月 17 日 | 20[redacted]年 5 月 20 日 | preventive infection due to closure surgery for left radial arterio-venous fistula |

＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| KIPRES | 経口 | 20[redacted]年 5 月 25 日 | 20[redacted]年 6 月 14 日 | choronic pharyngitis |
| LENDORMIN D | 経口 | 20[redacted]年 10 月 4 日 | 20[redacted]年 10 月 5 日 | sleeplessness |
| LENDORMIN D | 経口 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 継続 | sleeplessness |
| LIVOSTIN | 点眼 | 20[redacted]年 2 月 14 日 | 20[redacted]年 5 月 24 日 | allergic conjunctivitis |
| LOXONIN | 経口 | 20[redacted]年 5 月 16 日 | 20[redacted]年 5 月 16 日 | pain control due to closure surgery for left radial arterio-venous fistula |
| METHISTA | 経口 | 20[redacted]年 3 月 5 日 | 20[redacted]年 4 月 19 日 | bronchial hyperresponsiveness (cough) |
| MIYA-BM | 経口 | 20[redacted]年 12 月 15 日 | 20[redacted]年 12 月 15 日 | diarrhea |
| CAMPHOR + MENTHOL + METHYL SALICYLATE | 皮膚 | 20[redacted]年 10 月 15 日 | 20[redacted]年 10 月 15 日 | bruise |
| CAMPHOR + MENTHOL + METHYL SALICYLATE | 皮膚 | 20[redacted]年 10 月 5 日 | 20[redacted]年 10 月 27 日 | stiffness on muscle |
| MUCODYNE | 経口 | 20[redacted]年 12 月 1 日 | 20[redacted]年 12 月 4 日 | bronchial hyperresponsiveness (cough) |
| MUCODYNE | 経口 | 20[redacted]年 2 月 2 日 | 20[redacted]年 3 月 4 日 | common cold |
| MYCASAAL | 経口 | 20[redacted]年 3 月 5 日 | 20[redacted]年 3 月 10 日 | common cold |
| NASONEX | 鼻腔内 | 20[redacted]年 2 月 14 日 | 20[redacted]年 5 月 10 日 | allergic rhinitis |
| NITOPRO | 非経口 | 20[redacted]年 10 月 4 日 | 20[redacted]年 10 月 4 日 | vasodilation for ACS |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年 10 月 4 日 | 20[redacted]年 10 月 4 日 | vasodilation for ACS |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年 4 月 26 日 | 20[redacted]年 4 月 26 日 | vasodilation for CAG |
| NITOROL | 口腔粘膜 | 20[redacted]年 10 月 10 日 | 20[redacted]年 10 月 10 日 | prevention for angina pectoris |
| NITOROL | 口腔粘膜 | 20[redacted]年 10 月 4 日 | 20[redacted]年 10 月 4 日 | vasodilation for ACS |
| OMEPRAL | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 4 日 | 20[redacted]年 10 月 4 日 | gastritis prevention |
| OYPALOMIN | 非経口 | 20[redacted]年 10 月 4 日 | 20[redacted]年 10 月 4 日 | angiogaphy |
| PANIMYCIN | 吸入 | 20[redacted]年 6 月 15 日 | 20[redacted]年 6 月 15 日 | choronic pharyngitis |
| PARIET | 経口 | 20[redacted]年 10 月 5 日 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | gastritis prevention |
| PL GRAN. | 経口 | 20[redacted]年 2 月 2 日 | 20[redacted]年 2 月 6 日 | common cold |
| PL GRAN. | 経口 | 20[redacted]年 2 月 29 日 | 20[redacted]年 3 月 10 日 | common cold |
| RENIVACE | 経口 | 20[redacted]年 10 月 5 日 | 20[redacted]年 10 月 15 日 | myocardial protection associated ACS |
| RESPLEN | 経口 | 20[redacted]年 5 月 9 日 | 20[redacted]年 6 月 15 日 | choronic pharyngitis |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 4 日 | 20[redacted]年 10 月 5 日 | vasodilation for ACS |
| SODIUM RABEPRAZOLE | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 10 月 4 日 | reflux esophagitis |
| TAKEPRON | 経口 | 20[redacted]年 1 月 6 日 | 継続 | gastritis prevention |
| U-PAN | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 10 月 3 日 | anxiety neurosis |
| U-PAN | 経口 | 20[redacted]年 10 月 6 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | anxiety neurosis |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 10 月 4 日 | 20[redacted]年 10 月 4 日 | local anesthesia for CAG |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 4 月 26 日 | 20[redacted]年 4 月 26 日 | local anesthesia for CAG |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 10 月 4 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 4 日 | 20[redacted]年 10 月 12 日 | 抗血栓症 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 26 日 | 20[redacted]年 4 月 28 日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年 6 月 13 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| **非重篤な有害事象**： | 血尿、咳嗽×2 事象、鼻出血、下痢、筋骨格硬直、挫傷、鼻咽頭炎×2 事象、アレルギー性結膜炎、ステント内冠動脈再狭窄、出血、咽頭炎、処置による出血 | | | |
| **経過・処置**： | | | | |
| 20[redacted]年 10 月 4 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 | | | |
| 20[redacted]年 4 月 25 日 | 追跡調査の冠動脈造影（CAG）目的で入院。入院時以降、診察によって左橈骨動静脈瘻が強く疑われた。 | | | |
| 20[redacted]年 4 月 26 日 | 投与 206 日目、動静脈瘻の発現日。<br>左上腕動脈造影において、左橈骨動静脈瘻が確認された。<br>瘻 channel を介するシャント血流量は多くなかったので、現時点での緊急手術は必要ないと考えた。しかし、患者はできるだけ早急な手術の実施を希望し、20[redacted]年 5 月 16 日に入院することとなった。 | | | |
| 20[redacted]年 5 月 16 日 | 再入院。 | | | |
| 20[redacted]年 5 月 17 日 | 左橈骨動静脈瘻の手術を実施。 | | | |
| 20[redacted]年 5 月 18 日 | 退院。 | | | |
| 20[redacted]年 6 月 12 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 253 日間）。 | | | |
| 20[redacted]年 7 月 12 日 | 試験の中止／終了日。 | | | |
| **治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり<br>左橈骨動静脈瘻は、冠動脈造影の手順及びその後 20[redacted]年 10 月 4 日に実施した左前腕アプローチでの経皮的冠動脈インターベンション（PCI）後に発現したと考えた。しかし、アスピリン及び治験薬が投与されなければこの瘻は自然に塞がることができたため、治験薬と動静脈瘻発現との因果関係を完全に否定できないと判断した。 | | | | |

事象名：MedDRA/J ver.15.0、bid：1 日 2 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject19*（**試験 D5130C00027**）

| | | | |
|---|---|---|---|
| **重篤な有害事象（基本語）**：**出血性小腸潰瘍** | | | |
| **死 因**： 該当せず | | | **転 帰**： 未回復 |
| **性 別**： 男 | **年 齢**： 6[redacted]歳 | **人 種**（**民族**）： アジア人（日本人） | **投与群**： チカグレロル 90 mg bid |
| **既往歴**： 胃切除 | | | |
| **現病歴**： 不安定狭心症（UA）（最終診断）、C 型肝炎 | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| AZUNOL (SODIUM GUALENATE) | 口腔粘膜 | 20[redacted]年 6 月 15 日 | 20[redacted]年 7 月 26 日 | Stomatitis |
| BLOPRESS | 経口 | 20[redacted]年 6 月 17 日 | 継続 | Hypertension |
| BLOPRESS | 経口 | 20[redacted]年 6 月 3 日 | 20[redacted]年 6 月 9 日 | hypertension |
| CIRCRES | 非経口 | 20[redacted]年 6 月 2 日 | 20[redacted]年 6 月 2 日 | Coronary spasm remission for CAG |
| CRESTOR | 経口 | 20[redacted]年 6 月 2 日 | 20[redacted]年 6 月 9 日 | Dyslipidaemia including Hypercholesterol |
| CRESTOR | 経口 | 20[redacted]年 6 月 17 日 | 継続 | Dyslipidaemia including Hypercholesterol |
| CYTOTEC | 経口 | 20[redacted]年 6 月 10 日 | 20[redacted]年 7 月 26 日 | Small intestinal ulcer haemorrhage |
| GLUCAGON | 筋肉内 | 20[redacted]年 6 月 10 日 | 20[redacted]年 6 月 10 日 | Pretreatment for Colonoscopy |
| GLUCAGON | 筋肉内 | 20[redacted]年 6 月 13 日 | 20[redacted]年 6 月 13 日 | Pretreatment for Colonoscopy |


＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| GLUCAGON | 筋肉内 | 20[redacted]年6月16日 | 20[redacted]年6月16日 | Pretreatment for Colonoscopy |
| GASTER D | 経口 | 20[redacted]年6月2日 | 20[redacted]年6月9日 | Protection of gastric mucosa |
| KENALOG | 口腔粘膜 | 20[redacted]年6月15日 | 20[redacted]年7月26日 | Stomatitis |
| MAGCOROL P | 経口 | 20[redacted]年6月13日 | 20[redacted]年6月13日 | Pretreatment for Colonoscopy |
| MAGCOROL P | 経口 | 20[redacted]年6月16日 | 20[redacted]年6月16日 | Pretreatment for Colonoscopy |
| ELECTROLYTES NOS | 経口 | 20[redacted]年6月10日 | 20[redacted]年6月10日 | Pretreatment for Colonoscopy |
| K CHLORIDE<br>+ NA CARBONATE<br>+ NA CHLORIDE<br>+ NA SULFAT | 経口 | 20[redacted]年6月24日 | 20[redacted]年6月24日 | Pretreatment for Colonoscopy |
| MUCOSTA | 経口 | 20[redacted]年6月10日 | 継続 | Small intestinal ulcer haemorrhage |
| NIFLEC | 経口 | 20[redacted]年6月16日 | 20[redacted]年6月16日 | Pretreatment for Colonoscopy |
| OPYSTAN | 静脈内 | 20[redacted]年6月13日 | 20[redacted]年6月13日 | Pretreatment for Colonoscopy |
| OPTIRAY 350 | 非経口 | 20[redacted]年6月2日 | 20[redacted]年6月2日 | Contrast for CAG |
| RIMEFA 3B | 静脈内 | 20[redacted]年6月10日 | 20[redacted]年6月17日 | Small intestinal ulcer haemorrhage |
| SENNOSIDE | 経口 | 20[redacted]年6月23日 | 20[redacted]年6月23日 | Pretreatment for Colonoscopy |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年6月2日 | 20[redacted]年6月4日 | Prevention of Angina Pectoris |
| SOLDEM 3 | 静脈内 | 20[redacted]年6月2日 | 20[redacted]年6月3日 | Fluid replacement |
| SOLDEM 3 | 静脈内 | 20[redacted]年6月10日 | 20[redacted]年6月17日 | Fluid replacement |
| SUCRALFATE | 経口 | 20[redacted]年6月10日 | 20[redacted]年7月26日 | Small intestinal ulcer haemorrhage |
| SALINE | 静脈内 | 20[redacted]年6月2日 | 20[redacted]年6月2日 | Fluid replacement |
| SALINE | 静脈内 | 20[redacted]年6月10日 | 20[redacted]年6月10日 | Fluid replacement |
| TEPRENONE | 経口 | 20[redacted]年6月11日 | 20[redacted]年7月26日 | Small intestinal ulcer haemorrhage |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年6月2日 | 20[redacted]年6月2日 | Anaesthesia of the puncture for CAG |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年6月2日 | 20[redacted]年6月9日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年6月2日 | 20[redacted]年6月2日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年6月2日 | 20[redacted]年6月4日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年6月22日 | 継続 | 抗血栓症 |
| PLETAAL | 経口 | 20[redacted]年6月22日 | 継続 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 発熱、悪心、口内炎

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年6月2日 | 急性冠症候群により緊急入院し、カテーテル法実施。<br>同日、試験参加の同意を取得し、治験薬の割付け及び投与を開始した。 |
| 20[redacted]年6月6日 | 経過良好で退院。 |
| 20[redacted]年6月10日 | 投与9日目、出血性小腸潰瘍の発現日。<br>前日から下腹部痛、メレナがあり、救急センターを受診した。大腸内視鏡検査にて遠位回腸に多発性潰瘍が認められた。絶食下で補液療法を受けるために患者は入院した。経口投与を中止した。 |
| 20[redacted]年6月17日 | 出血が止まり、食事及び経口薬の投与を開始した。 |
| 20[redacted]年6月21日 | 治験薬の最終投与日（投与期間20日間）。 |
| 20[redacted]年6月22日 | Plavix及びPletaal投与を開始し、治験薬及びアスピリンの投与を中止した（重篤な有害事象による投与中止）。 |
| 20[redacted]年6月26日 | 退院。 |

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 6 月 15 日 | 試験の中止／終了日。 |
| **治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり<br>Bayaspirin (aspirin) が疑わしい薬剤であるが、抗血小板薬である治験薬との関連性は否定できない。内視鏡検査で小腸に多発性潰瘍が認められ、出血の原因と診断された。輸血は実施されなかったが、抗血小板薬は急性心筋梗塞の直後に中止する必要があった。 | |

事象名：MedDRA/J ver.15.0、bid：1 日 2 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**： subject20*（**試験 D5130C00027**）

| | | | |
|---|---|---|---|
| **重篤な有害事象（基本語）：虚血性大腸炎** | | | |
| **死 因**： 該当せず | | **転 帰**： 回復 | |
| **性 別**： 男 | **年 齢**： 6[redacted]歳 | **人 種**： アジア人<br>**（民族）** （日本人） | **投与群**： チカグレロル 90 mg bid |
| **既往歴**： C 型肝炎、脾摘 | | | |
| **現病歴**： ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）、心房細動、骨髄炎、造影剤アレルギー、感覚鈍麻 | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| ACTOS | 経口 | 20[redacted]年 6 月 8 日 | 継続 | Diabetes mellitus |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年 6 月 3 日 | 継続 | Prevention of heart failure |
| ATROPINE SULFATE | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 2 日 | 20[redacted]年 6 月 2 日 | Prevention of brady cardia |
| AMLODIPINE BESILATE | 経口 | 20[redacted]年 6 月 4 日 | 継続 | Prevention of Hypertension |
| ASCORBIC ACID | 経口 | 20[redacted]年 12 月 31 日 | 20[redacted]年 1 月 4 日 | Vitamin supplementation |
| BUSCOPAN | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 27 日 | 20[redacted]年 12 月 27 日 | Pain relief for Ischaemic colitis |
| DEPAS | 経口 | 20[redacted]年 6 月 8 日 | 20[redacted]年 6 月 8 日 | Prevention of Insomnia |
| DEPAS | 経口 | 20[redacted]年 6 月 12 日 | 20[redacted]年 6 月 12 日 | Prevention of Insomnia |
| FOSFOMYCIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 19 日 | 20[redacted]年 3 月 20 日 | Infection prophylaxis for CAG |
| FOSFOMYCIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 13 日 | 20[redacted]年 6 月 14 日 | Infection prophylaxis for PCI |
| FOSFOMYCIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 2 日 | 20[redacted]年 6 月 3 日 | infection prophylaxis for PCI |
| FRANDOL | 皮膚 | 20[redacted]年 6 月 4 日 | 20[redacted]年 6 月 10 日 | Prevention of Angina attack |
| HORIZON | 経口 | 20[redacted]年 6 月 13 日 | 20[redacted]年 6 月 13 日 | Preanesthic medication |
| HORIZON | 経口 | 20[redacted]年 3 月 19 日 | 20[redacted]年 3 月 19 日 | Preanesthic medication |
| LANSOPRAZOLE | 経口 | 20[redacted]年 6 月 3 日 | 継続 | gastric ulcer prophylaxis |
| METGLUCO | 経口 | 20[redacted]年 7 月 7 日 | 継続 | Diabetes mellitus |
| MAGMITT | 経口 | 20[redacted]年 1 月 26 日 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | Constipation prophylaxis |
| MILLISROL | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 2 日 | 20[redacted]年 6 月 4 日 | Coronary vasodilation for ACS |
| MIYA-BM | 経口 | 20[redacted]年 12 月 27 日 | 20[redacted]年 1 月 1 日 | prophylaxis against diarrhoea |
| MYOCOR | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 4 日 | 20[redacted]年 6 月 4 日 | Coronary vasodilation for ACS |
| MYSLEE | 経口 | 20[redacted]年 6 月 7 日 | 20[redacted]年 6 月 12 日 | Prevention of Insomnia |
| NITOROL | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 13 日 | 20[redacted]年 6 月 13 日 | Coronary vasodilation for ACS |
| NITROL | 非経口 | 20[redacted]年 3 月 19 日 | 20[redacted]年 3 月 19 日 | Coronary vasodilation for CAG |
| NITROPEN | 舌下 | 20[redacted]年 6 月 7 日 | 20[redacted]年 6 月 7 日 | Cardiac Pain for ACS |
| POLARAMINE | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 2 日 | 20[redacted]年 6 月 2 日 | Allergy prophylaxis |
| PENLES | 皮膚 | 20[redacted]年 3 月 19 日 | 20[redacted]年 3 月 19 日 | Prophylaxis for pain |


＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| RENIVACE | 経口 | 20[redacted]年 6 月 3 日 | 継続 | Prevention of Hypertension |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 28 日 | 20[redacted]年 1 月 4 日 | Fluid replacement |
| SOLYUGEN F | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 27 日 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | Fluid replacement |
| SOLYUGEN F | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 2 日 | 20[redacted]年 6 月 4 日 | Fluid replacement |
| SOLYUGEN F | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 13 日 | 20[redacted]年 6 月 14 日 | Fluid replacement |
| SOLYUGEN F | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 19 日 | 20[redacted]年 3 月 20 日 | Fluid replacement |
| SOLU-CORTEF | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 2 日 | 20[redacted]年 6 月 2 日 | Allergy prophylaxis |
| SOLU-CORTEF | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 13 日 | 20[redacted]年 6 月 13 日 | Allergy prophylaxis |
| VITAMEDIN INTRAVENOUS | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 31 日 | 20[redacted]年 1 月 4 日 | Vitamin supplementation |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 6 月 2 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 2 日 | 20[redacted]年 6 月 4 日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年 6 月 7 日 | 継続 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 背部痛×2 事象

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 6 月 2 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted]年 12 月 27 日 | 投与 209 日目、虚血性大腸炎の発現日。 |
| 20[redacted]年 1 月 12 日 | 虚血性大腸炎は回復した（持続期間 17 日間）。 |
| 20[redacted]年 6 月 7 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 372 日間）。 |
| 20[redacted]年 7 月 5 日 | 試験の中止／終了日。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり

有害事象により入院治療が必要となったため、重篤の基準“入院又は入院期間の延長”に該当すると判断した。通常、虚血性大腸炎は、動脈硬化性疾患に基づく腸管虚血によって起こるため、抗血小板薬が事象を直接引き起こす可能性はほとんどないが、有害事象が発現した原因が不明なので、有害事象と治験薬との因果関係は不明と判断した。しかし、虚血性大腸炎が悪化し、貧血を伴う出血が起こるならば、抗血小板薬である治験薬は、症状の悪化に関与する可能性があるため、治験薬の中止を考慮することは避けられない。腸管虚血によって起こる虚血性大腸炎は、通常、動脈硬化症が原因で、ほとんどが治験薬投与中に回復した。したがって、抗血小板薬が事象を直接引き起こした可能性はほとんどなかった。しかし、有害事象の原因を特定できず、治験薬投与中に有害事象が発現したことより、有害事象と治験薬との因果関係は完全に否定できない。

事象名：MedDRA/J ver.15.0、bid：1 日 2 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**： subject21*（**試験** D5130C00027）

**重篤な有害事象（基本語）：うっ血性心不全**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**： 該当せず | | **転　帰**： 未回復 | |
| **性　別**： 女 | **年　齢**： 8[redacted]歳 | **人　種**： アジア人<br>**（民族）** （日本人） | **投与群**： チカグレロル 90 mg bid |

**既往歴**： なし

**現病歴**： 不安定狭心症（UA）（最終診断）、骨粗鬆症、睡眠障害、腎機能障害、便秘、心不全

| **併用薬** | **経路** | **投与開始日** | **投与終了日** | **使用目的** |
|---|---|---|---|---|
| ACTOS | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 4 月 29 日 | Diabetes mellitus |
| ANCARON | 経口 | 20[redacted]年 4 月 30 日 | 継続 | Atrial fibrillation |
| BONALON | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 4 月 29 日 | osteoporosis |
| CRESTOR | 経口 | 試験開始前から | 継続 | Hyperlipidemia |
| DEPAS | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 3 月 15 日 | Sleep disorder |
| FUROSEMIDE | 経口 | 20[redacted]年 3 月 17 日 | 20[redacted]年 4 月 29 日 | Heart failure |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| FUROSEMIDE | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 29 日 | 継続 | Heart failure |
| GASTER D | 経口 | 20[redacted]年 4 月 5 日 | 継続 | Gastritis prophylaxis |
| HALCION | 経口 | 20[redacted]年 3 月 16 日 | 継続 | sleep disorder |
| MILLISROL | 非経口 | 20[redacted]年 3 月 16 日 | 20[redacted]年 3 月 16 日 | Remission coronary spastic for CAG |
| LASIX | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 3 月 16 日 | Heart failure |
| MAGLAX | 経口 | 20[redacted]年 3 月 17 日 | 継続 | constipation |
| MEDIPEACE | 経口 | 20[redacted]年 3 月 16 日 | 継続 | sleep disorder |
| MOHRUS | 皮膚 | 20[redacted]年 5 月 7 日 | 継続 | low back pain |
| NITOROL | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 15 日 | 20[redacted]年 3 月 16 日 | angina |
| NITOROL | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 29 日 | 20[redacted]年 4 月 30 日 | angina |
| NORVASC | 経口 | 試験開始前から | 継続 | Hypertension |
| NU-LOTAN | 経口 | 20[redacted]年 4 月 2 日 | 20[redacted]年 4 月 2 日 | Hypertension |
| NORMAL SALINE | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 15 日 | 20[redacted]年 3 月 16 日 | Prevention of Dehydration |
| IOPAMIRON | 非経口 | 20[redacted]年 3 月 16 日 | 20[redacted]年 3 月 16 日 | Test of diagnosis for angina |
| PURSENNID | 経口 | 20[redacted]年 3 月 17 日 | 継続 | constipation |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 29 日 | 20[redacted]年 5 月 6 日 | Prevention of Dehydration |
| SENNOSIDE | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 3 月 14 日 | Constipation |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 29 日 | 20[redacted]年 5 月 8 日 | Heart failure |
| SUNRYTHM | 経口 | 20[redacted]年 4 月 27 日 | 20[redacted]年 4 月 29 日 | atrial fibrillation |
| TANATRIL | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 4 月 1 日 | Hypertension |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 3 月 16 日 | 20[redacted]年 3 月 16 日 | local anesthesia for CAG |
| SELOKEN | 経口 | 20[redacted]年 3 月 16 日 | 20[redacted]年 3 月 16 日 | for coronary CT |
| COUGH AND COLD PREPARATIONS | 経口 | 20[redacted]年 4 月 29 日 | 20[redacted]年 4 月 29 日 | common cold |
| BAYASPIRIN | 経口 | 試験開始前から | 継続 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 15 日 | 20[redacted]年 3 月 16 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 29 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年 4 月 5 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| WARFARIN | 経口 | 20[redacted]年 4 月 26 日 | 20[redacted]年 4 月 29 日 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 腹部不快感、鼻咽頭炎、心房細動、喀血、心筋梗塞、背部痛

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 3 月 15 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted]年 4 月 4 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 21 日間）。 |
| 20[redacted]年 4 月 28 日 | 投与 45 日目（投与終了 25 日目）、うっ血性心不全の発現日。<br>胃痛あり。 |
| 20[redacted]年 4 月 29 日 | 投与 46 日目（投与終了 26 日目）、意識、38 度の発熱、息切れ。うっ血性心不全治療のために入院した。来院時の血圧（BP）120/70、酸素飽和度（Sat）88%、心電図（ECG）：V4-V6 ST 低下。肺機能関連所見（PF）：chest rate＋、浮腫＋、胸部 X 線（XP）：心胸郭比（CTR）拡大、うっ血あり。胸水少量。心エコーを実施し、医師は、事象が合併症である心不全の悪化によると判断した。 |
| 20[redacted]年 5 月 24 日 | 冠動脈造影（CAG）で、新たな冠動脈病変及び既知の病変の再狭窄がないことを確認した。 |
| 20[redacted]年 3 月 10 日 | 試験の中止／終了日。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり
本治験薬との因果関係は否定できないが、有害事象（心不全）に関与した可能性は非常に低い。

事象名：MedDRA/J ver.15.0、bid：1 日 2 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算
終了●日目は治験薬の投与終了又は中止日を 1 日目として起算

**被験者番号**： subject22*（**試験** D5130C00027）

| **重篤な有害事象（基本語）：上室性頻脈** | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**：　該当せず | | | **転　帰**：　回復 |
| **性　別**：　女 | **年　齢**：　8[redacted] 歳 | **人　種**：　アジア人<br>**（民族）**　（日本人） | **投与群**：　チカグレロル 90 mg bid |
| **既往歴**：　なし | | | |
| **現病歴**：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）、便秘、背部痛、不眠症、関節痛 | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| ADESINON-P | 静脈内 | 20[redacted] 年 2 月 8 日 | 20[redacted] 年 2 月 8 日 | Paroxysmal supraventricular tachycardia |
| ADESINON-P | 静脈内 | 20[redacted] 年 3 月 15 日 | 20[redacted] 年 3 月 15 日 | Paroxysmal supraventricular tachycardia |
| AMLODIN | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted] 年 6 月 20 日 | Hypertension |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted] 年 8 月 19 日 | 継続 | Chronic heart failure |
| ATORVASTATIN | 経口 | 20[redacted] 年 4 月 27 日 | 継続 | Hypercholesterolemia |
| BEHYD-R. A | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted] 年 6 月 20 日 | Hypertension |
| BEZATOL SR | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted] 年 6 月 20 日 | Hypercholesterolemia |
| BROTIZOLAM | 経口 | 20[redacted] 年 6 月 20 日 | 20[redacted] 年 7 月 4 日 | insomnia |
| CEFAZOLIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted] 年 6 月 29 日 | 20[redacted] 年 6 月 29 日 | Infection prevention for CAG |
| CEFAZOLIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted] 年 12 月 16 日 | 20[redacted] 年 12 月 16 日 | Infection prevention for CAG |
| CEFAZOLIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted] 年 6 月 20 日 | 20[redacted] 年 6 月 20 日 | Infection prevention for PCI |
| CIBENOL | 経口 | 20[redacted] 年 4 月 27 日 | 継続 | Paroxysmal supraventricular tachycardia |
| DIAGLICO | 経口 | 20[redacted] 年 6 月 22 日 | 継続 | Diabetes |
| ENALAPRIL MALEATE | 経口 | 20[redacted] 年 2 月 9 日 | 継続 | Hypertension |
| GLIMICRON | 経口 | 20[redacted] 年 6 月 22 日 | 20[redacted] 年 6 月 21 日 | Diabetes |
| KUSHISEMIN | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted] 年 6 月 20 日 | Hypertension |
| LEPETAN | 静脈内 | 20[redacted] 年 6 月 20 日 | 20[redacted] 年 6 月 20 日 | Chest pain |
| LIPITOR | 経口 | 20[redacted] 年 6 月 22 日 | 20[redacted] 年 4 月 26 日 | Hypercholesterolemia |
| LOXONIN | 経口 | 20[redacted] 年 6 月 28 日 | 20[redacted] 年 10 月 15 日 | Pericarditis associated with myocardial infarction |
| LUPRAC | 経口 | 20[redacted] 年 6 月 25 日 | 継続 | cardiac load decreasing |
| MUCOSTA | 経口 | 20[redacted] 年 6 月 28 日 | 20[redacted] 年 1 月 12 日 | Prevention of gastritis |
| NIKORANMART | 経口 | 20[redacted] 年 3 月 16 日 | 継続 | angina pectoris |
| NITROPEN | 舌下 | 20[redacted] 年 7 月 4 日 | 継続 | chest pain |
| OLIVES | 静脈内 | 20[redacted] 年 6 月 20 日 | 20[redacted] 年 6 月 20 日 | acute myocardial infarction |
| OYPALOMIN 370 | 非経口 | 20[redacted] 年 6 月 20 日 | 20[redacted] 年 6 月 20 日 | contrast for cardioangiography |
| OYPALOMIN 370 | 非経口 | 20[redacted] 年 6 月 29 日 | 20[redacted] 年 6 月 29 日 | contrast for cardioangiography |
| OYPALOMIN 370 | 非経口 | 20[redacted] 年 12 月 16 日 | 20[redacted] 年 12 月 16 日 | contrast for cardioangiography |
| POTACOL-R | 静脈内 | 20[redacted] 年 6 月 29 日 | 20[redacted] 年 6 月 29 日 | improvement of nutrition condition |
| POTACOL-R | 静脈内 | 20[redacted] 年 12 月 16 日 | 20[redacted] 年 12 月 16 日 | improvement of nutrition condition |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| PRIMPERAN | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 20 日 | 20[redacted]年 6 月 20 日 | Prevention of vomiting due to ACS |
| PURSENNID | 経口 | 20[redacted]年 6 月 24 日 | 20[redacted]年 7 月 4 日 | Costiveness |
| REBAMIPIDE | 経口 | 20[redacted]年 1 月 13 日 | 継続 | Prevention of gastritis |
| RENIVACE | 経口 | 20[redacted]年 6 月 21 日 | 20[redacted]年 2 月 8 日 | Hypertension |
| RYTHMODAN | 経口 | 20[redacted]年 3 月 16 日 | 20[redacted]年 4 月 26 日 | Paroxysmal supraventricular tachycardia |
| SELTOUCH PAP | 皮膚 | 20[redacted]年 6 月 21 日 | 20[redacted]年 7 月 4 日 | Low back pain |
| SENNARIDE | 経口 | 20[redacted]年 4 月 26 日 | 継続 | Costiveness |
| SIGMART | 経口 | 20[redacted]年 6 月 21 日 | 20[redacted]年 3 月 15 日 | angina pectoris |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 20 日 | 20[redacted]年 6 月 20 日 | acute myocardial infarction |
| SOLDEM 1 | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 20 日 | 20[redacted]年 6 月 20 日 | improvement of nutrition condition |
| SOLDEM 1 | 静脈内 | 20[redacted]年 2 月 8 日 | 20[redacted]年 2 月 8 日 | improvement of nutrition condition |
| SOLDEM 1 | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 15 日 | 20[redacted]年 3 月 15 日 | improvement of nutrition condition |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 20 日 | 20[redacted]年 6 月 21 日 | improvement of nutrition condition |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年 2 月 8 日 | 20[redacted]年 2 月 8 日 | improvement of nutrition condition |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 6 月 20 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 20 日 | 20[redacted]年 6 月 22 日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 29 日 | 20[redacted]年 6 月 29 日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 16 日 | 20[redacted]年 12 月 16 日 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 水疱、高血糖、耳鳴、穿刺部位疼痛、上室性頻脈

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 6 月 20 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted]年 1 月 16 日 | 規定外の来院であったが来院し、問題はみられなかった。 |
| 20[redacted]年 2 月 8 日 | 投与 234 日目、上室性頻脈の発現日。<br>17:30 頃に動悸が発現した。自宅でしばらく様子を見ていたが、改善が見られなかったため 19:15 に来院した。来院時の意識は清明。動悸発現当初、胸痛はなく、血圧（BP）110/80、脈拍数（PR）120、酸素飽和度（$SpO_2$）95%であった。<br>心電図（ECG）より、前回の所見と比較して P 波の消失が認められたため、発作性上室性頻脈と判断された。Adesinon-P 注 (adenosine triphosphate disodium) 20 mg 及び Soldem 1 (initiation medium) 500 mL を投与した。数秒後、心拍数（HR）は 20 台に減少した。この間、徐々に P 波が出現し、明らかな洞調律に戻った（HR：80）。洞調律を認めると、ST は正常値に回復し、動悸も消失した。動悸再発の可能性が否定できないため、入院にて経過観察とした。 |
| 20[redacted]年 2 月 9 日 | 経過良好。（処置：Soldem 3A〔maintenance fluid〕500 mL 投与） |
| 20[redacted]年 2 月 10 日 | 上室性頻脈は回復した（持続期間 3 日間）。<br>退院。 |
| 20[redacted]年 6 月 21 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 368 日間）。 |
| 20[redacted]年 7 月 19 日 | 試験の中止／終了日。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり
事象は Bayaspirin (aspirin) を含む併用薬とは関連しないが、発作性上室性頻脈と治験薬との因果関係は完全には否定できない。

事象名：MedDRA/J ver.15.0、bid：1 日 2 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject23*（**試験** D5130C00027）

| | | | |
|---|---|---|---|
| **重篤な有害事象（基本語）**：くも膜下出血 | | | |
| **死　因**：　該当せず | | | **転　帰**：　未回復 |
| **性　別**：　女 | **年　齢**：　8[redacted]歳 | **人　種**：　アジア人<br>**（民族）**　（日本人） | **投与群**：　チカグレロル 90 mg bid |
| **既往歴**：　なし | | | |
| **現病歴**：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）、頭蓋内動脈瘤 | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| AMLODIPINE | 経口 | 20[redacted]年 10 月 11 日 | 継続 | hypertension |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年 10 月 7 日 | 継続 | hypertension |
| ATROPINE | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 6 日 | 20[redacted]年 10 月 6 日 | privention of Bradycardia for PCI |
| FLUVASTATIN | 経口 | 20[redacted]年 10 月 7 日 | 継続 | Prevention of hyperlipidemia |
| FRANDOL | 皮膚 | 20[redacted]年 10 月 18 日 | 20[redacted]年 10 月 18 日 | vasodilation for PCI |
| KCL | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 7 日 | 20[redacted]年 10 月 7 日 | Potassium replenishment |
| LACTEC | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 6 日 | 20[redacted]年 10 月 7 日 | replacement fluid for PCI |
| LACTEC | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | replacement fluid for PCI |
| MICARDIS | 経口 | 20[redacted]年 1 月 4 日 | 継続 | hypertension |
| TANATRIL | 経口 | 20[redacted]年 10 月 7 日 | 20[redacted]年 1 月 4 日 | hypertension |
| IOPAMIRON | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | contrast media for angiography |
| MILLISROL | 非経口 | 20[redacted]年 10 月 6 日 | 20[redacted]年 10 月 6 日 | vasodilation for PCI |
| MILLISROL | 非経口 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | vasodilation for PCI |
| OMNIPAQUE | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 6 日 | 20[redacted]年 10 月 6 日 | contrast media for angiography |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 6 日 | 20[redacted]年 10 月 6 日 | vasodilation for PCI |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | vasodilation for PCI |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 10 月 6 日 | 20[redacted]年 10 月 6 日 | anesthesia for PCI |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | anesthesia for PCI |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 10 月 6 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 6 日 | 20[redacted]年 10 月 7 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 非経口 | 20[redacted]年 10 月 6 日 | 20[redacted]年 10 月 6 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 非経口 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**：　なし

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 10 月 6 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted]年 12 月 1 日 | 投与 57 日目、くも膜下出血の発現日。<br>一過性失神後に、検査のために来院した。来院時に症状は見られなかったが、12 月 15 日に MRI を実施することとした。 |
| 20[redacted]年 12 月 2 日 | ホルター心電図に異常はなかった。 |
| 20[redacted]年 12 月 15 日 | 投与 71 日目、MRI にて脳動脈瘤及びわずかな出血の痕跡が認められた。MRI の結果に基づき、20[redacted]年 12 月 1 日にごく軽度のくも膜下出血が発現したことが疑われ、患者の神経外科の担当医は、入院並びに詳細な検査及び手術を勧めた。しかし、患者自身及び患者の家族はこの提案を拒否し、帰宅した。前述の情報の確認により、事象は医学的に重要に分類され、くも膜下出血は重篤な有害事象として報告された。脳動脈瘤は試験開始前に発現していたと考えられたため、合併症として報告された。 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 12 月 16 日 | 治験薬の投与を中止した（重篤な有害事象による投与中止）（投与期間 72 日間）。 |
| 20[redacted]年 1 月 4 日 | 試験の中止／終了日。 |
| **治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり<br>治験薬及びアスピリンとの因果関係は否定できない。 | |

事象名：MedDRA/J ver.15.0、bid：1 日 2 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject24*（**試験 D5130C00027**）

| **重篤な有害事象（基本語）：胃腸出血、心室細動** | | | |
|---|---|---|---|
| **死 因**： 該当せず | | | **転 帰**： 胃腸出血：回復<br>心室細動：回復 |
| **性 別**： 女 | **年 齢**： 8[redacted]歳 | **人 種**（**民族**）： アジア人（日本人） | **投与群**： チカグレロル 90 mg bid |
| **既往歴**： なし | | | |
| **現病歴**： 不安定狭心症（UA）（最終診断）、便秘、不眠症、胃食道逆流性疾患、骨粗鬆症、期外収縮、皮下出血、耐糖能障害、結節性不整脈、加齢黄斑変性、眼感染、そう痒症、乾癬 | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| ADETPHOS-L | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 2 日 | 20[redacted]年 4 月 2 日 | Atrioventricular reciprocating tachycardia |
| ADOFEED PAP | 皮膚 | 20[redacted]年 4 月 20 日 | 継続 | Bruise |
| THIAMINE | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | 20[redacted]年 4 月 27 日 | Furnishing of nutrition |
| ASPARA POTASSIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 4 日 | 20[redacted]年 4 月 4 日 | Hypokalemia |
| AMIODARONE HYDROCHLORIDE | 経口 | 20[redacted]年 4 月 5 日 | 20[redacted]年 4 月 6 日 | Ventricular fibrillation |
| AMIODARONE HYDROCHLORIDE | 経口 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | 20[redacted]年 5 月 5 日 | Ventricular fibrillation |
| AMIODARONE HYDROCHLORIDE | 経口 | 20[redacted]年 5 月 6 日 | 継続 | ventricular fibrillation prevention |
| ANCARON | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 4 日 | 20[redacted]年 4 月 19 日 | Ventricular fibrillation |
| BESASTAR SR | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 4 月 1 日 | Hypercholesterol |
| CIRCRES | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 1 日 | 20[redacted]年 4 月 1 日 | Preparation for CAG |
| CORINAEL CR | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 3 月 31 日 | Hypertension |
| HYDROXOCOBALAMIN+PYRIDOXINE+THIAMINE | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 1 日 | 20[redacted]年 4 月 2 日 | Vitamin replenishment |
| FANMIL R | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 4 月 1 日 | Atrioventricular reciprocating tachycardia |
| FLUOMETHOLONE | 点眼 | 試験開始前から | 20[redacted]年 3 月 31 日 | Eye infection |
| FULCALIQ | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 6 日 | 20[redacted]年 4 月 27 日 | Furnishing of nutrition |
| GAMOFA | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 1 日 | 20[redacted]年 4 月 2 日 | Gastritis prevention |
| GLUCOSE INJECTION | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 1 日 | 20[redacted]年 4 月 2 日 | Glucose replenishment |
| GOODMIN | 経口 | 20[redacted]年 4 月 2 日 | 20[redacted]年 4 月 2 日 | Insomnia |
| GOODMIN | 経口 | 20[redacted]年 4 月 25 日 | 継続 | insomnia |
| HUMULIN R | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 2 日 | 20[redacted]年 4 月 2 日 | Impaired glucose tolerance |
| HUMULIN R | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 9 日 | 20[redacted]年 4 月 9 日 | Ventricular fibrillation |
| HYALURONATE SODIUM | 点眼 | 試験開始前から | 継続 | Cornea protection |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| IOPAMIRON | 非経口 | 20[redacted]年4月1日 | 20[redacted]年4月1日 | Radiopaque dye |
| KCL | 静脈内 | 20[redacted]年4月5日 | 20[redacted]年4月6日 | Hypokalemia |
| KCL | 静脈内 | 20[redacted]年4月13日 | 20[redacted]年4月17日 | Hypokalemia |
| ALBUMIN | 静脈内 | 20[redacted]年4月12日 | 20[redacted]年4月14日 | protective albumin |
| KINDAVATE | 皮膚 | 20[redacted]年5月6日 | 継続 | Diaper rash |
| LEBENIN | 経口 | 20[redacted]年4月29日 | 20[redacted]年5月6日 | diarrhea prevention by VANCOMYCIN |
| LIVALO | 経口 | 20[redacted]年4月1日 | 20[redacted]年4月6日 | Hypercholesterol |
| LOCOID | 皮膚 | 試験開始前から | 20[redacted]年3月31日 | Dermal pruritus |
| LASIX | 静脈内 | 20[redacted]年4月2日 | 20[redacted]年4月2日 | heart failure |
| LASIX | 静脈内 | 20[redacted]年4月12日 | 20[redacted]年4月14日 | heart failure |
| LEPETAN | 静脈内 | 20[redacted]年4月1日 | 20[redacted]年4月1日 | Preparation for CAG |
| MAINTATE | 経口 | 20[redacted]年4月2日 | 20[redacted]年4月6日 | heart failure |
| MIYA-BM | 経口 | 20[redacted]年4月14日 | 20[redacted]年4月17日 | pseudomembranous colitis |
| MICARDIS | 経口 | 20[redacted]年4月1日 | 20[redacted]年4月6日 | Hypertension |
| HYDROCHLOROTHIAZIDE+TELMISARTAN | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年4月1日 | Hypertension |
| NIZORAL | 皮膚 | 20[redacted]年5月10日 | 継続 | Diaper rash |
| OLMETEC | 経口 | 20[redacted]年4月25日 | 継続 | Hypertension |
| OMEPRAZOLE | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年3月31日 | Reflux esophagitis |
| NORMAL SALINE | 静脈内 | 20[redacted]年4月2日 | 20[redacted]年4月2日 | Rehydration |
| NORMAL SALINE | 静脈内 | 20[redacted]年4月1日 | 20[redacted]年4月1日 | Saline load |
| OMEPRAL | 静脈内 | 20[redacted]年4月7日 | 20[redacted]年4月15日 | gastrointestinal bleeding |
| OMEPRAL | 経口 | 20[redacted]年4月1日 | 20[redacted]年4月6日 | Gastritis prevention |
| PHARCOBA | 点眼 | 試験開始前から | 20[redacted]年3月31日 | prevention of thirst of eyes |
| PRIMPERAN | 静脈内 | 20[redacted]年4月2日 | 20[redacted]年4月2日 | nausea |
| RISPERIDONE | 経口 | 20[redacted]年4月3日 | 20[redacted]年4月3日 | Unrest |
| RISPERIDONE | 経口 | 20[redacted]年4月11日 | 20[redacted]年4月11日 | Unrest |
| RINDERON-VG | 皮膚 | 20[redacted]年5月6日 | 継続 | rash hemorrhagic |
| RYTHMODAN | 経口 | 20[redacted]年4月2日 | 20[redacted]年4月4日 | Atrioventricular reciprocating tachycardia |
| S-CARDY | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年4月1日 | age-related macular degeneration |
| HYDROXYETHYL STARCH | 静脈内 | 20[redacted]年4月2日 | 20[redacted]年4月2日 | rehydration for blood pressure reductions after CAG |
| SENNOSIDE | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年3月31日 | Constipation |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年4月1日 | 20[redacted]年4月3日 | Unstable angina pectoris |
| ELECTROLYTES NOS | 静脈内 | 20[redacted]年4月1日 | 20[redacted]年4月2日 | Rehydration |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年4月1日 | 20[redacted]年4月5日 | Rehydration |
| SERENACE | 筋肉内 | 20[redacted]年4月2日 | 20[redacted]年4月3日 | Unrest |
| SERENACE | 筋肉内 | 20[redacted]年4月11日 | 20[redacted]年4月11日 | Unrest |
| SEROQUEL | 経口 | 20[redacted]年4月6日 | 20[redacted]年4月6日 | Unrest |
| SEROQUEL | 経口 | 20[redacted]年4月12日 | 継続 | Unrest |
| SOLANAX | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年3月31日 | Insomnia |
| THERADIA-C-PASTA | 皮膚 | 20[redacted]年4月5日 | 継続 | prevention of infection at puncture site |
| CILASTATIN SODIUM W/IMIPENEM | 静脈内 | 20[redacted]年4月8日 | 20[redacted]年4月15日 | Urinary tract infection |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| TOSUFLO | 点眼 | 試験開始前から | 20[redacted]年3月31日 | Eye infection |
| TWINPAL | 静脈内 | 20[redacted]年4月28日 | 20[redacted]年5月1日 | Purnishing of nutrition |
| TAKEPRON OD | 経口 | 20[redacted]年4月16日 | 継続 | Gastritis prevention |
| TAON | 皮膚 | 試験開始前から | 20[redacted]年3月31日 | plaque psoriasis |
| VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE | 経口 | 20[redacted]年4月15日 | 20[redacted]年4月22日 | pseudomembranous colitis |
| VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE | 経口 | 20[redacted]年4月29日 | 20[redacted]年5月6日 | pseudomembranous colitis |
| VASOLAN | 静脈内 | 20[redacted]年4月2日 | 20[redacted]年4月2日 | Atrioventricular reciprocating tachycardia |
| VENOGLOBULIN-IH | 静脈内 | 20[redacted]年4月8日 | 20[redacted]年4月10日 | Urinary tract infection |
| VESICARE | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年3月31日 | Osteoporosis |
| WYSTAL | 静脈内 | 20[redacted]年4月5日 | 20[redacted]年4月7日 | Urinary tract infection |
| WHITE PETROLATUM | 皮膚 | 20[redacted]年4月5日 | 継続 | prevention of infection at puncture site |
| XYLOCAINE POLYAMP | 静脈内 | 20[redacted]年4月1日 | 20[redacted]年4月1日 | Toponarcosis for CAG |
| XYLOCAINE POLYAMP | 皮下 | 20[redacted]年4月5日 | 20[redacted]年4月5日 | Toponarcosis for CAG |
| ZETIA | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年4月1日 | Hypercholesterol |
| ZINC OXIDE | 皮膚 | 20[redacted]年4月8日 | 継続 | Diaper rash |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年4月1日 | 20[redacted]年4月6日 | 抗血栓症 |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年4月16日 | 継続 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年4月1日 | 20[redacted]年4月4日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年4月8日 | 20[redacted]年4月19日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年4月19日 | 継続 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**：尿路感染、皮下出血、落ち着きのなさ、偽膜性大腸炎、悪心、低カリウム血症、皮下出血、紫斑、心不全、おむつ皮膚炎、表皮融解、挫傷、胃ポリープ、胃炎、無気肺、卵巣新生物

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年4月1日 | 代理人からの同意を得た。治験薬の割付け及び投与を開始した。原疾患：UA に対する冠動脈造影（CAG）／経皮的冠動脈インターベンション（PCI）。ヘモグロビン（Hb）：10.9（正常範囲：11.3～15.2）。カリウム（K）：3.2（正常範囲：3.5～5.1）。 |
| 20[redacted]年4月2日 | Hb：10.3。心モニター：房室回帰性頻拍（AVRT）。血圧（BP）及び心拍数（HR）の変動あり。 |
| 20[redacted]年4月4日 | 投与4日目、胃腸出血及び心室細動の発現日。<br>Hb：8.3。胃腸出血が疑われた。K：3.3。心室性頻脈（VT）が頻発した。Ancaron 注 (Ancaron-i) 及び KCL（20[redacted]年4月6日まで）を開始した。Aspara potassium を投与した。Torsade de pointes（Tdp）が疑われた。K：2.8。 |
| 20[redacted]年4月5日 | Hb：7.4。経口 amiodarone hydrochloride (o-Amiodarone) を開始した。Tdp は発現しなかった。K：3.2。 |
| 20[redacted]年4月6日 | Hb：8.0。夜間にタール便あり。K：3.8。<br>治験薬の最終投与日（投与期間6日間）。 |
| 20[redacted]年4月7日 | タール便が持続するため、治験薬を含むすべての経口薬及び食事を朝に中止した（重篤な有害事象〔胃腸出血〕による投与中止）。Omepral (omeprazole) の投与を開始した。Hb：7.1、赤血球（RBC）：243。MAP 4 単位を輸血した。 |
| 20[redacted]年4月8日 | 投与 8 日目、胃カメラ検査で上部消化管出血は認められなかった。便潜血検査 (＋)。Hb：10.5。タール便は減少した。 |

| | |
|---|---|
| 20■年4月9日 | タール便はほとんどなくなった。便潜血検査（+）。 |
| 20■年4月12日 | Hb：10.7。嚥下訓練食を開始した。 |
| 20■年4月13日 | 昼過ぎに心室性頻脈／心室細動（VT/Vf）が発現した。K：3.5。<br>試験を中止した（不穏〔有害事象〕のため。試験の外来観察は困難）。 |
| 20■年4月14日 | Hb：9.8。K：3.3。 |
| 20■年4月15日 | o-amiodarone を開始した。 |
| 20■年4月16日 | KCL を翌日まで投与した。 |
| 20■年4月18日 | Hb：10.0。 |
| 20■年4月19日 | Ancaron-i を中止した。 |
| 20■年4月22日 | Hb：10.6。 |
| 20■年4月27日 | Hb：11.1。 |
| 20■年4月30日 | Hb：9.7。 |
| 20■年5月6日 | Hb：10.1。<br>o-amiodarone を減量した。Ancaron-i 終了以降にに重篤な不整脈はみられないため、心室細動は回復したと判断した（持続期間 33 日間）。 |
| 20■年5月10日 | Hb：10.1。 |
| 20■年5月11日 | 出血が止まり、ヘモグロビンも安定したため、胃腸出血は回復したと判断した（持続期間 37 日間）。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**：　胃腸出血：関連性あり
心室細動：関連性あり

胃腸出血：
胃カメラの結果、小腸出血が疑われたため、患者の観察をしばらく続けることとした。本事象と治験薬の因果関係は、治験薬の特徴を考慮すると否定できなかった。
心室細動：
患者の先天的心機能及び基礎疾患から予測できない事象であった。主な原因は Lasix (furosemide) 及び術後利尿期間中の大量排尿による低カリウム血症（有害事象；非重篤）であった。しかし、他の要因によるカリウム値減少の可能性は否定できず、原因不明であるため治験薬との因果関係を否定できない。治験薬が QTc 間隔延長を助長し、Vf を誘発した可能性がある。TdP、VT 及び Vf は一連の事象と考えられた。合併症：Vf は AVRT によって誘発されたとは考えられない。低カリウム血症：治験薬投与前のカリウム値（3.2）は臨床的に問題ではない。Rythmodan (disopyramide) に関連の可能性がある理由：患者は Fanmil (disopyramide) の長期使用歴があり、Rythmodan は短期間のみ投与されたため。原疾患が不安定狭心症なので可能性は低い。

事象名：MedDRA/J ver.15.0、bid：1 日 2 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject25*（**試験** D5130C00027）

| | | | |
|---|---|---|---|
| **重篤な有害事象（基本語）**：**小腸潰瘍** | | | |
| **死　因**：　該当せず | | **転　帰**：　未回復 | |
| **性　別**：　女 | **年　齢**：　8■歳 | **人　種**：　アジア人<br>**（民族）**　（日本人） | **投与群**：　チカグレロル 90 mg bid |
| **既往歴**：　ビポーマ、皮膚潰瘍、内分泌腺手術 | | | |
| **現病歴**：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）、背部痛、心不全、便秘、腎機能障害、頚部痛 | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| XYLOCAINE | 筋肉内 | 20■年4月8日 | 20■年4月8日 | local anesthesia for PCI |
| AMLODIN OD | 経口 | 試験開始前から | 20■年5月2日 | hypertension |
| ARTIST | 経口 | 20■年4月12日 | 継続 | cardiac failure |
| AUZEI | 静脈内 | 20■年12月21日 | 20■年12月26日 | multiple ulcers of the small intestine |


＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| BFLUID | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 21 日 | 20[redacted]年 12 月 26 日 | multiple ulcers of the small intestine |
| CATLEP | 皮膚 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | neck pain |
| CRESTOR | 経口 | 20[redacted]年 4 月 9 日 | 継続 | hyperlipidemia |
| DIOVAN | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 6 月 3 日 | hypertension |
| FLEX | 皮膚 | 20[redacted]年 4 月 29 日 | 20[redacted]年 4 月 29 日 | low back pain |
| FRANDOL | 皮膚 | 20[redacted]年 10 月 5 日 | 20[redacted]年 10 月 5 日 | epigastric pain |
| GASMOTIN | 経口 | 20[redacted]年 12 月 20 日 | 20[redacted]年 12 月 20 日 | colon fiberscope |
| GRAMALIL | 経口 | 20[redacted]年 4 月 9 日 | 20[redacted]年 5 月 14 日 | prevention of delirium |
| HANP | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 13 日 | 20[redacted]年 4 月 19 日 | cardiac failure aggravated |
| IOPAMIRON | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | radiopaque dye |
| LASIX | 経口 | 20[redacted]年 4 月 23 日 | 継続 | cardiac failure aggravated |
| LASIX | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 18 日 | 20[redacted]年 4 月 22 日 | cardiac failure aggravated |
| LOXONIN | 皮膚 | 20[redacted]年 4 月 24 日 | 20[redacted]年 4 月 24 日 | Lumber pain |
| MEVALOTIN | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 4 月 8 日 | hyperlipidemia |
| ELECTROLYTES NOS | 経口 | 20[redacted]年 12 月 20 日 | 20[redacted]年 12 月 20 日 | colon fiberscope |
| NABOAL | 皮膚 | 20[redacted]年 11 月 2 日 | 20[redacted]年 11 月 12 日 | right knee pain |
| NITOROL | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | coronary spastic angina remission for PCI |
| NOR-ADRENALIN | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | acute hypotension for PCI |
| RIKAVARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 21 日 | 20[redacted]年 12 月 24 日 | multiple ulcers of the small intestine |
| RINDERON-VG | 皮膚 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | Left nose bleed |
| RINDERON-VG | 皮膚 | 20[redacted]年 4 月 9 日 | 20[redacted]年 4 月 28 日 | contact dermatitis |
| SAVIOSOL | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 20[redacted]年 4 月 9 日 | extracellular fluid replenisher |
| SELTOUCH PAP | 皮膚 | 試験開始前から | 20[redacted]年 4 月 7 日 | lumbar pain |
| SIGMART | 経口 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 継続 | prevention of angina pectoris |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | prevention of angina pectoris |
| SOLDEM 1 | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 20[redacted]年 4 月 9 日 | electrolyte replenisher |
| SOLDEM 3 | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 19 日 | 20[redacted]年 12 月 24 日 | multiple ulcers of the small intestine |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | extracellular fluid replenisher |
| TAKEPRON OD | 経口 | 20[redacted]年 4 月 9 日 | 継続 | prevention of gastritis |
| HIRUDOID | 皮膚 | 20[redacted]年 9 月 28 日 | 20[redacted]年 11 月 12 日 | prevention of xerosis |
| INDOMETACIN | 皮膚 | 20[redacted]年 11 月 2 日 | 20[redacted]年 11 月 12 日 | right knee pain |
| MIDAZOLAM | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 20 日 | 20[redacted]年 12 月 20 日 | local anesthesia for colonofiberscopy |
| NALOXONE | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 20 日 | 20[redacted]年 12 月 20 日 | promote wakefulness |
| NICORANDIS | 経口 | 20[redacted]年 8 月 15 日 | 20[redacted]年 9 月 3 日 | angina pectoris |
| OPYSTAN | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 20 日 | 20[redacted]年 12 月 20 日 | anesthetic premedication for colonofiberscopy |
| YODEL-S | 経口 | 20[redacted]年 4 月 19 日 | 20[redacted]年 4 月 19 日 | constipation |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 20[redacted]年 12 月 19 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 抗血栓症 |
| **非重篤な有害事象**： | 鼻出血、心不全、脛骨骨折、皮下出血、上腹部痛、接触性皮膚炎、関節痛、背部痛 | | | |
| **経過・処置**： | | | | |
| 20[redacted]年 4 月 8 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 | | | |

| | |
|---|---|
| 20■年 12 月 17 日 | 投与 254 日目、小腸潰瘍の発現日。 |
| 20■年 12 月 18 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 255 日間）。 |
| 20■年 12 月 19 日 | 投与 256 日目、8:40 頃、患者の家族より黒色便が 3 日間持続しているとの電話があった。来院するよう家族へ伝えた。循環器内科にて検査した。血液検査の結果、赤血球 287（低値）、ヘモグロビン 9.1（低値）及びヘマトクリット 26.5（低値）であった。Bayaspirin 及び治験薬の一時中断を決定し、胃腸科での検査を要請した（重篤な有害事象による投与中止）。<br>胃腸科にて緊急上部消化器内視鏡検査（GIF）及び腹部 CT スキャンを実施した。緊急 GIF で出血所見は認められなかった。腹部 CT スキャンでは胆石以外に問題となる所見は示されなかった。患者は黒色便の原因を精査するために入院した。報告時点の事象名は胃腸出血（疑い）であった。 |
| 20■年 1 月 7 日 | 退院。小腸出血の可能性を調査するために、次週、他院にてカプセル内視鏡検査を実施する予定。 |
| 20■年 1 月 27 日 | 患者の家族から治験コーディネーター（CRC）に電話があり、他院にて 1 月 19 日に実施されたカプセル内視鏡検査で判明した結果が報告された。小腸に合計 40 のびらん及び潰瘍がみられ、小腸の多発性潰瘍と確定診断された。実施医療機関の循環器内科にて、継続的に治療を受けることとなった。 |
| 20■年 2 月 2 日 | 試験の中止／終了日。<br>患者は試験参加の文書同意を撤回した。中止日以降のいかなる検査及び追跡調査も受け入れなかったため、本報告にて報告は終了となる。 |
| **治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり<br>結果に基づき、事象名を小腸出血（疑い）から小腸の多発性潰瘍に変更し、治験薬との因果関係を関連性があるかもしれないと判断した。 | |

事象名：MedDRA/J ver.15.0、bid：1 日 2 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject26*（**試験 D5130C00027**）

| **重篤な有害事象（基本語）**：**喀血** | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**： 該当せず | | | **転　帰**： 未回復 |
| **性　別**： 男 | **年　齢**： 6■歳 | **人　種**： アジア人<br>**（民族）** （日本人） | **投与群**： チカグレロル 90 mg bid |
| **既往歴**： 虫垂切除 | | | |
| **現病歴**： ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）、末梢性ニューロパチー | | | |

| **併用薬** | **経路** | **投与開始日** | **投与終了日** | **使用目的** |
|---|---|---|---|---|
| XYLOCAINE | 皮下 | 20■年 6 月 21 日 | 20■年 6 月 21 日 | Local anesthesia (For CAG) |
| XYLOCAINE | 静脈内 | 20■年 6 月 21 日 | 20■年 6 月 21 日 | Defibrillation (For CAG) |
| ADONA | 経口 | 20■年 7 月 29 日 | 20■年 8 月 24 日 | Bloody sputum |
| ADONA | 経口 | 20■年 9 月 2 日 | 20■年 10 月 19 日 | Bloody sputum |
| ADONA | 経口 | 20■年 11 月 17 日 | 20■年 1 月 18 日 | Bloody sputum |
| ADONA | 経口 | 20■年 1 月 23 日 | 20■年 6 月 13 日 | Bloody sputum |
| ADONA | 静脈内 | 20■年 8 月 29 日 | 20■年 9 月 2 日 | Bloody sputum |
| ADONA | 静脈内 | 20■年 11 月 22 日 | 20■年 11 月 22 日 | Bloody sputum |
| ALDACTONE A | 経口 | 20■年 6 月 23 日 | 20■年 6 月 29 日 | Diuresis for AMI |
| CLARITH | 経口 | 20■年 9 月 1 日 | 20■年 9 月 2 日 | Prevention of infection suspect |
| LANDIOLOL HYDROCHLORIDE | 静脈内 | 20■年 12 月 1 日 | 20■年 12 月 1 日 | Heart rate control (For Coronary artery CT scan) |
| DIOVAN | 経口 | 20■年 6 月 21 日 | 継続 | Blood pressure management for AMI |


＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| FLOMOX | 経口 | 20[redacted]年 9 月 2 日 | 20[redacted]年 9 月 8 日 | Prevention of infection suspect |
| GASTER | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 30 日 | 20[redacted]年 8 月 30 日 | Prevention of gastritis |
| GASTER D | 経口 | 20[redacted]年 6 月 21 日 | 継続 | prevention of gastritis |
| LACTEC | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 29 日 | 20[redacted]年 8 月 29 日 | Electrolyte replenisher |
| LASIX | 経口 | 20[redacted]年 6 月 23 日 | 20[redacted]年 7 月 21 日 | Diuretic effect for AMI |
| LASIX | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 22 日 | 20[redacted]年 6 月 22 日 | Diuretic (For CAG) |
| MAGLAX | 経口 | 20[redacted]年 6 月 24 日 | 20[redacted]年 6 月 29 日 | Constipation |
| MAGNESIUM SULFATE | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 21 日 | 20[redacted]年 6 月 21 日 | Prevention of arrhythmia |
| MAINTATE | 経口 | 20[redacted]年 1 月 20 日 | 継続 | Prevention of arrhythmia |
| MAINTATE | 経口 | 20[redacted]年 12 月 1 日 | 20[redacted]年 12 月 1 日 | Prevention of arrhythmia(For Coronary artery CT scan) |
| METHYCOBAL | 経口 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | 20[redacted]年 12 月 14 日 | Peripheral neuropathy |
| METHYCOBAL | 経口 | 20[redacted]年 12 月 22 日 | 継続 | Peripheral neuropathy |
| KETOPROFEN | 皮膚 | 20[redacted]年 10 月 17 日 | 20[redacted]年 3 月 15 日 | Muscle pain(Left hypochondrium) |
| MUCOSOLVAN | 経口 | 20[redacted]年 9 月 1 日 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | Expectoration relevant to Bloody sputum |
| MUCOSOLVAN | 経口 | 20[redacted]年 11 月 17 日 | 20[redacted]年 1 月 18 日 | Expectoration relevant to Bloody sputum |
| MYOCOR | 舌下 | 20[redacted]年 12 月 1 日 | 20[redacted]年 12 月 1 日 | Extension of coronary artery(For Coronary artery CT scan) |
| MYSLEE | 経口 | 20[redacted]年 6 月 21 日 | 20[redacted]年 6 月 21 日 | Insomnia |
| NITOROL | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 21 日 | 20[redacted]年 6 月 21 日 | Acute myocardial infarction |
| OMNIPAQUE 350 | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 1 日 | 20[redacted]年 12 月 1 日 | Contrast media(For Coronary artery CT scan) |
| OMNIPAQUE 350 | 非経口 | 20[redacted]年 6 月 21 日 | 20[redacted]年 6 月 21 日 | Contrast media(For CAG) |
| PL GRAN. | 経口 | 20[redacted]年 11 月 17 日 | 20[redacted]年 12 月 29 日 | Common cold |
| ROZEREM | 経口 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | 20[redacted]年 9 月 12 日 | Insomnia |
| SELBEX | 経口 | 20[redacted]年 6 月 21 日 | 20[redacted]年 6 月 22 日 | prevention of gastritis |
| SIGMART | 経口 | 20[redacted]年 6 月 21 日 | 20[redacted]年 1 月 20 日 | Improvement of coronary artery blood flow |
| TRANSAMIN | 経口 | 20[redacted]年 7 月 29 日 | 20[redacted]年 8 月 24 日 | Bloody sputum |
| TRANSAMIN | 経口 | 20[redacted]年 9 月 2 日 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | Bloody sputum |
| TRANSAMIN | 経口 | 20[redacted]年 11 月 17 日 | 20[redacted]年 1 月 18 日 | Bloody sputum |
| TRANSAMIN | 経口 | 20[redacted]年 1 月 23 日 | 20[redacted]年 6 月 13 日 | Bloody sputum |
| TRANSAMIN | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 29 日 | 20[redacted]年 9 月 2 日 | Bloody sputum |
| TRANSAMIN | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 22 日 | 20[redacted]年 11 月 22 日 | Bloody sputum |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 9 月 5 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 6 月 21 日 | 20[redacted]年 8 月 29 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 動脈内 | 20[redacted]年 6 月 21 日 | 20[redacted]年 6 月 21 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 30 日 | 20[redacted]年 9 月 4 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 21 日 | 20[redacted]年 6 月 23 日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年 9 月 23 日 | 20[redacted]年 11 月 22 日 | 抗血栓症 |
| PLETAAL | 経口 | 20[redacted]年 12 月 22 日 | 20[redacted]年 1 月 18 日 | 抗血栓症 |

| | |
|---|---|
| **非重篤な有害事象**： | 喀血、不眠症×2 事象、便秘、鼻咽頭炎、肺うっ血、耳鳴、筋肉痛 |
| **経過・処置**： | |
| 20[redacted]年 6 月 21 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted]年 7 月 29 日 | 投与 39 日目、喀血（有害事象）の発現日。 |
| 20[redacted]年 8 月 29 日 | 投与 70 日目、喀血（重篤な有害事象）の発現日。 |
| 20[redacted]年 9 月 21 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 93 日間）（重篤な有害事象による投与中止）。 |
| 20[redacted]年 6 月 14 日 | 試験の中止／終了日。 |
| **治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： | 関連性あり<br>抗血小板薬が喀血を引き起こした原因である可能性がある。 |

事象名：MedDRA/J ver.15.0、bid：1 日 2 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject27*（**試験 D5130C00027**）

| | | | |
|---|---|---|---|
| **重篤な有害事象（基本語）：医療機器関連の血栓症** | | | |
| **死　因**：　該当せず | | | **転　帰**：　回復 |
| **性　別**：　男 | **年　齢**：　6[redacted]歳 | **人　種**：　アジア人<br>**（民族）**　（日本人） | **投与群**：　チカグレロル 90 mg bid |
| **既往歴**：　なし | | | |
| **現病歴**：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）、脊柱管狭窄症、弾発指、胆石症、肝嚢胞、肺炎、耳鳴、僧帽弁閉鎖不全症、背部痛 | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| ALLOPURINOL | 経口 | 20[redacted]年 6 月 15 日 | 継続 | hyperuricaemia |
| ASCORBIC ACID | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 16 日 | 20[redacted]年 4 月 19 日 | vitamin supply |
| ATROPINE SULFATE INJECTION BP | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | bradycardia |
| CEFPODOXIME PROXETIL | 経口 | 20[redacted]年 5 月 18 日 | 20[redacted]年 5 月 21 日 | prevention of postoperative infection |
| CEFPODOXIME PROXETIL | 経口 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 22 日 | prevention of postoperative infection |
| CEFPODOXIME PROXETIL | 経口 | 20[redacted]年 11 月 16 日 | 20[redacted]年 11 月 19 日 | prevention of postoperetive infection |
| CEFPODOXIME PROXETIL | 経口 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | 20[redacted]年 4 月 18 日 | prevention of postoperative infection |
| CIRCRES | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | improvement of coronary flow |
| CIRCRES | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 18 日 | 20[redacted]年 5 月 19 日 | improvement of coronary flow |
| CIRCRES | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 21 日 | improvement of coronary flow |
| CIRCRES | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 16 日 | 20[redacted]年 11 月 17 日 | improvement of coronary flow |
| CIRCRES | 非経口 | 20[redacted]年 5 月 18 日 | 20[redacted]年 5 月 18 日 | improvement of coronary flow |
| CIRCRES | 非経口 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | improvement of coronary flow |
| CIRCRES | 非経口 | 20[redacted]年 11 月 16 日 | 20[redacted]年 11 月 16 日 | improvement of coronary flow |
| ENALAPRIL MALEATE | 経口 | 20[redacted]年 4 月 23 日 | 継続 | prevention of ACS |
| EVETANT | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | 20[redacted]年 4 月 21 日 | pressor for PCI |
| FLUOROMETHOLONE | 点眼 | 20[redacted]年 6 月 27 日 | 20[redacted]年 7 月 4 日 | Conjunctival haemorrhage |
| FLUOROMETHOLONE | 点眼 | 20[redacted]年 2 月 18 日 | 20[redacted]年 2 月 23 日 | Conjunctival haemorrhage |
| KN SOL. 3B | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 18 日 | 20[redacted]年 5 月 19 日 | rehydration for CAG |
| KN SOL. 3B | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | 20[redacted]年 4 月 20 日 | rehydration for PCI |
| KAIGEN | 経口 | 20[redacted]年 6 月 10 日 | 20[redacted]年 6 月 10 日 | common cold |


＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| KAKKONTOU | 経口 | 20[redacted]年 6 月 10 日 | 20[redacted]年 6 月 10 日 | common cold |
| KAKKONTOU | 経口 | 20[redacted]年 1 月 1 日 | 20[redacted]年 1 月 2 日 | common cold |
| LACTEC | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 18 日 | 20[redacted]年 5 月 18 日 | rehydration for CAG |
| LACTEC | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | rehydration for CAG |
| LACTEC | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 16 日 | 20[redacted]年 11 月 16 日 | rehydration for CAG |
| LACTEC | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | 20[redacted]年 4 月 18 日 | rehydration for PCI |
| LASIX | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 19 日 | 20[redacted]年 4 月 20 日 | heart failure |
| LIDOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 11 月 16 日 | 20[redacted]年 11 月 16 日 | anesthesia for CAG |
| LIDOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 5 月 18 日 | 20[redacted]年 5 月 18 日 | anesthesia for CAG |
| LIDOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | anesthesia for CAG |
| LIDOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | anesthesia for PCI |
| LIPITOR | 経口 | 20[redacted]年 4 月 23 日 | 継続 | prevention of ACS |
| LIVERES | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 16 日 | 20[redacted]年 4 月 19 日 | vitamin supply |
| LOXOMARIN | 経口 | 20[redacted]年 4 月 24 日 | 20[redacted]年 4 月 30 日 | gout |
| LOXOMARIN | 経口 | 20[redacted]年 4 月 17 日 | 20[redacted]年 4 月 17 日 | low back pain |
| LOXONIN | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 4 月 14 日 | trigger finger (left digitus annularis) |
| METOPLIC | 経口 | 20[redacted]年 2 月 21 日 | 20[redacted]年 2 月 21 日 | Premedication for coronary CT |
| MYOVIEW | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 10 日 | 20[redacted]年 5 月 10 日 | myocardial perfusion imaging |
| MYOVIEW | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 4 日 | 20[redacted]年 10 月 4 日 | myocardial perfusion imaging |
| MYOVIEW | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 8 日 | 20[redacted]年 3 月 8 日 | myocardial perfusion imaging |
| MYSLEE | 経口 | 20[redacted]年 4 月 17 日 | 20[redacted]年 4 月 17 日 | transient insomina |
| NICORANDIL | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | 20[redacted]年 4 月 16 日 | improvement of coronary flow |
| NICORANDIL | 非経口 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | improvement of coronary flow |
| NICORANDIS | 経口 | 20[redacted]年 4 月 16 日 | 継続 | AMI |
| NITRODERM TTS | 皮膚 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | angina pectoris |
| NOR-ADRENALIN | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | pressor for PCI |
| OMEPRAZOLE | 経口 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | gastritis prevention |
| OYPALOMIN 370 | 静脈内 | 20[redacted]年 2 月 21 日 | 20[redacted]年 2 月 21 日 | contrast medium for coronary CT |
| OYPALOMIN 370 | 非経口 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | contrast medium |
| OYPALOMIN 370 | 非経口 | 20[redacted]年 5 月 18 日 | 20[redacted]年 5 月 18 日 | contrast medium |
| OYPALOMIN 370 | 非経口 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | contrast medium |
| OYPALOMIN 370 | 非経口 | 20[redacted]年 11 月 16 日 | 20[redacted]年 11 月 16 日 | contrast medium |
| PRIVINA | 点眼 | 20[redacted]年 6 月 27 日 | 20[redacted]年 7 月 4 日 | Conjunctival haemorrhage |
| PRIVINA | 点眼 | 20[redacted]年 2 月 18 日 | 20[redacted]年 2 月 23 日 | Conjunctival haemorrhage |
| SODIUM PERTECHNETATE (99M TC) | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 10 日 | 20[redacted]年 5 月 10 日 | myocardial perfusion imaging |
| SODIUM PERTECHNETATE (99M TC) | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 4 日 | 20[redacted]年 10 月 4 日 | myocardial perfusion imaging |
| SODIUM PERTECHNETATE (99M TC) | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 8 日 | 20[redacted]年 3 月 8 日 | myocardial perfusion imaging |
| AMPICILLIN +SULBACTAM | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 19 日 | 20[redacted]年 4 月 22 日 | pneumonia |
| VASOLAN | 非経口 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | AMI |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| VITAMEDIN INTRAVENOUS | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 16 日 | 20[redacted]年 4 月 19 日 | vitamin supply |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | 20[redacted]年 4 月 17 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 18 日 | 20[redacted]年 5 月 18 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 21 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 16 日 | 20[redacted]年 11 月 17 日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | 継続 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 心不全、嘔吐、不眠症、落ち着きのなさ、痛風、穿刺部位出血×2 事象、呼吸困難、低血圧、徐脈、鼻咽頭炎×2 事象、皮下出血×2 事象、口腔内出血、高尿酸血症、結膜出血×2 事象、歯肉出血×4 事象、鼻出血×5 事象、耳出血、血腫、ステント内冠動脈再狭窄、冠動脈解離

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 4 月 15 日 | 下壁 STEMI のために入院した。右冠動脈（RCA）#3 に経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を実施した。<br>治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted]年 5 月 18 日 | 左冠動脈前下行枝（LAD）の残りの狭窄部位に PCI を実施した。 |
| 20[redacted]年 10 月 19 日 | 投与 188 日目、医療機器関連の血栓症の発現日。<br>追跡調査の冠動脈造影（CAG）にて RCA に遅発性ステント血栓症（基本語：医療機器関連の血栓症）がみられ、PCI を実施した。 |
| 20[redacted]年 10 月 22 日 | 医療機器関連の血栓症は回復した（持続期間 4 日間）。<br>患者は退院した。遅発性ステント血栓症が STEMI 患者の治療された血管において認められた。PCI が必要であったため、事象を重篤と判断した。治療によって血管再建が達成されたため、事象の重症度は軽度とした。 |
| 20[redacted]年 4 月 10 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 362 日間）。 |
| 20[redacted]年 5 月 15 日 | 試験の中止／終了日。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり
Bayaspirin (aspirin) 及び治験薬の投与中に事象が発現したことより、患者は治験薬への非反応例であったかもしれない。ステント血栓症発現の原因は明らかではないが、治験薬との関連性は否定できない。

事象名：MedDRA/J ver.15.0、bid：1 日 2 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject28*（**試験 D5130C00027**）

**重篤な有害事象（基本語）：上部消化管出血、出血性胃潰瘍**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**： 該当せず | | | **転　帰**： 上部消化管出血：回復<br>出血性胃潰瘍：未回復 |
| **性　別**： 男 | **年　齢**： 7[redacted]歳 | **人　種**： アジア人<br>**（民族）** （日本人） | **投与群**： チカグレロル 90 mg bid |

**既往歴**： なし

**現病歴**： 不安定狭心症（UA）（最終診断）、腰部脊柱管狭窄症、緑内障

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| ADOFEED | 皮膚 | 20[redacted]年 3 月 16 日 | 継続 | exacerbation of lumber spainal canal stenosis |
| ADONA | 静脈内 | 20[redacted]年 2 月 21 日 | 20[redacted]年 2 月 27 日 | hemostasis for hemarrhagic gastric ulcer |
| ANETOCAINE | 皮膚 | 20[redacted]年 3 月 19 日 | 20[redacted]年 3 月 19 日 | local anesthesia for Ureteral catheter |


＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ANETOCAINE | 皮膚 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | local anesthesia for Ureteral catheter |
| ANETOCAINE | 皮膚 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | local anesthesia for Ureteral catheter |
| BLOPRESS | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 10 月 18 日 | hypertension |
| BUSCOPAN | 筋肉内 | 20[redacted]年 10 月 21 日 | 20[redacted]年 10 月 21 日 | previous treatment medication of gastric endscopy |
| CARDENALIN | 経口 | 20[redacted]年 6 月 14 日 | 継続 | hypertension |
| DOBUTREX | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | cardiac contractile force reinforcement for ACS. |
| EL-SOLUTION NO. 3 | 静脈内 | 20[redacted]年 2 月 21 日 | 20[redacted]年 2 月 28 日 | body fluid retention |
| FERROUS FUMARATE | 経口 | 20[redacted]年 3 月 1 日 | 20[redacted]年 3 月 6 日 | anemia with hemorrhage gastric ulcer |
| FERROMIA | 経口 | 20[redacted]年 10 月 25 日 | 20[redacted]年 12 月 26 日 | anemia with hemarrhagic gastric ulcer |
| FERROMIA | 経口 | 20[redacted]年 3 月 6 日 | 継続 | anemia with hemarrhagic gastric ulcer |
| FERROUS FUMARATE | 経口 | 20[redacted]年 10 月 18 日 | 20[redacted]年 11 月 14 日 | anemia with hemarrhagic gastric ulcer |
| FESIN | 静脈内 | 20[redacted]年 2 月 24 日 | 20[redacted]年 2 月 29 日 | anemia with hemarrhagic gastric ulcer |
| FLOMOX | 経口 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | prevention of the infection tie to PCI |
| GASTER (FAMOTIDINE) | 静脈内 | 20[redacted]年 2 月 21 日 | 20[redacted]年 3 月 6 日 | gastric ulcer |
| GLUCAGON G NOVO | 筋肉内 | 20[redacted]年 10 月 24 日 | 20[redacted]年 10 月 24 日 | previous treatment medication of gastric endscopy |
| GLUCAGON G NOVO | 筋肉内 | 20[redacted]年 2 月 21 日 | 20[redacted]年 2 月 21 日 | previous treatment medication of gastric endscopy |
| ISODINE | 皮膚 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | sterilization of skin for CAG |
| ISODINE | 皮膚 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | sterilization of skin for CAG |
| ISODINE | 皮膚 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | sterilization of skin for CAG |
| ISODINE | 皮膚 | 20[redacted]年 3 月 19 日 | 20[redacted]年 3 月 19 日 | sterilization of skin for CAG |
| MIKELAN | 点眼 | 20[redacted]年 4 月 26 日 | 20[redacted]年 6 月 15 日 | stye |
| MYOCOR | 非経口 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | ACS |
| MYOCOR | 非経口 | 20[redacted]年 10 月 18 日 | 20[redacted]年 10 月 18 日 | Doubt of UAP |
| MYOCOR | 非経口 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | vasodilate for CAG |
| NEUROTROPIN | 経口 | 20[redacted]年 10 月 21 日 | 継続 | exacerbation of lumbar spinal canal stenosis |
| NICORANDIL | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | ACS |
| OMEPRAL | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 22 日 | 20[redacted]年 10 月 24 日 | gastric ulcer |
| OMNIPAQUE | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | Contrast media for CAG |
| OMNIPAQUE | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | contrast media for CAG |
| OMNIPAQUE | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 19 日 | 20[redacted]年 3 月 19 日 | contrast media for CAG |
| OMNIPAQUE | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | contrast media for CAG |
| PARIET | 経口 | 20[redacted]年 3 月 6 日 | 継続 | gastric ulcer |
| PARIET | 経口 | 20[redacted]年 12 月 27 日 | 20[redacted]年 1 月 23 日 | prevention of gastric ulcer |
| PREDONINE | 皮膚 | 20[redacted]年 5 月 16 日 | 20[redacted]年 6 月 15 日 | stye |
| PARIET | 経口 | 20[redacted]年 10 月 18 日 | 20[redacted]年 12 月 26 日 | gastric ulcer |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| RENIVACE | 経口 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | hypertension |
| RENIVACE | 経口 | 20[redacted]年 4 月 13 日 | 継続 | hypertension |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年 2 月 21 日 | 20[redacted]年 2 月 28 日 | body fluid retention |
| SOLULACT | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | body fluid retention |
| SOLULACT | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | body fluid retention |
| SOLULACT | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 19 日 | 20[redacted]年 3 月 19 日 | body fluid retention |
| TARIVID | 皮膚 | 20[redacted]年 4 月 26 日 | 20[redacted]年 6 月 15 日 | stye |
| TRANSAMIN | 静脈内 | 20[redacted]年 2 月 21 日 | 20[redacted]年 2 月 27 日 | homostasis for hemarrhagic gastric ulcer |
| UROGRAFIN | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | contrast media for CAG |
| UROGRAFIN | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | contrast media for CAG |
| VEEN D | 静脈内 | 20[redacted]年 2 月 21 日 | 20[redacted]年 2 月 27 日 | body fluid retention |
| XYLOCAINE VISCOUS | 経口 | 20[redacted]年 10 月 24 日 | 20[redacted]年 10 月 24 日 | previous treatment medication of gastric endscopy |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | local anesthesia for CAG |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | local anesthesia for CAG |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | local anesthesia for CAG |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 3 月 19 日 | 20[redacted]年 3 月 19 日 | local anesthesia for CAG |
| XYLOCAINE JELLY | 経口 | 20[redacted]年 10 月 21 日 | 20[redacted]年 10 月 21 日 | previous treatment medication of gastric endscopy |
| XYLOCAINE JELLY | 経口 | 20[redacted]年 10 月 24 日 | 20[redacted]年 10 月 24 日 | previous treatment medication of gastric endscopy |
| XYLOCAINE JELLY | 直腸内 | 20[redacted]年 2 月 21 日 | 20[redacted]年 2 月 21 日 | local anesthesia(degital rectal palpation) |
| XYLOCAINE VISCOUS | 経口 | 20[redacted]年 10 月 21 日 | 20[redacted]年 10 月 21 日 | previous treatment medication of gastric endscopy |
| XYLOCAINE VISCOUS | 経口 | 20[redacted]年 2 月 21 日 | 20[redacted]年 2 月 21 日 | previous treatment medication of gastric endscopy |
| ATROPINE | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | Poorly-controlled blood pressure |
| ATROPINE | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | bradycardia with ACS |
| CELECOX | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 10 月 21 日 | lumber spinal canal stenosis |
| CONIEL | 経口 | 20[redacted]年 3 月 13 日 | 継続 | hypertension |
| COSOPT | 点眼 | 試験開始前から | 継続 | glaucoma |
| CRAVIT | 点眼 | 20[redacted]年 4 月 26 日 | 20[redacted]年 6 月 15 日 | stye |
| DIOVAN | 経口 | 20[redacted]年 3 月 14 日 | 継続 | hypertension |
| FRANDOL | 皮膚 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | angina pectoris |
| FLOMOX | 経口 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 20[redacted]年 3 月 12 日 | prevention of the infection tie to PCI |
| FLOMOX | 経口 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | prevention of the infection tie to PCI |
| HERBESSER | 経口 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 20[redacted]年 4 月 13 日 | hypertension |
| INOVAN | 非経口 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 20[redacted]年 3 月 12 日 | Poorly-contorolled blood pressure |
| LIPITOR | 経口 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | dyslipidaemia |
| LIVALO | 経口 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 継続 | dyslipidaemia |
| METHYCOBAL | 経口 | 20[redacted]年 10 月 18 日 | 継続 | exacerbation of lumbar spinal canal stenosis |
| MYOCOR | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 12 日 | 20[redacted]年 3 月 12 日 | ACS |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| MYOCOR | 非経口 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | vasodilate for CAG |
| NITRODERM | 皮膚 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | angina pectoris |
| NITROPEN | 経口 | 20[redacted]年 3 月 20 日 | 継続 | ACS |
| NIVADIL | 経口 | 20[redacted]年 4 月 10 日 | 20[redacted]年 4 月 10 日 | hypertension |
| OPALMON | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 10 月 21 日 | lumber spinal canal stenosis |
| PENTAGIN | 筋肉内 | 20[redacted]年 10 月 22 日 | 20[redacted]年 10 月 22 日 | exacerbation of lumbar spinal canal stenosis |
| PERDIPINE | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | Poorly-controlled blood pressure |
| RADEN | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 10 月 18 日 | prevention of gastric ulcer |
| RHYTHMY | 経口 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | disturbance of sleep induction |
| SIGMART | 経口 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 継続 | ACS |
| SOLULACT | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | body fluid retention |
| UNISIA | 経口 | 20[redacted]年 4 月 9 日 | 20[redacted]年 5 月 9 日 | hypertension |
| XALATAN | 点眼 | 試験開始前から | 継続 | glaucoma |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 20[redacted]年 10 月 21 日 | 抗血栓症 |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 20[redacted]年 2 月 21 日 | 抗血栓症 |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 2 月 25 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 20[redacted]年 3 月 12 日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | 20[redacted]年 4 月 12 日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 19 日 | 20[redacted]年 3 月 19 日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年 3 月 7 日 | 継続 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 血尿、コントロール不良の血圧、血圧低下、睡眠障害、麦粒腫、ステント内冠動脈再狭窄、穿刺部位出血、歯牙破折、腰部脊柱管狭窄症×2 事象、呼吸困難×2 事象、鼻咽頭炎、弛緩歯、処置後出血、胃潰瘍、徐脈、心筋梗塞

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 3 月 11 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted]年 10 月 17 日 | 患者は息切れ及び胸部の不快感があると病院へ電話した。 |
| 20[redacted]年 10 月 18 日 | 投与 222 日目、上部消化管出血の発現日。<br>息切れが悪化し、救急車で搬送された。<br>[検査] 心電図（ECG）：異常なし。心筋壊死マーカー：上昇なし。血液学的検査：重度の貧血が認められた。<br>前述の一連の状態（症状及び臨床検査値）及び患者背景を考慮すると、事象は狭心症などの心疾患によって起こったのではないと考えたため、患者を当院の消化器内科に紹介した。消化管出血を疑い、胃内視鏡検査を実施したところ、食道裂孔ヘルニアに血管末端が明らかでない潰瘍があった。これが出血の原因と疑われた。胃に血液の貯留はなく、止血なしで手術を完了した。潰瘍は整形外科で処方された Celecox により引き起こされた可能性がある。 |
| 20[redacted]年 10 月 21 日 | 投与 348 日目、出血性胃潰瘍の発現日。<br>背部痛のために再来院し、精密検査及び安静のため入院。血液学的検査で貧血の悪化が認められた。MAP（4 単位）が投与された。[治験担当医師の見解] 上部消化管出血及び貧血の悪化のために、治験薬を夜から中止した（重篤な有害事象による一時中断）。 |
| 20[redacted]年 10 月 24 日 | 胃内視鏡所見：胃噴門部後壁潰瘍の舌苔消失。更なる出血リスクは低いと判断した。 |
| 20[redacted]年 11 月 1 日 | 貧血は改善し、出血リスクが低いため、治験担当医師の判断で治験薬を再開した。同日退院した。 |

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年1月23日 | 胃痛及び貧血の自覚又は他覚症状なし。この診察結果に基づき、上部消化管出血及びこれに関連する貧血は回復したと判断した（持続期間99日間）。 |
| 20[redacted]年2月21日 | 投与348日目、患者は過去1週間に労作時の胸苦しさ及び息切れがあり、2～3日間に黒色便があったため実施医療機関へ来院した。新たな心血管異常はなかったが、治験担当医師は急性貧血の検査を実施した。胃内視鏡検査を実施した [所見：指摘があったように胃潰瘍がみられたが、血管の露出及び上部消化管出血を示す他の所見はみられなかった。更なる精密検査及び治療（輸血を含む）のために患者は入院し、入院期間中にpacked red blood cells 4単位を輸血された。 |
| 20[redacted]年3月2日 | 心窩部痛、心窩部不快感、吐血及びメレナはなく、バイタルサインを含め安定した状態で順調に経過した後、患者は退院した。 |
| 20[redacted]年3月6日 | 治験薬の最終投与日（投与期間362日間）。<br>来院9のために来院した。消化器内科も受診した。胸やけが持続したため、胃潰瘍の治療薬を変更した。 |
| 20[redacted]年3月27日 | 消化器内科を受診した。胸やけ症状は回復していた。 |
| 20[redacted]年4月13日 | 追跡調査のために来院した。試験を完了した。治験責任医師は、臨床データ（ヘモグロビン）及び症状の回復を確認するまで、この重篤な有害事象（SAE）の追跡を継続することを決定した。<br>試験の中止／終了日。 |
| **治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： | 上部消化管出血：関連性あり<br>出血性胃潰瘍：関連性あり |

上部消化管出血：（記載なし）
出血性胃潰瘍（責任医師のコメント）：
入院時の上部消化管内視鏡検査にて出血の明確な原因は特定できなかったが、胃潰瘍以外の異常所見はみられなかった。臨床所見（黒色便及び貧血）にも基づくと、胃潰瘍からの出血（すなわち、出血性胃潰瘍）と判断した。治験薬が出血を促進し、重篤な状態の原因となった可能性があるため、因果関係は否定できない。

事象名：MedDRA/J ver.15.0、bid：1日2回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を1日目として起算

**被験者番号**：subject29*（**試験** D5130C00027）

| **重篤な有害事象（基本語）：出血性胃潰瘍** | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**：　該当せず | | | **転　帰**：　回復 |
| **性　別**：　男 | **年　齢**：　8[redacted]歳 | **人　種**：　アジア人<br>**（民族）**　（日本人） | **投与群**：　チカグレロル90 mg bid |
| **既往歴**：　なし | | | |
| **現病歴**：　ST上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）、良性前立腺肥大症、白内障、緑内障、パーキンソン病、便秘 | | | |

| **併用薬** | **経路** | **投与開始日** | **投与終了日** | **使用目的** |
|---|---|---|---|---|
| CARBOCAIN | 静脈内 | 20[redacted]年12月6日 | 20[redacted]年12月6日 | Anaesthesia for PCI |
| XYLOCAINE | 静脈内 | 20[redacted]年12月6日 | 20[redacted]年12月6日 | Anaesthesia for PCI) |
| GLUCOSE | 静脈内 | 20[redacted]年1月5日 | 20[redacted]年1月7日 | nutritional support |
| BFLUID | 静脈内 | 20[redacted]年1月11日 | 20[redacted]年1月13日 | Fluid replacement |
| BLOPRESS | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年12月6日 | Prevention of Hypertension |
| CIBENOL | 経口 | 試験開始前から | 継続 | Prevention of arrhythmia |
| FRANDOL | 皮膚 | 試験開始前から | 20[redacted]年12月6日 | Treat of ACS |
| GASTER D | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年12月6日 | Prevention of gastric mucosa |
| GLYCERIN | 直腸内 | 20[redacted]年1月6日 | 20[redacted]年1月6日 | Constipation |
| GLYCERIN | 直腸内 | 20[redacted]年1月9日 | 20[redacted]年1月9日 | Constipation |


＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| KN SOL. 3B | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 4 日 | 20[redacted]年 1 月 7 日 | Fluid replacement |
| LACTEC | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 6 日 | 20[redacted]年 12 月 7 日 | Fluid replacement |
| LACTEC | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 4 日 | 20[redacted]年 1 月 13 日 | Fluid replacement |
| LASIX | 経口 | 20[redacted]年 2 月 9 日 | 継続 | leg edema |
| LASIX | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 7 日 | 20[redacted]年 12 月 7 日 | Oliguria |
| LAXOBERON | 経口 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | endoscopy |
| LAXOBERON | 経口 | 20[redacted]年 1 月 9 日 | 20[redacted]年 1 月 9 日 | endoscopy |
| LIVALO | 経口 | 20[redacted]年 12 月 6 日 | 継続 | Prevention of Dyslipidaemia |
| MONILAC | 経口 | 20[redacted]年 1 月 21 日 | 継続 | Constipation |
| MAGCOROL P | 経口 | 20[redacted]年 1 月 6 日 | 20[redacted]年 1 月 6 日 | endoscopy |
| MAGMITT | 経口 | 20[redacted]年 12 月 20 日 | 継続 | Constipation |
| MENESIT | 経口 | 試験開始前から | 継続 | Parkinson's disease |
| MICAMLO COMBINATION TABLETS AP | 経口 | 20[redacted]年 12 月 6 日 | 継続 | Prevention of Hypertension |
| MOHRUS TAPE | 皮膚 | 20[redacted]年 12 月 7 日 | 20[redacted]年 12 月 7 日 | Lumbago |
| MONILAC | 経口 | 20[redacted]年 1 月 4 日 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | Constipation |
| MUCOSTA | 経口 | 20[redacted]年 1 月 21 日 | 継続 | Protection of gastric mucosa |
| NEOLAMIN 3B INJ. | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 8 日 | 20[redacted]年 1 月 13 日 | vitamin supplementation |
| OMEPRAL | 経口 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | 20[redacted]年 1 月 13 日 | Hemorrhagic gastric ulcer |
| PENTCILLIN | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 7 日 | 20[redacted]年 12 月 8 日 | Prevention of infection |
| PRIMPERAN | 経口 | 20[redacted]年 1 月 6 日 | 20[redacted]年 1 月 6 日 | endoscopy |
| PURSENNID | 経口 | 試験開始前から | 継続 | Constipation |
| SAMSCA | 経口 | 20[redacted]年 1 月 29 日 | 継続 | leg edema |
| SAXIZON | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 6 日 | 20[redacted]年 12 月 6 日 | Prevention of acute circulatory failure |
| SELOKEN | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 12 月 6 日 | Prevention of Hypertension |
| SOLITA-T3 INJECTION | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 6 日 | 20[redacted]年 12 月 10 日 | Fluid replacement |
| TAKEPRON OD | 経口 | 20[redacted]年 12 月 6 日 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | Protection of gastric mucosa |
| TAKEPRON OD | 経口 | 20[redacted]年 1 月 21 日 | 継続 | Protection of gastric mucosa |
| TELEMINSOFT | 直腸内 | 20[redacted]年 1 月 4 日 | 20[redacted]年 1 月 4 日 | Constipation |
| VITAMIN B2 | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 8 日 | 20[redacted]年 1 月 13 日 | vitamin supplementation |
| VITAMIN C | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 8 日 | 20[redacted]年 1 月 13 日 | vitamin supplementation |
| ATROPINE SULFATE | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 6 日 | 20[redacted]年 12 月 6 日 | Prevention of Bradycardia |
| GLUCAGON | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | endoscopy |
| THROMBIN | 非経口 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | Hemorrhagic gastric ulcer |
| BAYASPIRIN | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 1 月 3 日 | 抗血栓症 |
| BUFFERIN (ACETYLSALICYLIC ACID) | 経口 | 20[redacted]年 1 月 24 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| ACETYLSALICYLIC ACID | 経口 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 6 日 | 20[redacted]年 12 月 6 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 4 日 | 20[redacted]年 1 月 25 日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年 2 月 9 日 | 継続 | 抗血栓症 |

| | |
|---|---|
| **非重篤な有害事象**： | 皮膚剥脱、背部痛、発熱、乏尿、口唇出血、末梢性浮腫、貧血 |
| **経過・処置**： | |
| 20[redacted]年 12 月 6 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted]年 1 月 3 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 29 日間）。 |
| 20[redacted]年 1 月 4 日 | 投与 30 日目、出血性胃潰瘍の発現日。<br>12:00 に便秘を訴え来院。13:00 に血液検体を採取し、ヘモグロビン（Hb）値は 5.6 g/dL であった（試験開始時の 20[redacted]年 12 月 6 日は 12.4 g/dL、20[redacted]年 12 月 22 日は 10.4 g/dL）。14:30 に入院し、治験薬の投与を中止した（重篤な有害事象による中止）。15:00 に鼻カニューレを介して酸素 2 L を投与した。Teleminsoft 坐薬 (bisacodyl) 10 mg を投与した。薬剤挿入時に少量の茶色軟便がみられたが、黒色便はみられなかった。17:10 に Irradiated red cells concentrates-leukocytes reduced（concentrated human red blood cells）4 単位／日が処方され、製剤 2 単位の輸血を開始した。 |
| 20[redacted]年 1 月 5 日 | 血液検体を採取し、Hb 値は 7.1 g/dL であった。上部内視鏡検査にて、胃体部の大彎後壁に毛細管拡張による出血がみられた。出血部位を 3 つのクリップで止血し、thrombin 10,000 単位を適用した。胃洗浄による明らかな出血はみられなかった。 |
| 20[redacted]年 1 月 8 日 | 血液検体を採取し、Hb 値は 13.9 g/dL に回復した。 |
| 20[redacted]年 1 月 10 日 | バリウム注腸検査を実施し、狭窄はみられなかった。18:20 に酸素を中止した。 |
| 20[redacted]年 1 月 12 日 | 上部内視鏡検査にて出血性潰瘍と診断された。新たな出血はなかった。流動食を開始した。 |
| 20[redacted]年 1 月 19 日 | 上部内視鏡検査を実施し、胃潰瘍は S2 ステージと判定された。 |
| 20[redacted]年 1 月 24 日 | Hb 値は 12.4 g/dL。 |
| 20[redacted]年 1 月 27 日 | Hb 値は 12.4 g/dL。 |
| 20[redacted]年 1 月 29 日 | 退院した。 |
| 20[redacted]年 2 月 9 日 | 外来を受診した。血液検査を実施し、Hb 値は 11.8 g/dL であった。 |
| 20[redacted]年 4 月 5 日 | 出血性胃潰瘍は回復した（持続期間 93 日間）。 |
| 20[redacted]年 6 月 14 日 | 試験の中止／終了日。 |
| **治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： | 関連性あり<br>治験薬との因果関係が否定できないので、出血を考慮して治験薬は再開せず中止した。 |

事象名：MedDRA/J ver.15.0、bid：1 日 2 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject30*（**試験** D5130C00027）

| | | | |
|---|---|---|---|
| **重篤な有害事象（基本語）**：**肝機能異常** | | | |
| **死　因**：　該当せず | | **転　帰**：　回復 | |
| **性　別**：　男 | **年　齢**：　7[redacted]歳 | **人　種**：　アジア人<br>**（民族）**　（日本人） | **投与群**：　チカグレロル 90 mg bid |
| **既往歴**：　なし | | | |
| **現病歴**：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）、心不全 | | | |

| **併用薬** | **経路** | **投与開始日** | **投与終了日** | **使用目的** |
|---|---|---|---|---|
| ADETPHOS | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 13 日 | 20[redacted]年 10 月 13 日 | Dilation of Coronary artery for PCI |
| ADJUST-A | 経口 | 20[redacted]年 1 月 21 日 | 20[redacted]年 1 月 22 日 | Constipation |
| ADJUST-A | 経口 | 20[redacted]年 4 月 28 日 | 20[redacted]年 4 月 28 日 | Constipation |
| ANCARON | 経口 | 20[redacted]年 10 月 2 日 | 継続 | prevention of Ventricular fibrillation |
| ANCARON | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 30 日 | 20[redacted]年 10 月 4 日 | prevention of Ventricular fibrillation |


＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年 10 月 12 日 | 継続 | myocardiac protection |
| ATARAX-P | 静脈内 | 20[redacted]年 2 月 1 日 | 20[redacted]年 2 月 1 日 | Insomnia |
| ATARAX-P | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 2 日 | 20[redacted]年 10 月 2 日 | Restlessness |
| ATROPINE SULFATE | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 30 日 | 20[redacted]年 9 月 30 日 | Bradycardia |
| BFLUID | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 24 日 | 20[redacted]年 1 月 27 日 | intravenous feeding |
| BFLUID | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 3 日 | 20[redacted]年 4 月 4 日 | intravenous feeding |
| CEFTRIAXONE SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 10 日 | 20[redacted]年 1 月 13 日 | Pneumoniae |
| CEFTRIAXONE SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 3 日 | 20[redacted]年 10 月 11 日 | prevention of infection for PCI |
| DOBUTREX | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 11 日 | 20[redacted]年 1 月 16 日 | Aggravation of Heart Failure |
| I.V. SOLUTION ADDITIVES | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 28 日 | 20[redacted]年 2 月 1 日 | intravenous feeding |
| I.V. SOLUTION ADDITIVES | 静脈内 | 20[redacted]年 2 月 4 日 | 20[redacted]年 2 月 6 日 | intravenous feeding |
| FLAVITAN | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 24 日 | 20[redacted]年 1 月 27 日 | Vitamin B2 supplementation |
| FLAVITAN | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 1 日 | 20[redacted]年 10 月 3 日 | Vitamin B2 supplementation |
| FLAVITAN | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 3 日 | 20[redacted]年 4 月 4 日 | Vitamin B2 supplementation |
| FLOMOX | 経口 | 20[redacted]年 1 月 14 日 | 20[redacted]年 1 月 17 日 | Pneumoniae |
| HANP | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 10 日 | 20[redacted]年 1 月 14 日 | Aggravation of Heart Failure |
| HICALIQ | 静脈内 | 20[redacted]年 2 月 7 日 | 20[redacted]年 2 月 17 日 | intravenous feeding |
| HUMULIN R | 皮下 | 20[redacted]年 4 月 2 日 | 20[redacted]年 4 月 3 日 | prevention of hyperglycemia |
| IOHEXOL | 非経口 | 20[redacted]年 4 月 2 日 | 20[redacted]年 4 月 2 日 | contrast agent for CAG |
| IOHEXOL | 非経口 | 20[redacted]年 9 月 30 日 | 20[redacted]年 9 月 30 日 | contrast agent for PCI |
| IOHEXOL | 非経口 | 20[redacted]年 10 月 13 日 | 20[redacted]年 10 月 13 日 | contrast agent for PCI |
| IOHEXOL | 非経口 | 20[redacted]年 4 月 16 日 | 20[redacted]年 4 月 16 日 | contrast agent for PCI |
| ISODINE | 皮膚 | 20[redacted]年 9 月 30 日 | 20[redacted]年 10 月 11 日 | disinfection of central venous catheter |
| ISODINE | 皮膚 | 20[redacted]年 1 月 10 日 | 20[redacted]年 1 月 17 日 | disinfection of central venous catheter |
| ISODINE | 皮膚 | 20[redacted]年 1 月 27 日 | 20[redacted]年 3 月 6 日 | disinfection of central venous catheter |
| ISODINE | 皮膚 | 20[redacted]年 4 月 2 日 | 20[redacted]年 4 月 6 日 | disinfection of central venous catheter |
| ISODINE | 皮膚 | 20[redacted]年 4 月 13 日 | 20[redacted]年 4 月 19 日 | disinfection of central venous catheter |
| ISODINE | 皮膚 | 20[redacted]年 4 月 2 日 | 20[redacted]年 4 月 2 日 | disinfection of the puncture for CAG |
| ISODINE | 皮膚 | 20[redacted]年 9 月 30 日 | 20[redacted]年 9 月 30 日 | disinfection of the puncture for PCI |
| ISODINE | 皮膚 | 20[redacted]年 10 月 13 日 | 20[redacted]年 10 月 13 日 | disinfection of the puncture for PCI |
| ISODINE | 皮膚 | 20[redacted]年 4 月 16 日 | 20[redacted]年 4 月 16 日 | disinfection of the puncture for PCI |
| ISODINE | 皮膚 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | prevention of infection for Swelling(Cebtral venous catheter insertion part) |
| LASIX | 経口 | 20[redacted]年 1 月 14 日 | 20[redacted]年 1 月 19 日 | Aggravation of Heart Failure |
| LASIX | 経口 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | 継続 | Aggravation of Heart Failure |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| LASIX | 経口 | 20[redacted]年1月27日 | 20[redacted]年3月9日 | Heart failure |
| LASIX | 経口 | 20[redacted]年1月20日 | 20[redacted]年1月24日 | Heart failure |
| LASIX | 静脈内 | 20[redacted]年1月10日 | 20[redacted]年1月10日 | Aggravation of Heart Failure |
| LASIX | 静脈内 | 20[redacted]年4月2日 | 20[redacted]年4月3日 | Aggravation of Heart Failure |
| LENDORMIN | 経口 | 20[redacted]年10月2日 | 20[redacted]年10月2日 | Restlessness |
| LIDOCAINE | 静脈内 | 20[redacted]年9月30日 | 20[redacted]年9月30日 | prevention of Ventricular Arrhythmia |
| LIVALO | 経口 | 20[redacted]年9月30日 | 継続 | Hyperlipidemia |
| MEROPENEM | 静脈内 | 20[redacted]年2月6日 | 20[redacted]年2月10日 | Acute cholecystitis |
| METABOLIN-G | 静脈内 | 20[redacted]年1月24日 | 20[redacted]年1月27日 | Vitamin B1 supplementation |
| METABOLIN-G | 静脈内 | 20[redacted]年10月1日 | 20[redacted]年10月3日 | Vitamin B1 supplementation |
| METABOLIN-G | 静脈内 | 20[redacted]年4月3日 | 20[redacted]年4月4日 | Vitamin B1 supplementation |
| MYOCOR SPRAY | 舌下 | 20[redacted]年9月30日 | 20[redacted]年9月30日 | Acute Myocardial Infarction |
| MYOCOR SPRAY | 舌下 | 20[redacted]年4月2日 | 20[redacted]年4月2日 | Unstable angina pectoris |
| MYSLEE | 経口 | 20[redacted]年10月1日 | 20[redacted]年10月1日 | Restlessness |
| AMINO ACIDS NOS | 静脈内 | 20[redacted]年2月7日 | 20[redacted]年2月24日 | Amino acid supplementation |
| NITOROL | 静脈内 | 20[redacted]年4月2日 | 20[redacted]年4月2日 | coronary spasm remission for CAG |
| NITOROL | 静脈内 | 20[redacted]年9月30日 | 20[redacted]年10月1日 | coronary spasm remission for PCI |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年4月2日 | 20[redacted]年4月2日 | coronary spasm remission for CAG |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年9月30日 | 20[redacted]年9月30日 | coronary spasm remission for PCI |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年4月16日 | 20[redacted]年4月16日 | coronary spasm remission for PCI |
| NOR-ADRENALIN | 静脈内 | 20[redacted]年10月2日 | 20[redacted]年10月3日 | Hypotension |
| NU-LOTAN | 経口 | 20[redacted]年10月5日 | 継続 | Heart failure |
| SODIUM CHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年4月15日 | 20[redacted]年4月16日 | fluid replacement |
| OTSUKA MV | 静脈内 | 20[redacted]年2月7日 | 20[redacted]年2月24日 | Multivitamin supplementation |
| PYDOXAL | 静脈内 | 20[redacted]年10月1日 | 20[redacted]年10月3日 | Vitamin B6 supplementation |
| PYDOXAL | 静脈内 | 20[redacted]年1月24日 | 20[redacted]年1月27日 | Vitamin B6 supplementation |
| PYDOXAL | 静脈内 | 20[redacted]年4月3日 | 20[redacted]年4月4日 | Vitamin B6 supplementation |
| SHINBIT | 静脈内 | 20[redacted]年9月30日 | 20[redacted]年9月30日 | prevention of Ventricular fibrillation |
| SIGMART | 経口 | 20[redacted]年10月2日 | 継続 | Cardiovascular extension |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年4月2日 | 20[redacted]年4月3日 | Aggravation of Heart Failure |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年9月30日 | 20[redacted]年10月3日 | Cardiovascular extension |
| SIGMART | 非経口 | 20[redacted]年9月30日 | 20[redacted]年9月30日 | Cardiovascular extension for PCI |
| SODIUM CHLORIDE INJECTION | 静脈内 | 20[redacted]年2月7日 | 20[redacted]年2月24日 | electrolytic feeding |
| ELECTROLYTES NOS | 静脈内 | 20[redacted]年4月17日 | 20[redacted]年4月17日 | Export of contrast material |
| ELECTROLYTES NOS | 静脈内 | 20[redacted]年4月2日 | 20[redacted]年4月2日 | infusion solution for CAG |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年1月23日 | 20[redacted]年1月23日 | Dehydration |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年2月6日 | 20[redacted]年2月6日 | Dehydration |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年4月5日 | 20[redacted]年4月5日 | Export of contrast material |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年4月2日 | 20[redacted]年4月3日 | infusion solution for CAG |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 30 日 | 20[redacted]年 10 月 4 日 | infusion solution for PCI |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 13 日 | 20[redacted]年 10 月 14 日 | infusion solution for PCI |
| SOLDEM 1 | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 30 日 | 20[redacted]年 9 月 30 日 | infusion solution for PCI |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 10 日 | 20[redacted]年 1 月 11 日 | Infusion solution |
| SOLULACT TMR | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 23 日 | 20[redacted]年 1 月 27 日 | Dehydration |
| SOLULACT TMR | 静脈内 | 20[redacted]年 2 月 2 日 | 20[redacted]年 2 月 3 日 | Dehydration |
| SOLULACT TMR | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 4 日 | 20[redacted]年 4 月 4 日 | Export of contrast material |
| SOLULACT TMR | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 11 日 | 20[redacted]年 1 月 11 日 | Infusion solution |
| SOLULACT TMR | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 2 日 | 20[redacted]年 4 月 2 日 | infusion solution for CAG |
| SOLULACT TMR | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 30 日 | 20[redacted]年 10 月 3 日 | infusion solution for PCI |
| SOLULACT TMR | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 13 日 | 20[redacted]年 10 月 13 日 | infusion solution for PCI |
| TAKEPRON | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 2 日 | 20[redacted]年 4 月 2 日 | prevention of gastritis |
| TAKEPRON OD | 経口 | 20[redacted]年 9 月 30 日 | 継続 | prevention of gastritis |
| URSO | 経口 | 20[redacted]年 2 月 20 日 | 20[redacted]年 2 月 28 日 | Hepatic dysfunction |
| URSO | 経口 | 20[redacted]年 2 月 29 日 | 継続 | prevention of hepatic dysfunction |
| VITACIMIN | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 1 日 | 20[redacted]年 10 月 3 日 | Vitamin C supplementation |
| VITACIMIN | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 24 日 | 20[redacted]年 1 月 27 日 | Vitamin C supplementation |
| VITACIMIN | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 3 日 | 20[redacted]年 4 月 4 日 | VitaminC supplementation |
| MINERALS NOS | 静脈内 | 20[redacted]年 2 月 7 日 | 20[redacted]年 2 月 24 日 | Trace elements supplementation |
| WYSTAL | 静脈内 | 20[redacted]年 2 月 3 日 | 20[redacted]年 2 月 6 日 | Acute cholecystitis |
| WYSTAL | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 23 日 | 20[redacted]年 1 月 30 日 | Acute cholecystitis |
| WYSTAL | 静脈内 | 20[redacted]年 2 月 11 日 | 20[redacted]年 2 月 14 日 | Acute cholecystitis |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 4 月 2 日 | 20[redacted]年 4 月 2 日 | anesthesia of the puncture for CAG |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 9 月 30 日 | 20[redacted]年 9 月 30 日 | anesthesia of the puncture for PCI |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 10 月 13 日 | 20[redacted]年 10 月 13 日 | anesthesia of the puncture for PCI |
| XYLOCAINE | 舌下 | 20[redacted]年 4 月 16 日 | 20[redacted]年 4 月 16 日 | anesthesia of puncture for PCI |
| ZITHROMAC | 経口 | 20[redacted]年 5 月 22 日 | 20[redacted]年 5 月 24 日 | Pneumoniae |
| ZITHROMAC | 経口 | 20[redacted]年 5 月 29 日 | 20[redacted]年 5 月 31 日 | Pneumoniae |
| ZITHROMAC | 経口 | 20[redacted]年 9 月 30 日 | 20[redacted]年 10 月 2 日 | prevention of infection for PCI |
| ZITHROMAC | 経口 | 20[redacted]年 4 月 16 日 | 20[redacted]年 4 月 18 日 | prevention of infection for PCI |
| ZITHROMAC | 経口 | 20[redacted]年 4 月 2 日 | 20[redacted]年 4 月 4 日 | prevention of infection for CAG |
| GLYCERIN | 直腸内 | 20[redacted]年 1 月 21 日 | 20[redacted]年 1 月 21 日 | Constipation |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 10 日 | 20[redacted]年 1 月 10 日 | Aggravation of Heart Failure |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 3 月 5 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 9 月 30 日 | 20[redacted]年 2 月 3 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 30 日 | 20[redacted]年 10 月 3 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 13 日 | 20[redacted]年 10 月 13 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 2 月 11 日 | 20[redacted]年 3 月 5 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 2 日 | 20[redacted]年 4 月 2 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 16 日 | 20[redacted]年 4 月 16 日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年 6 月 13 日 | 継続 | 抗血栓症 |

| | |
|---|---|
| **非重篤な有害事象**： | 心室細動、低血圧、落ち着きのなさ、徐脈、脂肪肝、肝機能異常×2 事象、心不全×2 事象、肺炎×2 事象、一過性脳虚血発作、急性胆嚢炎、便秘×2 事象、脱水、血管穿刺部位出血×3 事象、不眠症、そう痒症、萎縮性胃炎、認知障害、不安定狭心症、貧血、血腫、カテーテル留置部位腫脹、皮下出血、肛門出血、背部痛、腎機能障害 |
| **経過・処置**： | |
| 20■年 9 月 30 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。<br>胸部不快感発現後、13:30 に救急車で搬送された。検査の結果より、急性心筋梗塞と診断され緊急心カテーテルのために入院した。病院で採集した血液検体のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリフォスファターゼ（ALP）及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）は、それぞれ 23 IU、274 IU 及び 45 IU であった。本試験への同意を患者から取得し、治験薬の投与を開始した。経皮的冠動脈インターベンション（PCI）にて、右冠動脈の Seg 1、Seg 2 及び Seg 3 にステントを留置した。 |
| 20■年 10 月 13 日 | 2 回目の PCI にて、左前下行枝の残りの Seg 6 及び Seg 7 にステントを留置した。 |
| 20■年 10 月 19 日 | 投与 20 日目、肝機能異常の発現日。<br>病院で採取した血液検体が肝機能の高値を示し、ALT、ALP 及び γ-GTP は、それぞれ 41 IU、444 IU 及び 157 IU であった。 |
| 20■年 10 月 20 日 | 投与 21 日目、腹部超音波検査で脂肪肝が認められたが、他の臓器異常は認められなかった。数日中の退院を予定していたが、追跡観察のために延期した。入院期間延長の後、事象は重篤な有害事象と判定された。 |
| 20■年 10 月 25 日 | 病院で採集した血液検体の ALT、ALP 及び γ-GTP は、それぞれ 28 IU、335 IU 及び 93 IU であった。 |
| 20■年 10 月 28 日 | 病院で採集した血液検体の ALT、ALP 及び γ-GTP は、それぞれ 31 IU、331 IU 及び 84 IU であった。<br>肝機能異常は回復した（持続期間 10 日間）。 |
| 20■年 10 月 29 日 | 経過良好のため退院した。ALT、ALP 及び γ-GTP の高値がみられたため、事象は肝機能異常と診断された。 |
| 20■年 6 月 12 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 257 日間）。 |
| 20■年 7 月 10 日 | 試験の中止／終了日。 |
| **治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり<br>事象は Ancaron tablets による肝機能異常の可能性があった。しかし、治験薬の影響は否定できないので、事象は治験薬との関連性ありと判断した。 | |

事象名：MedDRA/J ver.15.0、bid：1 日 2 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject31*（**試験 D5130C00027**）

| | | | |
|---|---|---|---|
| **重篤な有害事象（基本語）**：**胃腸出血** | | | |
| **死　因**： 該当せず | | | **転　帰**： 回復 |
| **性　別**： 男 | **年　齢**： 6■歳 | **人　種**： アジア人<br>**（民族）** （日本人） | **投与群**： チカグレロル 90 mg bid |
| **既往歴**： 直腸癌、直腸切除 | | | |
| **現病歴**： 不安定狭心症（UA）（最終診断） | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| ELECTROLYTES NOS | 静脈内 | 20■年 5 月 29 日 | 20■年 6 月 1 日 | infusion solution |
| ADETPHOS-L | 静脈内 | 20■年 2 月 9 日 | 20■年 2 月 9 日 | Improve of heart failuers |
| ADETPHOS-L | 静脈内 | 20■年 9 月 8 日 | 20■年 9 月 8 日 | improve of Heart failures |
| ARTIST | 経口 | 20■年 9 月 8 日 | 20■年 5 月 26 日 | Hypertension |

＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年6月4日 | 継続 | Hypretension |
| ATARAX-P | 静脈内 | 20[redacted]年9月8日 | 20[redacted]年9月8日 | To do anesthesia |
| ATARAX-P | 静脈内 | 20[redacted]年2月9日 | 20[redacted]年2月9日 | To do anesthesia |
| ATARAX-P | 静脈内 | 20[redacted]年12月8日 | 20[redacted]年12月8日 | to do anesthesia |
| ATORVASTATIN | 経口 | 20[redacted]年6月8日 | 継続 | Dyslipdaemia including Hypercholesterol |
| BLOSTAR M | 経口 | 20[redacted]年6月7日 | 継続 | haemorrhage of digestive tract and Gastric Ulcer |
| CEFDINIR | 経口 | 20[redacted]年12月7日 | 20[redacted]年12月10日 | Preventoin for infection |
| CEFDINIR | 経口 | 20[redacted]年2月8日 | 20[redacted]年2月11日 | Prevensoin for infection |
| CEFDINIR | 経口 | 20[redacted]年9月8日 | 20[redacted]年9月11日 | prevention for infection |
| CERCINE | 静脈内 | 20[redacted]年5月28日 | 20[redacted]年5月28日 | To do anesthesia |
| FEROTYM | 経口 | 20[redacted]年6月5日 | 20[redacted]年6月7日 | haemorrhage of digestive tract and Gastric Ulcer |
| FESIN | 静脈内 | 20[redacted]年5月29日 | 20[redacted]年6月4日 | haemorrhage of digestive tract and Gastric Ulcer |
| IOPAMIRON 370 | 非経口 | 20[redacted]年9月8日 | 20[redacted]年9月8日 | Angiography |
| IOPAMIRON 370 | 非経口 | 20[redacted]年2月9日 | 20[redacted]年2月9日 | Angiography |
| LERITE | 経口 | 20[redacted]年9月8日 | 20[redacted]年5月26日 | HYpertension |
| LERITE | 経口 | 20[redacted]年6月4日 | 継続 | Hypertension |
| LIPITOR | 経口 | 20[redacted]年9月8日 | 20[redacted]年5月26日 | Dyslipdaemia including hypercholesterol |
| LIPITOR | 経口 | 20[redacted]年6月4日 | 継続 | Dyslipdaemia including hypercholesterol |
| NICARPINE | 静脈内 | 20[redacted]年2月9日 | 20[redacted]年2月10日 | Worsening of hypertension |
| NICORANTA | 経口 | 20[redacted]年9月9日 | 20[redacted]年5月26日 | prevent of UAP |
| NICORANTA | 経口 | 20[redacted]年6月4日 | 継続 | prevent of UAP |
| NIFEDIPINE CR | 経口 | 20[redacted]年9月8日 | 20[redacted]年5月26日 | Hypertension |
| NIFEDIPINE CR | 経口 | 20[redacted]年6月4日 | 継続 | Hypertension |
| NITOROL | 静脈内 | 20[redacted]年12月8日 | 20[redacted]年12月8日 | Prevent of Heart failners |
| NITOROL | 静脈内 | 20[redacted]年9月8日 | 20[redacted]年9月8日 | Prevent of Heart failures |
| NITOROL | 静脈内 | 20[redacted]年2月9日 | 20[redacted]年2月9日 | Prevent of heart failners |
| OYPALOMIN | 非経口 | 20[redacted]年12月8日 | 20[redacted]年12月8日 | Angiography |
| OMEPRAZOLE | 静脈内 | 20[redacted]年5月29日 | 20[redacted]年6月4日 | haemorrhage of digestive tract and Gastric Ulcer |
| GLUCOSE | 静脈内 | 20[redacted]年5月29日 | 20[redacted]年6月4日 | infusion solution |
| PARIET | 経口 | 20[redacted]年5月28日 | 20[redacted]年6月7日 | haemorrhage of digestive tract and Gastric Ulcer |
| PROTAMINE SULFATE | 静脈内 | 20[redacted]年12月8日 | 20[redacted]年12月8日 | Neutralization of heparin effect |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年9月8日 | 20[redacted]年9月8日 | Prevent of Heart failures |
| ELECTROLYTES NOS | 静脈内 | 20[redacted]年9月8日 | 20[redacted]年9月9日 | infusion solution for PCI |
| ELECTROLYTES NOS | 静脈内 | 20[redacted]年2月9日 | 20[redacted]年2月9日 | infusion solution for PCI |
| CA CHLORIDE +K CHLORIDE +NA ACETATE +NA CHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年5月28日 | 20[redacted]年5月28日 | infusion solution |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| CA CHLORIDE +K CHLORIDE +NA ACETATE +NA CHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 8 日 | 20[redacted]年 12 月 8 日 | infusion solution for PCI |
| SOLDEM 1 | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 28 日 | 20[redacted]年 6 月 4 日 | infusion solution |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年 2 月 9 日 | 20[redacted]年 2 月 9 日 | Infusion solution for PCI |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 29 日 | 20[redacted]年 5 月 31 日 | infusion solution |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 8 日 | 20[redacted]年 9 月 9 日 | infusion solution for PCI |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 9 月 8 日 | 20[redacted]年 9 月 8 日 | Anesthesia of the puncture for CAG |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 12 月 8 日 | 20[redacted]年 12 月 8 日 | Anesthesia of the puncture for CAG |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 2 月 9 日 | 20[redacted]年 2 月 9 日 | Anesthesia of the puncture for CAG |
| YOUPATCH | 皮膚 | 20[redacted]年 2 月 9 日 | 20[redacted]年 2 月 9 日 | Prevent for pain of the puncture for infusion needle |
| LOW MOLECULAR DEXTRAN L | 静脈内 | 20[redacted]年 2 月 9 日 | 20[redacted]年 2 月 9 日 | Circulating blood flow reserve for PCI |
| LOW MOLECULAR DEXTRAN L | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 8 日 | 20[redacted]年 9 月 8 日 | Circulating blood flow reserve for PCI |
| NORMAL SALINE | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 8 日 | 20[redacted]年 9 月 8 日 | Fluid replacement |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 8 日 | 20[redacted]年 12 月 8 日 | infusion solution for PCI |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 9 月 8 日 | 20[redacted]年 5 月 26 日 | 抗血栓症 |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 6 月 4 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 8 日 | 20[redacted]年 9 月 8 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 8 日 | 20[redacted]年 12 月 8 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 28 日 | 20[redacted]年 6 月 4 日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年 6 月 4 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 2 月 9 日 | 20[redacted]年 2 月 9 日 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 冠動脈狭窄×2 事象、高血圧、胃潰瘍、肝障害、心筋梗塞

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 9 月 8 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted]年 5 月 26 日 | 投与 262 日目、胃腸出血の発現日。<br>治験薬の最終投与日（投与期間 262 日間）（有害事象による投与中止）。 |
| 20[redacted]年 5 月 28 日 | 投与 264 日目（投与終了 3 日目）、患者から 5 月 26 日（投与 262 日目）の夜に嘔吐後に一時的な意識喪失が発現したと電話があった。労作性息切れ及び胃のむかつきがあったため、患者は実施医療機関への本日の来院を希望し、規定外で来院した。血液検査、胸部 X 線及び心電図（ECG）を実施し、貧血所見が認められた。26 日に黒色便がみられていたため、胃腸出血を疑い本日入院した。上部消化管内視鏡検査を実施したが、出血部位は確認されなかった。試験を中止した。 |
| 20[redacted]年 5 月 30 日 | 輸血治療を開始した。上部及び下部の腹部 CT スキャンを実施し、異常所見は認められなかった。 |
| 20[redacted]年 6 月 1 日 | 食事を開始した。 |
| 20[redacted]年 6 月 4 日 | 経口薬投与を再開した。 |
| 20[redacted]年 6 月 11 日 | 事象は回復し（持続期間 17 日間）、退院した。 |
| 20[redacted]年 7 月 3 日 | 試験の中止／終了日。 |

| 治験薬との因果関係及び担当医師の見解： 関連性あり |
|---|

事象名：MedDRA/J ver.15.0、bid：1 日 2 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算
終了●日目は治験薬の投与終了又は中止日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject32*（**試験 D5130C00027**）

| **重篤な有害事象（基本語）：処置による出血** | | | |
|---|---|---|---|
| **死 因**： 該当せず | | | **転 帰**： 回復 |
| **性 別**： 女 | **年 齢**： 7[redacted] 歳 | **人 種**（**民族**）： アジア人 （日本人） | **投与群**： チカグレロル 90 mg bid |
| **既往歴**： 蓄膿、白内障手術 | | | |
| **現病歴**： 不安定狭心症（UA）（最終診断）、眼乾燥、緑内障、白内障、子宮平滑筋腫、胆石症、脊柱管狭窄症、骨粗鬆症、変形性脊椎症 | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| ADALAT CR | 経口 | 20[redacted] 年 11 月 7 日 | 継続 | Hypertension |
| ADALAT CR | 経口 | 20[redacted] 年 11 月 3 日 | 20[redacted] 年 11 月 3 日 | Hypertension |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted] 年 11 月 2 日 | 継続 | Hypertension |
| CALBLOCK | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted] 年 10 月 30 日 | Hypertension |
| CALBLOCK | 経口 | 20[redacted] 年 11 月 4 日 | 継続 | Hypertension |
| CRAVIT | 経口 | 20[redacted] 年 12 月 9 日 | 20[redacted] 年 12 月 11 日 | urinary tract infection |
| CRAVIT | 経口 | 20[redacted] 年 11 月 8 日 | 20[redacted] 年 11 月 9 日 | urinary tract infection |
| DIOVAN | 経口 | 試験開始前から | 継続 | Hypertension |
| ELCITONIN INJECTION 20S | 筋肉内 | 20[redacted] 年 1 月 5 日 | 継続 | osterporosis |
| TIZANIDINE | 経口 | 20[redacted] 年 12 月 9 日 | 継続 | Spinal osteoarthritis |
| NIFLAN | 点眼 | 試験開始前から | 継続 | Prevention of infection |
| FOSAMAC | 経口 | 20[redacted] 年 12 月 22 日 | 継続 | Osteoporosis |
| GLUCOSE | 経口 | 20[redacted] 年 11 月 22 日 | 20[redacted] 年 11 月 22 日 | Diabetes |
| HUMALOG | 皮下 | 試験開始前から | 20[redacted] 年 10 月 30 日 | Diabetes |
| HUMALOG | 皮下 | 20[redacted] 年 11 月 2 日 | 20[redacted] 年 11 月 3 日 | Diabetes |
| HUMALOG | 皮下 | 20[redacted] 年 11 月 9 日 | 継続 | Diabetes |
| HYALEIN | 点眼 | 試験開始前から | 継続 | Dryeye syndrome |
| IOMERON 350 | 非経口 | 20[redacted] 年 10 月 31 日 | 20[redacted] 年 10 月 31 日 | Contrast for CAG |
| IOMERON 350 | 非経口 | 20[redacted] 年 11 月 3 日 | 20[redacted] 年 11 月 3 日 | Contrast for CAG |
| ISODINE GARGLE | 口腔粘膜 | 20[redacted] 年 11 月 25 日 | 継続 | Prevention of sore throat |
| LACTEC | 静脈内 | 20[redacted] 年 11 月 3 日 | 20[redacted] 年 11 月 3 日 | Fluid replacement |
| LANTUS | 皮下 | 試験開始前から | 20[redacted] 年 10 月 29 日 | Diabetes |
| LANTUS | 皮下 | 20[redacted] 年 11 月 7 日 | 20[redacted] 年 11 月 7 日 | Diabetes |
| LANTUS | 皮下 | 20[redacted] 年 11 月 9 日 | 継続 | Diabetes |
| LEPETAN | 静脈内 | 20[redacted] 年 11 月 3 日 | 20[redacted] 年 11 月 3 日 | Release of pain |
| LIPITOR | 経口 | 20[redacted] 年 10 月 31 日 | 継続 | Hyperlipemia |
| LOXOPROFEN | 経口 | 20[redacted] 年 12 月 9 日 | 継続 | Spinal osteoarthritis |
| MYOCOR | 静脈内 | 20[redacted] 年 10 月 30 日 | 20[redacted] 年 11 月 16 日 | Angina pectoris |
| MYOCOR SPRAY | 舌下 | 20[redacted] 年 10 月 30 日 | 20[redacted] 年 10 月 30 日 | Angina pectoris |
| MYSLEE | 経口 | 20[redacted] 年 11 月 3 日 | 20[redacted] 年 3 月 20 日 | insomnia |
| NICORANTA | 経口 | 20[redacted] 年 11 月 11 日 | 継続 | Cardiac infarction |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | Vasodilatation for prevention of Coronary Vasospasm. |
| NOVOLIN R | 皮下 | 20[redacted]年 10 月 31 日 | 20[redacted]年 11 月 2 日 | Diabetes |
| NOVOLIN R | 皮下 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 20[redacted]年 11 月 8 日 | Diabetes |
| PARIET | 経口 | 20[redacted]年 10 月 31 日 | 継続 | Prevention of stomach ulcer |
| PASTARON SOFT | 皮膚 | 20[redacted]年 12 月 10 日 | 20[redacted]年 12 月 24 日 | Prevention of bedosore |
| POLARAMINE | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 31 日 | 20[redacted]年 10 月 31 日 | prevention of allergic reaction |
| POLARAMINE | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | prevention of allergic reaction |
| SALINE | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 31 日 | 20[redacted]年 10 月 31 日 | Fluid replacement |
| SAXIZON | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 31 日 | 20[redacted]年 10 月 31 日 | prevention of allergic reaction |
| SAXIZON | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | prevention of allergic reaction |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | 20[redacted]年 11 月 11 日 | Angina pectoris |
| SODIUM CHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 5 日 | 20[redacted]年 11 月 16 日 | Prevention of electrolyte imbalance |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 30 日 | 20[redacted]年 11 月 16 日 | Fluid replacement |
| MENTHOL | 皮膚 | 試験開始前から | 継続 | Spinal osteoarthritis |
| XYLOCAINE POLYAMP | 皮下 | 20[redacted]年 10 月 31 日 | 20[redacted]年 10 月 31 日 | Local anesthesia for PCI |
| XYLOCAINE POLYAMP | 皮下 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | Local anesthesia for PCI |
| CRAVIT | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 10 日 | 20[redacted]年 11 月 11 日 | urinary tract infection |
| LANTUS | 皮下 | 20[redacted]年 11 月 2 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | Diabetes |
| LAXOBERON | 経口 | 20[redacted]年 11 月 9 日 | 20[redacted]年 11 月 22 日 | Constipation |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年 10 月 31 日 | 20[redacted]年 10 月 31 日 | Vasodilatation for prevention of Coronary Vasospasm. |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 10 月 30 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| HEPAFLUSH | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 31 日 | 20[redacted]年 10 月 31 日 | 抗血栓症 |
| HEPAFLUSH | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | 抗血栓症 |
| HEPAFLUSH | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 10 日 | 20[redacted]年 11 月 10 日 | 抗血栓症 |
| HEPAFLUSH | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 16 日 | 20[redacted]年 11 月 16 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 動脈内 | 20[redacted]年 10 月 31 日 | 20[redacted]年 10 月 31 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 31 日 | 20[redacted]年 11 月 7 日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年 6 月 19 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**：　食欲減退、脊椎圧迫骨折、咽頭炎、尿路感染×2 事象、不眠症、造影剤アレルギー、血管穿刺部位出血、嘔吐、便秘、皮膚炎、紫斑×2 事象、発熱、外傷性出血、注射に伴う反応、過角化、結膜出血、低血糖症×2 事象、下腹部痛、心筋梗塞

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 10 月 30 日 | 入院時のヘモグロビン値 11.5 g/dL。 |
| 20[redacted]年 10 月 31 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。<br>初回経皮的冠動脈インターベンション（PCI）前のヘモグロビン値 9.9 g/dL（PCI は左橈骨動脈穿刺により実施した）。 |
| 20[redacted]年 11 月 1 日 | 20:00 のヘモグロビン値 7.8 g/dL。 |
| 20[redacted]年 11 月 3 日 | 投与 4 日目、処置による出血の発現日。<br>2 回目 PCI 前のヘモグロビン値 8.2 g/dL（PCI は右大腿動脈穿刺により実施した）。 |
| 20[redacted]年 11 月 4 日 | ヘモグロビン値が 6.4 g/dL に減少したため、red cell concentrate（RCC）2 単位を輸血した。 |
| 20[redacted]年 11 月 5 日 | ヘモグロビン値 7.3 g/dL のため、更に RCC 2 単位を輸血した。 |

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 11 月 6 日 | ヘモグロビン値は 8.6 g/dL に改善した。処置による出血は回復した（持続期間 4 日間）。 |
| 20[redacted]年 11 月 14 日 | ヘモグロビン値 9.1 g/dL。 |
| 20[redacted]年 11 月 26 日 | ヘモグロビン値 10.5 g/dL。同日、退院。 |
| 20[redacted]年 6 月 18 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 232 日間）。 |
| 20[redacted]年 7 月 10 日 | 試験の中止／終了日。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり
2 回目 PCI 直後の 11 月 3 日及び 4 日にヘモグロビン値の急速な低下が発現した。したがって、右大腿動脈穿刺部位の不十分な止血（出血）が原因として否定できないが、検証されなかった。治験薬との因果関係も否定できない。[重症度] 重度 [重篤と判断した日] 20[redacted]年 12 月 26 日

事象名：MedDRA/J ver.15.0、bid：1 日 2 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject33*（**試験 D5130C00027**）

| **重篤な有害事象（基本語）**：**慢性閉塞性肺疾患** | | | |
|---|---|---|---|
| **死 因**： 該当せず | | | **転 帰**： 未回復 |
| **性 別**： 男 | **年 齢**： 7[redacted]歳 | **人 種**（**民族**）： アジア人（韓国人） | **投与群**： チカグレロル 90 mg bid |
| **既往歴**： なし | | | |
| **現病歴**： 不安定狭心症（UA）（最終診断）、アレルギー性鼻炎 | | | |

| **併用薬** | **経路** | **投与開始日** | **投与終了日** | **使用目的** |
|---|---|---|---|---|
| IRBESARTAN | 経口 | 20[redacted]年 1 月 30 日 | 継続 | hypertension |
| UCERAX | 経口 | 20[redacted]年 9 月 29 日 | 20[redacted]年 9 月 29 日 | angina |
| LASIX | 経口 | 20[redacted]年 1 月 31 日 | 20[redacted]年 2 月 26 日 | dyspnea |
| LIPITOR | 経口 | 20[redacted]年 9 月 30 日 | 継続 | angina |
| APROVEL | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 1 月 29 日 | hypertension |
| DOXOFYLLINE | 経口 | 20[redacted]年 5 月 2 日 | 20[redacted]年 5 月 20 日 | Asthma |
| BUDESONIDE | 吸入 | 20[redacted]年 9 月 28 日 | 20[redacted]年 9 月 30 日 | asthma |
| CURAN | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 2 日 | 20[redacted]年 5 月 20 日 | gastritis |
| DICHLOZID | 経口 | 20[redacted]年 9 月 27 日 | 20[redacted]年 1 月 29 日 | Hypertension |
| LASIX | 経口 | 20[redacted]年 2 月 27 日 | 継続 | dyspnea |
| ONON | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 4 月 23 日 | asthma |
| REBAMIPIDE | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 4 月 23 日 | gastritis |
| FLUTICASONE PROPIONATE | 吸入 | 20[redacted]年 1 月 17 日 | 20[redacted]年 4 月 23 日 | Asthma |
| ADALAT OROS | 経口 | 20[redacted]年 5 月 3 日 | 20[redacted]年 5 月 20 日 | angina |
| ALGIRON | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 30 日 | 20[redacted]年 4 月 30 日 | clonoscopy |
| ALGIRON | 筋肉内 | 20[redacted]年 4 月 26 日 | 20[redacted]年 4 月 26 日 | esophagogastrodeodeno scopy |
| AMINOPHYLLINE | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 24 日 | 20[redacted]年 5 月 1 日 | asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease |
| ATROVENT | 吸入 | 20[redacted]年 4 月 24 日 | 20[redacted]年 5 月 2 日 | asthma |
| BUDESONIDE | 吸入 | 20[redacted]年 4 月 24 日 | 20[redacted]年 5 月 2 日 | asthma |
| CEFTEZOLE SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 29 日 | 20[redacted]年 9 月 29 日 | angina |
| CEFTRIAXONE | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 24 日 | 20[redacted]年 5 月 8 日 | Chronic Obstructive Pulmonary Disease asthma |
| COLYTE | 経口 | 20[redacted]年 4 月 29 日 | 20[redacted]年 4 月 29 日 | colonoscopy |
| CORTICAP | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 27 日 | 20[redacted]年 5 月 2 日 | COPD |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| CORTICAP | 静脈内 | 20[redacted]年4月25日 | 20[redacted]年4月26日 | Chronic Obstructive Pulmonary Disease , asthma |
| CRAVIT | 経口 | 20[redacted]年4月23日 | 20[redacted]年4月23日 | asthma |
| CURAN | 経口 | 20[redacted]年4月27日 | 20[redacted]年5月1日 | gastritis |
| DOXOFYLLINE | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年4月23日 | asthma |
| DUPHALAC (LACTULOSE) | 経口 | 20[redacted]年5月2日 | 20[redacted]年5月20日 | constipation |
| FLUCONAZOLE | 経口 | 20[redacted]年12月19日 | 20[redacted]年12月25日 | candida eshophasitis |
| FLUCONAZOLE | 経口 | 20[redacted]年4月27日 | 20[redacted]年4月27日 | esophageal candidiasis |
| FLUCONAZOLE | 経口 | 20[redacted]年4月28日 | 20[redacted]年5月3日 | candida eshophasitis |
| FLUTICASONE PROPIONATE | 吸入 | 試験開始前から | 20[redacted]年1月16日 | asthma |
| HYDROCHLOROTHIAZIDE | 経口 | 20[redacted]年11月28日 | 20[redacted]年1月30日 | hypertension |
| ATROVENT | 吸入 | 20[redacted]年9月28日 | 20[redacted]年9月30日 | asthma |
| ISOSORBIDE DINITRATE | 静脈内 | 20[redacted]年9月29日 | 20[redacted]年9月29日 | angina |
| LASIX | 経口 | 20[redacted]年12月26日 | 20[redacted]年1月30日 | dyspnea(diuretics) |
| LIDOCAINE | 静脈内 | 20[redacted]年5月3日 | 20[redacted]年5月3日 | lung biopsy |
| LIDOCAINE HYDROCHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年9月29日 | 20[redacted]年9月29日 | angina |
| MAGMIL | 経口 | 20[redacted]年4月28日 | 20[redacted]年4月28日 | constipation |
| MAGMIL | 経口 | 20[redacted]年5月1日 | 20[redacted]年5月1日 | constipation |
| MAGMIL | 経口 | 20[redacted]年9月30日 | 20[redacted]年9月30日 | constipation |
| MIDAZOLAM | 静脈内 | 20[redacted]年4月26日 | 20[redacted]年4月26日 | esophagogastrodeodeno scopy |
| MIDAZOLAM | 静脈内 | 20[redacted]年4月30日 | 20[redacted]年4月30日 | esophagogastrodeodeno scopy |
| MUCOSTA | 経口 | 20[redacted]年4月24日 | 20[redacted]年4月24日 | antacid |
| MUCOSTA | 経口 | 20[redacted]年4月25日 | 20[redacted]年5月20日 | asthma |
| MYAMBUTOL | 経口 | 20[redacted]年5月9日 | 継続 | tuberculosis |
| PERDIPINE | 静脈内 | 20[redacted]年9月28日 | 20[redacted]年9月28日 | hypertension |
| NITROGLYCERIN | 静脈内 | 20[redacted]年9月29日 | 20[redacted]年9月29日 | angina |
| PHENIRAMINE | 静脈内 | 20[redacted]年4月24日 | 20[redacted]年4月24日 | Chronic Obstructive Pulmonary Disease |
| PHAZYME | 経口 | 20[redacted]年4月25日 | 20[redacted]年5月20日 | asthma |
| PYRAZINAMIDE | 経口 | 20[redacted]年5月9日 | 継続 | tuberculosis |
| PYRIDOXIN | 経口 | 20[redacted]年5月9日 | 継続 | tuberculosis |
| RIFAMPICIN | 経口 | 20[redacted]年5月9日 | 継続 | tuberculosis |
| ROXOL | 経口 | 20[redacted]年4月24日 | 20[redacted]年5月20日 | asthma |
| SERETIDE | 吸入 | 20[redacted]年5月2日 | 継続 | asthma |
| SOLONDO | 経口 | 20[redacted]年4月23日 | 20[redacted]年4月23日 | asthma |
| SOLONDO | 経口 | 20[redacted]年5月3日 | 20[redacted]年5月20日 | asthma |
| SPIRIVA | 吸入 | 試験開始前から | 20[redacted]年4月23日 | Asthma |
| SPIRIVA | 吸入 | 20[redacted]年5月2日 | 継続 | asthma |
| STILNOX | 経口 | 20[redacted]年4月25日 | 20[redacted]年5月20日 | isomnia |
| ZID "YUHAN" | 経口 | 20[redacted]年5月9日 | 継続 | tuberculosis |
| ASPIRIN PROTECT | 経口 | 20[redacted]年5月8日 | 継続 | 抗血栓症 |
| ASPIRIN PROTECT | 経口 | 20[redacted]年9月28日 | 20[redacted]年4月24日 | 抗血栓症 |
| CLOPIDOGREL | 経口 | 20[redacted]年5月8日 | 継続 | 抗血栓症 |
| ASPIRIN PROTECT | 経口 | 20[redacted]年4月27日 | 20[redacted]年4月28日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年9月29日 | 20[redacted]年9月29日 | 抗血栓症 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| CLOPIDOGREL | 経口 | 20[redacted]年 4 月 23 日 | 20[redacted]年 4 月 24 日 | 抗血栓症 |
| CLOPIDOGREL | 経口 | 20[redacted]年 4 月 27 日 | 20[redacted]年 4 月 28 日 | 抗血栓症 |
| **非重篤な有害事象**： | 呼吸困難、浮動性めまい、食道カンジダ症×2 事象、便秘×2 事象、萎縮性胃炎、貧血、不眠症、胃炎、結核、顔面浮腫 | | | |
| **経過・処置**： | | | | |
| 20[redacted]年 9 月 28 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 | | | |
| 20[redacted]年 4 月 20 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 206 日間）。 | | | |
| 20[redacted]年 4 月 24 日 | 投与 210 日目（投与終了 5 日目）、慢性閉塞性肺疾患の発現日。 | | | |
| | 最近、呼吸困難、臨床検査検体採取、薬物治療、ネブライザー吸入のために入院した。Hb：6.6 g/dL（20[redacted]年 4 月 24 日）で PRC 2PINT を輸血した（貧血は慢性閉塞性肺疾患〔COPD〕と関連性のない有害事象として報告された）。被験者は回復後に退院した。 | | | |
| 20[redacted]年 5 月 24 日 | 試験の中止／終了日。 | | | |
| **治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： | 関連性あり | | | |

事象名：MedDRA/J ver.15.0、bid：1 日 2 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算
終了●日目は治験薬の投与終了又は中止日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject34*（**試験 D5130C00027**）

| **重篤な有害事象（基本語）：間質性肺疾患** | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**：　該当せず | | | **転　帰**：　未回復 |
| **性　別**：　男 | **年　齢**：　6[redacted]歳 | **人　種**：　アジア人<br>**（民族）**　（日本人） | **投与群**：　クロピドグレル 75 mg qd |

| **既往歴**：　回転性めまい | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **現病歴**：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断） | | | | |
| **併用薬** | **経路** | **投与開始日** | **投与終了日** | **使用目的** |
| GLUCODINE-W | 皮膚 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | Disinfection of puncture site |
| GLUCOSE INJECTION | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | 20[redacted]年 9 月 12 日 | transfusion for PCI |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年 9 月 8 日 | 継続 | Myocardial protection |
| ATROPINE SULFATE | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 17 日 | 20[redacted]年 4 月 17 日 | anesthetic premedication for bronchoscope |
| ACTONEL | 経口 | 20[redacted]年 4 月 19 日 | 継続 | prevent bone loss |
| ALDACTONE-A | 経口 | 20[redacted]年 4 月 10 日 | 20[redacted]年 4 月 16 日 | Suspect of congestive heart failure |
| ELECTROLYTES NOS | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | transfusion for PCI |
| ATARAX-P | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 17 日 | 20[redacted]年 4 月 17 日 | anesthetic premedication for bronchoscope |
| BAKTAR | 経口 | 20[redacted]年 4 月 19 日 | 20[redacted]年 5 月 30 日 | interstitial pneumonia |
| I.V. SOLUTIONS | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | 20[redacted]年 9 月 8 日 | transfusion for PCI |
| CRESTOR | 経口 | 20[redacted]年 9 月 8 日 | 継続 | hyperlipemia |
| FLORID | 経口 | 20[redacted]年 5 月 22 日 | 20[redacted]年 6 月 4 日 | oral fungal infection |
| GASCON | 経口 | 20[redacted]年 5 月 29 日 | 20[redacted]年 5 月 29 日 | gastrofiberscopy preparation |
| GASCON | 経口 | 20[redacted]年 6 月 6 日 | 20[redacted]年 6 月 6 日 | gastrofiberscopy preparation |
| ISODINE | 皮膚 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | Disinfection of puncture site |
| CONTRAST MEDIA | 非経口 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | Coronary vasodilatation |
| KENALOG IN ORABASE | 口腔粘膜 | 20[redacted]年 5 月 25 日 | 継続 | stomatitis |
| LACTEC | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | transfusion for PCI |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| LACTEC | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 17 日 | 20[redacted]年 4 月 17 日 | transfusion for bronchoscope |
| LASIX | 経口 | 20[redacted]年 4 月 10 日 | 20[redacted]年 4 月 16 日 | Suspect of congestive heart failure |
| LENDORMIN D | 経口 | 20[redacted]年 5 月 4 日 | 20[redacted]年 6 月 10 日 | insomnia |
| MAGLAX | 経口 | 20[redacted]年 6 月 8 日 | 継続 | constipation |
| MAGLAX | 経口 | 20[redacted]年 4 月 21 日 | 20[redacted]年 6 月 7 日 | constipation prophylaxis |
| NITRODERM TTS | 皮膚 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | Coronary vasodilatation |
| NITROL | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | Coronary vasodilatation |
| NITROL | 非経口 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | Coronary vasodilatation for PCI |
| OMEPRAL | 経口 | 20[redacted]年 9 月 8 日 | 継続 | Stomach wall protection |
| PL GRAN. | 経口 | 20[redacted]年 1 月 21 日 | 20[redacted]年 1 月 26 日 | Common cold |
| PREDNISOLONE | 経口 | 20[redacted]年 4 月 22 日 | 継続 | interstitial pneumonia |
| ROHYPNOL | 経口 | 20[redacted]年 6 月 11 日 | 継続 | insomnia |
| SIGMART | 非経口 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | Coronary vasodilation |
| TANATRIL | 経口 | 20[redacted]年 9 月 8 日 | 継続 | Myocardial protection |
| VEEN-F | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | transfusion for PCI |
| XYLOCAINE SYRINGE | 皮下 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | pain control for PCI |
| XYLOCAINE JELLY | 皮膚 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | topical anesthesia |
| XYLOCAINE | 吸入 | 20[redacted]年 4 月 17 日 | 20[redacted]年 4 月 17 日 | anesthesia for bronchoscope |
| XYLOCAINE VISCOUS | 経口 | 20[redacted]年 5 月 29 日 | 20[redacted]年 5 月 29 日 | anesthesia for endoscopy |
| XYLOCAINE VISCOUS | 経口 | 20[redacted]年 6 月 6 日 | 20[redacted]年 6 月 6 日 | anesthesia for endoscopy |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | 20[redacted]年 9 月 12 日 | 抗血栓症 |
| CILOSTAZOL | 経口 | 20[redacted]年 5 月 1 日 | 継続 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 鼻咽頭炎×2 事象、不眠症、口腔真菌感染、腹部不快感、口内炎、感覚鈍麻、クッシング様、消化不良、便秘

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 9 月 7 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。<br>急性心筋梗塞のために救急車で実施医療機関へ搬送された。患者から試験の同意を取得し、治験薬の投与を開始した。 |
| 20[redacted]年 4 月 10 日 | 投与 217 日目、間質性肺疾患の発現日。<br>階段の上り下り中の息切れ及び食欲不振のために実施医療機関に来院した。うっ血性心不全を疑い、Lasix (furosemide) 錠及び Aldactone-A (spironolactone) 錠を処方した。 |
| 20[redacted]年 4 月 16 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 223 日間）。<br>臨床経過確認のため実施医療機関に来院した。診察の結果、間質性肺炎と診断され、翌日入院予定となった。患者の安全性を考慮し、試験を中止した（有害事象による投与中止）。同日、試験中止時の臨床検査を実施した。 |
| 20[redacted]年 4 月 17 日 | 投与 224 日目（投与終了 2 日目）、間質性肺炎治療のため入院した。 |
| 20[redacted]年 6 月 12 日 | 試験の中止／終了日。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり
（記載なし）

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1 日 1 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算
終了●日目は治験薬の投与終了又は中止日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject35*（**試験** D5130C00027）

| **重篤な有害事象（基本語）：プリンツメタル狭心症** | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**：　該当せず | | | **転　帰**：　回復 |
| **性　別**：　男 | **年　齢**：　6[redacted]歳 | **人　種**：　アジア人<br>**（民族）**　（日本人） | **投与群**：　クロピドグレル 75 mg qd |
| **既往歴**：　尿管結石 | | | |
| **現病歴**：　不安定狭心症（UA）（最終診断）、不安障害、高尿酸血症、脂肪肝 | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| ACTOS | 経口 | 試験開始前から | 継続 | Diabetes mellitus |
| AMARYL | 経口 | 試験開始前から | 継続 | Diabetes mellitus |
| BASEN OD | 経口 | 20[redacted]年 6 月 16 日 | 継続 | Diabetes mellitus |
| BLOPRESS | 経口 | 20[redacted]年 12 月 17 日 | 20[redacted]年 12 月 21 日 | Hypertension |
| BLOPRESS | 経口 | 20[redacted]年 1 月 20 日 | 継続 | Hypertension |
| CERCINE | 経口 | 試験開始前から | 継続 | Anxiety neurosis |
| CERCINE | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | Anxiety neurosis |
| CONIEL | 経口 | 20[redacted]年 12 月 22 日 | 継続 | Angina pectoris |
| DOGMATYL | 経口 | 試験開始前から | 継続 | Anxiety neurosis |
| ERGONOVINE | 非経口 | 20[redacted]年 12 月 21 日 | 20[redacted]年 12 月 21 日 | Diagnostic drug |
| FAMOTIDINE D | 経口 | 20[redacted]年 12 月 17 日 | 20[redacted]年 6 月 15 日 | Gastric ulcer prophylaxis |
| GASTER D | 経口 | 20[redacted]年 6 月 16 日 | 継続 | Gastric ulcer prophylaxis |
| INDOMETACIN | 経口 | 20[redacted]年 1 月 12 日 | 20[redacted]年 1 月 14 日 | Gingival swelling |
| IOMERON | 非経口 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | Contrast medium for CAG |
| IOMERON | 非経口 | 20[redacted]年 12 月 21 日 | 20[redacted]年 12 月 21 日 | Contrast medium for CAG |
| JANUVIA | 経口 | 試験開始前から | 継続 | Diabetes mellitus |
| LANSOPRAZOLE | 経口 | 20[redacted]年 11 月 19 日 | 20[redacted]年 12 月 16 日 | Gastric ulcer prophylaxis |
| LEPETAN | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | Analgesic therapy for Acute myocardial infarction. |
| LIDOCAINE | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | Nonsustained ventricular tachycardia with ACS |
| LIVALO | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 11 月 18 日 | Dyslipidaemia including Hypercholesterol |
| MAINTATE | 経口 | 20[redacted]年 1 月 20 日 | 継続 | Hypertension |
| MAINTATE | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 12 月 21 日 | Hypertension Angina pectoris |
| MEVALOTIN | 経口 | 20[redacted]年 11 月 19 日 | 継続 | Dyslipidaemia including Hypercholesterol |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年 12 月 21 日 | 20[redacted]年 12 月 21 日 | Prevention of remission of Coronary spasm associated for CAG. |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | Prevention of remission of Coronary spasm associated for PCI. |
| NITROPEN | 口腔粘膜 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | Angina unstable |
| NITROPEN | 口腔粘膜 | 20[redacted]年 12 月 4 日 | 20[redacted]年 1 月 20 日 | Chest pain |
| NITROPEN | 口腔粘膜 | 20[redacted]年 12 月 21 日 | 20[redacted]年 12 月 21 日 | Coronary spastic angina |
| PARIET | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 11 月 18 日 | Gastric ulcer prophylaxis |
| PERDIPINE | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | Hypertension |
| PERDIPINE | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 21 日 | 20[redacted]年 12 月 21 日 | Hypertension |
| PREMINENT | 経口 | 20[redacted]年 11 月 19 日 | 20[redacted]年 12 月 16 日 | Hypertension |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| RESTAMIN KOWA | 皮下 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | 20[redacted]年 10 月 21 日 | Prevention of Itchy skin |
| HERBAL NOS | 経口 | 20[redacted]年 10 月 22 日 | 20[redacted]年 10 月 28 日 | Common cold |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | Fluid replacement |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 21 日 | 20[redacted]年 12 月 21 日 | Fluid replacement |
| SIGMART | 経口 | 20[redacted]年 12 月 22 日 | 継続 | Angina pectoris |
| TANATRIL | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 11 月 18 日 | Hypertension |
| TANATRIL | 経口 | 20[redacted]年 12 月 22 日 | 20[redacted]年 1 月 20 日 | Hypertension |
| VOGLIBOSE OD | 経口 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | 20[redacted]年 6 月 15 日 | Diabetes mellitus |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | Local Anaesthesia of the puncture for CAG |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 12 月 21 日 | 20[redacted]年 12 月 21 日 | Local Anaesthesia of the puncture for CAG |
| ACETYLSALICYLIC ACID | 経口 | 試験開始前から | 継続 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 動脈内 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 動脈内 | 20[redacted]年 12 月 21 日 | 20[redacted]年 12 月 21 日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年 6 月 16 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| PLETAAL | 経口 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 歯肉腫脹、鼻咽頭炎、狭心症

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 10 月 20 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted]年 12 月 21 日 | 投与 63 日目、プリンツメタル狭心症の発現日。<br>7:30 頃、安静時に胸痛が発現した。舌下 Nitropen (nitroglycerin) 3 錠服用後に症状は軽減した。病院の救急外来科を受診した。心虚血所見は心エコー図及び心電図でともに認められなかったが、不安定狭心症（uAP）を疑い、その後、冠動脈造影（CAG）を実施した（経皮的冠動脈インターベンション〔PCI〕をスタンバイして控えていた）。CAG（エルゴノビン負荷試験を伴う）で、房室結節枝（AV）#3-4 に 99%の狭窄がみられた。朝の胸痛は前回の発作と類似しており、心電図の第Ⅱ、Ⅲ及び aVF 誘導に陰性 T 波がみられた。前回検査時と比べて狭窄の重症度に重要な変化がなかったため、PCI は実施しなかった。患者は冠攣縮性狭心症（基本語：プリンツメタル狭心症）と診断され、胸痛は nitroglycerin 静脈内投与により軽減した。併用薬の Maintate (bisoprolol fumarate) 及び Blopress (candesartan cilexetil) を中止し、Coniel (benidipine hydrochloride) 錠(8 mg/日)、Sigmart (nicorandil) 錠 (15 mg/日) 及び Tanatril (imidapril hydrochloride) 錠 (5 mg/日) を追加した。 |
| 20[redacted]年 12 月 22 日 | 症状は軽減し、退院した。<br>プリンツメタル狭心症は回復した（持続期間 2 日間）。 |
| 20[redacted]年 6 月 15 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 240 日間）。 |
| 20[redacted]年 7 月 12 日 | 試験の中止／終了日。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり

事象の原因は多因子的であり、原因を特定することは困難であった。Maintate (bisoprolol fumarate) が原因である可能性はあったが、事象は治験薬の投与後に発現したので、時間的関係を考慮すると治験薬との因果関係は否定できなかった。PCI を実施し、入院したため、事象を重篤と判断した。

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1 日 1 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject36*（**試験** D5130C00027）

| **重篤な有害事象（基本語）：プリンツメタル狭心症** | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**：　該当せず | | | **転　帰**：　回復 |
| **性　別**：　男 | **年　齢**：　6[redacted]歳 | **人　種**：　アジア人<br>**（民族）**　（日本人） | **投与群**：　クロピドグレル 75 mg qd |
| **既往歴**：　なし | | | |
| **現病歴**：　非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）（最終診断） | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| GLUCOSE | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 11 日 | 20[redacted]年 8 月 11 日 | Infusion solution for PCI |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年 8 月 13 日 | 20[redacted]年 8 月 19 日 | Hypertension |
| BLOPRESS | 経口 | 20[redacted]年 8 月 15 日 | 継続 | Hypertension |
| CONIEL | 経口 | 20[redacted]年 8 月 19 日 | 継続 | Hypertension and coronary spastic anginia |
| CRESTOR | 経口 | 20[redacted]年 8 月 24 日 | 継続 | Treatment of dyslipidaemia |
| ROSUVASTATIN CALCIUM | 経口 | 20[redacted]年 8 月 12 日 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | Dyslipidaemia |
| ECARD HD | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 8 月 11 日 | Hypertension |
| IOPAMIRON | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 8 日 | 20[redacted]年 5 月 8 日 | Coronary contrasting for PCI |
| IOPAMIRON 370 | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 11 日 | 20[redacted]年 8 月 11 日 | Coronary contrasting |
| ISOTONIC SODIUM CHLORIDE SOLUTION | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 8 日 | 20[redacted]年 5 月 8 日 | Infusion solution for PCI |
| ISOTONIC SODIUM CHLORIDE SOLUTION | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 11 日 | 20[redacted]年 8 月 11 日 | Solution for SIGMART |
| ISOTONIC SODIUM CHLORIDE SOLUTION | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 11 日 | 20[redacted]年 8 月 11 日 | Infusion solution for PCI |
| MYSLEE | 経口 | 20[redacted]年 8 月 19 日 | 20[redacted]年 8 月 22 日 | Prevention of transient postoperative anxiety. |
| NITOROL | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 8 日 | 20[redacted]年 5 月 8 日 | Coronary spasm remission associated with ACS |
| NITOROL | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 11 日 | 20[redacted]年 8 月 11 日 | Coronary spasm remission for PCI |
| NITROPEN | 舌下 | 20[redacted]年 8 月 17 日 | 20[redacted]年 8 月 19 日 | coronary spastic angina |
| PARACETAMOL+SALICYLAMIDE | 経口 | 20[redacted]年 1 月 11 日 | 20[redacted]年 1 月 18 日 | Common cold |
| PYRINAZIN | 経口 | 20[redacted]年 5 月 8 日 | 20[redacted]年 5 月 8 日 | Right hand pain |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 11 日 | 20[redacted]年 8 月 11 日 | Coronary spasm remmion for PCI |
| SOLITA-T1 INJECTION | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 11 日 | 20[redacted]年 8 月 11 日 | Infusion solution for PCI |
| SOLITA-T1 INJECTION | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 8 日 | 20[redacted]年 5 月 8 日 | Infusion solution for PCI |
| SOLITA-T3 INJECTION | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 11 日 | 20[redacted]年 8 月 11 日 | Infusion solution for PCI |
| SOLITA-T3 INJECTION | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 8 日 | 20[redacted]年 5 月 8 日 | Infusion solution for PCI |
| TAKEPRON | 経口 | 20[redacted]年 8 月 12 日 | 継続 | Protection of the gastric membrane |
| XYLOCAINE SYRINGE | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 8 日 | 20[redacted]年 5 月 8 日 | Anesthesia of the puncture PCI |
| XYLOCAINE SYRINGE | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 11 日 | 20[redacted]年 8 月 11 日 | Anesthesia of the puncture for PCI |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 8 月 11 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 8 日 | 20[redacted]年 5 月 8 日 | 抗血栓症 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 11 日 | 20[redacted]年 8 月 11 日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年 6 月 14 日 | 継続 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 鼻咽頭炎、四肢痛、冠動脈再狭窄

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 8 月 11 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。<br>急性心筋梗塞（AMI）と診断された。臨床試験に登録され、治験薬投与が開始された。冠動脈造影（CAG）で#3 に 100%の狭窄が認められた。PCI を実施し、狭窄の改善を確認した。 |
| 20[redacted]年 8 月 17 日 | 投与 7 日目、プリンツメタル狭心症の発現日。<br>9:40 に胸痛発現。心電図（ECG）に著変なし。胸部 X 線に異常な変化はみられなかった。21:00 に胸痛発現。Nitropen 舌下錠 0.3 mg を投与し、投与後に胸痛は消失した。Nitropen 舌下錠 0.3 mg の投与前後で ECG に変化はみられなかった。 |
| 20[redacted]年 8 月 18 日 | 5:30 に胸痛発現。Nitropen 舌下錠 0.3 mg を投与し、投与後に胸痛は消失した。Nitropen 舌下錠 0.3 mg の投与前後で ECG に著変はみられなかった。ホルターECG を実施し、著変はみられなかった。 |
| 20[redacted]年 8 月 19 日 | 0:40 に胸痛発現。Nitropen 舌下錠 0.3 mg を投与し、投与後に胸痛は消失した。Nitropen 舌下錠 0.3 mg の投与前後で ECG に著変はみられなかった。ホルターECG の結果、ST 変化がみられたときがあったが、胸痛発現とは関連性なしと判断された。胸痛が夜間に頻発することより、冠攣縮性狭心症（基本語：プリンツメタル狭心症）が疑われた。Artist 錠 2.5 mg/日投与を中止し、Coniel 錠 8 mg/日を開始した。 |
| 20[redacted]年 8 月 22 日 | 投与 12 日目、その後、胸痛は発現せず、症状は安定した。しかし、追跡調査目的の入院予定期間（20[redacted]年 8 月 22 日まで）を超えてしまったので、20[redacted]年 8 月 23 日を退院予定日と決めた。 |
| 20[redacted]年 8 月 23 日 | 退院時までに胸痛を認めなかったので、患者は退院した。 |
| 20[redacted]年 10 月 12 日 | プリンツメタル狭心症は回復した（持続期間 57 日間）。 |
| 20[redacted]年 6 月 13 日 | 治験薬の最終投与日（308 日間）。 |
| 20[redacted]年 7 月 11 日 | 試験の中止／終了日。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり
治験薬の投与期間中に事象が発現したため、因果関係を完全に否定することは難しい。

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1 日 1 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject37*（**試験 D5130C00027**）

**重篤な有害事象（基本語）：ステント内動脈再狭窄**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**： 該当せず | | | **転　帰**： 回復 |
| **性　別**： 男 | **年　齢**： 8[redacted]歳 | **人　種**（**民族**）： アジア人（日本人） | **投与群**： クロピドグレル 75 mg qd |

**既往歴**： なし

**現病歴**： ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）、自己免疫性溶血性貧血、ビタミン B12 欠乏性貧血、骨粗鬆症、便秘、不眠症

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年 4 月 27 日 | 継続 | prophylaxis for AMI |
| ATROPINE SULFATE | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 26 日 | 20[redacted]年 4 月 26 日 | Prevention for bradycardia |
| ATROPINE SULFATE | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 19 日 | 20[redacted]年 12 月 19 日 | Prevention for bradycardia |
| ADOFEED | 皮膚 | 20[redacted]年 1 月 19 日 | 継続 | Muscle pain |
| ALLEGRA | 経口 | 20[redacted]年 12 月 15 日 | 20[redacted]年 1 月 19 日 | Erythropapular rash |
| ALLELOCK OD | 経口 | 20[redacted]年 5 月 7 日 | 20[redacted]年 5 月 14 日 | Upper respiratory inflammation |
| ANCARON | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 22 日 | 20[redacted]年 12 月 22 日 | Arrhythmia prophylaxis |


＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ANCARON | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 19 日 | 20[redacted]年 12 月 20 日 | Ventricular fibrillation |
| ASPARA POTASSIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 19 日 | 20[redacted]年 12 月 19 日 | Potassium replacement |
| BIOFERMIN | 経口 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | Diarrhoea |
| BIOFERMIN | 経口 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | 20[redacted]年 10 月 22 日 | Prevention of diarrhoea |
| DOBUPUM | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 26 日 | 20[redacted]年 4 月 28 日 | blood pressure decreased for ACS |
| DERMOVATE | 皮膚 | 20[redacted]年 12 月 15 日 | 20[redacted]年 1 月 9 日 | Erythropapular rash |
| DIASTASE | 経口 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | 20[redacted]年 10 月 22 日 | Digestive enzymes |
| DIASTASE | 経口 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | Digestive enzymes |
| EMPYNASE P | 経口 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | 20[redacted]年 10 月 22 日 | common cold |
| FOIPAN | 経口 | 20[redacted]年 4 月 26 日 | 継続 | Pancreatitis prophylaxis |
| FOSFOMYCIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 5 日 | 20[redacted]年 12 月 6 日 | infection prophylaxis for CAG |
| FOSFOMYCIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 26 日 | 20[redacted]年 4 月 26 日 | infection prophylaxis for PCI |
| FOSFOMYCIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 19 日 | 20[redacted]年 12 月 20 日 | Infection prophylaxis for PCI |
| FOSFOMYCIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 22 日 | 20[redacted]年 12 月 23 日 | Infection prophylaxis for PCI |
| FLAVERIC | 経口 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | 20[redacted]年 10 月 22 日 | common cold |
| FOSMICIN | 経口 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | 20[redacted]年 10 月 22 日 | Infection prophylaxis for Common cold |
| HORIZON | 経口 | 20[redacted]年 12 月 5 日 | 20[redacted]年 12 月 5 日 | Pre-anesthetic medication |
| HORIZON | 経口 | 20[redacted]年 12 月 19 日 | 20[redacted]年 12 月 19 日 | Pre-anesthetic medication |
| ISALON | 経口 | 20[redacted]年 11 月 7 日 | 20[redacted]年 11 月 9 日 | Prevention of gastritis |
| LANSOPRAZOLE | 経口 | 20[redacted]年 4 月 28 日 | 20[redacted]年 12 月 1 日 | gastric ulcer prophylaxis |
| LAXOBERON | 経口 | 20[redacted]年 12 月 23 日 | 20[redacted]年 12 月 23 日 | constipation |
| LOPEMIN | 経口 | 20[redacted]年 11 月 7 日 | 20[redacted]年 11 月 9 日 | Diarrhoea |
| MAGMITT | 経口 | 20[redacted]年 5 月 2 日 | 20[redacted]年 10 月 26 日 | Constipation |
| MAGNESIUM SULFATE | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 19 日 | 20[redacted]年 12 月 19 日 | Ventricular fibrillation |
| MEDICON | 経口 | 20[redacted]年 5 月 7 日 | 20[redacted]年 5 月 14 日 | Upper respiratory inflammation |
| MIYA-BM | 経口 | 20[redacted]年 11 月 9 日 | 20[redacted]年 11 月 15 日 | Diarrhoea |
| MIYA-BM | 経口 | 20[redacted]年 12 月 1 日 | 20[redacted]年 12 月 7 日 | Diarrhoea |
| MIYA-BM | 経口 | 20[redacted]年 1 月 19 日 | 継続 | Prevention of Diarrhoea |
| MYSLEE | 経口 | 20[redacted]年 4 月 27 日 | 20[redacted]年 5 月 5 日 | Insomnia |
| PL GRAN. | 経口 | 20[redacted]年 5 月 7 日 | 20[redacted]年 5 月 14 日 | Upper respiratory inflammation |
| POLARAMINE | 経口 | 20[redacted]年 6 月 3 日 | 20[redacted]年 6 月 5 日 | Urticarias |
| PARIET | 経口 | 20[redacted]年 12 月 1 日 | 20[redacted]年 12 月 15 日 | Gastric ulcer prophylaxis |
| PENLES | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 5 日 | 20[redacted]年 12 月 5 日 | Local anaesthesia for PCI |
| PENLES | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 19 日 | 20[redacted]年 12 月 19 日 | Local anaesthesia for PCI |
| PROPETO | 皮膚 | 20[redacted]年 12 月 15 日 | 20[redacted]年 1 月 19 日 | Prevention for Dry skin |
| RENIVACE | 経口 | 20[redacted]年 5 月 2 日 | 20[redacted]年 6 月 29 日 | Prevention of Hypertension |
| REBAMIPIDE | 経口 | 20[redacted]年 12 月 21 日 | 継続 | Gastric ulcer prophylaxis |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 26 日 | 20[redacted]年 4 月 28 日 | coronary vasodilation for ACS |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 27 日 | 20[redacted]年 4 月 29 日 | Fluid replacement |
| SOLYUGEN F | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 5 日 | 20[redacted]年 12 月 5 日 | Fluid replacement |
| SOLYUGEN F | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 19 日 | 20[redacted]年 12 月 23 日 | Fluid replacement |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| SOLYUGEN F | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 26 日 | 20[redacted]年 4 月 27 日 | Fluid replacement |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 19 日 | 20[redacted]年 12 月 22 日 | Coronary vasodilation for PCI |
| SOLU-CORTEF | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 19 日 | 20[redacted]年 12 月 19 日 | Prevention of Drug rash |
| TAKEPRON | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 26 日 | 20[redacted]年 4 月 26 日 | gastric ulcer prophylaxis |
| TANNALBIN | 経口 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | Diarrhoea |
| TANNALBIN | 経口 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | 20[redacted]年 10 月 22 日 | Prevention of diarrhoea |
| VENA PASTA | 皮膚 | 20[redacted]年 6 月 3 日 | 20[redacted]年 6 月 5 日 | Urticarias |
| VITAMEDIN INTRAVENOUS | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 27 日 | 20[redacted]年 4 月 27 日 | vitamin supplementation |
| XYLOCAINE | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 19 日 | 20[redacted]年 12 月 19 日 | Anesthesia for PCI |
| CRESTOR | 経口 | 20[redacted]年 5 月 11 日 | 継続 | Prevention of Hypercholesterolemia |
| PHELLOBERIN | 経口 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 20[redacted]年 11 月 3 日 | Diarrhaoea |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 11 月 23 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 4 月 26 日 | 20[redacted]年 11 月 16 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 26 日 | 20[redacted]年 4 月 28 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 19 日 | 20[redacted]年 12 月 22 日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年 4 月 26 日 | 継続 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 蕁麻疹、低血圧、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、皮下出血、鼻咽頭炎、下痢、丘疹性皮疹、心室細動、筋肉痛、頭痛、上気道の炎症

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 4 月 26 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。<br>急性心筋梗塞を発現し、緊急入院した。冠動脈枝 #1 に経皮的冠動脈インターベンション（PCI）（緊急カテーテル法）を実施した。 |
| 20[redacted]年 12 月 5 日 | 投与 224 日目、ステント内動脈再狭窄の発現日。<br>カテーテル法の追跡調査を受けるために入院し、同日、冠動脈造影（CAG）を実施した。CAG 所見で冠動脈枝 #1 に 100%の閉塞がみられたことに基づき、患者はステント内再狭窄と診断された。 |
| 20[redacted]年 12 月 6 日 | 12 月 19 日に冠動脈枝 #1 の PCI を実施することを決定し、患者は退院した。 |
| 20[redacted]年 12 月 19 日 | 投与 238 日目、冠動脈枝 #1 の PCI のために入院した。同日の CAG で右冠動脈（RCA） #1 に 99%の閉塞が認められた。冠動脈枝 #1 への PCI ステント留置を完了した。ステント内動脈再狭窄は回復した（持続期間 15 日間）。 |
| 20[redacted]年 4 月 26 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 367 日間）。 |
| 20[redacted]年 5 月 31 日 | 試験の中止／終了日。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり

“ステント内再狭窄”（12 月 19 日に発現し、本被験者で SAE とし、本事象のために 12 月 5 日に CAG にて RCA #1 の追跡調査を実施した）に対するコメント。“ステント内再狭窄”と治験薬との因果関係は否定できないと判断し、患者は RCA の PCI 実施のために入院したので、事象を“入院又は入院の延長が必要な事象”として報告する。ステント内再狭窄が発現した時に、被験者は治験薬を投与されていたので、因果関係は否定できない。

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1 日 1 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject38*（**試験** D5130C00027）

| **重篤な有害事象（基本語）**：**出血性胃潰瘍** | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**：　該当せず | | | **転　帰**：　回復 |
| **性　別**：　女 | **年　齢**：　6[redacted] 歳 | **人　種**：　アジア人<br>**（民族）**　（日本人） | **投与群**：　クロピドグレル 75 mg qd |
| **既往歴**：　なし | | | |
| **現病歴**：　不安定狭心症（UA）（最終診断）、全身性エリテマトーデス、甲状腺機能低下症、骨粗鬆症、便秘 | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| GENERAL NUTRIENTS | 静脈内 | 20[redacted] 年 7 月 22 日 | 20[redacted] 年 7 月 22 日 | replacement fluid |
| GENERAL NUTRIENTS | 静脈内 | 20[redacted] 年 4 月 24 日 | 20[redacted] 年 4 月 24 日 | replacement fluid |
| I.V. SOLUTION ADDITIVES | 静脈内 | 20[redacted] 年 8 月 5 日 | 20[redacted] 年 8 月 6 日 | replacement fluid |
| I.V. SOLUTION ADDITIVES | 静脈内 | 20[redacted] 年 8 月 8 日 | 20[redacted] 年 8 月 8 日 | replacement fluid |
| ADALAT-CR | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted] 年 5 月 27 日 | Hypertension |
| ADALAT-CR | 経口 | 20[redacted] 年 6 月 14 日 | 継続 | Hypertension |
| ALTO | 経口 | 20[redacted] 年 5 月 27 日 | 20[redacted] 年 5 月 27 日 | Gustric ulcer haemorrhage |
| AMBROXOL | 経口 | 20[redacted] 年 4 月 23 日 | 20[redacted] 年 4 月 29 日 | common cold |
| BFLUID | 静脈内 | 20[redacted] 年 5 月 28 日 | 20[redacted] 年 5 月 31 日 | maintenance of balance for electrolytes |
| BONALON | 経口 | 試験開始前から | 継続 | Osteoporosis |
| BOSMIN | 筋肉内 | 20[redacted] 年 5 月 27 日 | 20[redacted] 年 5 月 27 日 | Gustric ulcer haemorrhage |
| BUSCOPAN | 静脈内 | 20[redacted] 年 5 月 27 日 | 20[redacted] 年 5 月 27 日 | Gustric ulcer haemorrhage |
| BUSCOPAN | 筋肉内 | 20[redacted] 年 5 月 27 日 | 20[redacted] 年 5 月 27 日 | Gustric ulcer haemorrhage |
| CELECOX | 経口 | 20[redacted] 年 11 月 25 日 | 20[redacted] 年 5 月 27 日 | Lumber spinal stenosis |
| FERROMIA | 非経口 | 20[redacted] 年 6 月 2 日 | 20[redacted] 年 6 月 12 日 | Prevention of anemia |
| GASTROM | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted] 年 7 月 21 日 | prophylaxis of gastritis |
| ISOTONIC SODIUM CHLORIDE SOLUTION | 静脈内 | 20[redacted] 年 8 月 6 日 | 20[redacted] 年 8 月 7 日 | Water addition |
| ISOTONIC SODIUM CHLORIDE SOLUTION | 静脈内 | 20[redacted] 年 5 月 28 日 | 20[redacted] 年 5 月 29 日 | Water addition |
| ISOTONIC SODIUM CHLORIDE SOLUTION | 静脈内 | 20[redacted] 年 5 月 31 日 | 20[redacted] 年 6 月 1 日 | Water addition |
| ISOTONIC SODIUM CHLORIDE SOLUTION | 皮下 | 20[redacted] 年 5 月 30 日 | 20[redacted] 年 5 月 30 日 | Water addition |
| LIPITOR | 経口 | 20[redacted] 年 7 月 20 日 | 20[redacted] 年 5 月 27 日 | Hyperlipidaemia |
| LIPITOR | 経口 | 20[redacted] 年 6 月 14 日 | 継続 | Hyprelipidaemia |
| MAGLAX | 経口 | 20[redacted] 年 6 月 1 日 | 継続 | constipation |
| MALFA | 経口 | 20[redacted] 年 5 月 27 日 | 20[redacted] 年 6 月 2 日 | Gustric ulcer haemorrhage |
| MEDICON | 経口 | 20[redacted] 年 4 月 23 日 | 20[redacted] 年 4 月 29 日 | common cold |
| METHYCOBAL | 経口 | 20[redacted] 年 5 月 22 日 | 20[redacted] 年 5 月 27 日 | Systemic lupus erythematosus |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| MICARDIS | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 5 月 27 日 | Hypertension |
| MICARDIS | 経口 | 20[redacted]年 6 月 14 日 | 継続 | Hypertension |
| MUCOSTA | 経口 | 20[redacted]年 11 月 25 日 | 20[redacted]年 5 月 27 日 | prevention of gastritis |
| NITROL | 口腔粘膜 | 20[redacted]年 7 月 22 日 | 20[redacted]年 7 月 22 日 | Unstable angina pectoris |
| OMEPRAZOL | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 27 日 | 20[redacted]年 6 月 1 日 | Gastric ulcer haemorrhage |
| PL GRAN. | 経口 | 20[redacted]年 4 月 23 日 | 20[redacted]年 4 月 29 日 | common cold |
| PREDNISOLONE | 経口 | 20[redacted]年 4 月 23 日 | 20[redacted]年 5 月 27 日 | Sistemic lupus erythematosus |
| PREDNISOLONE | 経口 | 20[redacted]年 7 月 22 日 | 20[redacted]年 8 月 12 日 | Systemic lupus erythematosus |
| PREDONINE | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 27 日 | 20[redacted]年 5 月 28 日 | Systemic Lupus erythematosus |
| PREDNISOLONE | 経口 | 20[redacted]年 6 月 1 日 | 継続 | Sistemic lupus erythematosus |
| RANITAC | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 7 月 21 日 | prophylaxis of gastritis |
| SANMEL | 経口 | 20[redacted]年 5 月 27 日 | 20[redacted]年 6 月 2 日 | Prevention of peripheral neuropathy |
| SEFMAZON | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 24 日 | 20[redacted]年 4 月 24 日 | prevention of infection |
| SEFMAZON | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 8 日 | 20[redacted]年 8 月 8 日 | prophylaxis of infection |
| SIGMART | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 7 月 22 日 | Unstable angina pectoris |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 28 日 | 20[redacted]年 5 月 31 日 | replacement fluid |
| TAKEPRON OD | 経口 | 20[redacted]年 6 月 2 日 | 継続 | Prevention of gastritis |
| THROMBIN | 経口 | 20[redacted]年 5 月 27 日 | 20[redacted]年 5 月 27 日 | Gustric ulcer haemorrhage |
| THYRADIN | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 8 月 11 日 | Thyroid hypofunction disorders |
| THYRADIN S | 経口 | 20[redacted]年 4 月 23 日 | 20[redacted]年 5 月 27 日 | Thyroid hyperfunction disorders |
| THYRADIN S | 非経口 | 20[redacted]年 6 月 1 日 | 継続 | Thyroid hypofunction disoeders |
| VASOLATOR | 皮膚 | 20[redacted]年 7 月 20 日 | 20[redacted]年 7 月 21 日 | Unstable angina pectoris |
| FESIN | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 29 日 | 20[redacted]年 5 月 31 日 | Gastric ulcer hemmorhage |
| MAGMITT | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 5 月 27 日 | constipation |
| SOLACET D | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 27 日 | 20[redacted]年 5 月 30 日 | maintenance of balance for electrolytes |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 22 日 | 20[redacted]年 7 月 22 日 | replacement fluid |
| BAYASPIRIN | 経口 | 試験開始前から | 継続 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 7 月 22 日 | 抗血栓症 |
| **非重篤な有害事象**： | 不安障害、皮下血腫、皮膚剥脱、皮下出血、腰部脊柱管狭窄症、鼻咽頭炎 | | | |
| **経過・処置**： | | | | |
| 20[redacted]年 7 月 22 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 | | | |
| 20[redacted]年 5 月 26 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 310 日間）。 | | | |
| 20[redacted]年 5 月 27 日 | 投与 311 日目、出血性胃潰瘍の発現日。<br>自宅で嘔吐した。嘔吐物がチョコレート様であったため、患者は救急外来クリニックを訪れた。血液検査でヘモグロビン（Hb）低値及び血中尿素窒素（BUN）上昇を認め、入院した。内視鏡検査を実施し、胃体下部小彎の小潰瘍からの持続出血を認めた。hypertonic saline-epinephrine (HSE) 6 mL による止血を実施した。胃内に大量の鮮血塊があり、胃体上部大彎の観察は困難であった。leukocyte-reduced red cell concentrate (RCC-LR) 4 単位を輸血し、すべての経口薬を中止した（重篤な有害事象による投与中止）。 | | | |
| 20[redacted]年 5 月 28 日 | 胃体下部彎部に散在するステージ 2 の胃潰瘍が認められたが、出血所見はなかった。胸部中部食道に単一の食道びらん／アフタが認められたが、活動性の出血所見はなかった。患者は観察下に置かれた。Hb 値は 10.8 に改善した。 | | | |
| 20[redacted]年 6 月 5 日 | 内視鏡検査で出血は認められなかった。貧血も改善したため、退院した。出血性胃潰瘍は回復した（持続期間 10 日間）。これは出血性病変であった。 | | | |
| 20[redacted]年 7 月 5 日 | 試験の中止／終了日。 | | | |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり
治験薬の作用機序より、治験薬との因果関係は否定できない。

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1 日 1 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject39*（**試験** D5130C00027）

| | | | |
|---|---|---|---|
| **重篤な有害事象（基本語）**：**メレナ** | | | |
| **死　因**： 該当せず | | | **転　帰**： 回復 |
| **性　別**： 男 | **年　齢**： 6[redacted] 歳 | **人　種**： アジア人<br>**（民族）**　（日本人） | **投与群**： クロピドグレル 75 mg qd |
| **既往歴**： 良性前立腺肥大症、前立腺摘除 | | | |
| **現病歴**： ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）、変形性関節症、背部痛、便秘、腸憩室、脂漏性皮膚炎、季節性アレルギー | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| GLUCOSE | 静脈内 | 20[redacted] 年 4 月 7 日 | 20[redacted] 年 4 月 14 日 | Fluid replacement |
| ALESION | 経口 | 20[redacted] 年 11 月 29 日 | 20[redacted] 年 12 月 2 日 | common cold |
| ATARAX-P | 静脈内 | 20[redacted] 年 4 月 7 日 | 20[redacted] 年 4 月 7 日 | Sedation for ACS |
| CEFMETAZOLE SODIUM | 静脈内 | 20[redacted] 年 4 月 7 日 | 20[redacted] 年 4 月 12 日 | Prevention of infection for CAG |
| GASMOTIN | 経口 | 20[redacted] 年 9 月 5 日 | 20[redacted] 年 9 月 5 日 | Heartburn |
| GASMOTIN | 経口 | 20[redacted] 年 5 月 10 日 | 20[redacted] 年 6 月 6 日 | Nausea prevention |
| IOMERON 350 | 静脈内 | 20[redacted] 年 4 月 7 日 | 20[redacted] 年 4 月 7 日 | Contrast of CAG |
| LIVALO | 経口 | 20[redacted] 年 4 月 7 日 | 継続 | Dyslipidaemia including Hypercholesterol |
| LACTEC | 静脈内 | 20[redacted] 年 4 月 7 日 | 20[redacted] 年 4 月 7 日 | Fluid replacement |
| LOXONIN | 経口 | 20[redacted] 年 4 月 8 日 | 20[redacted] 年 4 月 8 日 | Right upper arm pain |
| MAGMITT | 経口 | 20[redacted] 年 6 月 21 日 | 20[redacted] 年 6 月 25 日 | constipation |
| MAGMITT | 経口 | 20[redacted] 年 4 月 20 日 | 20[redacted] 年 4 月 26 日 | Constipation |
| MEIACT | 経口 | 20[redacted] 年 11 月 29 日 | 20[redacted] 年 12 月 2 日 | common cold |
| K CHLORIDE + NA CARBONATE + NA CHLORIDE + NA SULFAT | 経口 | 20[redacted] 年 6 月 24 日 | 20[redacted] 年 6 月 24 日 | Preliminary treatment for melena |
| MUCOSTA | 経口 | 20[redacted] 年 11 月 29 日 | 20[redacted] 年 12 月 2 日 | common cold |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted] 年 4 月 7 日 | 20[redacted] 年 4 月 7 日 | Prevention of Heart failures |
| NORMAL SALINE | 静脈内 | 20[redacted] 年 4 月 7 日 | 20[redacted] 年 4 月 12 日 | Fluid replacement |
| PHYSIO 35 | 静脈内 | 20[redacted] 年 4 月 7 日 | 20[redacted] 年 4 月 7 日 | Fluid replacement |
| PURSENNID | 経口 | 20[redacted] 年 4 月 20 日 | 20[redacted] 年 4 月 26 日 | Constipation |
| RENIVACE | 経口 | 20[redacted] 年 4 月 9 日 | 継続 | Prevention of cardiac insufficiency |
| RINDERON-VG | 皮膚 | 試験開始前から | 継続 | Seborrheic dermatitis |
| ROHTO ALGUARD EYE DROP | 点眼 | 20[redacted] 年 3 月 12 日 | 継続 | Pollinosis |
| SOLU-CORTEF | 静脈内 | 20[redacted] 年 4 月 7 日 | 20[redacted] 年 4 月 7 日 | allergic prevention |
| TAKEPRON OD | 経口 | 20[redacted] 年 4 月 7 日 | 継続 | Prevention of gastric ulcer |
| VEEN D | 静脈内 | 20[redacted] 年 4 月 7 日 | 20[redacted] 年 4 月 7 日 | Fluid replacement |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted] 年 4 月 7 日 | 20[redacted] 年 4 月 7 日 | Anaesthesia of the puncture for CAG |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| CALONAL | 経口 | 20[redacted]年 11 月 29 日 | 20[redacted]年 12 月 2 日 | common cold |
| SOSEGON | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | Sedation for ACS |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | 20[redacted]年 4 月 14 日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年 4 月 9 日 | 20[redacted]年 4 月 9 日 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 四肢痛、倦怠感、悪心、血尿、睡眠時無呼吸症候群、消化不良、浮動性めまい、鼻咽頭炎

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 4 月 7 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted]年 6 月 20 日 | 投与 75 日目、メレナの発現日。<br>朝に暗赤色便を排便した。他院の院内検査で血の付着が認められた。臨床試験に参加しているため、Kokan Clinic への来院を勧められた。 |
| 20[redacted]年 6 月 21 日 | 再度、朝に暗赤色便を排便し、色は昨日よりも薄くなった。Kokan Clinic に来院し、メレナの精密検査を受けるための入院の予約を取った。 |
| 20[redacted]年 6 月 22 日 | 投与 77 日目、メレナの精密検査を受けるため Nihon Kokan Hospital に入院した。 |
| 20[redacted]年 6 月 23 日 | 上部消化管内視鏡検査を実施した。所見：萎縮性胃炎。 |
| 20[redacted]年 6 月 24 日 | 内視鏡検査でメレナの原因は不明であったが、出血が止まったため、同日退院した。 |
| 20[redacted]年 6 月 27 日 | メレナは回復した（持続期間 8 日間）。 |
| 20[redacted]年 4 月 12 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 372 日間）。 |
| 20[redacted]年 5 月 10 日 | 試験の中止／終了日。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり
内視鏡検査で出血部位は不明であった。しかし、6 月 20 日以降に悪化したメレナ及び新たな出血もなかった。アスピリンと治験薬の併用によって出血傾向が増加したことより、治験薬との因果関係は否定できない。

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1 日 1 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**： subject40*（**試験 D5130C00027**）

**重篤な有害事象（基本語）：洞停止、医療機器関連の血栓症**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**： 該当せず | | | **転　帰**： 洞停止：回復<br>医療機器関連の血栓症：回復 |
| **性　別**： 男 | **年　齢**： 5[redacted]歳 | **人　種**： アジア人<br>**（民族）**　（日本人） | **投与群**： クロピドグレル 75 mg qd |

**既往歴**： なし

**現病歴**： 非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）（最終診断）

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| NORMAL SALINE | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 17 日 | 20[redacted]年 10 月 17 日 | rehydration |
| AMLODIN | 経口 | 20[redacted]年 5 月 11 日 | 20[redacted]年 1 月 19 日 | hypertension |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年 1 月 7 日 | 継続 | hypertension |
| BETAMAC | 経口 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 20[redacted]年 11 月 15 日 | gastritis |
| BETAMAC | 経口 | 20[redacted]年 11 月 16 日 | 20[redacted]年 1 月 19 日 | gastritis preservation |
| BYSTAGE | 非経口 | 20[redacted]年 3 月 14 日 | 20[redacted]年 3 月 14 日 | CAG |
| CERCINE | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 31 日 | 20[redacted]年 1 月 31 日 | gastroscopy |
| DIOVAN | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 3 月 13 日 | hypertension |
| DIOVAN | 経口 | 20[redacted]年 3 月 21 日 | 継続 | hypertension |
| FAMOTIDINE D | 経口 | 20[redacted]年 1 月 27 日 | 20[redacted]年 2 月 1 日 | gastritis preservation |


＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| GLUCAGON G NOVO | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 31 日 | 20[redacted]年 1 月 31 日 | gastroscopy |
| IOPAMIRON 370 | 非経口 | 20[redacted]年 10 月 17 日 | 20[redacted]年 10 月 17 日 | CAG |
| LENDORMIN D | 経口 | 20[redacted]年 12 月 26 日 | 20[redacted]年 12 月 26 日 | Prevention of insomnia |
| LENDORMIN D | 経口 | 20[redacted]年 1 月 6 日 | 20[redacted]年 1 月 31 日 | Prevention of insomnia |
| LIPITOR | 経口 | 20[redacted]年 3 月 14 日 | 継続 | Prevention of hyperlipidemia |
| MEDITEC | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 1 日 | 20[redacted]年 12 月 1 日 | stress test stress myocardial scintigraphy |
| MORPHINE HYDROCHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | Prevention of chest pain |
| MUCOSTA | 経口 | 20[redacted]年 1 月 14 日 | 20[redacted]年 1 月 31 日 | gastritis preservation |
| MYSLEE | 経口 | 20[redacted]年 12 月 28 日 | 20[redacted]年 12 月 28 日 | Prevention of insomnia |
| MYSLEE | 経口 | 20[redacted]年 3 月 20 日 | 20[redacted]年 3 月 22 日 | insomnia |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年 3 月 14 日 | 20[redacted]年 3 月 14 日 | coronary spasm remission for PCI |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年 12 月 26 日 | 20[redacted]年 12 月 26 日 | coronary spasm remission for PCI |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | coronary spasm remission for PCI |
| OLIVES | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 6 日 | 20[redacted]年 1 月 6 日 | Ventricular tachycardia |
| OMEPRAL | 経口 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | 20[redacted]年 11 月 15 日 | gastritis |
| OMEPRAL | 経口 | 20[redacted]年 11 月 16 日 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | prevention for gastritis |
| PARIET | 経口 | 20[redacted]年 2 月 1 日 | 継続 | gastritis preservation |
| PRIMPERAN | 経口 | 20[redacted]年 1 月 14 日 | 継続 | Prevention of vomiting |
| PRIMPERAN | 経口 | 20[redacted]年 1 月 27 日 | 継続 | gastritis preservation |
| PRIMPERAN | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | Prevention of vomiting |
| PRONASE MS | 経口 | 20[redacted]年 1 月 31 日 | 20[redacted]年 1 月 31 日 | gastroscopy |
| RANITAC | 経口 | 20[redacted]年 3 月 14 日 | 20[redacted]年 11 月 1 日 | gastritis preservation |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 14 日 | 20[redacted]年 3 月 16 日 | vasodilatation |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 27 日 | 20[redacted]年 12 月 27 日 | vasodilatation |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | 20[redacted]年 1 月 7 日 | vasodilatation |
| SOLDEM 1 | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 26 日 | 20[redacted]年 12 月 26 日 | rehydration |
| SOLDEM 1 | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | 20[redacted]年 1 月 8 日 | rehydration |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 14 日 | 20[redacted]年 3 月 16 日 | rehydration |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 27 日 | 20[redacted]年 12 月 27 日 | rehydration |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | 20[redacted]年 1 月 7 日 | rehydration |
| SOLDEM 1 | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 14 日 | 20[redacted]年 3 月 16 日 | rehydration |
| SOLULACT | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 29 日 | 20[redacted]年 11 月 29 日 | rehydration |
| SOLULACT | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 26 日 | 20[redacted]年 10 月 26 日 | rehydration |
| XYLOCAINE | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 26 日 | 20[redacted]年 12 月 26 日 | anesthesia of puncture for PCI |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 3 月 14 日 | 20[redacted]年 3 月 14 日 | anesthesia of puncture for PCI |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 10 月 17 日 | 20[redacted]年 10 月 17 日 | anesthesia of puncture for PCI |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | anesthesia of puncture for PCI |
| ATROPINE SULFATE | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 17 日 | 20[redacted]年 10 月 17 日 | Prevention of bradycardia |
| ATROPINE SULFATE | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 25 日 | 20[redacted]年 1 月 25 日 | Prevention of bradycardia |
| ATROPINE SULFATE | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 26 日 | 20[redacted]年 12 月 26 日 | prevention of coronary spasm |
| GASCON | 経口 | 20[redacted]年 1 月 31 日 | 20[redacted]年 1 月 31 日 | gastroscopy |
| INFLUENZA HA VACCINE | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 23 日 | 20[redacted]年 1 月 23 日 | Influenza prevention |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| IOPAMIRON 370 | 非経口 | 20[redacted]年 1 月 25 日 | 20[redacted]年 1 月 25 日 | CAG |
| IOPAMIRON 370 | 非経口 | 20[redacted]年 12 月 26 日 | 20[redacted]年 12 月 26 日 | CAG |
| IOPAMIRON 370 | 非経口 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | CAG |
| MOHRUS | 皮膚 | 20[redacted]年 1 月 29 日 | 20[redacted]年 1 月 30 日 | Puncture site pain |
| NITROL | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 25 日 | 20[redacted]年 1 月 25 日 | coronary spasm remission for PCI |
| NITROPEN | 舌下 | 20[redacted]年 1 月 30 日 | 20[redacted]年 1 月 30 日 | Prevention of chest pain |
| NORMAL SALINE | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 14 日 | 20[redacted]年 3 月 16 日 | rehydration |
| NORMAL SALINE | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 26 日 | 20[redacted]年 12 月 26 日 | rehydration |
| NORMAL SALINE | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | 20[redacted]年 1 月 7 日 | rehydration |
| NORMAL SALINE | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 25 日 | 20[redacted]年 1 月 25 日 | rehydration |
| SOLULACT | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 14 日 | 20[redacted]年 3 月 14 日 | rehydration |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 1 月 25 日 | 20[redacted]年 1 月 25 日 | anesthesia of puncture for CAG |
| XYLOCAINE | 皮膚 | 20[redacted]年 1 月 31 日 | 20[redacted]年 1 月 31 日 | anesthesia of puncture for CAG |
| XYLOCAINE | 吸入 | 20[redacted]年 1 月 31 日 | 20[redacted]年 1 月 31 日 | anesthesia of puncture for CAG |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 3 月 14 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 14 日 | 20[redacted]年 3 月 16 日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 17 日 | 20[redacted]年 10 月 17 日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 26 日 | 20[redacted]年 12 月 26 日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | 20[redacted]年 1 月 8 日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 1 月 25 日 | 20[redacted]年 1 月 25 日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年 1 月 5 日 | 継続 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 不眠症、鼻咽頭炎、発熱、胃炎、狭心症、心室性頻脈、血管穿刺部位血腫、穿刺部位疼痛、胃食道逆流性疾患

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 3 月 14 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted]年 10 月 17 日 | 投与 218 日目、洞停止の発現日。洞停止は回復した（持続期間 1 日間）。 |
| 20[redacted]年 1 月 5 日 | 投与 298 日目、亜急性ステント血栓症（基本語：医療機器関連の血栓症）の発現日。亜急性ステント血栓症は回復した（持続期間 1 日間）。<br>治験薬の最終投与日（投与期間 298 日間）（重篤な有害事象による投与中止）。 |
| 20[redacted]年 1 月 11 日 | 試験を中止した。胸部症状が時々あったが、状態は良好であった。 |
| 20[redacted]年 1 月 17 日 | 負荷心筋シンチグラフィを実施した。所見は心筋虚血の可能性を示した。 |
| 20[redacted]年 1 月 25 日 | 冠動脈造影（CAG）を実施した。左冠動脈前下行枝（LAD）ステントに再狭窄はなかった。 |
| 20[redacted]年 2 月 1 日 | 問題なく退院した。事象は回復したと判断した。 |
| 20[redacted]年 3 月 6 日 | 試験の中止／終了日。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 洞停止：関連性あり
医療機器関連の血栓症：関連性あり

洞停止：
重篤な有害事象は迷走神経反射によると考えられるが、患者は治験薬を服用しており、治験薬の有害反応プロファイルに基づくと、因果関係は否定できない。
[20[redacted]年 10 月 31 日追加コメント] 迷走神経反射は痛みに弱い患者に頻繁に起こると考えられるが、被験者は痛みに弱くない。患者には徐脈の既往歴／合併症がなく、CAG 中に RR 間隔の延長が突然認められた。事象が回復した後、徐脈傾向はなかったので、迷走神経反射の可能性も考えられたが、患者は治験薬を服用しており、治験薬の有害反応プロファイルに基づくと、因果関係は否定できない。事象は CAG 中のみに認められ、持続時間は約 30 秒間であったので、重症度は軽度と判断した。
医療機器関連の血栓症：
過去の PCI で LAD 動脈（#7）に留置したステントでの不十分な拡張及び高度石灰化病変のために事象が発

現したと判断した。しかし、治験薬との因果関係も否定できなかった。
[20[redacted] 年 1 月 12 日追加コメント] 治験薬がステント内血栓症の誘発に影響を及ぼす可能性を否定できないため、被験者の試験中止を決定した。
[20[redacted]年 2 月 1 日追加コメント] 1 月 25 日に実施した CAG でステント再狭窄はなく、患者の状態は胸部症状なく安定していたので、事象は退院まで回復したと判断した。

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1 日 1 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject41*（**試験** D5130C00027）

| **重篤な有害事象（基本語）：うっ血性心不全** | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**：　該当せず | | | **転　帰**：　回復 |
| **性　別**：　男 | **年　齢**：　5[redacted] 歳 | **人　種**：　アジア人<br>**（民族）**　（日本人） | **投与群**：　クロピドグレル 75 mg qd |
| **既往歴**：　なし | | | |
| **現病歴**：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）、季節性アレルギー | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| XYLOCAINE | 皮膚 | 20[redacted] 年 7 月 13 日 | 20[redacted] 年 7 月 13 日 | anesthesia for PCI |
| XYLOCAINE | 皮膚 | 20[redacted] 年 9 月 29 日 | 20[redacted] 年 9 月 29 日 | anesthesia for CAG |
| ALDACTONE-A | 経口 | 20[redacted] 年 7 月 16 日 | 20[redacted] 年 7 月 30 日 | prevention of heart failure |
| AMARYL | 経口 | 20[redacted] 年 8 月 3 日 | 20[redacted] 年 8 月 19 日 | Diabetes Mellitus |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted] 年 7 月 14 日 | 継続 | prevention of heart failure |
| ATARAX-P | 経口 | 20[redacted] 年 7 月 25 日 | 20[redacted] 年 9 月 6 日 | insomnia |
| CRAVIT | 経口 | 20[redacted] 年 8 月 10 日 | 20[redacted] 年 8 月 12 日 | urinary tract infection |
| GASTER D | 経口 | 20[redacted] 年 7 月 13 日 | 20[redacted] 年 8 月 12 日 | Gastric mucosal protection |
| GLACTIV | 経口 | 20[redacted] 年 8 月 3 日 | 20[redacted] 年 8 月 19 日 | Diabetes Mellitus |
| HANP | 静脈内 | 20[redacted] 年 7 月 15 日 | 20[redacted] 年 7 月 15 日 | prevention of heart failure |
| LASIX | 静脈内 | 20[redacted] 年 7 月 15 日 | 20[redacted] 年 7 月 20 日 | prevention of heart failure |
| LASIX | 経口 | 20[redacted] 年 7 月 16 日 | 20[redacted] 年 8 月 17 日 | prevention of heart failure |
| LOCHOL | 経口 | 20[redacted] 年 7 月 14 日 | 20[redacted] 年 8 月 17 日 | Hyperlipidaemia |
| LUPRAC | 経口 | 20[redacted] 年 7 月 15 日 | 20[redacted] 年 7 月 31 日 | Hypertension |
| MAGNESIUM OXIDE | 経口 | 20[redacted] 年 7 月 14 日 | 継続 | prevention of constipation |
| MAXIPIME | 静脈内 | 20[redacted] 年 8 月 13 日 | 20[redacted] 年 8 月 21 日 | infection prevention for neutropenia |
| NEUTROGIN | 静脈内 | 20[redacted] 年 8 月 13 日 | 20[redacted] 年 8 月 22 日 | neutropenia |
| NITOROL | 静脈内 | 20[redacted] 年 7 月 13 日 | 20[redacted] 年 7 月 13 日 | Acute myocardial infarction |
| RENIVACE | 経口 | 20[redacted] 年 7 月 25 日 | 20[redacted] 年 8 月 24 日 | prevention of heart failure |
| SAMSCA | 経口 | 20[redacted] 年 7 月 28 日 | 継続 | prevention of heart failure |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted] 年 7 月 15 日 | 20[redacted] 年 7 月 20 日 | prevention of heart failure |
| SIGMART | 経口 | 20[redacted] 年 7 月 14 日 | 20[redacted] 年 7 月 15 日 | prevention of heart failure |
| SIGMART | 経口 | 20[redacted] 年 7 月 22 日 | 20[redacted] 年 8 月 17 日 | prevention of heart failure |
| ZOSYN | 静脈内 | 20[redacted] 年 8 月 21 日 | 20[redacted] 年 8 月 22 日 | infection prevention for neutropenia |
| BENZALIN | 経口 | 20[redacted] 年 7 月 14 日 | 20[redacted] 年 7 月 14 日 | insomnia |
| BFLUID | 静脈内 | 20[redacted] 年 7 月 14 日 | 20[redacted] 年 7 月 14 日 | fluid replacement |
| EURAX | 皮膚 | 20[redacted] 年 10 月 11 日 | 継続 | folliculitis |
| FLOMOX | 経口 | 20[redacted] 年 10 月 5 日 | 20[redacted] 年 10 月 7 日 | benign prostatic hyperplasia |
| FULCALIQ | 静脈内 | 20[redacted] 年 7 月 14 日 | 20[redacted] 年 7 月 14 日 | fluid replacement |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| GLACTIV | 経口 | 20[redacted]年 9 月 8 日 | 継続 | diabetes mellitus |
| HUMULIN R | 皮下 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | Diabetes Mellitus |
| HUMULIN R | 皮下 | 20[redacted]年 8 月 20 日 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | Diabetes Mellitus |
| IOHEXOL | 非経口 | 20[redacted]年 7 月 13 日 | 20[redacted]年 7 月 13 日 | a contrast medium |
| IOHEXOL | 非経口 | 20[redacted]年 9 月 29 日 | 20[redacted]年 9 月 29 日 | a contrast medium |
| ISOTONIC SODIUM CHLORIDE SOLUTION | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 20[redacted]年 7 月 20 日 | fluid replacement |
| ISOTONIC SODIUM CHLORIDE SOLUTION | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 13 日 | 20[redacted]年 8 月 17 日 | fluid replacement |
| ISOTONIC SODIUM CHLORIDE SOLUTION | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 28 日 | 20[redacted]年 9 月 29 日 | fluid replacement |
| LANTUS | 皮下 | 20[redacted]年 7 月 28 日 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | Diabetes Mellitus |
| LEPETAN | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 13 日 | 20[redacted]年 7 月 13 日 | acute myocardial infarction |
| LINCOCIN | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 29 日 | 20[redacted]年 9 月 29 日 | infection prevention for CAG |
| NERISONA | 皮膚 | 20[redacted]年 8 月 22 日 | 20[redacted]年 8 月 22 日 | toxicodermatitis |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年 9 月 29 日 | 20[redacted]年 9 月 29 日 | prevention of coronary spastic |
| NOR-ADRENALIN | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 13 日 | 20[redacted]年 7 月 13 日 | prevention of hypotension |
| PENLES | 皮膚 | 20[redacted]年 9 月 29 日 | 20[redacted]年 9 月 29 日 | anesthesia for CAG |
| PHYSIO 35 | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | fluid replacement |
| PRIMPERAN | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | vomiting |
| PURSENNID | 経口 | 20[redacted]年 7 月 25 日 | 20[redacted]年 7 月 25 日 | constipation |
| SIGMART | 非経口 | 20[redacted]年 7 月 13 日 | 20[redacted]年 7 月 13 日 | prevention of heart failure |
| SODIUM CHLORIDE | 経口 | 20[redacted]年 7 月 28 日 | 20[redacted]年 7 月 29 日 | hyponatremia |
| XYLOCAINE POLYAMP | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | anesthesia for CV insertion |
| ZOSYN | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | 20[redacted]年 8 月 26 日 | infection prevention after neutropenia |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| ASPIRIN+AL GLYCINATE +MG CARBONATE | 経口 | 20[redacted]年 7 月 13 日 | 20[redacted]年 7 月 13 日 | 抗血栓症 |
| EPADEL S | 経口 | 20[redacted]年 7 月 25 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 13 日 | 20[redacted]年 7 月 27 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 29 日 | 20[redacted]年 9 月 29 日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年 8 月 13 日 | 20[redacted]年 8 月 13 日 | 抗血栓症 |
| PLETAAL | 経口 | 20[redacted]年 8 月 14 日 | 継続 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 尿路感染、嘔吐、不眠症×2 事象、筋骨格痛、紅斑×2 事象、発熱、便秘、睡眠時無呼吸症候群、低ナトリウム血症、高カリウム血症、背部痛、中毒性皮疹、好中球減少症、毛包炎、血尿、良性前立腺肥大症

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 7 月 13 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。<br>胸痛のために実施医療機関へ救急搬送された。心電図（ECG）の結果に基づき、ST 上昇型急性心筋梗塞と診断された。患者の同意を取得した。チカグレロル又はプラセボ 2 錠、クロピドグレル硫酸塩又はプラセボ 4 [redacted]、及び Bufferin 配合錠 A81 (aspirin/dialuminate) 3 錠を投与した。緊急経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を実施した。PCI 後、嘔吐した（2 回、カテーテル室及び ICU）。 |

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 7 月 15 日 | 投与 3 日目、うっ血性心不全の発現日。<br>状態は急速に悪化し、うっ血性心不全と診断された。非侵襲的陽圧換気（NPPV）を適応した。酸素 12 L を投与した。酸素飽和度（$SpO_2$）78%。静注 Hanp (carperitide) 0.015 mcg/kg/min 、 Sigmart (nicorandil) 0.05 mg/kg/hr 及び Lasix (furosemide) 20 mg を投与した。Hanp の点滴を終了した。 |
| 20[redacted]年 7 月 16 日 | 4:00 に NPPV を適応した。酸素 11 L を投与した。$SpO_2$ 97%。12:30 に NPPV を適応した。酸素 8 L を投与した。$SpO_2$ 97%。 |
| 20[redacted]年 7 月 17 日 | 9:00 に NPPV を適応した。酸素 7 L を投与した。$SpO_2$ 100%。10:00 に NPPV を適応した。酸素 6 L を投与した。$SpO_2$ 99%。11:30 に NPPV を適応した。酸素 3 L を投与した。$SpO_2$ 98%。13:00 に NPPV を完了した。カニューレを用いて酸素 2 L を投与した。$SpO_2$ 96～97%。23:00 に、呼吸困難を訴えたため、酸素 4 L を投与した。$SpO_2$ 100%。 |
| 20[redacted]年 7 月 18 日 | 10:00 に酸素 3 L を投与した。$SpO_2$ 99%。12:00 に酸素 2 L を投与した。$SpO_2$ 99%。14:00 に酸素 1 L を投与した。23:00 に酸素 2 L を投与した。$SpO_2$ 98%。 |
| 20[redacted]年 7 月 21 日 | Sigmart の点滴を終了した。 |
| 20[redacted]年 7 月 22 日 | Lasix の静脈内投与を終了した。 |
| 20[redacted]年 7 月 23 日 | 10:00 に酸素 1 L を投与した。$SpO_2$ 99%。 |
| 20[redacted]年 7 月 25 日 | 10:00 に酸素の投与を終了した。$SpO_2$ 99%。自覚症状が認められず、酸素吸入を終了したため、事象は回復したと判断した（持続期間 11 日間）。 |
| 20[redacted]年 8 月 12 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 31 日間）。 |
| 20[redacted]年 10 月 27 日 | 試験の中止／終了日。 |
| **治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり | |

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1 日 1 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject42*（**試験 D5130C00027**）

| **重篤な有害事象（基本語）**：**鼻出血** | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**： 該当せず | | | **転　帰**： 回復 |
| **性　別**： 男 | **年　齢**： 7[redacted]歳 | **人　種**： アジア人<br>**（民族）** （日本人） | **投与群**： クロピドグレル 75 mg qd |
| **既往歴**： 尿路結石 | | | |
| **現病歴**： 非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）（最終診断）、肺気腫、腎結石症 | | | |

| **併用薬** | **経路** | **投与開始日** | **投与終了日** | **使用目的** |
|---|---|---|---|---|
| XYLOCAINE | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 18 日 | 20[redacted]年 11 月 18 日 | local anesthesia for PCI |
| XYLOCAINE | 皮膚 | 20[redacted]年 11 月 25 日 | 20[redacted]年 11 月 25 日 | local anesthesia for PCI |
| ALLELOCK | 経口 | 20[redacted]年 12 月 17 日 | 20[redacted]年 1 月 7 日 | antiallergy |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年 12 月 21 日 | 継続 | hypertension |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年 11 月 18 日 | 20[redacted]年 12 月 20 日 | prevention of chestpain |
| BIO THREE | 経口 | 20[redacted]年 11 月 24 日 | 20[redacted]年 11 月 29 日 | Common cold |
| CEFZON | 経口 | 20[redacted]年 11 月 24 日 | 20[redacted]年 11 月 29 日 | Common cold |
| EBASTEL | 経口 | 20[redacted]年 12 月 17 日 | 20[redacted]年 1 月 7 日 | antiallergy |
| FRANDOL | 皮膚 | 20[redacted]年 11 月 18 日 | 20[redacted]年 4 月 16 日 | prevention of angina pectoris |
| GRAMALIL | 経口 | 20[redacted]年 11 月 18 日 | 継続 | prevention of delirium |
| HIRUDOID | 皮膚 | 20[redacted]年 12 月 17 日 | 継続 | moisturlizer |
| IOPAMIRON | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 18 日 | 20[redacted]年 11 月 18 日 | radiopaque dye |
| IOPAMIRON | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 25 日 | 20[redacted]年 11 月 25 日 | radiopaque dye |
| LAXOBERON | 経口 | 20[redacted]年 11 月 26 日 | 20[redacted]年 11 月 26 日 | constipation |


＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| LOXONIN | 経口 | 20[redacted]年 11 月 23 日 | 20[redacted]年 11 月 23 日 | Common cold |
| LOXONIN | 経口 | 20[redacted]年 12 月 4 日 | 20[redacted]年 12 月 4 日 | toothache |
| MICAMLO | 経口 | 20[redacted]年 1 月 17 日 | 継続 | hypertension |
| NERISONA | 皮膚 | 20[redacted]年 12 月 17 日 | 継続 | anti inflammatory |
| NITOROL | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 18 日 | 20[redacted]年 11 月 18 日 | coronary spastic angina remission for PCI |
| NITOROL | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 25 日 | 20[redacted]年 11 月 25 日 | coronary spastic angina remission for PCI |
| NORADRENALINE | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 25 日 | 20[redacted]年 11 月 25 日 | acute hypotension for PCI |
| NORADRENALINE | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 18 日 | 20[redacted]年 11 月 18 日 | acute hypotension for PCI |
| PL GRAN. | 経口 | 20[redacted]年 11 月 24 日 | 20[redacted]年 11 月 29 日 | Common cold |
| SAVIOSOL | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 18 日 | 20[redacted]年 11 月 19 日 | electrolyte replenisher |
| SAVIOSOL | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 25 日 | 20[redacted]年 11 月 25 日 | electrolyte replenisher |
| SELBEX | 経口 | 20[redacted]年 11 月 23 日 | 20[redacted]年 11 月 23 日 | Common cold |
| SELBEX | 経口 | 20[redacted]年 12 月 4 日 | 20[redacted]年 12 月 4 日 | Mucous membrane protection |
| SIGMART | 経口 | 20[redacted]年 11 月 18 日 | 継続 | Prevention of angina pectoris |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 18 日 | 20[redacted]年 11 月 18 日 | prevention of angina pectoris |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 18 日 | 20[redacted]年 11 月 18 日 | electrolyte replenisher |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 25 日 | 20[redacted]年 11 月 25 日 | electrolyte replenisher |
| SOLDEM 1 | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 18 日 | 20[redacted]年 11 月 19 日 | electrolyte replenisher |
| SOLYUGEN F | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 25 日 | 20[redacted]年 11 月 26 日 | electrolyte replenisher |
| VITAMEDIN INTRAVENOUS | 皮膚 | 20[redacted]年 11 月 18 日 | 20[redacted]年 11 月 19 日 | receive nourishment by mouth |
| MICARDIS | 経口 | 20[redacted]年 12 月 21 日 | 20[redacted]年 1 月 17 日 | hypertension |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 11 月 18 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 25 日 | 20[redacted]年 11 月 25 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 18 日 | 20[redacted]年 11 月 18 日 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 鼻咽頭炎、歯痛、便秘、皮脂欠乏性湿疹

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 11 月 18 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted]年 2 月 27 日 | 投与 102 日目、鼻出血の発現日。 |
| 20[redacted]年 2 月 28 日 | 鼻出血を訴えて耳鼻咽喉科を受診した。この 2 日間に 2 回鼻出血があった。受診時、出血はなかった。この時は鼻の処置のみを実施した。翌週、耳鼻咽喉科に再来院するよう指示した。 |
| 20[redacted]年 3 月 2 日 | 耳鼻咽喉科を再受診した。患者は、20[redacted]年 2 月 29 日（投与 104 日目）に再び鼻出血があり、救急病院を受診したと訴えた。入院のため他院（Yao Municipal Hospital）へ搬送され、他院を 20[redacted]年 3 月 1 日に退院した。Merocel が鼻に挿入された。出血がなかったので医師は Merocel を翌日抜去すると決めた。 |
| 20[redacted]年 3 月 3 日 | 耳鼻咽喉科を再受診した。Merocel を鼻から抜去した。鼻の処置を実施した。右鼻孔に出血跡があったので、Surgicel をそこへ適用した。 |
| 20[redacted]年 3 月 13 日 | 定期来院（来院 5）。前述の処置後、本日まで出血はみられなかった。したがって、本事象は同日に回復したと評価した（持続期間 16 日間）。 |
| 20[redacted]年 3 月 24 日 | 参考文書の依頼状を Yao Municipal Hospital の耳鼻咽喉科に送付した。 |
| 20[redacted]年 4 月 11 日 | 返信を確認できず。治験コーディネーター（CRC）が病院へ確認の連絡をした。 |
| 20[redacted]年 4 月 17 日 | 参考文書を Yao Municipal Hospital から受領した。被験者は、他院にて入院時（2 月 29 日）に Banan (cefpodoxime proxetil) 2 錠（分 2）及び Allegra (fexofenadine) 2 錠（分 2）を処方されていたことを確認した。 |
| 20[redacted]年 5 月 11 日 | 他院入院時に Banan 2 回/日及び Allegra 2 回/日を 2 日間（2 月 29 日～3 月 31 日） |

| | |
|---|---|
| | 投与されていたことを、被験者に確認した。本日の確認を事象の最終確認とすることを決定した。本事象の報告を終了した。 |
| 20[redacted]年 6 月 12 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 208 日間）。 |
| 20[redacted]年 7 月 10 日 | 試験の中止／終了日。 |
| **治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり | |

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1 日 1 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject43*（**試験 D5130C00027**）

| **重篤な有害事象（基本語）：ステント内冠動脈再狭窄×2 事象** | | | |
|---|---|---|---|
| **死 因**： 該当せず | | **転 帰**： ステント内冠動脈再狭窄（1 事象目）：回復<br>ステント内冠動脈再狭窄（2 事象目）：回復 | |
| **性 別**： 男 | **年 齢**： 6[redacted]歳 | **人 種**（**民族**）： アジア人（日本人） | **投与群**： クロピドグレル 75 mg qd |
| **既往歴**： なし | | | |
| **現病歴**： 不安定狭心症（UA）（最終診断）、良性前立腺肥大症 | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | Local anesthesia(For CAG) |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 10 月 7 日 | 20[redacted]年 10 月 7 日 | Local anesthesia(For CAG) |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 4 月 6 日 | 20[redacted]年 4 月 6 日 | Local anesthesia(For CAG) |
| AMLODIN OD | 経口 | 20[redacted]年 3 月 12 日 | 継続 | Hypertension |
| BUP-4 | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 4 月 30 日 | benign prostatic hypertrophy |
| CEFZON | 経口 | 20[redacted]年 3 月 14 日 | 20[redacted]年 3 月 17 日 | Fever |
| CERCINE | 経口 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | Sedation(For CAG) |
| CERCINE | 経口 | 20[redacted]年 10 月 7 日 | 20[redacted]年 10 月 7 日 | Sedation(For CAG) |
| CERCINE | 経口 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | Sedation(For CAG) |
| CONTRAST MEDIA | 非経口 | 20[redacted]年 10 月 7 日 | 20[redacted]年 10 月 7 日 | Contrast media(For CAG) |
| CONTRAST MEDIA | 非経口 | 20[redacted]年 4 月 6 日 | 20[redacted]年 4 月 6 日 | Contrast media(For CAG) |
| ITOROL | 経口 | 20[redacted]年 2 月 29 日 | 継続 | UAP |
| LOXONIN | 経口 | 20[redacted]年 3 月 14 日 | 20[redacted]年 3 月 17 日 | Fever |
| LOXONIN | 経口 | 20[redacted]年 3 月 13 日 | 20[redacted]年 3 月 13 日 | Pain left neck |
| MAGLAX | 経口 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 継続 | Prevention of constipation |
| MAINTATE | 経口 | 20[redacted]年 8 月 15 日 | 20[redacted]年 8 月 15 日 | Prevention of arrhythmia(For Coronary artery CT scan) |
| MAINTATE | 経口 | 20[redacted]年 2 月 29 日 | 継続 | UAP |
| MEVALOTIN | 経口 | 20[redacted]年 4 月 13 日 | 継続 | Hypercholesterol |
| MUCOSTA | 経口 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 継続 | Prevention of gastritis |
| MYOCOR | 舌下 | 20[redacted]年 8 月 15 日 | 20[redacted]年 8 月 15 日 | Extension of coronary artery(For Coronary artery CT scan) |
| NITOROL | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 20[redacted]年 3 月 12 日 | Prevention of artery spasm |
| NITOROL | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 7 日 | 20[redacted]年 10 月 8 日 | Prevention of artery spasm |
| NITOROL | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 6 日 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | Prevention of artery spasm |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | Prevention of artery spasm(For CAG) |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年 10 月 7 日 | 20[redacted]年 10 月 7 日 | Prevention of artery spasm(For CAG) |


＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年 4 月 6 日 | 20[redacted]年 4 月 6 日 | Prevention of artery spasm(For CAG) |
| NORVASC | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 3 月 11 日 | Hypertension |
| OLMETEC | 経口 | 試験開始前から | 継続 | Hypertension |
| OMNIPAQUE 350 | 非経口 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | Contrast media(For CAG) |
| OMNIPAQUE 350 | 非経口 | 20[redacted]年 8 月 15 日 | 20[redacted]年 8 月 15 日 | Contrast media(For Coronary artery CT scan) |
| PARIET | 経口 | 20[redacted]年 5 月 10 日 | 20[redacted]年 6 月 15 日 | Reflux esophagitis |
| PENLES | 皮膚 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | Local anesthesia(For CAG) |
| PENLES | 皮膚 | 20[redacted]年 10 月 7 日 | 20[redacted]年 10 月 7 日 | Local anesthesia(For CAG) |
| PENLES | 皮膚 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | Local anesthesia(For CAG) |
| SELTOUCH | 皮膚 | 20[redacted]年 3 月 13 日 | 20[redacted]年 3 月 13 日 | Pain left neck |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 動脈内 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 動脈内 | 20[redacted]年 10 月 7 日 | 20[redacted]年 10 月 7 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 動脈内 | 20[redacted]年 4 月 6 日 | 20[redacted]年 4 月 6 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 20[redacted]年 3 月 11 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 13 日 | 20[redacted]年 3 月 15 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 7 日 | 20[redacted]年 10 月 8 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 6 日 | 20[redacted]年 4 月 7 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN NA LOCK | 静脈内 | 20[redacted]年 3 月 12 日 | 20[redacted]年 3 月 12 日 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 胃食道逆流性疾患、頚部痛、発熱、高コレステロール血症

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 3 月 11 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted]年 7 月 13 日 | 1 カ月間に約 1 分間の胸痛があった。 |
| 20[redacted]年 8 月 15 日 | 投与 158 日目、ステント内冠動脈再狭窄（1 事象目）の発現日。<br>CT スキャンでステント内冠動脈狭窄（1 事象目）が認められた。 |
| 20[redacted]年 10 月 6 日 | 投与 210 日目、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）実施のため入院した。 |
| 20[redacted]年 10 月 7 日 | 冠動脈造影（CAG）でステント留置部位に 90%の狭窄及び動脈瘤（直径 5.6×5.7 mm）が認められた。狭窄は PCI 治療（経皮的古典的バルーン血管形成術〔POBA〕）後に改善した（持続期間 54 日間）。 |
| 20[redacted]年 2 月 29 日 | 投与 356 日目、ステント内冠動脈再狭窄（2 事象目）の発現日。<br>1 カ月間に胸痛があった。 |
| 20[redacted]年 3 月 14 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 370 日間）。 |
| 20[redacted]年 4 月 5 日 | 投与 392 日目（投与終了 23 日目）、PCI 実施のため入院した。 |
| 20[redacted]年 4 月 6 日 | CAG でステント留置部位に 75%の狭窄が認められた。狭窄は PCI 治療（POBA）後に改善した。 |
| 20[redacted]年 4 月 7 日 | ステント内冠動脈再狭窄は回復した（持続期間 39 日間）。 |
| 20[redacted]年 4 月 18 日 | 試験の中止／終了日。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： ステント内冠動脈再狭窄（1 事象目）：関連性あり
ステント内冠動脈再狭窄（2 事象目）：関連性あり

ステント内冠動脈再狭窄（1 事象目）：
血管内超音波（IVUS）より、ステント内狭窄は血管内膜増殖の肥厚に起因し、血液凝固が疑われることが示された。治験薬との因果関係は否定できなかった。
ステント内冠動脈再狭窄（2 事象目）：
IVUS より、ステント内狭窄は血管内膜増殖の肥厚に起因することが示された。治験薬との因果関係は否定できなかった。

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1 日 1 回投与

投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算
終了●日目は治験薬の投与終了又は中止日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject44*（**試験** D5130C00027）

| **重篤な有害事象（基本語）**：**胃潰瘍** | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**：　該当せず | | | **転　帰**：　回復 |
| **性　別**：　男 | **年　齢**：　7[redacted]歳 | **人　種**：　アジア人<br>**（民族）**　（日本人） | **投与群**：　クロピドグレル 75 mg qd |
| **既往歴**：　心房細動 | | | |
| **現病歴**：　不安定狭心症（UA）（最終診断）、不安 | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | Local anesthesia (For CAG) |
| ABILIT | 経口 | 20[redacted]年 7 月 29 日 | 20[redacted]年 8 月 5 日 | Anxiety |
| BEPRICOR | 経口 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | Prevention of arrhythmia |
| BEZATOL SR | 経口 | 20[redacted]年 4 月 13 日 | 20[redacted]年 4 月 15 日 | Hypercholesterol |
| CERCINE | 経口 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | Sedation (For CAG) |
| CLARITH | 経口 | 20[redacted]年 9 月 14 日 | 20[redacted]年 9 月 20 日 | H.Pylori infection relevant to a gastric ulcer |
| EVAMYL | 経口 | 20[redacted]年 8 月 12 日 | 継続 | Insomnia |
| FAMOSTAGINE-D | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 4 月 8 日 | Prevention of gastritis |
| FERRUM | 経口 | 20[redacted]年 8 月 12 日 | 継続 | Anemia |
| HERBESSER R | 経口 | 試験開始前から | 継続 | Hypertension |
| HORIZON | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 4 月 8 日 | Anxiety |
| CONTRAST MEDIA | 非経口 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | Contrast media (For CAG) |
| ITOROL | 経口 | 20[redacted]年 4 月 13 日 | 継続 | Unstable Angina Pectoris |
| LACTEC | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | Electrolyte replenisher |
| LACTEC | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 5 日 | 20[redacted]年 8 月 5 日 | Electrolyte replenisher |
| LENDORMIN | 経口 | 20[redacted]年 5 月 9 日 | 20[redacted]年 8 月 11 日 | Insomnia |
| LIVALO | 経口 | 20[redacted]年 5 月 10 日 | 継続 | Hypercholesterol |
| MAGLAX | 経口 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 継続 | Prevention of constipation |
| MAINTATE | 経口 | 試験開始前から | 継続 | Prevention of arrhythmia |
| MARZULENE S | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 4 月 8 日 | Prevention of gastritis |
| MUCOSTA | 経口 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 継続 | Prevention of gastritis |
| NITOROL | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 20[redacted]年 4 月 9 日 | Prevention of artery spasm |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | Prevention of artery spasm (For CAG) |
| PENLES | 皮下 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | Local anesthesia (For CAG) |
| PROTECADIN | 経口 | 20[redacted]年 9 月 21 日 | 継続 | Gastric ulcer |
| SAWACILLIN | 経口 | 20[redacted]年 9 月 14 日 | 20[redacted]年 9 月 20 日 | H.Pylori infection relevant to a gastric ulcer |
| SOLITA-T3 INJECTION | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 5 日 | 20[redacted]年 8 月 8 日 | Electrolyte replenisher |
| TAKEPRON OD | 経口 | 20[redacted]年 8 月 8 日 | 20[redacted]年 9 月 13 日 | Gastric ulcer |
| TAKEPRON OD | 経口 | 20[redacted]年 9 月 14 日 | 20[redacted]年 9 月 20 日 | H.Pylori infection relevant to a gastric ulcer |
| THROMBIN | 経口 | 20[redacted]年 8 月 8 日 | 20[redacted]年 8 月 10 日 | Gastric ulcer |
| ULCERLMIN | 経口 | 20[redacted]年 8 月 8 日 | 継続 | Gastric ulcer |
| UNASYN-S | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 8 日 | 20[redacted]年 4 月 9 日 | Infection prevention (for PCI) |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| VASOLAN | 経口 | 試験開始前から | 継続 | Prevention of arrhythmia |
| ZETIA | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted] 年 4 月 8 日 | Hypercholesterol |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted] 年 4 月 8 日 | 20[redacted] 年 8 月 6 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 動脈内 | 20[redacted] 年 4 月 8 日 | 20[redacted] 年 4 月 8 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted] 年 4 月 8 日 | 20[redacted] 年 4 月 9 日 | 抗血栓症 |
| PANALDINE | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted] 年 4 月 8 日 | 抗血栓症 |
| PERSANTIN | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted] 年 4 月 8 日 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 不眠症、体重減少、貧血

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted] 年 4 月 8 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted] 年 8 月 3 日 | 投与 118 日目、胃潰瘍の発現日。<br>よろめき＋、タール便＋。 |
| 20[redacted] 年 8 月 4 日 | よろめきは改善した。タール便＋。 |
| 20[redacted] 年 8 月 5 日 | 投与 120 日目、被験者は外科医へ相談した。血圧（BP）126/78、脈拍数 78、眼瞼結膜：貧血様、腹部：flat、soft tenderness (－)。Exploratio rectalis：タール便の付着なし。出血 (－)。臨床検査値 ヘモグロビン（Hb）9.5 g/dL。20[redacted] 年 6 月 6 日 14.4 g/dL（実施医療機関の臨床検査値）。20[redacted] 年 7 月 11 日 13.3 g/dL（中央〔QLAB〕の臨床検査値）。胃管を用いて胃を観察した。出血は認められなかった。食道胃十二指腸鏡検査を実施する予定（20[redacted] 年 8 月 8 日）。入院が必要と判断した。 |
| 20[redacted] 年 8 月 6 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 121 日間）（重篤な有害事象による投与中止）。<br>すべての抗血小板薬（治験薬を含む）を中止した。併用薬 Meintate、Livalo、Vasolan、Mucosta、Maglax、Itorol、Herbesser R、Lendormin は継続した。その他の治療：Solita T3（点滴）。臨床検査値 Hb 8.5 g/dL。 |
| 20[redacted] 年 8 月 8 日 | 臨床検査値 Hb 9.5 g/dL。上部内視鏡検査を実施し、胃体下部後壁に約 15 mm の潰瘍あり、胃体部の上部後壁及び噴門に小サイズ 5 mm の潰瘍あり。<br>出血部位、出血血管、no dew。Pylori 陽性。以下の薬剤（Takepron、Thrombin、Ulcermin）を開始した。本事象と治験薬との関連性が疑われた。試験中止のため中止期間の調査を実施した。 |
| 20[redacted] 年 10 月 24 日 | 胃潰瘍は回復した（持続期間 83 日間）。 |
| 20[redacted] 年 4 月 18 日 | 試験の中止／終了日。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり
胃腸出血が強く疑われる。抗血小板薬によって止血プロセスが遅延した可能性がある。事象名は、上部消化管出血と考えられたが、内視鏡の結果から胃潰瘍と判定した。

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1 日 1 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**： subject45*（**試験 D5130C00027**）

**重篤な有害事象（基本語）：外傷性頭蓋内出血**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **死 因**： 該当せず | | | **転 帰**： 回復 |
| **性 別**： 男 | **年 齢**： 7[redacted] 歳 | **人 種**： アジア人<br>**（民族）** （日本人） | **投与群**： クロピドグレル 75 mg qd |

**既往歴**： なし

**現病歴**： ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）、口腔咽頭不快感

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| AMBROXOL HYDROCHLORIDE | 経口 | 20[redacted] 年 9 月 15 日 | 20[redacted] 年 4 月 11 日 | Throat discomfort |
| AMLODIPIN | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted] 年 7 月 19 日 | Hypertension |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted] 年 7 月 20 日 | 20[redacted] 年 8 月 3 日 | Myocardial Infarction |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| BFLUID | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 4 日 | 20[redacted]年 8 月 5 日 | rehydration |
| FLOMOX | 経口 | 20[redacted]年 7 月 19 日 | 20[redacted]年 7 月 21 日 | Prevention of infection |
| FUROSEMIDE | 経口 | 20[redacted]年 8 月 18 日 | 継続 | Heart failure prevention |
| FERO-GRADUMET | 経口 | 20[redacted]年 9 月 15 日 | 20[redacted]年 4 月 11 日 | Anemia prophylaxis |
| GASRICK D | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 7 月 18 日 | Gastric ulcer prophylaxis |
| HANP | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 19 日 | 20[redacted]年 7 月 20 日 | Heart failure prevention |
| IOMERON | 非経口 | 20[redacted]年 7 月 19 日 | 20[redacted]年 7 月 19 日 | Coronary angiography |
| IOMERON | 非経口 | 20[redacted]年 2 月 15 日 | 20[redacted]年 2 月 15 日 | Coronary angiography |
| LASIX | 経口 | 20[redacted]年 7 月 27 日 | 20[redacted]年 8 月 17 日 | Heart failure prevention |
| LIVALO | 経口 | 20[redacted]年 7 月 20 日 | 継続 | Dyslipidaemia |
| MICARDIS | 経口 | 20[redacted]年 7 月 20 日 | 継続 | Hypertension |
| MUCOSOLVAN | 経口 | 20[redacted]年 8 月 1 日 | 20[redacted]年 8 月 5 日 | Throat discomfort |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年 7 月 19 日 | 20[redacted]年 7 月 19 日 | Coronary angiography |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年 2 月 15 日 | 20[redacted]年 2 月 15 日 | Coronary angiography |
| GLUCOSE | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 19 日 | 20[redacted]年 7 月 20 日 | Rehydration |
| PARIET | 経口 | 20[redacted]年 7 月 20 日 | 20[redacted]年 8 月 17 日 | Gastric ulcer prophylaxis |
| POTACOL-R | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 19 日 | 20[redacted]年 7 月 23 日 | rehydration |
| PRAVATIN | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 7 月 18 日 | Dyslipdaemia |
| PURSENNID | 経口 | 20[redacted]年 7 月 27 日 | 20[redacted]年 7 月 27 日 | Constipation |
| PURSENNID | 経口 | 20[redacted]年 7 月 30 日 | 20[redacted]年 7 月 30 日 | Constipation |
| RABEPRAZOLE SODIUM | 経口 | 20[redacted]年 8 月 18 日 | 継続 | Gastric ulcer prophylaxis |
| REBAMIPIDE | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 7 月 18 日 | Gastric ulcer prophylaxis |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 21 日 | 20[redacted]年 7 月 26 日 | rehydration |
| SOLULACT | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 4 日 | 20[redacted]年 8 月 4 日 | rehydration |
| XYLOCAINE POLYAMP | 皮下 | 20[redacted]年 7 月 19 日 | 20[redacted]年 7 月 19 日 | Coronary angiography |
| XYLOCAINE POLYAMP | 皮下 | 20[redacted]年 2 月 15 日 | 20[redacted]年 2 月 15 日 | Coronary angiography |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 7 月 19 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 20 日 | 20[redacted]年 7 月 26 日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 非経口 | 20[redacted]年 7 月 19 日 | 20[redacted]年 7 月 19 日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 非経口 | 20[redacted]年 2 月 15 日 | 20[redacted]年 2 月 15 日 | 抗血栓症 |
| WARFARIN | 経口 | 20[redacted]年 7 月 20 日 | 20[redacted]年 7 月 21 日 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 便秘、失神×2 事象

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 7 月 19 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted]年 8 月 2 日 | 夜に立ちくらみがあり、その後失神及び転倒した。転倒時に頭部を挫傷したが意識レベルに変化なく、そのため患者は追跡観察を行った。 |
| 20[redacted]年 8 月 3 日 | 昼過ぎまで臨床経過に問題はなかったが、19:00 に再びトイレで立ちくらみがあり、その後失神及び転倒した。その後意識はすぐに回復したが、不安があり本院へ来院した。明らかな脳神経症状はみられず、意識レベルは正常、患者は歩行可能であったが、転倒時に起こった頭部血腫があった。確認のために頭部 CT を実施した。出血所見が左頭頂葉にみられた。患者を近隣病院（Ohnishi Neurological Center）へ紹介し、転院させた。21:00 に治験薬は投与しなかった。 |
| 20[redacted]年 8 月 4 日 | 投与 17 日目、外傷性頭蓋内出血の発現日。<br>0:00 頃に患者は Ohnishi Neurological Center を受診し、くも膜下外傷性出血と診断され、その後追跡観察のために入院した。チカグレロル及びクロピドグレルの経口投与を中止した（重篤な有害事象による一時中断）。この時点で有害事象のための薬物療法等は実施していない。 |

| | |
|---|---|
| 20■ 年 8 月 5 日 | 点滴終了。 |
| 20■ 年 8 月 8 日 | 頭部 CT を実施し、頭部血腫はほぼ消失した。 |
| 20■ 年 8 月 10 日 | Ohnishi Neurological Center を退院した。21:00 にチカグレロル及びクロピドグレルの服用を再開した。頭部 CT を Ohnishi Neurological Center で 20■ 年 8 月 18 日に実施予定となる。 |
| 20■ 年 8 月 18 日 | 外傷性頭蓋内出血は回復した（持続期間 15 日間）。 |
| 20■ 年 6 月 7 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 325 日間）。 |
| 20■年 7 月 5 日 | 試験の中止／終了日。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり
治験薬との因果関係の判断の妥当性：転倒及び失神については、治験薬との因果関係は明らかではないが、転倒後の脳出血については、抗血小板薬の経口投与によって出血が容易に発現し、促進された可能性は否定できない。

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1 日 1 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject46*（**試験 D5130C00027**）

| **重篤な有害事象（基本語）：医療機器閉塞** | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**： 該当せず | | | **転　帰**： 回復 |
| **性　別**： 男 | **年　齢**： 6■ 歳 | **人　種**： アジア人<br>**（民族）** （日本人） | **投与群**： クロピドグレル 75 mg qd |
| **既往歴**： 脊椎手術 | | | |
| **現病歴**： ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）、脊柱管狭窄症 | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| AMARYL | 経口 | 試験開始前から | 20■ 年 6 月 24 日 | diabetes mellitus |
| CHOLEBINE | 経口 | 試験開始前から | 20■ 年 6 月 2 日 | hyperlipidemia |
| CEFAMEZIN ALPHA | 静脈内 | 20■ 年 6 月 3 日 | 20■ 年 6 月 4 日 | Prevention of infection |
| CRAVIT | 経口 | 20■ 年 6 月 3 日 | 20■ 年 6 月 5 日 | Prevention of infection |
| DIOVAN | 経口 | 試験開始前から | 継続 | hypertension |
| IOPAMIRON | 非経口 | 20■ 年 6 月 3 日 | 20■ 年 6 月 3 日 | for CAG |
| ITOROL | 経口 | 試験開始前から | 継続 | preventive administration for ACS |
| LIVALO | 経口 | 試験開始前から | 継続 | hyper lipidemia |
| AMARYL | 経口 | 20■年 6 月 26 日 | 継続 | diabetes mellitus |
| ARTIST | 経口 | 20■ 年 6 月 4 日 | 20■ 年 6 月 6 日 | STEMI |
| ARTIST | 経口 | 20■ 年 8 月 1 日 | 継続 | hypertension |
| ATELEC | 経口 | 20■ 年 6 月 6 日 | 継続 | hypertension |
| ATROPINE SULFATE | 静脈内 | 20■ 年 6 月 3 日 | 20■ 年 6 月 3 日 | STEMI |
| BASEN | 経口 | 20■ 年 6 月 3 日 | 20■ 年 6 月 24 日 | diabetes mellitus |
| CEFAMEZIN ALPHA | 静脈内 | 20■ 年 4 月 3 日 | 20■ 年 4 月 3 日 | prevention of infection |
| CIRCRES | 静脈内 | 20■ 年 6 月 3 日 | 20■ 年 6 月 4 日 | STEMI |
| CIRCRES | 非経口 | 20■年 4 月 3 日 | 20■ 年 4 月 3 日 | PCI |
| CIRCRES | 非経口 | 20■ 年 6 月 9 日 | 20■ 年 6 月 9 日 | for CAG |
| CIRCRES | 非経口 | 20■ 年 2 月 29 日 | 20■ 年 2 月 29 日 | for CAG |
| CRAVIT | 経口 | 20■ 年 4 月 3 日 | 20■ 年 4 月 5 日 | prevention for infection |
| IOPAMIRON | 非経口 | 20■ 年 4 月 3 日 | 20■ 年 4 月 3 日 | CAG |
| IOPAMIRON | 非経口 | 20■ 年 6 月 9 日 | 20■ 年 6 月 9 日 | for CAG |
| IOPAMIRON | 非経口 | 20■ 年 2 月 29 日 | 20■ 年 2 月 29 日 | for CAG |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| MAGLAX | 経口 | 20[redacted]年 4 月 3 日 | 継続 | prevent of constipation |
| NITOPRO | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 3 日 | 20[redacted]年 6 月 3 日 | STEMI |
| NITROPEN | 経口 | 20[redacted]年 6 月 9 日 | 20[redacted]年 6 月 9 日 | for CAG |
| NITROPEN | 経口 | 20[redacted]年 2 月 29 日 | 20[redacted]年 2 月 29 日 | for CAG |
| NOR-ADRENALIN | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 3 日 | 20[redacted]年 6 月 3 日 | STEMI |
| OLIVES | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 3 日 | 20[redacted]年 6 月 5 日 | premature ventricular contraction |
| VOGLIBOSE | 経口 | 試験開始前から | 継続 | diabetes mellitus |
| XYLOCAINE | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 3 日 | 20[redacted]年 6 月 6 日 | Ventricular Premature Contraction due to STEMI |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 6 月 9 日 | 20[redacted]年 6 月 9 日 | for CAG |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 2 月 29 日 | 20[redacted]年 2 月 29 日 | for CAG |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 4 月 3 日 | 20[redacted]年 4 月 3 日 | local anesthesia (for CAG) |
| BAYASPIRIN | 経口 | 試験開始前から | 継続 | 抗血栓症 |
| ASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 6 月 3 日 | 20[redacted]年 6 月 3 日 | 抗血栓症 |
| CLEACTOR | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 3 日 | 20[redacted]年 4 月 3 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 3 日 | 20[redacted]年 6 月 4 日 | 抗血栓症 |
| NOVASTAN | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 3 日 | 20[redacted]年 6 月 5 日 | 抗血栓症 |
| NOVASTAN | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 9 日 | 20[redacted]年 6 月 9 日 | 抗血栓症 |
| NOVASTAN | 静脈内 | 20[redacted]年 2 月 29 日 | 20[redacted]年 2 月 29 日 | 抗血栓症 |
| NOVASTAN | 静脈内 | 20[redacted]年 4 月 3 日 | 20[redacted]年 4 月 5 日 | 抗血栓症 |
| PERSANTIN | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 3 日 | 20[redacted]年 6 月 3 日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年 6 月 3 日 | 20[redacted]年 6 月 3 日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年 4 月 4 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| PLETAAL | 経口 | 20[redacted]年 6 月 3 日 | 20[redacted]年 6 月 3 日 | 抗血栓症 |
| WARFARIN | 経口 | 20[redacted]年 4 月 4 日 | 継続 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 出血、心電図 QRS 群延長、脊柱管狭窄症

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 6 月 3 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。<br>ST 上昇型急性心筋梗塞治療のために、緊急経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を実施した。治験薬（チカグレロル／クロピドグレル）の投与を開始した。PCI は右冠動脈近位部（#1）の狭窄に対して実施した。大量の血栓が認められたが、患者の発病はわずか 5 時間前であった。Thrombuster GR を用いて大量の血栓を吸引した後、ステント留置後であっても新たな血栓が血管造影で認められた。低圧経皮的古典的バルーン血管形成術（POBA）、血栓吸入、及び SNP＋dipyridamole 投与の結果、患者は処置終了時に TIMI 2（末梢性閉塞）と評価された。狭窄率は 100%から 10%に低下した。 |
| 20[redacted]年 6 月 9 日 | 確認のための冠動脈造影（CAG）を実施し、右冠動脈近位部（#1）に 25%の狭窄が認められた。 |
| 20[redacted]年 6 月 11 日 | 順調に経過し、退院した。 |
| 20[redacted]年 12 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 3 日頃から両下肢のしびれ感の悪化があった。検査入院し、脊髄造影を実施した。 |
| 20[redacted]年 12 月 20 日 | 検査後に特記すべき異常はなく、退院した。 |
| 20[redacted]年 2 月 29 日 | 投与 272 日目、医療機器閉塞の発現日。<br>投与後 8 カ月に実施した追跡 CAG で、右冠動脈近位部（#1）にステント内閉塞（基本語：医療機器閉塞）が認められた。右冠動脈（RCA）#1：100%、RCA #3：75%、左冠動脈前下行枝（LAD）#6：50%、LAD #7：75%、LAD #9：100%、左冠動脈回旋枝（LCX）#13：75% |

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 4 月 3 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 306 日間）（重篤な有害事象による投与中止）。<br>投与 306 日目、入院し、右冠動脈近位部（#1）の PCI を実施した。RCA のステント内閉塞のための PCI を実施した。Corsair＋XT-R は血管内腔を通過できた。 |
| 20[redacted]年 4 月 4 日 | 医療機器閉塞は回復した（持続期間 36 日間）。 |
| 20[redacted]年 7 月 3 日 | 試験の中止／終了日。 |
| **治験薬との因果関係及び担当医師の見解**：　関連性あり<br>（記載なし） | |

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1 日 1 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject47*（**試験 D5130C00027**）

| **重篤な有害事象（基本語）**：**脳幹卒中** | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**：　該当せず | | | **転　帰**：　未回復 |
| **性　別**：　男 | **年　齢**：　6[redacted]歳 | **人　種**：　アジア人<br>**（民族）**　（日本人） | **投与群**：　クロピドグレル 75 mg qd |
| **既往歴**：　高血圧性脳症 | | | |
| **現病歴**：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）、不眠症、痔核 | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | Local anaesthesia for PCI |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 8 月 25 日 | 20[redacted]年 8 月 25 日 | Local anaesthesia for PCI |
| GLUCOSE | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | Fluid replacement |
| GLUCOSE | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 25 日 | 20[redacted]年 8 月 25 日 | Fluid replacement |
| ACTIT | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 4 日 | 20[redacted]年 9 月 6 日 | Fluid replacement |
| ADALAT-CR | 経口 | 20[redacted]年 7 月 17 日 | 継続 | Hypertension |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年 8 月 11 日 | 継続 | Hypertrophic cardiomyopathy |
| CEFAZOLIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | Infection Prophylaxis for CAG |
| CEFAZOLIN SODIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | Infection prophylaxis for PCI |
| HYDROCHLOROTHIAZIDE+VALSARTAN | 経口 | 20[redacted]年 8 月 11 日 | 継続 | Hypertension |
| CONAN | 経口 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 20[redacted]年 8 月 9 日 | Hypertension |
| CRESTOR | 経口 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 20[redacted]年 9 月 13 日 | Dyslipidaemia |
| DEPAS | 経口 | 20[redacted]年 9 月 11 日 | 継続 | Insomnia |
| GASTER D | 経口 | 20[redacted]年 7 月 17 日 | 継続 | Gastritis prophylaxis |
| IOPAMIRON | 非経口 | 20[redacted]年 8 月 25 日 | 20[redacted]年 8 月 25 日 | Arteriogram coronary |
| KCL | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | Electrolyte replacement |
| GLUCOSE +SODIUM CHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 4 日 | 20[redacted]年 9 月 9 日 | Fluid replacement |
| GLUCOSE +K CHLORIDE +NA CHLORIDE +NA LACTATE | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | Fluid replacement |
| GLUCOSE +K CHLORIDE +NA CHLORIDE +NA LACTATE | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 25 日 | 20[redacted]年 8 月 26 日 | Fluid replacement |
| KYLIT | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | Fluid replacement |
| KYLIT | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 2 日 | 20[redacted]年 9 月 2 日 | Fluid replacement |
| KYLIT | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 25 日 | 20[redacted]年 8 月 25 日 | Fluid replacement |


＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| LACTEC G | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | Fluid replacement |
| LACTEC G | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 25 日 | 20[redacted]年 8 月 25 日 | Fluid replacement |
| LACTEC G | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 3 日 | 20[redacted]年 9 月 4 日 | Fluid replacement |
| LACTEC G | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 12 日 | 継続 | Fluid replacement |
| NERIPROCT | 皮膚 | 20[redacted]年 8 月 25 日 | 継続 | Haemorrhoids |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | Coronary artary dilatation for PCI |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年 8 月 25 日 | 20[redacted]年 8 月 25 日 | Coronary artary dilatation for PCI |
| NOR-ADRENALIN | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | Prevention of cardiac failire for PCI |
| NOR-ADRENALIN | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 25 日 | 20[redacted]年 8 月 25 日 | Prevention of cardiac failire for PCI |
| NORVASC OD | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 7 月 14 日 | Hypertension |
| OYPALOMIN | 非経口 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | Arteriogram coronary |
| PROPOFOL | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 9 日 | 20[redacted]年 9 月 9 日 | Local anaesthesia for Transesophageal Echocardiography |
| RADICUT | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 4 日 | 20[redacted]年 9 月 9 日 | Cardioembolic stroke |
| RADICUT | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 12 日 | 20[redacted]年 9 月 12 日 | Cardioembolic stroke |
| RHYTHMY | 経口 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | Insomnia |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | Prevention of Chest pain |
| URIEF | 経口 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | 継続 | Prevention of frequent urination |
| ZANTAC | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | Gastritis prophylaxis |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| EPADEL S | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 7 月 17 日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 非経口 | 20[redacted]年 8 月 25 日 | 20[redacted]年 8 月 25 日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 非経口 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 抗血栓症 |
| OZAPEN | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 12 日 | 20[redacted]年 9 月 12 日 | 抗血栓症 |
| PLETAAL | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 抗血栓症 |

| | |
|---|---|
| **非重篤な有害事象**： | 耳鳴、塞栓性脳卒中、浮動性めまい、肥大型心筋症 |
| **経過・処置**： | |
| 20[redacted]年 7 月 14 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted]年 9 月 3 日 | 本日より心原性脳塞栓症の治療のために、患者を intramural care 下に置いた。<br>Lactec G (lactated Ringer's solution) 500 mL 投与。 |
| 20[redacted]年 9 月 4 日 | 20[redacted]年 9 月 4 日～9 日に KN 1 (nifedipine ) 500 mL、Actit (maintenance medium with acetic acid) 500 mL、及び Radicut (edaravone) 30 mg を投与した。現時点で Warfarin (warfarin potassium) は使用していない。 |
| 20[redacted]年 9 月 12 日 | 投与 61 日目、脳幹卒中の発現日。<br>治験薬の最終投与日（投与期間 61 日間）（重篤な有害事象による投与中止）。<br>11:07 に“右脚の引きずり”を訴えた。9 月 10 日から歩行中に“右脚の引きずり”を訴えたが、患者は脚を上げたり、片膝を並行にした状態で座ったりすることができ、しびれ感がみられるような明らかな麻痺症状がなかったので、主治医は悪化を監視するだけで十分と判断した。 |
| 20[redacted]年 7 月 20 日 | 試験の中止／終了日。 |
| **治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： | 関連性あり |

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1 日 1 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

被験者番号：subject48*（試験 D5130C00027）

| 重篤な有害事象（基本語）：出血性胃潰瘍 | | | |
|---|---|---|---|
| 死　因：　該当せず | | | 転　帰：　回復 |
| 性　別：　男 | 年　齢：　5[redacted]歳 | 人　種：　アジア人<br>（民族）　（日本人） | 投与群：　クロピドグレル 75 mg qd |
| 既往歴：　骨折治療 | | | |
| 現病歴：　不安定狭心症（UA）（最終診断） | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| ACTIT | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 6 日 | 20[redacted]年 7 月 6 日 | fluid replacement |
| AMOLIN | 経口 | 20[redacted]年 9 月 13 日 | 20[redacted]年 9 月 19 日 | H.pylorus eradication associated gastric ulcer haemorrhage |
| CHAMPIX | 経口 | 20[redacted]年 8 月 27 日 | 20[redacted]年 9 月 14 日 | Smoking cessation purpose for improvement of the quality of life |
| CLARITH | 経口 | 20[redacted]年 9 月 13 日 | 20[redacted]年 9 月 19 日 | H.pylorus eradication associated gastric ulcer haemorrhage |
| GASCON | 経口 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | gastroscopy preparation |
| GASCON | 経口 | 20[redacted]年 8 月 4 日 | 20[redacted]年 8 月 4 日 | gastroscopy preparation |
| GASCON | 経口 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | gastroscopy preparation |
| GASCON | 経口 | 20[redacted]年 2 月 15 日 | 20[redacted]年 2 月 15 日 | gastroscopy preparation |
| GASZYME | 経口 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | gastroscopy preparation |
| GASZYME | 経口 | 20[redacted]年 8 月 4 日 | 20[redacted]年 8 月 4 日 | gastroscopy preparation |
| GASZYME | 経口 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | gastroscopy preparation |
| GASZYME | 経口 | 20[redacted]年 2 月 15 日 | 20[redacted]年 2 月 15 日 | gastroscopy preparation |
| GENTACIN | 皮膚 | 20[redacted]年 7 月 7 日 | 20[redacted]年 7 月 7 日 | prevention of infection for CAG |
| GASTER (FAMOTIDINE) | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | gastric ulcer |
| GLUCAGON G NOVO | 筋肉内 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | gastroscopy preparation |
| GLUCAGON G NOVO | 筋肉内 | 20[redacted]年 8 月 4 日 | 20[redacted]年 8 月 4 日 | gastroscopy preparation |
| GLUCAGON G NOVO | 筋肉内 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | gastroscopy preparation |
| GLUCAGON G NOVO | 筋肉内 | 20[redacted]年 2 月 15 日 | 20[redacted]年 2 月 15 日 | gastroscopy preparation |
| HERBESSER R | 経口 | 20[redacted]年 7 月 6 日 | 継続 | variant angina |
| ISOTONIC SODIUM CHLORIDE SOLUTION | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 6 日 | 20[redacted]年 7 月 7 日 | fluid replacement |
| ISOTONIC SODIUM CHLORIDE SOLUTION | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | 20[redacted]年 8 月 3 日 | fluid replacement |
| LOXONIN | 経口 | 20[redacted]年 7 月 6 日 | 20[redacted]年 7 月 6 日 | muscle pain(anterior chest) |
| THROMBIN | 経口 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | For gastroscopy |
| THROMBIN | 経口 | 20[redacted]年 8 月 4 日 | 20[redacted]年 8 月 4 日 | For gastroscopy |
| MALFA | 経口 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | 20[redacted]年 8 月 2 日 | gastric ulcer |
| MALFA | 経口 | 20[redacted]年 8 月 4 日 | 20[redacted]年 8 月 4 日 | gastric ulcer |
| METENARIN | 非経口 | 20[redacted]年 7 月 6 日 | 20[redacted]年 7 月 6 日 | ergonovine load test |
| NITRODERM TTS | 皮膚 | 20[redacted]年 7 月 6 日 | 20[redacted]年 7 月 6 日 | vasodilatation for CAG |
| NITROL | 非経口 | 20[redacted]年 7 月 6 日 | 20[redacted]年 7 月 6 日 | prevention of angiospasm |
| OMNIPAQUE 350 | 非経口 | 20[redacted]年 7 月 6 日 | 20[redacted]年 7 月 6 日 | contrast media |
| PENTCILLIN | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 6 日 | 20[redacted]年 7 月 6 日 | prevention of infection after the CAG |
| PROTECADIN | 経口 | 20[redacted]年 9 月 13 日 | 20[redacted]年 12 月 2 日 | Gastric ulcer haemorrhage |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| PARIET | 経口 | 20[redacted]年8月4日 | 継続 | gastric ulcer |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年8月2日 | 20[redacted]年8月8日 | fluid replacement |
| TAKEPRON | 静脈内 | 20[redacted]年8月2日 | 20[redacted]年8月3日 | gastric ulcer |
| TAKEPRON | 経口 | 20[redacted]年9月13日 | 20[redacted]年9月19日 | H.pylorus eradication associated gastric ulcer haemorrhage |
| ULCERLMIN | 経口 | 20[redacted]年8月2日 | 20[redacted]年8月2日 | gastric ulcer |
| ULCERLMIN | 経口 | 20[redacted]年8月4日 | 20[redacted]年8月4日 | gastric ulcer |
| VITAMEDIN INTRAVENOUS | 静脈内 | 20[redacted]年8月3日 | 20[redacted]年8月3日 | vitamin supplementation |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年7月6日 | 20[redacted]年7月6日 | local anesthesia for CAG |
| XYLOCAINE VISCOUS | 経口 | 20[redacted]年8月2日 | 20[redacted]年8月2日 | surface anesthesia |
| XYLOCAINE VISCOUS | 経口 | 20[redacted]年8月4日 | 20[redacted]年8月4日 | surface anesthesia |
| XYLOCAINE VISCOUS | 経口 | 20[redacted]年8月23日 | 20[redacted]年8月23日 | surface anesthesia |
| XYLOCAINE VISCOUS | 経口 | 20[redacted]年2月15日 | 20[redacted]年2月15日 | surface anesthesia |
| SODIUM BICARBONATE | 経口 | 20[redacted]年8月2日 | 20[redacted]年8月2日 | gastroscopy preparation |
| SODIUM BICARBONATE | 経口 | 20[redacted]年8月4日 | 20[redacted]年8月4日 | gastroscopy preparation |
| SODIUM BICARBONATE | 経口 | 20[redacted]年8月23日 | 20[redacted]年8月23日 | gastroscopy preparation |
| SODIUM BICARBONATE | 経口 | 20[redacted]年2月15日 | 20[redacted]年2月15日 | gastroscopy preparation |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年7月6日 | 20[redacted]年7月31日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 動脈内 | 20[redacted]年7月6日 | 20[redacted]年7月6日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN NA LOCK | 静脈内 | 20[redacted]年8月5日 | 20[redacted]年8月8日 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 筋肉痛、食道ポリープ

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年7月6日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted]年7月31日 | 投与26日目、出血性胃潰瘍の発現日。<br>治験薬の最終投与日（投与期間26日間）（有害事象による投与中止）。<br>タール便がみられた。患者自身の判断で治験薬投与を中止した。 |
| 20[redacted]年8月1日 | 実施医療機関に来院し、検査が実施された。便潜血陽性。ヘモグロビン（Hb）15.4 g/dL。治験薬の継続投与は困難と判断し、試験を中止した。他院での精密検査を要請した。 |
| 20[redacted]年8月2日 | 投与28日目（投与終了3日目）、胃内視鏡検査を実施した。食道ポリープ及び胃体下部後壁に潰瘍が認められた。保存療法のために入院した。 |
| 20[redacted]年8月4日 | 胃内視鏡検査を実施し、症状の改善が認められた。 |
| 20[redacted]年8月9日 | 退院した。 |
| 20[redacted]年8月10日 | 実施医療機関に来院した。 |
| 20[redacted]年8月23日 | 出血性胃潰瘍は回復した（持続期間24日間）。 |
| 20[redacted]年6月18日 | 試験の中止／終了日。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり
事象は治験薬との関連性があった。判断の妥当性：アスピリンによって起こった胃腸粘膜障害が治験薬によって悪化した。したがって、治験薬が出血を悪化させた可能性は否定できない。

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1日1回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を1日目として起算
終了●日目は治験薬の投与終了又は中止日を1日目として起算

**被験者番号**：subject49*（試験 D5130C00027）

| **重篤な有害事象（基本語）：メレナ** | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**：　該当せず | | | **転　帰**：　回復 |
| **性　別**：　男 | **年　齢**：　4[redacted]歳 | **人　種**：　アジア人<br>**（民族）**　（日本人） | **投与群**：　クロピドグレル 75 mg qd |
| **既往歴**：　なし | | | |
| **現病歴**：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）、胃石症、不安障害、脂肪肝 | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| XYLOCAINE #1 | 皮下 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | anesthesia for CAG |
| XYLOCAINE | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | ventricular tachycardia |
| ANEXATE | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 12 日 | 20[redacted]年 10 月 12 日 | colonoscopy preparation |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年 1 月 18 日 | 継続 | Hypertension |
| BLOPRESS | 経口 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | 20[redacted]年 8 月 24 日 | hypertension |
| DORMICUM | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 12 日 | 20[redacted]年 10 月 12 日 | colonoscopy preparation |
| FERROMIA | 経口 | 20[redacted]年 10 月 12 日 | 20[redacted]年 12 月 13 日 | Iron deficiency anaemia |
| FESIN | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 24 日 | 20[redacted]年 8 月 26 日 | melena |
| GASCON | 経口 | 20[redacted]年 8 月 24 日 | 20[redacted]年 8 月 24 日 | gastrofiberscopy preparation |
| GASMOTIN | 経口 | 20[redacted]年 11 月 5 日 | 20[redacted]年 11 月 15 日 | Gastritis |
| GLUCAGON G NOVO | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 12 日 | 20[redacted]年 10 月 12 日 | colonoscopy preparation |
| GLYCERIN | 直腸内 | 20[redacted]年 8 月 24 日 | 20[redacted]年 8 月 24 日 | colonoscopy preparation |
| IOMERON 350 | 非経口 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | contrast for cardioangiography |
| KCL | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | 20[redacted]年 7 月 16 日 | replacement of electrolyte |
| GLUCOSE<br>+SODIUM CHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | replacement fluid |
| GLUCOSE<br>+SODIUM CHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 24 日 | 20[redacted]年 8 月 24 日 | replacement fluid |
| GLUCOSE<br>+K CHLORIDE<br>+NA CHLORIDE<br>+NA LACTATE | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 24 日 | 20[redacted]年 8 月 24 日 | replacement fluid |
| GLUCOSE<br>+K CHLORIDE<br>+NA CHLORIDE<br>+NA LACTATE | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | 20[redacted]年 7 月 16 日 | replacement fluid |
| LACTEC | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 22 日 | 20[redacted]年 8 月 22 日 | replacement fluid |
| MEDICON | 経口 | 20[redacted]年 12 月 13 日 | 20[redacted]年 12 月 23 日 | Bronchitis |
| MORPHINE<br>HYDROCHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | chest pain associated with ACS |
| MUCOSTA | 経口 | 20[redacted]年 8 月 27 日 | 20[redacted]年 9 月 22 日 | prevention of mucoenteritis |
| MUCOSTA | 経口 | 20[redacted]年 10 月 11 日 | 20[redacted]年 11 月 19 日 | prevention of mucoenteritis |
| MUCOSTA | 経口 | 20[redacted]年 12 月 13 日 | 継続 | prevention of mucoenteritis |
| NEW LECICARBON | 直腸内 | 20[redacted]年 10 月 11 日 | 20[redacted]年 10 月 11 日 | colonoscopy preparation |
| NIFLEC | 経口 | 20[redacted]年 10 月 12 日 | 20[redacted]年 10 月 12 日 | colonoscopy preparation |
| NITROPEN | 舌下 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | ACS |
| OMEPRAL | 経口 | 20[redacted]年 8 月 25 日 | 20[redacted]年 1 月 17 日 | gastritis |
| RIVANOL | 皮膚 | 20[redacted]年 8 月 30 日 | 20[redacted]年 8 月 30 日 | Injection site induration |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | replacement fluid |
| SEFMAZON | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | prevention of infection for CAG |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| SEFMAZON | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 17 日 | 20[redacted]年 7 月 19 日 | prevention of infection for CAG |
| SENNOSIDE | 経口 | 20[redacted]年 10 月 11 日 | 20[redacted]年 10 月 11 日 | colonoscopy preparation |
| SIGMART | 経口 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | 20[redacted]年 7 月 22 日 | vasodilatation |
| SUNRYTHM | 経口 | 20[redacted]年 8 月 25 日 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | prevention of atrial fibrillation |
| THROMBIN | 腸内 | 20[redacted]年 10 月 12 日 | 20[redacted]年 10 月 12 日 | melena |
| VEEN-F | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 11 日 | 20[redacted]年 10 月 11 日 | replacement fluid |
| VITAMIN C | 経口 | 試験開始前から | 継続 | supply of vitaminC |
| XYLOCAINE PUMP SPRAY | 経口 | 20[redacted]年 8 月 24 日 | 20[redacted]年 8 月 24 日 | gastrofiberscopy preparation |
| XYLOCAINE VISCOUS | 経口 | 20[redacted]年 8 月 24 日 | 20[redacted]年 8 月 24 日 | gastrofiberscopy preparation |
| ADONA | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 22 日 | 20[redacted]年 8 月 22 日 | melena |
| ADONA | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 24 日 | 20[redacted]年 8 月 24 日 | melena |
| ADONA | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 11 日 | 20[redacted]年 10 月 11 日 | melena |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | 20[redacted]年 8 月 24 日 | hypertension |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年 9 月 20 日 | 20[redacted]年 1 月 17 日 | hypertension |
| BFLUID | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 24 日 | 20[redacted]年 8 月 28 日 | replacement fluid |
| CALCIUM | 経口 | 試験開始前から | 継続 | supply of calcium |
| DOCOSAHEXANOIC ACID | 経口 | 試験開始前から | 継続 | supply of docosahexaenoic acid |
| LOXONIN | 経口 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | 20[redacted]年 7 月 22 日 | headache |
| MAGLAX | 経口 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | 20[redacted]年 8 月 24 日 | prevention of constipation |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | remission of coronary spasm for PCI |
| GLUCOSE | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 24 日 | 20[redacted]年 8 月 26 日 | replacement fluid |
| RIZE | 経口 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | 20[redacted]年 7 月 22 日 | anxiety neurosis |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | vasodilatation |
| SLOW-K | 経口 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | 20[redacted]年 7 月 18 日 | prevention of hypokalaemia |
| SUNRYTHM | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 24 日 | 20[redacted]年 8 月 24 日 | atrial fibrillation |
| TAKEPRON | 経口 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | 20[redacted]年 8 月 24 日 | prevention of gastritis |
| TAKEPRON | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | prevention of gastritis |
| TRANSAMIN | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 22 日 | 20[redacted]年 8 月 22 日 | melena |
| TRANSAMIN | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 11 日 | 20[redacted]年 10 月 11 日 | melena |
| VEEN D | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 24 日 | 20[redacted]年 8 月 29 日 | replacement fluid |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 20[redacted]年 10 月 12 日 | 抗血栓症 |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 10 月 14 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 動脈内 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 20[redacted]年 7 月 14 日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | 20[redacted]年 7 月 15 日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年 8 月 25 日 | 20[redacted]年 10 月 12 日 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**：メレナ、鉄欠乏性貧血、心室性頻脈、裂孔ヘルニア、背部痛、心房細動、発熱、頭痛、小腸潰瘍、大腸炎、直腸炎、胃炎、気管支炎、注射部位硬結、狭心症、視力低下

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 7 月 14 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted]年 8 月 22 日 | 投与 40 日目、メレナの発現日。 |
| 20[redacted]年 8 月 24 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 42 日間）。<br>投与 42 日目、メレナ及び貧血を訴え来院し、貧血の精密検査のために入院したので、事象は重篤な有害事象と判断された。患者はメレナを訴えて 20[redacted]年 8 月 22 日に来院しており、事象は前回みられたエピソードと同様であり、発現日は 20[redacted]年 |

| | |
|---|---|
| | 8 月 22 日（投与 40 日目）であった。<br>治験薬投与の継続は容認できないと考えたので、同日、試験参加の中止を決定した（重篤な有害事象による投与中止）。事象発現時に使用していた他の薬剤も、事象との因果関係が明確ではないので一時中断した。内視鏡検査を実施したが、上部及び下部消化管からの明らかな出血はみられなかった。出血部位を特定できなかったので、事象をメレナとした。 |
| 20[redacted]年 8 月 31 日 | ヘモグロビン値 10.3、メレナは認められなかった。同日、メレナは回復したと判断した（持続期間 10 日間）。 |
| 20[redacted]年 6 月 19 日 | 試験の中止／終了日。 |
| **治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり<br>事象は治験薬の抗血小板作用によって起こった可能性があるので、治験薬との因果関係は否定できない。 | |

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1 日 1 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject50*（**試験 D5130C00027**）

| **重篤な有害事象（基本語）：パーキンソン病** | | | |
|---|---|---|---|
| **死 因**： 該当せず | | | **転 帰**： 未回復 |
| **性 別**： 男 | **年 齢**： 7[redacted]歳 | **人 種**： アジア人<br>**（民族）** （日本人） | **投与群**： クロピドグレル 75 mg qd |
| **既往歴**： なし | | | |
| **現病歴**： ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）、パーキンソン病、便秘、良性前立腺肥大症 | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| PRIBC | 皮膚 | 20[redacted]年 11 月 24 日 | 20[redacted]年 11 月 25 日 | disinfection for left arm epidermis detachment |
| INOVAN | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 20[redacted]年 11 月 13 日 | Blood pressure decreased associated with ACS |
| INOVAN | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 27 日 | 継続 | Blood pressure decreased associated with Parkinson's disease |
| DOBUPUM | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 20[redacted]年 11 月 13 日 | Circulatory failure associated with ACS |
| XYLOCAINE #1 | 皮下 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | anesthesia for CAG |
| XYLOCAINE | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | PVC associated with ACS |
| ALDACTONE | 経口 | 20[redacted]年 11 月 9 日 | 継続 | diuresis for heart failure associated with ACS |
| ANCARON | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 6 日 | 20[redacted]年 11 月 8 日 | prevention of ventricular tachycardia |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年 11 月 12 日 | 継続 | cardioprotection |
| BI-SIFROL | 経口 | 20[redacted]年 11 月 26 日 | 継続 | Parkinson's disease |
| CERCINE | 経口 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 20[redacted]年 11 月 11 日 | sedation for PCI |
| DEPAS | 経口 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | insomnia |
| DEPAS | 経口 | 20[redacted]年 11 月 26 日 | 20[redacted]年 11 月 27 日 | tension associated with Parkinson's disease |
| EBRANTIL | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 11 月 3 日 | prostatic hypertrophy |
| EBRANTIL | 経口 | 20[redacted]年 11 月 16 日 | 20[redacted]年 11 月 27 日 | prostatic hypertrophy |
| FLUITRAN | 経口 | 20[redacted]年 11 月 15 日 | 20[redacted]年 11 月 19 日 | heart failure associated with ACS |


＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| GASMOTIN | 経口 | 20[redacted]年 11 月 16 日 | 継続 | discomfort of stomac associated with Parkinson's disease |
| HANP | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 20[redacted]年 11 月 8 日 | Heart failure associated with ACS |
| HESPANDER | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 6 日 | 20[redacted]年 11 月 6 日 | Fluid replacement |
| HOKUNALIN TAPE | 皮膚 | 20[redacted]年 11 月 13 日 | 継続 | bronchitis |
| IOMERON 350 | 非経口 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | contrast for cardioangiography |
| KCL | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 20[redacted]年 11 月 5 日 | prevention of hypokalemia |
| KCL | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 8 日 | 20[redacted]年 11 月 10 日 | prevention of hypokalemia |
| GLUCOSE +SODIUM CHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 20[redacted]年 11 月 8 日 | Fluid replacement |
| LASIX | 経口 | 20[redacted]年 11 月 9 日 | 20[redacted]年 11 月 11 日 | diuresis for heart failure associated with ACS |
| LASIX | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 8 日 | 20[redacted]年 11 月 8 日 | diuresis for heart failure associated with ACS |
| LIVALO | 経口 | 20[redacted]年 11 月 5 日 | 20[redacted]年 11 月 27 日 | dyslipidaemia |
| MAGLAX | 経口 | 20[redacted]年 11 月 16 日 | 継続 | constipation |
| MUCOSOLVAN | 経口 | 20[redacted]年 11 月 11 日 | 20[redacted]年 11 月 18 日 | brochitis |
| NAUZELIN | 経口 | 20[redacted]年 11 月 24 日 | 20[redacted]年 11 月 27 日 | anorexia associated with Parkinson's disease |
| NEODOPASOL | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 11 月 3 日 | Parkinson's disease |
| NEO DOPASTON | 経口 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 継続 | Parkinson's disease |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | remission of coronary spasm for PCI |
| NITROPEN | 舌下 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | chest pain associated with ACS |
| NU-LOTAN | 経口 | 20[redacted]年 11 月 5 日 | 20[redacted]年 11 月 11 日 | cardioprotection |
| OMEPRAL | 経口 | 20[redacted]年 11 月 5 日 | 継続 | prevention of gastritis |
| OMEPRAL | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | prevention of gastritis |
| PHYSIO 35 | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 8 日 | 20[redacted]年 11 月 28 日 | Fluid replacement |
| SEFMAZON | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | prevention of infection for PCI |
| SENNOSIDE | 経口 | 20[redacted]年 11 月 12 日 | 20[redacted]年 11 月 13 日 | constipation |
| SENNOSIDE | 経口 | 20[redacted]年 11 月 18 日 | 継続 | constipation |
| SIGMART | 経口 | 20[redacted]年 11 月 8 日 | 20[redacted]年 11 月 11 日 | cardioprotection |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 20[redacted]年 11 月 8 日 | vasodilatation |
| SYMMETREL | 経口 | 試験開始前から | 継続 | Parkinson's disease |
| TANATRIL | 経口 | 20[redacted]年 11 月 12 日 | 20[redacted]年 11 月 22 日 | cardioprotection |
| HERBAL NOS | 経口 | 20[redacted]年 11 月 28 日 | 継続 | tension associated with Parkinson's disease |
| XYLOCAINE JELLY | 皮膚 | 20[redacted]年 11 月 5 日 | 20[redacted]年 11 月 5 日 | anesthesia for strange feeling associated with urethral infection |
| ZITHROMAC | 経口 | 20[redacted]年 11 月 10 日 | 20[redacted]年 11 月 10 日 | prevention of infection for aspiration pneumonia associated with Parkinson's disease |
| CEONOMAL | 経口 | 20[redacted]年 11 月 27 日 | 20[redacted]年 11 月 27 日 | tremor associated with Parkinson's disease |
| DANTRIUM | 経口 | 20[redacted]年 11 月 28 日 | 継続 | Parkinson's disease |
| DANTRIUM | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 27 日 | 20[redacted]年 11 月 27 日 | Parkinson's disease |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 継続 | 抗血栓症 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 20[redacted]年 11 月 6 日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 動脈内 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 20[redacted]年 11 月 4 日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年 11 月 28 日 | 継続 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 不眠症、四肢損傷、解離、尿道炎、気管支炎、発熱

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 11 月 4 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。<br>急性心筋梗塞を有すると診断され、入院した。約 2 週間で退院する予定であった。 |
| 20[redacted]年 11 月 21 日 | 投与 18 日目、パーキンソン病の発現日。<br>患者は状態が悪いと訴え始めた。合併症のパーキンソン病が悪化したと考え、入院期間を延長した。したがって、重篤な有害事象と判断した。本日、悪化が観察され始めたので、発現日は本日とした。腹部症状及び低血圧が認められ、パーキンソン病の合併症状によると考えられた。 |
| 20[redacted]年 11 月 27 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 24 日間）（重篤な有害事象による投与中止）。 |
| 20[redacted]年 6 月 8 日 | 試験の中止／終了日。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり
事象は治験薬の投与中に発現し、中止後に回復したので、治験薬と事象との因果関係は否定できない。

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1 日 1 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject51*（**試験 D5130C00027**）

**重篤な有害事象（基本語）：出血性腸憩室**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**： 該当せず | | | **転　帰**： 回復 |
| **性　別**： 女 | **年　齢**： 7[redacted]歳 | **人　種**： アジア人<br>**（民族）** （日本人） | **投与群**： クロピドグレル 75 mg qd |

**既往歴**： 動静脈瘻

**現病歴**： ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）、薬物過敏症、便秘、胆石症、不眠症、結膜炎、白内障、背部痛、不安障害

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| CERCINE | 経口 | 20[redacted]年 5 月 21 日 | 継続 | anxiety neurosis |
| ADONA | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 6 日 | 20[redacted]年 5 月 9 日 | arrest of hemorrhage for Clonic diverticular hemorrhage |
| ALOSENN | 経口 | 20[redacted]年 5 月 31 日 | 20[redacted]年 5 月 31 日 | constipation |
| ASTOMIN | 経口 | 20[redacted]年 4 月 28 日 | 20[redacted]年 5 月 3 日 | acute upper respiratory inflammation |
| ATARAX-P | 経口 | 20[redacted]年 6 月 4 日 | 20[redacted]年 6 月 4 日 | anti-anxiety for CAG |
| CHLOR-TRIMETON | 皮下 | 20[redacted]年 5 月 8 日 | 20[redacted]年 5 月 8 日 | prevention of allergic reaction to transfusion |
| CLARITH | 経口 | 20[redacted]年 4 月 28 日 | 20[redacted]年 5 月 3 日 | acute upper respiratory inflammation |
| ITOROL | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 10 月 25 日 | angina pectoris |
| LACTEC | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 6 日 | 20[redacted]年 5 月 6 日 | venous route establishment |
| LAXOBERON | 経口 | 20[redacted]年 5 月 8 日 | 20[redacted]年 5 月 8 日 | premedication for fiberoptic colonscope |
| MUCODYNE | 経口 | 20[redacted]年 4 月 28 日 | 20[redacted]年 5 月 3 日 | acute upper respiratory inflammation |
| MAGNESIUM OXIDE | 経口 | 20[redacted]年 5 月 12 日 | 継続 | constipation |
| MEVALOTIN | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 10 月 24 日 | hyperlipemia |
| MOHRUS TAPE | 皮膚 | 試験開始前から | 20[redacted]年 10 月 25 日 | low back pain |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ADENOSINE | 静脈内 | 20[redacted]年5月7日 | 20[redacted]年5月14日 | prevention of angina pectoris |
| ADENOSINE | 静脈内 | 20[redacted]年6月2日 | 20[redacted]年6月4日 | prevention of angina pectoris |
| NITROPEN | 口腔粘膜 | 20[redacted]年5月14日 | 継続 | Prevention of angina attack |
| OPYSTAN | 静脈内 | 20[redacted]年5月9日 | 20[redacted]年5月9日 | premedication for fiberoptic colonscope |
| PL GRAN. | 経口 | 20[redacted]年4月28日 | 20[redacted]年5月3日 | acute upper respiratory inflammation |
| POLARAMINE | 経口 | 20[redacted]年6月3日 | 20[redacted]年6月5日 | prevention of allergic reaction to contrast dye |
| RHYTHMY | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年10月24日 | insomnia |
| ROHYPNOL | 静脈内 | 20[redacted]年5月9日 | 20[redacted]年5月9日 | premedication for fiberoptic colonscope |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年5月6日 | 20[redacted]年5月9日 | venous route establishment |
| TRANSAMIN | 静脈内 | 20[redacted]年5月6日 | 20[redacted]年5月9日 | arrest of hemorrhage for Clonic diverticular hemorrhage |
| ALOSENN | 経口 | 20[redacted]年11月4日 | 20[redacted]年11月28日 | constipation |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年10月30日 | 20[redacted]年5月5日 | secondary prevention for cardiovascular event |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年5月12日 | 継続 | secondary prevention for cardiovascular event |
| ASPARA POTASSIUM | 静脈内 | 20[redacted]年10月28日 | 20[redacted]年10月28日 | Prevention for hypokalemia |
| ATARAX-P | 静脈内 | 20[redacted]年11月8日 | 20[redacted]年11月8日 | anti-anxiety for CAG |
| ATARAX-P | 経口 | 20[redacted]年11月8日 | 20[redacted]年11月8日 | anti-anxiety for CAG |
| BLOPRESS | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年5月5日 | hypertension |
| BLOPRESS | 経口 | 20[redacted]年5月12日 | 継続 | hypertension |
| BRONUCK | 点眼 | 試験開始前から | 継続 | Chronic conjunctivitis |
| CERCINE | 経口 | 20[redacted]年11月8日 | 20[redacted]年11月8日 | anti-anxiety for CAG |
| FAROM | 経口 | 20[redacted]年11月18日 | 20[redacted]年11月18日 | prevention of postoperative infection |
| FERROUS CITRATE | 経口 | 20[redacted]年10月30日 | 20[redacted]年11月28日 | Iron-deficiency anemia |
| IOMEPROL | 非経口 | 20[redacted]年11月8日 | 20[redacted]年11月8日 | contrast medium for CAG |
| IOMERON 350 | 非経口 | 20[redacted]年10月25日 | 20[redacted]年10月25日 | contrast medium for CAG |
| JANUVIA | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年5月5日 | Diabetes |
| JANUVIA | 経口 | 20[redacted]年5月14日 | 20[redacted]年6月14日 | diabetes |
| LIVALO | 経口 | 20[redacted]年10月30日 | 20[redacted]年5月5日 | hyperlipemia |
| LIVALO | 経口 | 20[redacted]年5月12日 | 継続 | hyperlipemia |
| LOXONIN | 経口 | 20[redacted]年11月8日 | 20[redacted]年11月9日 | puncture site pain |
| MAGCOROL P | 経口 | 20[redacted]年5月9日 | 20[redacted]年5月9日 | premedication for fiberoptic colonscope |
| MORPHINE HYDROCHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年10月25日 | 20[redacted]年10月25日 | chest pain due to ACS |
| MYOCOR | 静脈内 | 20[redacted]年10月25日 | 20[redacted]年10月27日 | prevention of angina pectoris |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年10月25日 | 20[redacted]年10月25日 | coronary dilation for CAG |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年11月8日 | 20[redacted]年11月8日 | coronary dilation for CAG |
| NITOROL | 非経口 | 20[redacted]年6月4日 | 20[redacted]年6月4日 | coronary dilation for CAG |
| OMEPRAL | 経口 | 20[redacted]年10月25日 | 20[redacted]年5月5日 | protect stomach |
| OMEPRAL | 経口 | 20[redacted]年5月12日 | 継続 | protect stomach |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| POLARAMINE | 経口 | 20[redacted]年 11 月 6 日 | 20[redacted]年 11 月 8 日 | prevention of allergic reaction to contrast dye |
| PURSENNID | 経口 | 20[redacted]年 5 月 8 日 | 20[redacted]年 5 月 8 日 | premedication for fiberoptic colonscope |
| RASILEZ | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 5 月 5 日 | hypertension |
| RASILEZ | 経口 | 20[redacted]年 5 月 12 日 | 20[redacted]年 5 月 31 日 | hypertension |
| RHYTHMY | 経口 | 20[redacted]年 10 月 28 日 | 20[redacted]年 10 月 28 日 | Insomnia |
| EPLERENONE | 経口 | 20[redacted]年 10 月 28 日 | 20[redacted]年 5 月 5 日 | hypertension |
| EPLERENONE | 経口 | 20[redacted]年 5 月 12 日 | 20[redacted]年 5 月 31 日 | hypertension |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 25 日 | 20[redacted]年 10 月 25 日 | coronary dilation for PCI |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 31 日 | 20[redacted]年 6 月 2 日 | prevention of angina pectoris |
| SOLU-MEDROL | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 8 日 | 20[redacted]年 11 月 8 日 | prevention of allergic reaction to contrast dye |
| SOLU-MEDROL | 静脈内 | 20[redacted]年 6 月 4 日 | 20[redacted]年 6 月 4 日 | prevention of allergic reaction to contrast dye |
| TEARBALANCE | 点眼 | 試験開始前から | 継続 | Chronic conjunctivitis |
| BAYASPIRIN | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 5 月 5 日 | 抗血栓症 |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 5 月 14 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 11 月 8 日 | 20[redacted]年 11 月 8 日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 25 日 | 20[redacted]年 10 月 30 日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 5 月 31 日 | 20[redacted]年 6 月 1 日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 非経口 (intracor | 20[redacted]年 6 月 4 日 | 20[redacted]年 6 月 4 日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 非経口 (intracor | 20[redacted]年 11 月 8 日 | 20[redacted]年 11 月 8 日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年 6 月 15 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| **非重篤な有害事象**： | 末梢冷感、嘔吐、水疱、発熱、咳嗽、そう痒症、心室性期外収縮、穿刺部位疼痛、呼吸困難、末梢性浮腫、鉄欠乏性貧血、上気道の炎症、不安定狭心症、貧血 | | | |

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 10 月 25 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted]年 5 月 5 日 | 投与 194 日目、出血性腸憩室の発現日。<br>15:00 頃から合計 9 回の鮮血便が認められ、患者は病院の救急科を受診した。ヘモグロビン値に顕著な減少がなかったので、外来で追跡調査できると考えた。しかし、救急科でもまだ数回のメレナがあったため、更なる検査と治療のために入院した。胃洗浄で明らかな出血はみられず、下部消化管又は痔からの出血が疑われた。Bayaspirin (aspirin) 及び治験薬は入院時に中止した（有害事象による一時中断）。 |
| 20[redacted]年 5 月 7 日 | 大腸ファイバー検査の実施を試みたが、腸管前処置なしでファイバースコープを進めることができなかった。大腸ファイバー検査を 20[redacted] 年 5 月 9 日に再度予定した。 |
| 20[redacted]年 5 月 8 日 | ヘモグロビン値が入院時の 10.5 g/dL から 7.3 g/dL へ減少した。同日、concentrated human red blood cells 2 単位を輸血した。5 月 6 日～9 日に止血薬、Adona 注 (carbazochrome sodium sulfonate hydrate) 100 mg/日及び Transamin 注 (tranexamic acid) 1 g/日を投与した。 |
| 20[redacted]年 5 月 9 日 | 大腸ファイバー検査を実施した。上行及び S 状結腸に憩室の播種が認められたが、活動性の出血は認められなかった。 |
| 20[redacted]年 5 月 10 日 | 低残渣食を開始した。 |
| 20[redacted]年 5 月 12 日 | 治験薬以外の経口薬 Bayaspirin (aspirin) 及び Januvia (sitagliptin phosphate hydrate) を再開した。 |

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 5 月 14 日 | 出血性腸憩室は回復した（持続期間 10 日間）。Bayaspirin (aspirin) 及び Januvia (sitagliptin phosphate hydrate) を朝から、治験薬を夜から再開した。同日、退院した。 |
| 20[redacted]年 6 月 14 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 234 日間）。 |
| 20[redacted]年 7 月 9 日 | 試験の中止／終了日。 |
| **治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり<br>治験薬の特性を考慮すると、因果関係は否定できないと判断した。 | |

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1 日 1 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject52*（**試験 D5130C00027**）

| **重篤な有害事象（基本語）**：**血小板減少症** | | | |
|---|---|---|---|
| **死 因**： 該当せず | | | **転 帰**： 回復 |
| **性 別**： 男 | **年 齢**： 6[redacted]歳 | **人 種**： アジア人<br>**（民族）** （日本人） | **投与群**： クロピドグレル 75 mg qd |
| **既往歴**： なし | | | |
| **現病歴**： ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（最終診断）、白内障、不整脈、歯肉炎 | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| NITROL | 非経口 | 20[redacted]年 8 月 7 日 | 20[redacted]年 8 月 7 日 | prevention of coronary spasm |
| NITROL | 非経口 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | prevention of coronary spasm |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 8 月 7 日 | 20[redacted]年 8 月 7 日 | local anesthesia for CAG |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | local anesthesia for CAG |
| KYLIT | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 7 日 | 20[redacted]年 8 月 9 日 | fluid replacement |
| ADETPHOS-L | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | Myocardial perfusion imaging |
| ADETPHOS-L | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 20 日 | 20[redacted]年 12 月 20 日 | Myocardial perfusion imaging |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年 8 月 8 日 | 20[redacted]年 11 月 7 日 | cardiac unloading |
| I.V. SOLUTIONS | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 7 日 | 20[redacted]年 8 月 7 日 | fluid replacement |
| BIOFERMIN | 経口 | 20[redacted]年 8 月 15 日 | 20[redacted]年 8 月 18 日 | prevention of side effect of Seibule |
| CEFZON | 経口 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | infection control for CAG |
| CERCINE | 経口 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | Sedation for CAG |
| CERCINE | 経口 | 20[redacted]年 8 月 7 日 | 20[redacted]年 8 月 7 日 | sedation for CAG |
| IOMERON 350 | 非経口 | 20[redacted]年 8 月 7 日 | 20[redacted]年 8 月 7 日 | contrast material for CAG |
| MYOVIEW | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | Myocardial perfusion imaging |
| MYOVIEW | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 20 日 | 20[redacted]年 12 月 20 日 | Myocardial perfusion imaging |
| NU-LOTAN | 経口 | 20[redacted]年 8 月 12 日 | 20[redacted]年 11 月 7 日 | cardioprotection |
| OLIVES | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 7 日 | 20[redacted]年 8 月 8 日 | prevention of arrhythmia |
| OMEPRAL | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 7 日 | 20[redacted]年 8 月 7 日 | prevention of gastric ulcer |
| OYPALOMIN 370 | 非経口 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | contrast material for CAG |
| PARIET | 経口 | 20[redacted]年 8 月 8 日 | 20[redacted]年 11 月 7 日 | prevention of gastric ulcer |
| PROTAMINE | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | heparin antagonist |
| RESTAMIN | 経口 | 20[redacted]年 8 月 7 日 | 20[redacted]年 8 月 7 日 | sedation for CAG |
| RESTAMIN | 経口 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | sedation for CAG |


＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| SEIBULE | 経口 | 20[redacted]年 8 月 15 日 | 20[redacted]年 11 月 7 日 | diabetes mellitus |
| SOLULACT TMR | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 7 日 | 20[redacted]年 8 月 9 日 | fluid replacement |
| SOLULACT TMR | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | fluid replacement |
| THALLIUM (201TL) CHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | Myocardial perfusion imaging |
| THALLIUM (201TL) CHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年 12 月 20 日 | 20[redacted]年 12 月 20 日 | Myocardial perfusion imaging |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年 8 月 8 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| BUFFERIN (ACETYLSALICYLIC ACID) | 経口 | 20[redacted]年 8 月 7 日 | 20[redacted]年 8 月 7 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 動脈内 | 20[redacted]年 8 月 7 日 | 20[redacted]年 8 月 7 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 7 日 | 20[redacted]年 8 月 9 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 動脈内 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 顔面損傷、血腫

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 8 月 7 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted]年 9 月 12 日 | 投与 37 日目、血小板減少症の発現日。<br>治験薬の最終投与日（投与期間 37 日間）。 |
| 20[redacted]年 9 月 13 日 | 治験薬の投与を中止した（重篤な有害事象による投与中止）。 |
| 20[redacted]年 1 月 12 日 | 血小板減少症は回復した（持続期間 123 日間）。 |
| 20[redacted]年 6 月 15 日 | 試験の中止／終了日。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり
被験者の飲酒量が多く、入院時の血小板値が既に僅かに低かったことから、本事象はアルコール性肝障害、薬物性肝障害のいずれか又は両方であると評価された。しかし、コリンエステラーゼ及びヘパプラスチンの減少が見られなかったことから、血小板の減少は肝障害だけが原因ではない。治験薬による血小板減少症の発現が報告されていることから、血小板減少症と治験薬との関連性は否定できない。

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1 日 1 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject53*（**試験 D5130C00027**）

**重篤な有害事象（基本語）：血管偽動脈瘤**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**： 該当せず | | | **転　帰**： 回復 |
| **性　別**： 女 | **年　齢**： 7[redacted]歳 | **人　種**： アジア人<br>**（民族）** （日本人） | **投与群**： クロピドグレル 75 mg qd |

**既往歴**： なし

**現病歴**： 非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）（最終診断）、湿疹、背部痛

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 8 月 10 日 | 20[redacted]年 8 月 10 日 | local anesthesia for CAG |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 8 月 22 日 | 20[redacted]年 8 月 22 日 | local anesthesia for CAG |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | local anesthesia for CAG |
| XYLOCAINE | 皮下 | 20[redacted]年 4 月 17 日 | 20[redacted]年 4 月 17 日 | local anesthesia for CAG |
| ADETPHOS-L | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 18 日 | 20[redacted]年 8 月 18 日 | Myocardial perfusion imaging |
| ALESIOTEC | 経口 | 20[redacted]年 8 月 8 日 | 20[redacted]年 8 月 9 日 | eczema |
| BFLUID | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 12 日 | 20[redacted]年 8 月 12 日 | fluid replacement |


＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| CALONAL | 経口 | 20[redacted]年 2 月 19 日 | 20[redacted]年 2 月 19 日 | commo cold |
| CEFZON | 経口 | 20[redacted]年 4 月 17 日 | 20[redacted]年 4 月 17 日 | infection control for CAG |
| CEFZON | 経口 | 20[redacted]年 8 月 22 日 | 20[redacted]年 8 月 22 日 | infection control for CAG |
| CERCINE | 経口 | 20[redacted]年 8 月 10 日 | 20[redacted]年 8 月 10 日 | sedation for CAG |
| CERCINE | 経口 | 20[redacted]年 8 月 22 日 | 20[redacted]年 8 月 22 日 | sedation for CAG |
| CERCINE | 経口 | 20[redacted]年 4 月 17 日 | 20[redacted]年 4 月 17 日 | sedation for CAG |
| COVERSYL | 経口 | 20[redacted]年 8 月 11 日 | 20[redacted]年 1 月 11 日 | Hypertension |
| DIART | 経口 | 20[redacted]年 11 月 30 日 | 継続 | leg edema |
| DIART | 経口 | 20[redacted]年 11 月 15 日 | 20[redacted]年 11 月 29 日 | leg edema |
| EURODIN | 経口 | 20[redacted]年 4 月 16 日 | 20[redacted]年 4 月 16 日 | sedation for CAG |
| GASTER (FAMOTIDINE) | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | prevention of gastriculcer |
| KYLIT | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 10 日 | 20[redacted]年 8 月 10 日 | fluid replacement |
| LEPETAN | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | postoperative pain manegement |
| LIVALO | 経口 | 20[redacted]年 8 月 22 日 | 継続 | dyslipidemia |
| MOHRUS TAPE | 皮膚 | 20[redacted]年 10 月 25 日 | 継続 | Low back pain |
| CAMPHOR +MENTHOL +METHYL SALICYLATE | 皮膚 | 20[redacted]年 8 月 13 日 | 20[redacted]年 10 月 24 日 | Low back pain |
| MAINTATE | 経口 | 20[redacted]年 8 月 12 日 | 20[redacted]年 2 月 8 日 | Hypertension |
| MYOCOR | 舌下 | 20[redacted]年 8 月 10 日 | 20[redacted]年 8 月 10 日 | angina pectoris |
| MYOVIEW | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 18 日 | 20[redacted]年 8 月 18 日 | Myocardial perfusion imaging |
| MYOVIEW | 静脈内 | 20[redacted]年 2 月 21 日 | 20[redacted]年 2 月 21 日 | Myocardial perfusion imaging |
| MYSLEE | 経口 | 20[redacted]年 4 月 17 日 | 20[redacted]年 4 月 17 日 | prevention of insomnia |
| NITROL | 非経口 | 20[redacted]年 8 月 22 日 | 20[redacted]年 8 月 22 日 | prevention of coronary spasm |
| NITROL | 非経口 | 20[redacted]年 8 月 10 日 | 20[redacted]年 8 月 10 日 | prevention of coronary spasm |
| NITROL | 非経口 | 20[redacted]年 4 月 17 日 | 20[redacted]年 4 月 17 日 | prevention of coronary spasm |
| NU-LOTAN | 経口 | 20[redacted]年 1 月 12 日 | 継続 | Hypertension |
| OLIVES | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 10 日 | 20[redacted]年 8 月 11 日 | prevention of arrhythmia |
| OMEPRAL | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 10 日 | 20[redacted]年 8 月 10 日 | prevention of gastriculcer |
| OMNIPAQUE 350 | 非経口 | 20[redacted]年 8 月 10 日 | 20[redacted]年 8 月 10 日 | contrast material for CAG |
| OYPALOMIN 370 | 非経口 | 20[redacted]年 8 月 22 日 | 20[redacted]年 8 月 22 日 | contrast material for CAG |
| OYPALOMIN 370 | 非経口 | 20[redacted]年 4 月 17 日 | 20[redacted]年 4 月 17 日 | contrast material for CAG |
| PL GRAN. | 経口 | 20[redacted]年 2 月 19 日 | 20[redacted]年 2 月 19 日 | commo cold |
| PARIET | 経口 | 20[redacted]年 8 月 10 日 | 継続 | Prevention from gastriculcer |
| PENTCILLIN | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | infection control for hematoma angioplasty |
| PHYSIO 140 | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | fluid replacement |
| PRIMPERAN | 経口 | 20[redacted]年 10 月 25 日 | 20[redacted]年 10 月 25 日 | nausea |
| PRIMPERAN | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | nausea |
| PROTAMINE SULFATE | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 22 日 | 20[redacted]年 8 月 22 日 | heparin antagonist |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| RESTAMIN | 経口 | 20[redacted]年 8 月 10 日 | 20[redacted] 年 8 月 10 日 | sedation for CAG |
| RESTAMIN | 経口 | 20[redacted] 年 8 月 22 日 | 20[redacted] 年 8 月 22 日 | sedation for CAG |
| RESTAMIN | 経口 | 20[redacted] 年 4 月 17 日 | 20[redacted] 年 4 月 17 日 | sedation for CAG |
| SAXIZON | 静脈内 | 20[redacted] 年 4 月 17 日 | 20[redacted] 年 4 月 17 日 | prevention of allergy |
| SEIROGAN | 経口 | 20[redacted] 年 10 月 26 日 | 20[redacted] 年 10 月 26 日 | nausea |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted] 年 8 月 10 日 | 20[redacted] 年 8 月 11 日 | prevention of coronary spasm |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted] 年 8 月 12 日 | 20[redacted] 年 8 月 12 日 | fluid replacement |
| SOLULACT TMR | 静脈内 | 20[redacted] 年 8 月 10 日 | 20[redacted] 年 8 月 11 日 | fluid replacement |
| SOLULACT TMR | 静脈内 | 20[redacted] 年 8 月 22 日 | 20[redacted]年 8 月 22 日 | fluid replacement |
| SOLULACT TMR | 静脈内 | 20[redacted] 年 4 月 17 日 | 20[redacted] 年 4 月 18 日 | fluid replacement |
| SOLYUGEN F | 静脈内 | 20[redacted] 年 8 月 13 日 | 20[redacted] 年 8 月 13 日 | fluid replacement |
| SOLYUGEN G | 静脈内 | 20[redacted] 年 8 月 12 日 | 20[redacted] 年 8 月 12 日 | fluid replacement |
| THALLIUM (201TL) CHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted] 年 8 月 18 日 | 20[redacted] 年 8 月 18 日 | Myocardial perfusion imaging |
| THALLIUM (201TL) CHLORIDE | 筋肉内 | 20[redacted] 年 2 月 21 日 | 20[redacted] 年 2 月 21 日 | Myocardial perfusion imaging |
| UREPEARL | 皮膚 | 20[redacted] 年 8 月 20 日 | 20[redacted] 年 8 月 25 日 | eczema |
| CEFZON | 経口 | 20[redacted] 年 8 月 12 日 | 20[redacted] 年 8 月 15 日 | infection control for CAG |
| LIDOCAINE | 静脈内 | 20[redacted] 年 8 月 10 日 | 20[redacted] 年 8 月 10 日 | prevention of arrhythmia |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted] 年 8 月 10 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| BUFFERIN (ACETYLSALICYLIC ACID) | 経口 | 20[redacted]年 8 月 10 日 | 20[redacted] 年 8 月 10 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 動脈内 | 20[redacted] 年 8 月 10 日 | 20[redacted] 年 8 月 10 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 動脈内 | 20[redacted] 年 8 月 22 日 | 20[redacted] 年 8 月 22 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 動脈内 | 20[redacted] 年 4 月 17 日 | 20[redacted] 年 4 月 17 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted] 年 8 月 10 日 | 20[redacted] 年 8 月 11 日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted] 年 10 月 19 日 | 20[redacted] 年 10 月 19 日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年 3 月 7 日 | 継続 | 抗血栓症 |

**非重篤な有害事象**： 発熱、呼吸窮迫、末梢性浮腫、咳嗽、鼻咽頭炎、悪心、心筋虚血

**経過・処置**：

| | |
|---|---|
| 20[redacted] 年 8 月 10 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 |
| 20[redacted] 年 9 月 22 日 | 投与 44 日目、血管偽動脈瘤の発現日。 |
| 20[redacted] 年 10 月 12 日 | 治験薬の投与を中止した（重篤な有害事象による一時中断）。<br>治験薬の最終投与日（投与期間 64 日間）。 |
| 20[redacted] 年 11 月 2 日 | 血管偽動脈瘤は回復した（持続期間 42 日間）。 |
| 20[redacted] 年 6 月 13 日 | 試験の中止／終了日。 |

**治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： 関連性あり
偽動脈瘤はカテーテルの挿入及び除去によるものと考えられるが、治験薬が偽動脈瘤の形成に寄与した可能性もあり、血管偽動脈瘤と治験薬との関連性は否定できない。

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1 日 1 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject54*（**試験** D5130C00027）

| **重篤な有害事象（基本語）**：**胃腸出血** | | | |
|---|---|---|---|
| **死　因**：　該当せず | | | **転　帰**：　回復 |
| **性　別**：　男 | **年　齢**：　7[redacted]歳 | **人　種**：　アジア人<br>**（民族）**　（日本人） | **投与群**：　クロピドグレル 75 mg qd |
| **既往歴**：　白内障、白内障手術 | | | |
| **現病歴**：　不安定狭心症（UA）（最終診断）、心房細動、洞不全症候群、高尿酸血症、大球性貧血、白癬感染、腎嚢胞、腸憩室、腰部脊柱管狭窄症、慢性副鼻腔炎 | | | |

| 併用薬 | 経路 | 投与開始日 | 投与終了日 | 使用目的 |
|---|---|---|---|---|
| POVIDONE IODINE | 皮膚 | 20[redacted]年 9 月 20 日 | 20[redacted]年 9 月 20 日 | disinfectant for total gastrectomy, lymph node excision, and cholecystectomy |
| ADOFEED PAP | 皮膚 | 20[redacted]年 8 月 17 日 | 20[redacted]年 9 月 10 日 | back pain |
| AMINOFLUID | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 21 日 | 20[redacted]年 9 月 21 日 | infusion |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年 8 月 9 日 | 20[redacted]年 9 月 20 日 | hypertension |
| ARTIST | 経口 | 20[redacted]年 9 月 24 日 | 20[redacted]年 10 月 17 日 | hypertension |
| ATROPINE SULFATE INJECTION BP | 筋肉内 | 20[redacted]年 9 月 20 日 | 20[redacted]年 9 月 20 日 | prevention bradycardia for total gastrectomy, lymph node excision, and cholecystectomy |
| ALMARL | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 8 月 8 日 | bradycardia-tachycardia syndrome |
| BFLUID | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 19 日 | 20[redacted]年 9 月 19 日 | infusion |
| BFLUID | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 22 日 | 20[redacted]年 9 月 29 日 | infusion |
| ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 20 日 | 20[redacted]年 9 月 20 日 | restitution of muscle relaxant after total gastrectomy, lymph node excision, and cholecystectomy |
| BROMHEXINE HYDROCHLORIDE | 吸入 | 20[redacted]年 9 月 21 日 | 20[redacted]年 9 月 21 日 | Improve respiratory function after total gastrectomy, lymph node excision, and cholecystectomy |
| BROTIZOLAM | 経口 | 20[redacted]年 8 月 5 日 | 20[redacted]年 8 月 5 日 | insomnia |
| BROTIZOLAM | 経口 | 20[redacted]年 9 月 19 日 | 20[redacted]年 9 月 19 日 | hypnotic of previous treatment for total gastrectomy, lymph node excision, and cholecystectomy |
| BEPRICOR | 経口 | 20[redacted]年 8 月 9 日 | 20[redacted]年 9 月 20 日 | bradycardia-tachycardia syndrome |
| BEPRICOR | 経口 | 20[redacted]年 9 月 24 日 | 継続 | bradycardia-tachycardia syndrome |
| CIRCRES | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 8 日 | 20[redacted]年 8 月 8 日 | expansion of coronary artery for PCI |
| CIRCRES | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 5 日 | 20[redacted]年 8 月 5 日 | unstable angina |
| CRESTOR | 経口 | 20[redacted]年 8 月 9 日 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | hyperlipemia |

＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| CIBENOL | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 6 日 | 20[redacted]年 8 月 6 日 | paroxysmal atrial Fibrillation |
| CIBENOL | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | 20[redacted]年 10 月 20 日 | paroxysmal atrial Fibrillation |
| CIBENOL | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 22 日 | 20[redacted]年 10 月 22 日 | paroxysmal atrial Fibrillation |
| CIBENOL | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 8 月 8 日 | paroxysmal atrial Fibrillation |
| CLARITH | 経口 | 20[redacted]年 12 月 5 日 | 20[redacted]年 12 月 9 日 | Aggravation of the chronic sinusitis |
| ESLAX | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 20 日 | 20[redacted]年 9 月 20 日 | muscle relaxant for total gastrectomy, lymph node excision, and cholecystectomy |
| ESPO SUBCUTANEOUS INJECTION | 皮下 | 20[redacted]年 8 月 17 日 | 20[redacted]年 8 月 17 日 | macrocytic anemia |
| ENZYMES NOS | 経口 | 20[redacted]年 9 月 25 日 | 20[redacted]年 11 月 11 日 | digestive after of Gastric cancer |
| FENTANYL CITRATE | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 20 日 | 20[redacted]年 9 月 22 日 | analgesia for total gastrectomy, lymph node excision, and cholecystectomy |
| FESIN | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | 20[redacted]年 9 月 2 日 | macrocytic anemia |
| FLUTICASONE | 鼻腔内 | 20[redacted]年 12 月 5 日 | 20[redacted]年 12 月 9 日 | Aggravation of the chronic sinusitis |
| FLOMOX | 経口 | 20[redacted]年 10 月 15 日 | 20[redacted]年 10 月 17 日 | pneumonia |
| FRANDOL | 皮膚 | 20[redacted]年 9 月 19 日 | 20[redacted]年 10 月 9 日 | prevention of angina pectoris |
| GASCON | 経口 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | 20[redacted]年 8 月 16 日 | ablation of gastric foaming mucus for upper gastrointestinal endoscopy |
| GASCON | 経口 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | ablation of gastric foaming mucus for upper gastrointestinal endoscopy |
| GASMOTIN | 経口 | 20[redacted]年 9 月 25 日 | 20[redacted]年 11 月 11 日 | adjustment gastrointestinal motility after of Gastric cancer |
| GLUCOSE INJECTION | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 14 日 | 20[redacted]年 9 月 26 日 | infusion |
| HUSTAZOL | 経口 | 20[redacted]年 9 月 15 日 | 20[redacted]年 9 月 19 日 | common cold |
| HARTMANN'S SOLUTION | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 20 日 | 20[redacted]年 9 月 20 日 | infusion solution for total gastrectomy, lymph node excision, and cholecystectomy |
| HIRUDOID SOFT | 皮膚 | 20[redacted]年 12 月 26 日 | 20[redacted]年 1 月 6 日 | asteatotic dermatitis |
| INDIGO CARMINE | 非経口 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | 20[redacted]年 8 月 23 日 | diagnostic product of upper gastrointestinal endoscopy |
| ISODINE | 皮膚 | 20[redacted]年 8 月 5 日 | 20[redacted]年 8 月 5 日 | disinfectant for CAG |
| ISODINE | 皮膚 | 20[redacted]年 8 月 8 日 | 20[redacted]年 8 月 8 日 | disinfectant for PCI |
| IOMERON | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 8 日 | 20[redacted]年 8 月 8 日 | Contrast medium for PCI |
| IOMERON | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 5 日 | 20[redacted]年 8 月 5 日 | Contrast medium for CAG |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| RED BLOOD CELLS, LEUCOCYTE DEPLETED | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 29 日 | 20[redacted]年 8 月 29 日 | haemorrhage of digestive tract |
| RED BLOOD CELLS, LEUCOCYTE DEPLETED | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 20 日 | 20[redacted]年 9 月 20 日 | total gastrectomy, lymph node excision, and cholecystectomy |
| JANUVIA | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 9 月 20 日 | diabetes mellitus |
| JANUVIA | 経口 | 20[redacted]年 9 月 29 日 | 継続 | diabetes mellitus |
| ANTIDIARRHOEAL MICROORGANISMS | 経口 | 20[redacted]年 9 月 25 日 | 20[redacted]年 11 月 11 日 | control of intestinal function after of Gastric cancer |
| LACTEC G | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 17 日 | 20[redacted]年 10 月 17 日 | anorexia |
| LACTEC G | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 20 日 | 20[redacted]年 9 月 20 日 | infusion |
| LACTEC | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 4 日 | 20[redacted]年 9 月 2 日 | infusion |
| LACTEC | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 20 日 | 20[redacted]年 9 月 22 日 | infusion |
| LACTEC | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 15 日 | 20[redacted]年 10 月 16 日 | infusion |
| LACTEC | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 20 日 | 20[redacted]年 9 月 20 日 | infusion solution for total gastrectomy, lymph node excision, and cholecystectomy |
| LAMISIL | 皮膚 | 20[redacted]年 8 月 12 日 | 20[redacted]年 9 月 10 日 | tinea |
| LASIX | 静脈内 | 20[redacted]年 9 月 20 日 | 20[redacted]年 9 月 20 日 | diuretic for total gastrectomy, lymph node excision, and cholecystectomy |
| LAXOBERON | 経口 | 20[redacted]年 9 月 23 日 | 20[redacted]年 10 月 6 日 | facilitate defecation after total gastrectomy, lymph node excision, and cholecystectomy |
| MAGCOROL P | 経口 | 20[redacted]年 9 月 19 日 | 20[redacted]年 9 月 19 日 | purgative of previous treatment for total gastrectomy, lymph node excision, and cholecystectomy |
| MINIPLANOR | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年 8 月 4 日 | hyperuricemia |
| MUCOSOLATE | 経口 | 20[redacted]年 9 月 15 日 | 20[redacted]年 9 月 19 日 | common cold |
| MYSER | 皮膚 | 20[redacted]年 12 月 26 日 | 20[redacted]年 1 月 6 日 | asteatotic dermatitis |
| MAGLAX | 経口 | 20[redacted]年 9 月 25 日 | 20[redacted]年 12 月 8 日 | control of constipation after of Gastric cancer |
| MYOCOR | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 5 日 | 20[redacted]年 8 月 9 日 | unstable angina |
| MYOCOR SPRAY | 舌下 | 20[redacted]年 8 月 5 日 | 20[redacted]年 8 月 5 日 | Remission of Coronary spasm associated with unstable angina |
| NEW LECICARBON | 直腸内 | 20[redacted]年 9 月 23 日 | 20[redacted]年 9 月 27 日 | control of constipation after of Gastric cancer |
| OMEPRAL | 経口 | 20[redacted]年 8 月 5 日 | 20[redacted]年 8 月 19 日 | chronic gastritis |
| PACETCOOL | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 14 日 | 20[redacted]年 8 月 18 日 | fever up |
| PENMALIN | 静脈内 | 20[redacted]年 10 月 17 日 | 20[redacted]年 10 月 18 日 | pneumonia |
| PENMALIN | 静脈内 | 20[redacted]年 8 月 8 日 | 20[redacted]年 8 月 8 日 | prevent infection for PCI |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| PENTAGIN | 筋肉内 | 20[redacted]年9月20日 | 20[redacted]年9月20日 | analgesia for total gastrectomy, lymph node excision, and cholecystectomy |
| PRONASE MS | 経口 | 20[redacted]年8月16日 | 20[redacted]年8月16日 | ablation of gastric mucus for upper gastrointestinal endoscopy |
| PRONASE MS | 経口 | 20[redacted]年8月23日 | 20[redacted]年8月23日 | ablation of gastric mucus for upper gastrointestinal endoscopy |
| PHYSIO 35 | 静脈内 | 20[redacted]年9月19日 | 20[redacted]年9月19日 | infusion |
| PHYSIO 35 | 静脈内 | 20[redacted]年9月22日 | 20[redacted]年9月29日 | infusion |
| PRAVASTATIN SODIUM | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年8月8日 | hyperlipemia |
| PROPOFOL | 静脈内 | 20[redacted]年9月20日 | 20[redacted]年9月20日 | anesthesia for total gastrectomy, lymph node excision, and cholecystectomy |
| PURSENNID | 経口 | 20[redacted]年10月20日 | 20[redacted]年10月20日 | prevention of constipation |
| PURSENNID | 経口 | 20[redacted]年9月19日 | 20[redacted]年9月19日 | purgative of previous treatment for total gastrectomy, lymph node excision, and cholecystectomy |
| RASENAZOLIN | 静脈内 | 20[redacted]年9月20日 | 20[redacted]年9月22日 | prevention of infection for total gastrectomy, lymph node excision, and cholecystectomy |
| RESPLEN | 経口 | 20[redacted]年10月15日 | 20[redacted]年10月17日 | pneumonia |
| HYDROXYETHYL STARCH | 静脈内 | 20[redacted]年9月20日 | 20[redacted]年9月20日 | conservation of circulating plasma volume for total gastrectomy, lymph node excision, and cholecystectomy |
| SEVOFRANE | 吸入 | 20[redacted]年9月20日 | 20[redacted]年9月20日 | anesthesia for total gastrectomy, lymph node excision, and cholecystectomy |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年8月8日 | 20[redacted]年8月8日 | expansion of coronary artery for PCI |
| SIGMART | 静脈内 | 20[redacted]年8月5日 | 20[redacted]年8月9日 | unstable angina |
| SIGMART | 皮下 | 20[redacted]年9月20日 | 20[redacted]年9月20日 | prevention of Coronary spasm for total gastrectomy, lymph node excision, and cholecystectomy |
| SOLDEM 1 | 静脈内 | 20[redacted]年9月20日 | 20[redacted]年9月20日 | infusion |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年9月27日 | 20[redacted]年9月29日 | infusion |
| SOLDEM 3A | 静脈内 | 20[redacted]年9月21日 | 20[redacted]年9月21日 | infusion |
| SODIUM BICARBONATE | 経口 | 20[redacted]年8月16日 | 20[redacted]年8月16日 | ablation of gastric mucus for upper gastrointestinal endoscopy |
| UNISIA | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年9月20日 | hypertension |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| UNISIA | 経口 | 20[redacted]年9月24日 | 20[redacted]年10月16日 | hypertension |
| ULTIVA | 静脈内 | 20[redacted]年9月20日 | 20[redacted]年9月20日 | anesthesia for total gastrectomy, lymph node excision, and cholecystectomy |
| VENETLIN | 吸入 | 20[redacted]年9月21日 | 20[redacted]年9月21日 | Improve respiratory function after total gastrectomy, lymph node excision, and cholecystectomy |
| VITAMEDIN INTRAVENOUS | 静脈内 | 20[redacted]年10月20日 | 20[redacted]年10月20日 | anorexia |
| XYLOCAINE POLYAMP | 皮下 | 20[redacted]年8月5日 | 20[redacted]年8月5日 | Local Anaesthesia for CAG |
| XYLOCAINE POLYAMP | 皮下 | 20[redacted]年8月8日 | 20[redacted]年8月8日 | Local Anaesthesia for PCI |
| XYLOCAINE POLYAMP | 皮下 | 20[redacted]年9月20日 | 20[redacted]年9月21日 | local anesthesia for total gastrectomy, lymph node excision, and cholecystectomy |
| XYLOCAINE JELLY | 直腸内 | 20[redacted]年8月31日 | 20[redacted]年8月31日 | local anesthesia for endoscopy of lower gastrointestinal tract |
| XYLOCAINE VISCOUS | 経口 | 20[redacted]年8月16日 | 20[redacted]年8月16日 | local anesthesia for upper gastrointestinal endoscop |
| XYLOCAINE VISCOUS | 経口 | 20[redacted]年8月23日 | 20[redacted]年8月23日 | local anesthesia for upper gastrointestinal endoscopy |
| YOUPATCH | 皮膚 | 20[redacted]年8月5日 | 20[redacted]年8月5日 | Local Anaesthesia for PCI |
| YOUPATCH | 皮膚 | 20[redacted]年8月8日 | 20[redacted]年8月8日 | Local Anaesthesia for PCI |
| ALLEGRA | 経口 | 20[redacted]年12月5日 | 20[redacted]年12月9日 | Aggravation of the chronic sinusitis |
| SODIUM BICARBONATE | 経口 | 20[redacted]年8月23日 | 20[redacted]年8月23日 | ablation of gastric mucus for upper gastrointestinal endoscopy |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年8月5日 | 20[redacted]年8月15日 | 抗血栓症 |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年8月26日 | 20[redacted]年9月10日 | 抗血栓症 |
| BAYASPIRIN | 経口 | 20[redacted]年9月24日 | 継続 | 抗血栓症 |
| DALTEPARIN NA | 静脈内 | 20[redacted]年9月14日 | 20[redacted]年9月29日 | 抗血栓症 |
| DALTEPARIN NA | 静脈内 | 20[redacted]年10月16日 | 20[redacted]年10月19日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年8月4日 | 20[redacted]年9月2日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年9月10日 | 20[redacted]年9月13日 | 抗血栓症 |
| NOVO HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年9月20日 | 20[redacted]年9月20日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年8月8日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年8月26日 | 20[redacted]年9月10日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年9月24日 | 継続 | 抗血栓症 |
| WARFARIN | 経口 | 試験開始前から | 20[redacted]年8月4日 | 抗血栓症 |
| WARFARIN | 経口 | 20[redacted]年8月26日 | 20[redacted]年9月10日 | 抗血栓症 |
| WARFARIN | 経口 | 20[redacted]年9月29日 | 20[redacted]年10月14日 | 抗血栓症 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| WARFARIN | 経口 | 20[redacted]年 10 月 19 日 | 継続 | 抗血栓症 |
| **非重篤な有害事象**： | 発熱、血中アルカリホスファターゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、心身症、胃癌、胃ポリープ、肺炎、心房細動、鼻咽頭炎、食欲減退、便秘、皮脂欠乏性湿疹、慢性膵炎、血圧低下、慢性副鼻腔炎、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加、肺気腫、筋骨格痛 | | | |
| **経過・処置**： | | | | |
| 20[redacted]年 8 月 8 日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 | | | |
| 20[redacted]年 8 月 15 日 | 投与 8 日目、胃腸出血の発現日。<br>患者は大球性貧血の合併症があり、ヘモグロビン値は、20[redacted]年 8 月 4 日（入院時）に 10.0、20[redacted]年 8 月 8 日（治験薬投与前）に 8.7、20[redacted]年 8 月 15 日に 7.6 であった（基準範囲：13.5～17.6 g/dL）。<br>患者は布団の上げ下ろしの際の息切れ及び黒色便を訴えた。上記の訴えから胃腸出血が疑われたため、上部消化管内視鏡検査を予定した。<br>患者は治験薬及び Byaspirin（aspirin）を抗血小板薬として投与されていたが、20[redacted]年 8 月 11 日に薬物性と思われる肝機能障害が発現した。肝機能障害は治験薬が原因である可能性があったため、20[redacted]年 8 月 15 日に治験薬及び Byaspirin（aspirin）の投与を中止した。入院時から投与されている Heparin は投与を継続した。<br>20[redacted]年 8 月 9 日（治験薬の投与開始後）（経皮的冠動脈インターベンション〔PCI〕後）から体温は継続的に上昇し、20[redacted]年 8 月 15 日は 38.2°C であった。<br>治験薬の最終投与日（投与期間 8 日間）。 | | | |
| 20[redacted]年 8 月 16 日 | Intravenous Fesin（saccharated ferricoxide）80 mg/day の投与を開始した。食道胃十二指腸鏡検査を行った。内視鏡検査では活動性の出血及び血管の露出は見られなかったが、早期の胃潰瘍が疑われたため生検を予定した。 | | | |
| 20[redacted]年 8 月 17 日 | Espo（epoetin alfa）24,000 IU を皮下投与した。ヘモグロビン 7.0。 | | | |
| 20[redacted]年 8 月 23 日 | 食道胃十二指腸鏡により胃粘膜を採取し、生検に回した。Intravenous Fesin（saccharated ferricoxide）80 mg/day の投与を継続した。ヘモグロビン 7.0。体温は 36～37°C に低下した。 | | | |
| 20[redacted]年 9 月 5 日 | 胃腸出血は回復した（持続期間 22 日間）。 | | | |
| 20[redacted]年 6 月 18 日 | 試験の中止／終了日。 | | | |
| **治験薬との因果関係及び担当医師の見解**： | 関連性あり | | | |

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1 日 1 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

**被験者番号**：subject55*（**試験 D5130C00027**）

| | | | |
|---|---|---|---|
| **重篤な有害事象（基本語）**：**上部消化管出血** | | | |
| **死　因**：　該当せず | | **転　帰**：　回復 | |
| **性　別**：　男 | **年　齢**：　6[redacted]歳 | **人　種**：　アジア人<br>**（民族）**　（中国人） | **投与群**：　クロピドグレル 75 mg qd |
| **既往歴**：　白内障、耳垢栓塞、白内障手術、眼内レンズ挿入 | | | |
| **現病歴**：　非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）（最終診断）、急性腎不全 | | | |

| **併用薬** | **経路** | **投与開始日** | **投与終了日** | **使用目的** |
|---|---|---|---|---|
| SITAGLIPTIN PHOSPHATE | 経口 | 20[redacted]年 9 月 30 日 | 20[redacted]年 10 月 1 日 | DIABETES |
| ACARBOSE | 経口 | 20[redacted]年 1 月 11 日 | 継続 | DIABETES |
| APROVEL | 経口 | 20[redacted]年 9 月 23 日 | 20[redacted]年 10 月 14 日 | ANTI-HYPERTENSION |
| ACETAMINOPHEN | 経口 | 20[redacted]年 9 月 8 日 | 20[redacted]年 9 月 9 日 | FEVER |
| ACETYLCYSTEINE | 経口 | 20[redacted]年 9 月 7 日 | 20[redacted]年 9 月 8 日 | prevention of cough |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ACETAMINOPHEN | 経口 | 20[redacted]年9月13日 | 20[redacted]年9月15日 | FOR PCI WOUND PAIN |
| AMLODIPINE BESYLATE | 経口 | 20[redacted]年9月30日 | 20[redacted]年3月7日 | ANTI-HYPERTENSION |
| APROVEL | 経口 | 20[redacted]年9月28日 | 20[redacted]年10月1日 | hypertension |
| ATORVASTATIN | 経口 | 20[redacted]年9月7日 | 20[redacted]年9月7日 | DYSLIPIDEMIA |
| BISOPROLOL HEMIFUMARATE | 経口 | 20[redacted]年9月28日 | 20[redacted]年10月1日 | ANTI-HYPERTENSION |
| BISOPROLOL HEMIFUMARATE | 経口 | 20[redacted]年9月12日 | 継続 | HYPERTENSION |
| BISOPROLOL HEMIFUMARATE | 腸内 | 20[redacted]年9月10日 | 20[redacted]年9月12日 | HYPERTENSION |
| BROWN MIXTURE | 経口 | 20[redacted]年9月23日 | 20[redacted]年9月26日 | FOR COUGH |
| BROWN MIXTURE | 経口 | 20[redacted]年11月16日 | 20[redacted]年11月19日 | For cough |
| BROWN MIXTURE | 経口 | 20[redacted]年12月16日 | 20[redacted]年12月19日 | For cough |
| BROWN MIXTURE | 経口 | 20[redacted]年1月11日 | 20[redacted]年1月14日 | For cough |
| BROWN MIXTURE | 経口 | 20[redacted]年2月8日 | 20[redacted]年2月11日 | For cough |
| BUMETANIDE | 静脈内 | 20[redacted]年9月8日 | 20[redacted]年9月10日 | hypertension |
| BUMETANIDE | 腸内 | 20[redacted]年9月10日 | 20[redacted]年9月10日 | hypertension |
| CADUET | 経口 | 20[redacted]年3月7日 | 継続 | ACS |
| CONCOR | 経口 | 20[redacted]年9月8日 | 20[redacted]年9月8日 | HYPERTENSION |
| CALCIUM GLUCONATE | 静脈内 | 20[redacted]年9月7日 | 20[redacted]年9月9日 | DIABETES |
| CHLORPHENIRAMINE | 静脈内 | 20[redacted]年9月8日 | 20[redacted]年9月8日 | FOR BLOOD TRANSFUSION |
| CHLORPHENIRAMINE | 静脈内 | 20[redacted]年9月27日 | 20[redacted]年10月1日 | FOR BLOOD TRANSFUSION |
| CRESTOR | 経口 | 20[redacted]年10月14日 | 20[redacted]年1月10日 | DIABETES |
| DOPAMINE | 静脈内 | 20[redacted]年9月7日 | 20[redacted]年9月7日 | coronary artery disease |
| DOPAMINE HYDROCHLORIDE | 静脈内 | 20[redacted]年9月7日 | 20[redacted]年9月7日 | FLUID SUPPLEMENT |
| DEPYRETIN | 腸内 | 20[redacted]年9月9日 | 20[redacted]年9月10日 | fpr pci wound pain |
| DEXTROSE | 経口 | 20[redacted]年9月14日 | 20[redacted]年9月15日 | Fluid supplement |
| DEXTROSE | 静脈内 | 20[redacted]年9月7日 | 20[redacted]年9月10日 | FLUID SUPPLEMENT |
| DIAMICRON MR | 経口 | 20[redacted]年9月7日 | 20[redacted]年9月7日 | DIABETES |
| DOXAZOSIN | 経口 | 20[redacted]年9月11日 | 20[redacted]年9月11日 | HYPERTENSION |
| ESOMEPRAZOLE | 経口 | 20[redacted]年9月29日 | 20[redacted]年2月8日 | PREVENT PEPTIC ULCER |
| FUROSEMIDE | 静脈内 | 20[redacted]年9月8日 | 20[redacted]年9月9日 | hypertension |
| FLURBIPROFEN | 皮膚 | 20[redacted]年9月8日 | 20[redacted]年9月9日 | FOR PCI WOUND PAIN |
| FUROSEMIDE | 経口 | 20[redacted]年9月8日 | 20[redacted]年9月9日 | hypertension |
| GLICLAZIDE | 経口 | 20[redacted]年11月16日 | 継続 | DIABETES |
| HUMULIN N | 皮下 | 20[redacted]年9月8日 | 20[redacted]年9月12日 | DIABETES |
| HUMULIN R | 皮下 | 20[redacted]年9月8日 | 20[redacted]年9月14日 | Diabetes |
| HUMULIN R | 皮下 | 20[redacted]年9月28日 | 20[redacted]年9月30日 | DIABETES |
| HYDRALAZINE | 経口 | 20[redacted]年9月12日 | 20[redacted]年9月12日 | HYPERTENSION |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| HYDRALAZINE | 腸内 | 20[redacted]年9月9日 | 20[redacted]年9月12日 | HYPERTENSION |
| INSULIN ASPART | 皮下 | 20[redacted]年9月14日 | 継続 | DIABETES |
| INSULIN, REGULAR | 静脈内 | 20[redacted]年9月7日 | 20[redacted]年9月7日 | DIABETES |
| INSULIN, REGULAR | 皮下 | 20[redacted]年9月8日 | 20[redacted]年9月10日 | DIABETES |
| INSULIN, REGULAR | 皮下 | 20[redacted]年9月12日 | 20[redacted]年9月14日 | DIABETES |
| INSULIN, REGULAR | 皮下 | 20[redacted]年9月27日 | 20[redacted]年9月27日 | DIABETES |
| INSULIN, REGULAR | 皮下 | 20[redacted]年9月30日 | 20[redacted]年9月30日 | DIABETES |
| INSULIN HUMAN | 皮下 | 20[redacted]年9月14日 | 20[redacted]年9月14日 | DIABETES |
| INSULATARD HM | 皮下 | 20[redacted]年9月12日 | 20[redacted]年9月14日 | DIABETES |
| IPRATROPIUM +SALBUTAMOL | 吸入 | 20[redacted]年9月9日 | 20[redacted]年9月10日 | SHORT OF BREATHING |
| HYDROCHLOROTHIAZIDE+IRBESARTAN | 経口 | 20[redacted]年11月16日 | 継続 | ANTI-HYPERTENSION |
| ISOSORBIDE MONONITRATE | 経口 | 20[redacted]年9月12日 | 20[redacted]年9月25日 | ACS |
| ISOSORBIDE MONONITRATE | 腸内 | 20[redacted]年9月10日 | 20[redacted]年9月12日 | ACS |
| ISOSORBIDE MONONITRATE | 経口 | 20[redacted]年10月14日 | 継続 | ANTI-ANGINA |
| LERCANIDIPINE | 経口 | 20[redacted]年9月9日 | 20[redacted]年9月9日 | HYPERTENSION |
| COUGH AND COLD PREPARATIONS | 経口 | 20[redacted]年10月21日 | 20[redacted]年10月24日 | FOR COUGH |
| NORMAL SALINE | 静脈内 | 20[redacted]年9月27日 | 20[redacted]年9月30日 | FLUID SUPPLEMENT |
| NOVAMIN (PROCHLORPERAZINE) | 経口 | 20[redacted]年9月7日 | 20[redacted]年9月9日 | FOR ACS NAUSEA |
| NOVAMIN (PROCHLORPERAZINE) | 筋肉内 | 20[redacted]年9月7日 | 20[redacted]年9月8日 | FOR ACS NAUSEA |
| NOVONORM | 経口 | 20[redacted]年9月7日 | 20[redacted]年9月8日 | DIABETES |
| NICORANDIL | 経口 | 20[redacted]年9月30日 | 20[redacted]年10月1日 | ANTI-ANGINA |
| NICORANDIL | 経口 | 20[redacted]年9月23日 | 20[redacted]年10月14日 | Angina pectoris |
| NITROGLYCERIN | 静脈内 | 20[redacted]年9月8日 | 20[redacted]年9月10日 | Anti-angina |
| NORMAL SALINE | 静脈内 | 20[redacted]年9月7日 | 20[redacted]年9月9日 | Fluid supplement |
| NOVOMIX | 皮下 | 20[redacted]年9月30日 | 20[redacted]年10月1日 | Diabetes |
| NOVOMIX | 皮下 | 20[redacted]年12月16日 | 20[redacted]年2月8日 | diabetes |
| PANTOPRAZOLE | 静脈内 | 20[redacted]年9月27日 | 20[redacted]年9月29日 | FOR UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING |
| POTASSIUM CHLORIDE | 経口 | 20[redacted]年9月9日 | 20[redacted]年9月10日 | HYPOKALEMIA |
| POTASSIUM CHLORIDE | 腸内 | 20[redacted]年9月9日 | 20[redacted]年9月12日 | HYPOKALEMIA |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| RAMIPRIL | 経口 | 20[redacted]年9月10日 | 20[redacted]年9月25日 | HYPERTENSION |
| RAMIPRIL | 腸内 | 20[redacted]年9月11日 | 20[redacted]年9月12日 | HYPERTENSION |
| ROSUVASTATIN | 経口 | 20[redacted]年9月7日 | 20[redacted]年1月13日 | DYSLIPIDEMIA |
| SODIUM BICARBONATE | 静脈内 | 20[redacted]年9月7日 | 20[redacted]年9月8日 | Prophylaxis for acidosis |
| SODIUM CHLORIDE INJECTION | 静脈内 | 20[redacted]年9月27日 | 20[redacted]年9月27日 | FLUID SUPPLEMENT |
| SODIUM CHLORIDE INJECTION | 静脈内 | 20[redacted]年9月7日 | 20[redacted]年9月14日 | fluid supplement |
| STROCAIN | 経口 | 20[redacted]年9月7日 | 20[redacted]年9月7日 | PREVENT PEPTIC ULCER |
| SENNA LEAF | 経口 | 20[redacted]年9月11日 | 20[redacted]年10月14日 | CONSTIPATION |
| SITAGLIPTIN | 経口 | 20[redacted]年9月23日 | 20[redacted]年9月29日 | DIABETES |
| SITAGLIPTIN | 経口 | 20[redacted]年12月16日 | 継続 | DIABETES |
| ELECTROLYTES NOS+GLUCOSE | 静脈内 | 20[redacted]年9月27日 | 20[redacted]年9月30日 | FLUID SUPPLEMENT |
| TRITACE | 経口 | 20[redacted]年10月14日 | 20[redacted]年11月11日 | ANTI-HYPERTENSION |
| TAITA NO.5 | 静脈内 | 20[redacted]年9月27日 | 20[redacted]年9月30日 | FLUID SUPPLEMENT |
| RANITIDINE HYDROCHLORIDE | 経口 | 20[redacted]年9月7日 | 20[redacted]年9月8日 | PREVENT GASTRIC ULCER |
| ULTRACET | 経口 | 20[redacted]年9月9日 | 20[redacted]年9月10日 | FOR PCI WOUND PAIN |
| BISOPROLOL HEMIFUMARATE | 経口 | 20[redacted]年9月30日 | 継続 | ANTI-HYPERTENSION |
| CALCIUM ACETATE | 経口 | 20[redacted]年9月8日 | 20[redacted]年9月9日 | Acute kidney injury |
| HYDRALAZINE | 経口 | 20[redacted]年9月9日 | 20[redacted]年9月10日 | hypertension |
| ASPIRIN PROTECT | 経口 | 20[redacted]年9月7日 | 20[redacted]年9月9日 | 抗血栓症 |
| ASPIRIN PROTECT | 腸内 | 20[redacted]年9月9日 | 20[redacted]年9月12日 | 抗血栓症 |
| ASPIRIN PROTECT | 経口 | 20[redacted]年9月12日 | 20[redacted]年9月27日 | 抗血栓症 |
| CLEXANE | 皮下 | 20[redacted]年9月7日 | 20[redacted]年9月10日 | 抗血栓症 |
| CILOSTAZOL | 経口 | 20[redacted]年9月27日 | 20[redacted]年2月8日 | 抗血栓症 |
| CLOPIDOGREL | 経口 | 20[redacted]年10月21日 | 継続 | 抗血栓症 |
| ENOXAPARIN | 皮下 | 20[redacted]年9月7日 | 20[redacted]年9月10日 | 抗血栓症 |
| HEPARIN | 静脈内 | 20[redacted]年9月8日 | 20[redacted]年9月9日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年9月7日 | 20[redacted]年9月7日 | 抗血栓症 |
| PLAVIX | 経口 | 20[redacted]年10月21日 | 継続 | 抗血栓症 |
| CLOPIDOGREL | 経口 | 20[redacted]年9月7日 | 20[redacted]年9月7日 | 抗血栓症 |
| PLETAAL | 経口 | 20[redacted]年11月16日 | 20[redacted]年2月8日 | 抗血栓症 |
| PLETAAL | 経口 | 20[redacted]年9月27日 | 20[redacted]年11月12日 | 抗血栓症 |
| **非重篤な有害事象**： | 出血、悪心、発熱、呼吸困難、便秘、低カリウム血症、高リン酸塩血症、咳嗽 | | | |
| **経過・処置**： | | | | |
| 20[redacted]年9月7日 | 治験薬の割付け及び初回投与日。 | | | |

| | |
|---|---|
| 20[redacted]年 9 月 27 日 | 投与 21 日目、上部消化管出血の発現日。<br>患者は浮動性めまい、黒色便及び脱力を訴えて来院した。ヘモグロビン（HGB）：7.8 g/dL。医師は患者に packed red blood cell（PRBC）を 20[redacted]年 9 月 27 日～20[redacted]年 9 月 30 日にかけて 1 単位／日輸血した。 |
| 20[redacted]年 9 月 29 日 | 内視鏡検査を行い十二指腸に活動性の出血を伴う線状潰瘍を認めたが、治験薬の投与を継続した。 |
| 20[redacted]年 10 月 1 日 | 上部消化管出血は回復した（持続期間 5 日間）。 |
| 20[redacted]年 10 月 20 日 | 治験薬の最終投与日（投与期間 44 日間）。 |
| 20[redacted]年 6 月 1 日 | 試験の中止／終了日。 |
| **治験薬との因果関係及び担当医師の見解**：　関連性あり<br>（記載なし） | |

事象名：MedDRA/J ver.15.0、qd：1 日 1 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

### 2.7.6.2.1.2.9.2.3　治験薬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（出血を除く）の器官別大分類別及び基本語別の要約を表30に示した。

有害事象により治験薬投与中止に至った日本人患者は、チカグレロル群 18 例（5.2%）及びクロピドグレル群 32 例（9.4%）であった。この群間差の大半は、有害事象の器官別大分類で心臓障害（チカグレロル群 0.9% 、クロピドグレル群 2.1%）及び一般・全身障害および投与部位の状態（チカグレロル群 0.3% 、クロピドグレル群 1.5%）によるものであり、その他の有害事象（出血を除く）による中止率は、チカグレロル群とクロピドグレル群で同程度であった。全患者でも同様の傾向がみられた。

PLATO 試験では、治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は、チカグレロル群（5.3%）の方がクロピドグレル群（4.5%）に比べて高かった。この群間差の大半は、基本語別の有害事象の呼吸困難（チカグレロル群 0.8%、クロピドグレル群 0.1%）によるものであり、その他の有害事象（出血を除く）による中止率はチカグレロル群とクロピドグレル群で同程度であった。

**表 30　治験薬の投与中止に至った有害事象（出血を除く）の器官別大分類別及び基本語別の発現例数（%）－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）**

| 器官別大分類<br>基本語 | 例数 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 全患者 | | 日本人患者 | |
| | チカグレロル<br>90 mg 1 日 2 回<br>387 例 | クロピドグレル<br>75 mg 1 日 1 回<br>380 例 | チカグレロル<br>90 mg 1 日 2 回<br>349 例 | クロピドグレル<br>75 mg 1 日 1 回<br>340 例 |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 22 (5.7) | 33 (8.7) | 18 (5.2) | 32 (9.4) |
| 心臓障害 | 4 (1.0) | 8 (2.1) | 3 (0.9) | 7 (2.1) |
| 急性心筋梗塞 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 |
| 心室細動 | 2 (0.5) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 心臓内血栓 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 心房細動 | 0 | 3 (0.8) | 0 | 3 (0.9) |
| 心不全 | 0 | 2 (0.5) | 0 | 2 (0.6) |
| 心筋梗塞 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |

表 30　治験薬の投与中止に至った有害事象（出血を除く）の器官別大分類別及び基本語別の発現例数（%）－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 器官別大分類<br>基本語 | 例数 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 全患者 | | 日本人患者 | |
| | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 387 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 380 例 | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 349 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 340 例 |
| 洞不全症候群 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| 神経系障害 | 3 (0.8) | 4 (1.1) | 3 (0.9) | 4 (1.2) |
| 脳梗塞 | 2 (0.5) | 1 (0.3) | 2 (0.6) | 1 (0.3) |
| 浮動性めまい | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 脳血管発作 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| パーキンソン病 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| 脳幹卒中 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| 肝胆道系障害 | 3 (0.8) | 3 (0.8) | 3 (0.9) | 3 (0.9) |
| 肝機能異常 | 2 (0.5) | 2 (0.5) | 2 (0.6) | 2 (0.6) |
| 脂肪肝 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 薬物性肝障害 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (0.5) | 2 (0.5) | 2 (0.6) | 2 (0.6) |
| 薬疹 | 2 (0.5) | 1 (0.3) | 2 (0.6) | 1 (0.3) |
| 発疹 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (0.5) | 5 (1.3) | 1 (0.3) | 5 (1.5) |
| 疲労 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 医療機器関連の血栓症 | 0 | 4 (1.1) | 0 | 4 (1.2) |
| 医療機器閉塞 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| 無力症 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (0.3) | 3 (0.8) | 1 (0.3) | 3 (0.9) |
| 好酸球増加症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 播種性血管内凝固 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| 汎血球減少症 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| 血小板減少症 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| 胃腸障害 | 2 (0.5) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) |
| 腹部不快感 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 胃炎 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| 裂孔ヘルニア | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| 消化不良 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) |
| 肺炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 腎盂腎炎 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) |
| ステント内冠動脈再狭窄 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 脂肪塞栓症 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (0.5) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) |

**表 30　治験薬の投与中止に至った有害事象（出血を除く）の器官別大分類別及び基本語別の発現例数（%）－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）**

| 器官別大分類<br>基本語 | 例数 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 全患者 | | 日本人患者 | |
| | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 387 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 380 例 | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 349 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 340 例 |
| 呼吸困難 | 2 (0.5) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 肺水腫 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 間質性肺疾患 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| 眼障害 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 眼瞼痙攣 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 精神障害 | 2 (0.5) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 落ち着きのなさ | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 不眠症 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 3 (0.8) | 0 | 3 (0.9) |
| 膀胱癌 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| リンパ節転移 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| 肺の悪性新生物 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| 腎および尿路障害 | 0 | 2 (0.5) | 0 | 2 (0.6) |
| 急性腎不全 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| 慢性腎不全 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| 臨床検査 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| 血管障害 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| 大動脈解離 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |

事象名：MedDRA/J ver.15.0
同一カテゴリ内の複数の事象を発現した患者は、該当するカテゴリで 1 回のみ集計した。
有害事象発現例数（%）は、チカグレロル群で頻度が高い順に、器官別大分類別、基本語別に示した。
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 38 から引用

### 2.7.6.2.1.2.9.2.4　その他の重要な有害事象

本試験におけるその他の重要な有害事象（呼吸困難、不整脈、腎機能、高尿酸血症及び痛風、並びに肝機能に関連する有害事象）の発現率は、全体として、PLATO 試験よりも低かった。

**呼吸困難**

治療期間中に発現した呼吸困難に関連する有害事象の基本語別の要約を表 31に示した。

呼吸困難に関連する有害事象全体の発現率は、日本人患者のチカグレロル群で 5.2%、クロピドグレル群で 1.5%であり、チカグレロル群の方が高かった。全患者でも同様の傾向であった。本試

験の日本人患者における呼吸困難に関連する有害事象の発現率は、PLATO 試験（チカグレロル群 13.8%、クロピドグレル群 7.8%）及びそのアジアコホート（チカグレロル群 11.6%、クロピドグレル群 6.4%）に比べて低かった。

**表 31　治療期間中に発現した呼吸困難に関連する有害事象の基本語別の発現例数（%）－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）**

| 基本語 | 例数 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 全患者 | | 日本人患者 | |
| | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 387 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 380 例 | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 349 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 340 例 |
| 呼吸困難に関連する有害事象 | 26 (6.7) | 10 (2.6) | 18 (5.2) | 5 (1.5) |
| 呼吸困難 | 22 (5.7) | 9 (2.4) | 15 (4.3) | 4 (1.2) |
| 労作性呼吸困難 | 4 (1.0) | 1 (0.3) | 3 (0.9) | 1 (0.3) |

事象名：MedDRA/J ver.15.0
投与開始日から最終投与日の 7 日後を「治療期間中」と定義した。
同一カテゴリ内の複数の事象を発現した患者は、該当するカテゴリで 1 回のみ集計した。
有害事象発現例数（%）は、日本人患者のチカグレロル群で頻度が高い順に、基本語別に示した。
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 39 から引用

**不整脈**

不整脈に関連する可能性がある有害事象の基本語別の要約を表 32に示した。

不整脈に関連する有害事象全体の発現率は、日本人患者のチカグレロル群で 10.6%、クロピドグレル群で 10.0%であり、両群で同様であった。全患者でも同様であった。本試験の日本人患者における不整脈に関連する有害事象の発現率は、PLATO 試験（チカグレロル群 13.4%、クロピドグレル群 13.1%）及びそのアジアコホート（チカグレロル群 14.4%、クロピドグレル群 15.0%）に比べて低かった。

**表 32　治療期間中に発現した不整脈に関連する可能性がある有害事象の基本語別の発現例数（%）－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）**

| 基本語 | 例数 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 全患者 | | 日本人患者 | |
| | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 387 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 380 例 | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 349 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 340 例 |
| 不整脈に関連する可能性がある有害事象 | 52 (13.4) | 44 (11.6) | 37 (10.6) | 34 (10.0) |
| 浮動性めまい | 26 (6.7) | 19 (5.0) | 13 (3.7) | 10 (2.9) |
| 徐脈 | 13 (3.4) | 11 (2.9) | 11 (3.2) | 10 (2.9) |
| 低血圧 | 12 (3.1) | 9 (2.4) | 10 (2.9) | 9 (2.6) |
| 失神寸前の状態 | 5 (1.3) | 2 (0.5) | 5 (1.4) | 2 (0.6) |
| 失神 | 1 (0.3) | 2 (0.5) | 1 (0.3) | 2 (0.6) |
| 意識消失 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 心ブロック | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |

事象名：MedDRA/J ver.15.0
投与開始日から最終投与日の 7 日後を「治療期間中」と定義した。
同一カテゴリ内の複数の事象を発現した患者は、該当するカテゴリで 1 回のみ集計した。
有害事象発現例数（%）は、日本人患者のチカグレロル群で頻度が高い順に、基本語別に示した。
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 40 から引用

日本人患者 101 例（チカグレロル群 48 例、クロピドグレル群 53 例）から成るホルター心電図サブスタディ解析対象集団のホルター心電図の評価結果を表 33に示した。

クロピドグレル群の 1 例で、急性冠症候群の急性期に発現した房室ブロックに伴って 3 秒以上の R-R 間隔の延長が認められた。チカグレロル群では R-R 間隔の延長はみられなかった。なお、ベースラインにおける頻脈及び徐脈の割合は両群で同程度であった。PLATO 試験のホルター心電図サブスタディでは、3 秒以上の R-R 間隔の延長の発現はチカグレロル群（6.0%）の方がクロピドグレル群（3.5%）に比べて多かった。PLATO 試験ではホルター心電図記録時間は 7 日間までであったが、本試験では通常 24 時間と短かった。

**表 33　ホルター心電図の評価結果の要約 － 日本人患者（試験 D5130C00027：ホルター心電図サブスタディ解析対象集団）**

| 評価項目 | 例数 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ベースライン | | 1 カ月後 | |
| | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 48 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 53 例 | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 44 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 43 例 |
| 徐脈性不整脈[a]が認められた患者 | 7 (14.6) | 7 (13.2) | 6 (13.6) | 14 (32.6) |
| 3 秒以上の R-R 間隔の延長 | 0 | 1 (1.9) | 0 | 0 |
| 房室ブロック | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心室応答数の減少を伴う心房細動 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 洞停止 | 0 | 1 (1.9) | 0 | 0 |
| QRS 波の欠落 | 1 (2.1) | 3 (5.7) | 0 | 0 |
| 徐脈 | 6 (12.5) | 5 (9.4) | 6 (13.6) | 14 (32.6) |
| 頻脈 | 37 (77.1) | 39 (73.6) | 39 (88.6) | 38 (88.4) |
| 心房細動 | 3 (6.3) | 0 | 1 (2.3) | 2 (4.7) |
| 心房粗動 | 2 (4.2) | 0 | 0 | 2 (4.7) |
| その他の上室性頻拍 | 22 (45.8) | 34 (64.2) | 16 (36.4) | 26 (60.5) |
| 心室性期外収縮 | 48 (100.0) | 51 (96.2) | 41 (93.2) | 41 (95.3) |
| 非持続性心室頻拍 | 13 (27.1) | 11 (20.8) | 1 (2.3) | 1 (2.3) |
| 持続性心室頻拍 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 |
| 心室細動 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ST-T 変化 | 33 (68.8) | 37 (69.8) | 26 (59.1) | 24 (55.8) |

a　徐脈性不整脈：R-R 間隔延長（3 秒以上の QRS 波の欠落）、QRS 波の欠落又は徐脈と定義した。
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 41 から引用

**腎機能**

ベースライン時の eGFR-MDRD による腎機能の要約を表 34に示した。

ベースライン時の eGFR-MDRD による腎機能の重症度分布はは、日本人患者のチカグレロル群とクロピドグレル群で同様であった。両群ともに、約 80%の日本人患者が、腎機能は正常又は軽度の腎障害を有していた。中等度の腎障害を有していた日本人患者は約 18%、重度は約 1%であった。全患者においても同様の傾向であった。

**表 34　ベースライン時の eGFR-MDRD による腎機能－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）**

| eGFR-MDRD による判定 [a] | 例数 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 全患者 | | 日本人患者 | |
| | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 387 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 380 例 | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 349 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 340 例 |
| ベースライン時に測定を行った患者数 | 373 (96.4) | 370 (97.4) | 345 (98.9) | 337 (99.1) |
| 腎機能正常（≥90 mL/分/1.73 $m^2$） | 91 (23.5) | 98 (25.8) | 84 (24.1) | 91 (26.8) |
| 軽度の腎機能障害（≥60～<90 mL/分/1.73 $m^2$） | 202 (52.2) | 201 (52.9) | 190 (54.4) | 185 (54.4) |
| 中等度の腎機能障害（≥30～<60 mL/分/1.73 $m^2$） | 75 (19.4) | 64 (16.8) | 67 (19.2) | 58 (17.1) |
| 重度の腎機能障害（<30 mL/分/1.73 $m^2$） | 5 (1.3) | 7 (1.8) | 4 (1.1) | 3 (0.9) |
| 欠測患者数 | 14 (3.6) | 10 (2.6) | 4 (1.1) | 3 (0.9) |

a　MDRD 式による糸球体濾過率の推定値（日本人係数による補正値）：
eGFR-MDRD = 186.3×血清クレアチニン値－1.154×年齢 -0.203×0.881（×0.762（女性の場合））
ベースラインは、初回投与以前のサンプル採取時とした 。

試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 42 から引用

腎臓関連の有害事象（出血を含む）の基本語別の要約を表 35に示した。

腎臓関連の有害事象（出血を含む）全体の発現率は、日本人患者のチカグレロル群で 13.2%、クロピドグレル群で 9.1%であり、チカグレロル群の方が高かった。大半は軽度であった。クロピドグレル群の日本人患者 3 例が、腎臓関連の有害事象により治験薬投与中止に至った。全患者においても同様の傾向がみられた。本試験の日本人患者における腎臓関連の有害事象の発現率は、PLATO 試験（チカグレロル群 4.9%、クロピドグレル群 3.8%）及びそのアジアコホート（チカグレロル群 7.0%、クロピドグレル群 5.2%）に比べて高かった。

日本人患者に発現した腎臓関連の有害事象（出血を含む）のうち、最も多く発現したのは血尿であり、チカグレロル群（7.7%）の方がクロピドグレル群（5.6%）に比べて高かった。全患者でも同様であった。

**表 35　治療期間中に発現した腎臓関連の有害事象（出血を含む）の基本語別の発現例数（%）ー全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）**

| 基本語 | 例数 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 全患者 | | 日本人患者 | |
| | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 387 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 380 例 | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 349 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 340 例 |
| 腎臓関連の有害事象 | 52 (13.4) | 31 (8.2) | 46 (13.2) | 31 (9.1) |
| 血尿 | 28 (7.2) | 19 (5.0) | 27 (7.7) | 19 (5.6) |
| 乏尿 | 4 (1.0) | 0 | 4 (1.1) | 0 |
| 高カリウム血症 | 5 (1.3) | 3 (0.8) | 3 (0.9) | 3 (0.9) |
| 腎機能障害 | 2 (0.5) | 5 (1.3) | 2 (0.6) | 5 (1.5) |
| 腎盂腎炎 | 2 (0.5) | 1 (0.3) | 2 (0.6) | 1 (0.3) |
| 急性腎不全 | 2 (0.5) | 1 (0.3) | 2 (0.6) | 1 (0.3) |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (0.3) | 2 (0.5) | 1 (0.3) | 2 (0.6) |
| 血中カリウム減少 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 尿中血 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 水腎症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 代謝性アシドーシス | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 腎結石症 | 2 (0.5) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 中毒性ネフロパシー | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 腎障害 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 糖尿病性腎症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 慢性腎不全 | 0 | 2 (0.5) | 0 | 2 (0.6) |
| 腎萎縮 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| アシドーシス | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 尿異常 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |

事象名：MedDRA/J ver.15.0
投与開始日から最終投与日の 7 日後を「治療期間中」と定義した。
同一カテゴリ内の複数の事象を発現した患者は、該当するカテゴリで 1 回のみ集計した。
有害事象発現例数（%）は、日本人患者のチカグレロル群で頻度が高い順に、基本語別に示した。
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 44 から引用

血清クレアチニン値（μmol/L）の平均値及びベースラインからの平均変化量を経時的に表 36 に示した。また、治療期間中の血清クレアチニン値のベースラインからの最大変化率（%）程度別の要約を表 37に示した。

血清クレアチニン値の平均値の経時的な変化は、日本人患者の両投与群で概ね類似しており、いずれの投与群でも増加がみられた。全患者でも同様の傾向であった。PLATO 試験においても、両投与群ともに血清クレアチニン値の軽微な増加がみられた。同時に eGFR の低下がみられ、クロピドグレル群に比べてチカグレロル群の方が 0.7～1.5 mL/min 低下が大きかったが、追跡調査来院時では投与群による差はわずかであった。

日本人患者において、両投与群ともに約 2/3 の患者で、血清クレアチニン値にベースラインから最大で 30%以下の増加が認められた。治療期間中に血清クレアチニン値のベースラインからの最大増加量が 100%を超えた患者の割合は、両投与群で同程度であった。この傾向は PLATO 試験の結果と同様であった。

表 36　経時的な血清クレアチニン値（μmol/L）の平均値及びベースラインからの平均変化量－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 来院時 | 全患者 | | | | | | | | 日本人患者 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (評価時点) | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 | | | | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 | | | | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 | | | | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 | | | |
| | 例数 | 平均値 (SD) | 例数 | 平均変化量 (SD) | 例数 | 平均値 (SD) | 例数 | 平均変化量 (SD) | 例数 | 平均値 (SD) | 例数 | 平均変化量 (SD) | 例数 | 平均値 (SD) | 例数 | 平均変化量 (SD) |
| 来院 1 (登録時) | 373 | 84.10 (26.316) | | | 370 | 83.84 (26.458) | | | 345 | 83.60 (25.344) | | | 337 | 82.21 (23.279) | | |
| 来院 2 (1 カ月後) | 278 | 88.63 (21.990) | 273 | 6.77 (15.637) | 288 | 88.74 (27.149) | 284 | 5.95 (17.114) | 253 | 88.41 (21.881) | 251 | 6.55 (15.350) | 264 | 87.84 (25.451) | 262 | 5.89 (16.943) |
| 来院 3 (3 カ月後) | 264 | 88.16 (22.773) | 260 | 5.74 (15.025) | 273 | 87.23 (23.962) | 266 | 4.97 (17.461) | 238 | 87.84 (22.008) | 236 | 5.81 (14.802) | 244 | 86.59 (23.196) | 242 | 5.19 (17.107) |
| 来院 7 (6 カ月後) | 245 | 88.35 (24.541) | 238 | 6.30 (16.004) | 261 | 86.58 (24.166) | 255 | 4.15 (17.784) | 222 | 87.98 (23.321) | 220 | 5.50 (15.951) | 233 | 85.28 (21.166) | 232 | 3.82 (16.082) |
| 来院 9 (12 カ月後) | 35 | 91.09 (21.560) | 35 | 10.29 (17.199) | 37 | 82.57 (15.758) | 36 | 4.58 (11.064) | 35 | 91.09 (21.560) | 35 | 10.29 (17.199) | 37 | 82.57 (15.758) | 36 | 4.58 (11.064) |
| EoT | 321 | 91.31 (37.684) | 312 | 8.30 (29.265) | 320 | 92.09 (42.533) | 313 | 7.41 (33.993) | 296 | 89.10 (26.024) | 292 | 5.86 (17.498) | 292 | 91.00 (43.069) | 290 | 7.82 (34.082) |
| 追跡調査 | 327 | 90.50 (28.420) | 316 | 8.20 (20.610) | 324 | 91.51 (39.390) | 317 | 7.84 (31.905) | 301 | 89.72 (25.324) | 297 | 7.28 (18.785) | 295 | 90.60 (39.939) | 293 | 8.34 (31.725) |
| 治療期間中の最小値 | 368 | 83.51 (23.608) | 357 | 0.47 (15.247) | 361 | 84.35 (34.225) | 353 | 0.52 (27.759) | 336 | 83.37 (23.359) | 332 | 0.35 (15.157) | 330 | 83.89 (34.513) | 327 | 1.25 (27.459) |
| 治療期間中の最大値 | 368 | 95.44 (36.420) | 357 | 12.58 (28.125) | 361 | 95.78 (41.478) | 353 | 11.93 (32.623) | 336 | 93.71 (26.457) | 332 | 10.73 (17.800) | 330 | 94.53 (41.198) | 327 | 11.93 (32.432) |

EoT：投与終了時の来院、SD：標準偏差
投与開始日から最終投与日の 7 日後を「治療期間中」と定義した。
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 45 から引用

**表 37　治療期間中の血清クレアチニン値のベースラインからの最大変化率（%）の程度別の要約－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）**

| ベースラインからの変化の程度 [a] | 例数 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 全患者 | | 日本人患者 | |
| | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 387 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 380 例 | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 349 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 340 例 |
| クレアチニン減少 | 68 (17.6) | 71 (18.7) | 65 (18.6) | 66 (19.4) |
| クレアチニン増加 0～30%以下 | 214 (55.3) | 222 (58.4) | 204 (58.5) | 206 (60.6) |
| クレアチニン増加 30%超 50%以下 | 53 (13.7) | 43 (11.3) | 47 (13.5) | 40 (11.8) |
| クレアチニン増加 50%超 100%以下 | 17 (4.4) | 14 (3.7) | 13 (3.7) | 12 (3.5) |
| クレアチニン増加 100%超 200%以下 | 3 (0.8) | 2 (0.5) | 2 (0.6) | 2 (0.6) |
| クレアチニン増加 200%超 | 2 (0.5) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) |
| データ欠損 | 11 (2.8) | 8 (2.1) | 4 (1.1) | 3 (0.9) |

投与開始日から最終投与日の 7 日後を「治療期間中」と定義した。
a　ベースラインは、初回投与以前のサンプル採取時とした。
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 46 から引用

**高尿酸血症及び痛風**

尿酸に関連する有害事象の基本語別の要約を表 38に示した。

尿酸に関連する有害事象全体の発現率は、日本人患者のチカグレロル群で 7.4%、クロピドグレル群で 5.3%であり、両投与群で同様であった。大半が軽度であり、治験薬投与中止に至ったものはなかった。クロピドグレル群の 1 例に尿酸に関連する重篤な有害事象（痛風）が報告された。全患者でも同様の傾向であった。本試験の日本人患者における尿酸に関連する有害事象の発現率は、PLATO 試験（チカグレロル群 2.1%、クロピドグレル群 1.8%）及びそのアジアコホート（チカグレロル群 2.9%、クロピドグレル群 2.1%）に比べて高かった。

日本人患者及び全患者のいずれにおいても、発現した尿酸に関連する有害事象の大半は高尿酸血症であった（表 38）。日本人患者における痛風の発現率はチカグレロル群で 1.4%、クロピドグレル群で 1.2%であった。PLATO 試験において発現例が多かった尿酸に関連する有害事象は、痛風（チカグレロル群 59 例、クロピドグレル群 58 例）及び高尿酸血症（チカグレロル群 42 例、クロピドグレル群 19 例）であった。

**表 38　治療期間中に発現した尿酸に関連する有害事象の基本語別の発現例数（%）－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）**

| 基本語 | 例数 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 全患者 | | 日本人患者 | |
| | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 387 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 380 例 | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 349 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 340 例 |
| 尿酸に関連する有害事象 | 26 (6.7) | 20 (5.3) | 26 (7.4) | 18 (5.3) |
| 高尿酸血症 | 12 (3.1) | 6 (1.6) | 12 (3.4) | 5 (1.5) |
| 血中尿酸増加 | 5 (1.3) | 5 (1.3) | 5 (1.4) | 5 (1.5) |
| 痛風 | 5 (1.3) | 5 (1.3) | 5 (1.4) | 4 (1.2) |
| 尿中血陽性 | 3 (0.8) | 3 (0.8) | 3 (0.9) | 3 (0.9) |
| 尿管結石 | 2 (0.5) | 1 (0.3) | 2 (0.6) | 1 (0.3) |
| 関節腫脹 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |

事象名：MedDRA/J ver.15.0
投与開始日から最終投与日の 7 日後を「治療期間中」と定義した。
同一カテゴリ内の複数の事象を発現した患者は、該当するカテゴリで 1 回のみ集計した。
有害事象発現例数（%）は、日本人患者のチカグレロル群で頻度が高い順に、基本語別に示した。
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 49 から引用

血清尿酸値（μmol/L）の平均値及び平均変化量を経時的に表 39に示した。

日本人患者において、無作為割付け後の血清尿酸値のベースライン値からの平均変化量は、チカグレロル群では 31～51 μmol/L、クロピドグレル群では 10～17 μmol/L であった。両投与群ともに、平均血清尿酸値の増加は、治療期間中の時間の経過により増大することはなく、安定していた。チカグレロル群では投与中止後に平均血清尿酸値は減少したが、クロピドグレル群では減少せず、追跡期間の来院時における平均血清尿酸値は両投与群で同程度であった。全患者の結果も、日本人患者の結果と同様であった。

PLATO 試験において、チカグレロル群では、無作為割付け後の血清尿酸値のベースライン値からの平均変化量は 36～42 μmol/L で、ベースライン値に比べて平均約 15%の増加率であった。クロピドグレル群では、ベースライン値からの血清尿酸値の平均変化量は 10～15 μmol/L で、ベースライン値に比べて平均約 7.5%の増加率であった。

全般的に、血清尿酸値の増加状況について、本試験と PLATO 試験は同様であった。

表 39　経時的な血清尿酸値（μmol/L）の平均値及びベースラインからの平均変化量－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）

| 来院時 | 全患者 | | | | | | | | 日本人患者 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (評価時点) | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 | | | | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 | | | | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 | | | | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 | | | |
| | 例数 | 平均値 (SD) | 例数 | 平均変化量 (SD) | 例数 | 平均値 (SD) | 例数 | 平均変化量 (SD) | 例数 | 平均値 (SD) | 例数 | 平均変化量 (SD) | 例数 | 平均値 (SD) | 例数 | 平均変化量 (SD) |
| 来院 1 (登録時) | 382 | 331 (97) | | | 377 | 338 (96) | | | 345 | 326 (90) | | | 337 | 333 (88) | | |
| 来院 2 (1 カ月後) | 285 | 375 (95) | 282 | 48 (72) | 294 | 355 (91) | 292 | 15 (72) | 254 | 375 (95) | 252 | 51 (70) | 264 | 350 (85) | 262 | 17 (65) |
| 来院 3 (3 カ月後) | 269 | 373 (100) | 266 | 43 (79) | 273 | 352 (88) | 271 | 14 (73) | 238 | 373 (101) | 236 | 47 (80) | 244 | 349 (84) | 242 | 16 (68) |
| 来院 7 (6 カ月後) | 250 | 363 (87) | 247 | 30 (71) | 263 | 351 (91) | 262 | 11 (79) | 222 | 359 (86) | 220 | 31 (71) | 233 | 345 (82) | 232 | 11 (67) |
| 来院 9 (12 カ月後) | 35 | 357 (94) | 35 | 33 (74) | 37 | 328 (86) | 36 | 10 (54) | 35 | 357 (94) | 35 | 33 (74) | 37 | 328 (86) | 36 | 10 (54) |
| EoT | 326 | 365 (103) | 321 | 34 (87) | 321 | 351 (97) | 319 | 9 (80) | 296 | 360 (101) | 292 | 32 (84) | 292 | 348 (94) | 290 | 12 (74) |
| 追跡調査 | 328 | 351 (90) | 323 | 21 (81) | 324 | 354 (97) | 322 | 16 (80) | 301 | 348 (90) | 297 | 21 (78) | 295 | 351 (93) | 293 | 18 (74) |

EoT：投与終了時の来院、SD：標準偏差
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 47 から引用

**肝機能**

肝臓関連の有害事象（出血を含む）の基本語別の要約を表 40に示した。

肝臓関連の有害事象（出血を含む）全体の発現率は、日本人患者のチカグレロル群で 6.0%、クロピドグレル群で 7.4%であり、クロピドグレル群の方が高かった。重度のものはなく、治験薬投与中止に至った肝臓関連の有害事象（出血を含む）の発現例は、日本人患者のチカグレロル群で 3 例、クロピドグレル群で 4 例でった。全患者でも同様で傾向であった。本試験の日本人患者における肝臓関連の有害事象の発現率は、PLATO 試験（2.9%）及びそのアジアコホート（3.3%）に比べて高かった。

日本人患者及び全患者のいずれにおいても、発現した肝臓関連の有害事象（出血を含む）の大半は肝機能異常であった（表 40）。PLATO 試験では、各投与群で発現率が高かった有害事象は、ALT 増加（チカグレロル群 23 例〔0.2%〕及びクロピドグレル群 19 例〔0.2%〕）、AST 増加（チカグレロル群 23 例〔0.2%〕及びクロピドグレル群 18 例〔0.2%〕）及び肝酵素増加（チカグレロル群 20 例〔0.2%〕及びクロピドグレル群 21 例（〔0.2%〕）であった（表 87参照）。

**表 40　治療期間中に発現した肝臓関連の有害事象（出血を含む）の基本語別の発現例数（%）－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）**

| 基本語 | 例数 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 全患者 | | 日本人患者 | |
| | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 387 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 380 例 | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 349 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 340 例 |
| 肝臓関連の有害事象 | 22 (5.7) | 26 (6.8) | 21 (6.0) | 25 (7.4) |
| 肝機能異常 | 10 (2.6) | 9 (2.4) | 10 (2.9) | 9 (2.6) |
| 脂肪肝 | 4 (1.0) | 0 | 4 (1.1) | 0 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 (0.5) | 2 (0.5) | 2 (0.6) | 2 (0.6) |
| 肝機能検査異常 | 2 (0.5) | 2 (0.5) | 2 (0.6) | 2 (0.6) |
| 薬物性肝障害 | 1 (0.3) | 6 (1.6) | 1 (0.3) | 6 (1.8) |
| 肝障害 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) |
| トランスアミナーゼ上昇 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) |
| 肝嚢胞 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 低アルブミン血症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 肝損傷 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ異常 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| アルコール性肝疾患 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| C 型肝炎 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |

事象名：MedDRA/J ver.15.0
投与開始日から最終投与日の 7 日後を「治療期間中」と定義した。
同一カテゴリ内の複数の事象を発現した患者は、該当するカテゴリで 1 回のみ集計した。

有害事象発現例数（%）は、日本人患者のチカグレロル群で頻度が高い順に、基本語別に示した。
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 51 から引用

治療期間中の肝機能検査値異常の程度別の要約を表 41に、肝障害のタイプごとの肝機能検査値異常の程度別の要約を表 42に示した。

日本人患者では、肝機能検査異常値の発現率はチカグレロル群（5.2%）の方がとクロピドグレル群（3.2%）に比べて高く、この傾向はいずれの程度別でもみられた。いずれの投与群でも、Hy's Law に該当する可能性がある患者はなかった。PLATO 試験の臨床検査値の安全性解析対象集団では、チカグレロル群 219 例（3.9%）及びクロピドグレル群 210 例（3.8%）が少なくとも 1 つの肝機能検査値異常を示した。

治療期間中の肝機能検査値異常の発現状況について、本試験と PLATO 試験は同様であった。

肝障害のタイプごとの肝機能検査値異常について、本試験の日本人患者では、混合型はなく、他のタイプも少なかったが、肝細胞肝障害はチカグレロル群（1.4%）の方がとクロピドグレル群（0.3%）に比べて高かった。PLATO 試験において発現率が高い種類の肝障害は、胆汁うっ滞性肝障害及び肝細胞肝障害であった。投与群で比較した場合、肝細胞肝障害、混合型肝障害、胆汁うっ滞性肝障害の発現率は同程度であった。

**表 41　治療期間中の肝機能検査値異常の程度別の要約－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）**

| | 例数 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 全患者 | | 日本人患者 | |
| | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 387 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 380 例 | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 349 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 340 例 |
| 肝機能検査値異常がみられた患者 | 22 (5.7) | 15 (3.9) | 18 (5.2) | 11 (3.2) |
| ALT 又は AST： | | | | |
| 基準値上限の 3 倍以上 | 20 (5.2) | 13 (3.4) | 17 (4.9) | 11 (3.2) |
| 基準値上限の 5 倍以上 | 10 (2.6) | 9 (2.4) | 9 (2.6) | 7 (2.1) |
| 基準値上限の 10 倍以上 | 8 (2.1) | 7 (1.8) | 7 (2.0) | 5 (1.5) |
| 基準値上限の 20 倍以上 | 7 (1.8) | 6 (1.6) | 6 (1.7) | 4 (1.2) |
| 総ビリルビン： | | | | |
| 基準値上限の 2 倍以上 | 6 (1.6) | 2 (0.5) | 5 (1.4) | 1 (0.3) |
| ALP： | | | | |
| 基準値上限の 2 倍以上 | 7 (1.8) | 5 (1.3) | 6 (1.7) | 2 (0.6) |
| 薬剤誘発性肝障害の疑い（Hy's low[a] による） | 0 | 0 | 0 | 0 |

投与開始日から最終投与日の 7 日後を「治療期間中」と定義した。
a　Hy' low：治療期間中に、同時点で、ALT 値又は AST 値が基準値上限の 3 倍超、総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍超であり、かつ、胆管閉塞を伴わない（ALP が基準値上限の 2 倍未満）
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 52 から引用

**表 42　治療期間中の肝障害のタイプごとの肝機能検査値異常の程度別の要約－全患者及び日本人患者（試験 D5130C00027：安全性解析対象集団）**

| 肝障害のタイプ | 肝機能検査値異常 | 例数 (%) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 全患者 | | 日本人患者 | |
| | | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 387 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 380 例 | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 349 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 340 例 |
| いずれかのタイプ | 少なくとも 1 件の肝障害事象がみられた患者 | 7 (1.8) | 4 (1.1) | 6 (1.7) | 2 (0.6) |
| 肝細胞障害型 | 少なくとも 1 件の肝細胞障害型の肝障害事象がみられた患者 | 5 (1.3) | 1 (0.3) | 5 (1.4) | 1 (0.3) |
| | ALT 又は AST が基準値上限の 10 倍超 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| | 総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ALP が基準値上限の 5 倍超 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 混合型 | 少なくとも 1 件の混合型の肝障害事象がみられた患者 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ALT 又は AST が基準値上限の 10 倍超 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ALP が基準値上限の 5 倍超 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胆汁うっ滞型 | 少なくとも 1 件の胆汁うっ滞型の肝障害事象がみられた患者 | 2 (0.5) | 3 (0.8) | 1 (0.3) | 1 (0.3) |
| | ALT 又は AST が基準値上限の 10 倍超 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| | ALP が基準値上限の 5 倍超 | 0 | 0 | 0 | 0 |

投与開始日から最終投与日の 7 日後を「治療期間中」と定義した。
肝細胞障害型：ALT が基準値上限の 3 倍以上かつ (ALT / 基準値上限) / (ALP / 基準値上限) の比が 5 以上
混合型　　：ALT が基準値上限の 3 倍以上かつ ALP が基準値上限の 2 倍以上かつ (ALT / 基準値上限) / (ALP / 基準値上限) の比が 2 超 5 未満
胆汁うっ滞型：ALP が基準値上限の 2 倍以上かつ (ALT / 基準値上限) / (ALP / 基準値上限) の比が 2 以下
試験 D5130C00027 の治験総括報告書、表 53 から引用

### 2.7.6.2.1.2.9.3 臨床検査値

#### 2.7.6.2.1.2.9.3.1 血液学的検査

日本人患者における白血球数及びヘモグロビンの経時的な平均変化量に関する主な所見は以下の通りである。

- 白血球数の平均値は、チカグレロル群でベースラインの 8.8 x $10^9$/L から投与 1 ヵ月後の 6.0 x $10^9$/L、クロピドグレル群でベースラインの 8.7 x $10^9$/L から投与 1 ヵ月後の 5.5 x $10^9$/L と減少したが、以降は比較的安定していた。この変化は、急性冠症候群患者で通常みられるものである。
- ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数及び HbA1c の平均値については、ベースラインから治療終了時まで臨床的に問題となる変化はなかった。

白血球数及びヘモグロビンの個々の日本人患者の経時的変化に関する主な所見は以下の通りである。

- ベースラインから治療終了時までの個々の患者の経時的変化の傾向について、明らかな群間差は認められなかった。
- 白血球数がベースラインの高値から投与 1 ヵ月後の正常に減少した患者の割合は、チカグレロル群で 10.7%、クロピドグレル群で 9.9%であり、治験期間中比較的安定していた。
- ヘモグロビンについては、個々の患者の経時的変化で重大なものはみられなかった。

個々の患者において、臨床的に問題となる血液学的検査の異常値はみられなかった。

#### 2.7.6.2.1.2.9.3.2 血液生化学検査

日本人患者における血液生化学検査値の経時的変化に関する主な所見は以下の通りである。

- 総コレステロール、LDL-C、HDL-C、グルコースの平均値又はベースライン値からの平均変化量のいずれにも明らかな群間差は認められなかった。
- 両投与群で、以下の血液生化学検査値についてベースラインから投与 1 ヵ月後への平均値の減少がみられたが、以降は比較的安定していた。

  グルコース： チカグレロル群で 8.7 から 7.5 mmol/L、クロピドグレル群で 8.5 から 7.0 mmol/L への減少

  総コレステロール： チカグレロル群で 5.03 から 3.88 mmol/L、クロピドグレル群で 5.04 から 4.02 mmol/L への減少

  LDL-C（算出値）： チカグレロル群で 3.43 から 2.15 mmol/L、クロピドグレル群で 3.39 から 2.33 mmol/L への減少

  HDL-C： チカグレロル群で 1.38 から 1.25 mmol/L、クロピドグレル群で 1.41 から 1.23 mmol/L への減少

  血清 NT-ProBNP： チカグレロル群で 163.1 から 104.5 mmol/L、クロピドグレル群で 149.3 から 142.1 mmol/L への減少の減少。この変化は、急性冠症候群の急性期における心筋障害による一過性上昇と考えられる。
- 上記の変化は、急性冠症候群発生後に治療や治療薬の調整をした結果、高血糖症や脂質異常症が改善されて生じた可能性が高い。

日本人患者における血液生化学検査値の個々の患者の経時的変化に関する主な所見は以下の通りである。

- 血液生化学検査値について、投与 1 ヵ月後から治療終了時までの個々の患者の経時的変化の傾向に明らかな群間差は認められなかった。
- グルコースについて、ベースラインの高値から投与 1 ヵ月後の正常値への変化が、チカグレロル群で 25.0%、クロピドグレル群で 35.5%に認められた。ベースラインの正常値から投与 1 ヵ月後の高値への変化が、チカグレロル群 9.5%、クロピドグレル群 8.8%に認められた。この値は、治験期間中、比較的安定していた。
- 総コレステロールについて、ベースラインの高値から投与 1 ヵ月後の正常値への変化が、チカグレロル群で 29.4%、クロピドグレル群で 27.5%に認められた。ベースラインの正常値から投与 1 ヵ月後の高値への変化が、チカグレロル群 2.8%、クロピドグレル群 2.7%に認められた。この値は、治験期間中、比較的安定していた。LDL（算出値）についても同様の傾向が認められた。HDL は安定しており、両投与群ともに比較的変化が小さかった。
- 血清 NT-ProBNP について、ベースラインの高値から投与 1 ヵ月後の正常値への変化が、チカグレロル群で 11.7%、クロピドグレル群で 9.6%に認められた。ベースラインの正常値から投与 1 ヵ月後の高値への変化が、チカグレロル群 20.1%、クロピドグレル群 21.9%に認められた。

日本人患者における AST、ALT、総ビリルビンの経時的変化に関する主な所見は以下の通りである。

- AST、ALT、総ビリルビンの平均値又はベースライン値からの平均変化量のいずれにも明らかな群間差は認められなかった。
- 両投与群で、AST 及び ALT についてベースラインから投与 1 ヵ月後への平均値の減少がみられたが、以降は比較的安定していた。

  ALT：チカグレロル群で 31 から 27 U/L、クロピドグレル群で 31 から 26 U/L への減少

  AST：チカグレロル群で 59 から 25 U/L、クロピドグレル群で 64 から 25 U/L への減少
- 総ビリルビンについては、ベースライン値から治療終了時まで平均値に問題となる変化は認められなかった。

日本人患者における AST、ALT、総ビリルビンの個々の患者の経時的変化に関する主な所見は以下の通りである。

- AST、ALT、総ビリルビンについて、投与 1 ヵ月後から治療終了時までの個々の患者の経時的変化の傾向に明らかな群間差は認められなかった。
- ALT について、ベースラインの高値から投与 1 ヵ月後の正常値への変化が、チカグレロル群で 13.3%、クロピドグレル群で 12.9%に認められた。ベースラインの正常値から投与 1 ヵ月後の高値への変化が、チカグレロル群 4.8%、クロピドグレル群 3.5%に認められた。この値は、治験期間中、比較的安定していた。AST についても同様の傾向であった。

#### 2.7.6.2.1.2.9.4 バイタルサイン、心電図、身体所見及びその他の安全性の項目

##### 2.7.6.2.1.2.9.4.1 バイタルサイン

日本人患者及び全患者のいずれにおいても、両投与群ともに、バイタルサインについてベースラインから治療終了時までの平均値に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

有害事象として報告されたバイタルサインの異常については2.7.6.2.1.2.9.2の有害事象の項に示した。

#### 2.7.6.2.1.2.9.4.2 心電図

有害事象として報告された標準 12 誘導心電図における異常所見については2.7.6.2.1.2.9.2の有害事象の項に示した。

日本人患者 101 例（チカグレロル群 48 例及びクロピドグレル群 53 例）から成るホルター心電図サブスタディ解析対象集団のホルター心電図の評価結果は、2.7.6.2.1.2.9.2.4の不整脈の項に示した。

### 2.7.6.2.1.3 結論

- 本試験の日本人患者は、日本人の急性冠症候群患者集団をほぼ代表するものと考えられた。
- 本試験の日本人患者の人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性を PLATO 試験のものと比較するとやや違いはみられるものの、本試験の主要な目的であるチカグレロルとクロピドグレルを比較する際に問題にはならないと考えられた。
- 加齢によりチカグレロル及び AR-C124910XX の全身曝露量は増加し、体重の増加とともに AR-C124910XX の全身曝露量は減少した。女性における AR-C124910XX の全身曝露量は男性よりも高かった。これら全身曝露量の変化は中程度であり、臨床的意味はないと考えられた。
- 本試験の日本人患者におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の全身曝露量は本試験の日本人以外のアジア人及び PLATO 試験のアジア人 PK 患者集団の全身曝露量と類似していたが、PLATO 試験の白人 PK 患者集団の全身曝露量より約 40%高かった。
- ADP 誘発 PA（最終凝集率）の結果はアジア共同第Ⅱ相試験（試験 D5130C00065）及び DISPERSE 試験（試験 D5130C00008）と一致しており、クロピドグレルと比較してチカグレロルの高い抗血小板凝集能を示していた。
- PA（最終凝集率）とチカグレロルの血漿中濃度に明確な関連性を示す分布傾向は認められなかった。
- チカグレロル及び AR-C124910XX の全身曝露量は出血発現のあった患者となかった患者とで重なっており、全身曝露量の分布は類似していた。チカグレロル 90 mg1 日 2 回投与において、出血の発現とチカグレロル及び／又は AR-C124910XX の全身曝露量との間には明瞭な関係は認められなかった。
- 有効性の主要評価項目に対して、曝露量－作用関係は認められなかった。
- 主要評価項目としてのイベント数は非常に少なかった。イベントの 62%が死亡リスクを高めるとは考えられていない手技に関連して発症した心筋梗塞であった。事後に設定した心血管死/脳卒中/自然発症した心筋梗塞から成る複合エンドポイントについて、PLATO 試験の侵襲的治療予定例における国別のサブグループと比較した結果、本試験の日本人サブグループにおける HR は PLATO の国別サブグループの範囲内に位置していた。
- PLATO 試験の結果と総合すると、本試験の日本人サブグループにおいても、チカグレロルの臨床的有効性がクロピドグレルに比べ著しく劣っていないと考えられた。
- 本試験の日本人集団における Major bleeding の発現の HR は、PLATO 試験の全集団における HR の国別の分布の範囲内に含まれており、両試験の Major bleeding の発現率は同程度であることが示された。PLATO 試験の全集団及びアジア人サブグループにおいて、チカ

グレロルによる Major bleeding の発現はクロピドグレルと同程度であったが、「Major bleeding+Minor bleeding の合計」の発現については、PLATO 試験の全集団及びアジア人サブグループ、並びに本試験の日本人集団のいずれにおいても、クロピドグレルに比べてチカグレロルの方が数値的に多かった

- 本試験におけるチカグレロルの全般的な安全性プロファイル（呼吸困難を含む）は、今までに得られているプロファイルと一貫しており、出血プロファイルについても、日本人患者で出血リスクが高くなる懸念は生じなかった。
- 本試験の日本人集団におけるチカグレロルの安全性及び忍容性は概して良好であり、PLATO 試験の全集団及びアジア人サブグループにおける安全性プロファイルと同様であった。

# 2.7.6.2.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験（PLATO 試験、試験 D5130C05262）

## 2.7.6.2.2.1 試験方法

試験方法の概要を表 43に示す。

**表 43 試験方法の概略（試験 D5130C05262）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | 非 ST 上昇型又は ST 上昇型急性冠症候群患者を対象としてチカグレロルの血管性イベント抑制における有効性及び安全性をクロピドグレルと比較する無作為化二重盲検並行群間比較第 III 相臨床試験<br>（PLATO〔A Study of PLATelet inhibition and patient Outcomes〕試験） |
| 治験の目的 | <u>主要目的</u><br>非 ST 上昇型又は ST 上昇型の急性冠症候群患者を対象にチカグレロルの血管性イベント抑制効果がクロピドグレルに比べて優れているという仮説を検証する。<br><u>副次的目的</u><br>・ チカグレロルの安全性及び忍容性をクロピドグレルと比較検討する。<br>・ 試験期間中に冠動脈バイパス術（CABG）又は経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を施行した患者を対象に、これら侵襲的治療の施行時期との関連性からチカグレロルの有効性及び安全性をクロピドグレルと比較検討する。<br>・ 無作為割付後初期及びチカグレロル又はクロピドグレル投与 1 カ月後の時点でホルター心電図により検出された不整脈を評価し、臨床転帰との関連性を検討する。 |
| 治験デザイン | 無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、多施設共同試験 |
| 選択基準 | 1. 非 ST 上昇型又は ST 上昇型の急性冠症候群患者。胸痛を呈し急性冠症候群の疑いにより入院している患者で、急性冠症候群による直近の心筋虚血症状が無作為割付前 24 時間以内に発現しており、心筋虚血症状が安静時に 10 分以上持続していること、及び以下のいずれかが確認されている者<br>(a) 2 つ以上の隣接した誘導における 1 mm（0.1 mV）以上の持続的な ST 上昇が認められ PCI が予定されている<br>(b) 新規又は新規と推定される左脚ブロックが認められ PCI が予定されている<br>(c) 下記の 3 つの基準のうち 2 項目以上に該当すること<br>(i) 心電図上で虚血を示す ST 変化として下記 2 項目のいずれかが確認：<br>- 2 つ以上の隣接した誘導における 1 mm（0.1 mV）以上の ST 低下<br>- 2 つ以上の隣接した誘導における 1 mm（0.1 mV）以上の一過性の ST 上昇 |

表 43　試験方法の概略（試験 D5130C05262）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | (ii) 心筋壊死バイオマーカー陽性として下記 2 項目のいずれかが確認：<br>- 急性冠症候群イベントに関連してトロポニン I 又はトロポニン T が 1 回以上基準値上限を超えて増加（トロポニン値増加）<br>- 急性冠症候群イベントに関連して心筋型クレアチンキナーゼ（CK-MB〔CK-MB マスアッセイが望ましい〕）が 1 回以上基準値上限を超えて増加<br>(iii) 下記のリスク因子の 1 項目以上を有すること：<br>- 年齢 60 歳以上<br>- 心筋梗塞又は CABG の既往歴<br>- 多枝病変を有する冠動脈疾患（2 枝以上で 50%以上狭窄）<br>- 虚血性脳卒中、一過性脳虚血発作（病院での診断）、頚動脈狭窄（50%以上）、脳血行再建の既往歴<br>- 糖尿病<br>- 末梢動脈疾患（事前に客観的に確認された間欠性跛行、血行再建の既往、足関節・上腕血圧指数 0.9 未満のいずれか）<br>- 慢性腎機能不全（Cockcroft Gault 式によるクレアチニンクリアランス算出値 60 mL/分未満）<br>2. 文書による同意が得られている者<br>3. 年齢 18 歳以上の男性又は女性<br>4. 妊娠が可能な女性（薬剤又は手術による不妊状態にない女性、閉経前の女性）の場合、登録時に尿又は血液妊娠検査で陰性であり、信頼できる避妊法を 2 種類（うちの 1 つはバリアー法であること）使用する意思がある者。 |
| 除外基準 | 1. クロピドグレル又はチカグレロルが禁忌、あるいはその他の理由で投与不能となる理由（例：過敏症、活動性出血、中等度又は重度の肝疾患、頭蓋内出血の病歴、過去 6 カ月間の消化管出血、30 日以内の大手術）を有する者<br>2. 以前施行された PCI の合併症による急性冠症候群である場合<br>3. 急性冠症候群発現から治験薬の初回投与までの間に PCI が施行された者<br>4. 経口抗凝固療法を受けていて中止できない者（長期の抗凝固療法を要する者）<br>5. 無作為割付前 24 時間以内に血栓溶解療法を実施、又は無作為割付後に血栓溶解療法を予定（例：ST 上昇型心筋梗塞又は肺血栓塞栓症のため）している者<br>6. 徐脈の発現リスクが高い者（例：ペースメーカーを留置していない洞不全症候群、第 2 度又は第 3 度 AV ブロックを有する患者、徐脈が原因と疑われる失神の既往歴〔ペースメーカーにより治療されている者は除く〕）<br>7. 透析が必要な者 |

**表 43　試験方法の概略（試験 D5130C05262）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 8. 臨床的に重要な血小板減少症を有する者<br>9. 臨床的に重要な貧血を有する者<br>10. 過去 30 日以内に他の医薬品又は医療機器の試験に参加した者<br>11. 妊娠又は授乳中の者<br>12. 試験期間中に投与を中止できない強力な CYP3A 阻害剤、治療域の狭い CYP3A 基質、又は強力な CYP3A 誘導剤（下記の例参照）の経口投与又は静脈内投与を受けている者<br>- 強力な CYP3A 阻害剤：ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、テリスロマイシン、クラリスロマイシン、ネファゾドン、リトナビル、サキナビル、ネルフィナビル、インジナビル、アタザナビル及び 1 日 1L を超えるグレープフルーツジュース<br>- 治療域の狭い CYP3A 基質：シクロスポリン、キニジン<br>- 強力な CYP3A 誘導剤：リファンピン/リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン<br>13. 治験担当医師の判断により、被験者のリスクとなる又は試験の結果に影響を及ぼす可能性のある状態（例：心原性ショック、血行動態が非常に不安定な状態、癌、不遵守のリスク、追跡不能のリスク）を有する者<br>14. 本試験の計画及び実施に関与する者（治験依頼者及び実施医療機関の従業員又は職員）<br>15. 本試験に過去に登録又は無作為割付された者 |
| 目標症例数 | 予定被験者数：18000 例（実際の割付け例数：18624 例） |
| 症例数の設定根拠 | 過去の試験で認められた、クロピドグレル群の平均投与期間 9 カ月間にわたる有効性の複合エンドポイントとなるイベント発生率 9.3%（CURE 試験；Yusuf et al 2001）、及び PCI 施行予定の ST 上昇型急性冠症候群患者における 6～18 ヵ月間の投与期間におけるイベント発生率 12%（Silber et al 2005）に基づいて、PLATO 試験におけるクロピドグレル群の 12 ヵ月間にわたるイベント発生率は 11%であると予想された。チカグレロルの目標とする相対リスク減少を 15%とし、中止率 20%を見込んで、症例数を計算した。有意水準 4.97%で（1 回の中間解析で調整）、この相対リスク減少を検出する検出力 90%以上を達成するためには、約 1780 件のイベントが必要と算出された。予定された試験期間でこのイベント数を得るためには、合計 18000 例の被験者が必要であると推定された。 |
| 使用薬剤 | **被験薬：**<br>チカグレロル錠 90 mg：黄色円形のフィルムコート錠<br>（製剤番号 製剤22＊）（ロット番号 [redacted]）<br>チカグレロル錠プラセボ：黄色円形のフィルムコート錠；90 mg 錠と外観上 |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 43　試験方法の概略（試験 D5130C05262）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 識別不能なプラセボ<br>（製剤番号 製剤19＊）（ロット番号 [redacted]） |
| | **対照薬：**<br>クロピドグレル[redacted]：オレンジブラウン色の[redacted]、クロピドグレル錠 75 mg[redacted]<br>（製剤番号 製剤10＊）（ロット番号 [redacted]）<br>クロピドグレル[redacted]プラセボ：オレンジブラウン色の[redacted]、クロピドグレル[redacted]と外観上識別不能なプラセボ<br>（製剤番号 製剤23＊、製剤24＊、製剤29＊）（ロット番号 [redacted]） |
| 用法・用量 | **治験薬：**<br>チカグレロル群：<br>チカグレロル 90 mg（錠剤）を 1 日 2 回経口投与。無作為割付時に初回負荷用量として 180 mg を投与。PCI の施行が無作為割付から 24 時間を超えている場合は 90 mg の負荷用量を 1 回追加。<br>クロピドグレル群：<br>クロピドグレル 75 mg（[redacted]製剤）を 1 日 1 回経口投与。無作為割付前にクロピドグレルが投与されていない患者では 300 mg の初回負荷用量を投与。PCI 施行予定例では治験責任医師の判断により 300 mg の負荷用量を 1 回追加投与可。<br>**基礎療法（低用量アスピリン）：**<br>投与期間中、割り付けられた治験薬に加えて各国の診療指針に従いアスピリン 1 日 75～100 mg を連日併用投与。試験前にアスピリンを投与していない患者では、初回負荷用量としてアスピリン 160～500 mg（最大負荷用量は 325 mg が好ましいが、500 mg が診療指針に含まれている国では 500 mg まで可）を投与可。ステント留置例では治験担当医師の判断により留置 6 ヵ月後まで 325 mg を投与可。 |
| 用量の設定根拠 | **チカグレロルの維持用量（90 mg を 1 日 2 回投与）：**<br>第Ⅱ相臨床試験（DISPERSE 試験〔D5130C00008〕及び DISPERSE2 試験〔D5130C00002〕）の結果、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与は忍容性が良好であり、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与と比べて、同程度の安全性プロファイルを示しながらより高く安定した血小板凝集阻害率を示した。また、DISPERSE 試験において、チカグレロルの 1 日 2 回投与は、1 日 1 回投与と比較して、ピークからトラフの変動が小さく、24 時間にわたってより高く安定した IPA が得られることが確認された。<br>DISPERSE 試験において、安定期の冠動脈疾患患者を対象に、チカグレロルとクロピドグレルの薬力学的効果を比較した結果、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与と比較して、チカグレロル 100 mg 又は 200 mg の 1 日 2 回投与で |



＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 43　試験方法の概略（試験 D5130C05262）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | はより高く安定した血小板凝集阻害率が認められたが、チカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与 ではクロピドグレルと同程度であり、クロピドグレルに対する有効性のベネフィットは得られないと考えられた。<br>DISPERSE2 試験では、第Ⅲ相臨床試験の対象患者に投与する用量として、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回とその倍量の 180 mg 1 日 2 回投与の安全性及び忍容性を非 ST 上昇型急性冠症候群患者で検討した。出血プロファイルは、チカグレロル 90 mg, 180 mg 1 日 2 回、及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回の 3 群で同様であったが、R-R 間隔の延長等に関連する懸念を考慮して、PLATO 試験の維持用量としては、有効性と安全性のバランスが最適である 90 mg 1 日 2 回投与が選択された。PLATO 試験の治験実施計画書初版では、チカグレロル の維持用量は 180 mg 1 日 2 回投与としていたが、その後得られた上記 R-R 間隔の延長等の情報に基づいて、試験開始前に 90 mg 1 日 2 回投与に用量変更して修正した。<br>**チカグレロルの負荷用量（初回負荷用量 180 mg を投与後、無作為割付から 24 時間経過後に PCI を施行する場合は 90 mg の負荷用量を 1 回追加可）：**<br>第Ⅱ相臨床試験（OFFSET 試験〔D5130C00048〕）の結果、チカグレロルの負荷用量 180 mg 投与による血小板凝集阻害効果は、早期（投与 30 分後）に認められ、初回投与から 24 時間後までクロピドグレルの負荷用量 600 mg に比べて有意に高かった。したがって、割付から 24 時間までの PCI 施行予定例では、追加の負荷用量投与は不要とした。24 時間後以降の PCI 施行予定例では、90 mg 1 日 2 回の維持投与に追加して 90 mg 単回負荷投与を行うことにより、PCI に伴う出血に関連する安全性上のリスクを上昇させることなく追加のベネフィットが得られると予測された。 |
| 投与期間 | 6～12 カ月（無作為割付時期により、6 カ月、9 カ月、12 カ月のいずれか） |
| 併用薬及び併用療法 | **非経口抗凝固薬**<br>既承認の非経口抗凝固薬（未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ビバリルジン、フォンダパリヌクス等）は試験前及び試験期間中使用可とした。ただし、外来（退院後）での低分子ヘパリンと治験薬との長期併用療法は推奨しなかった。<br>**経口抗凝固薬**<br>経口抗凝固薬の併用は禁止した。試験中に経口抗凝固薬の投与が不可欠と判断された場合、治験薬の投与を中止することとしたが、抗凝固療法を中止した場合は治験薬を再開可とした。<br>**経口抗血小板療法及び非ステロイド性抗炎症薬**<br>**チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール**は、治験薬服薬期間中、使用不可とした。これら 3 剤のうちいずれかを使用中の患者は試験への組入れは可能であるが、無作為割付時には投与を中止することとした。<br>**CYP3A 阻害剤**<br>強力な CYP3A 阻害剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、テリスロマイシン、クラリスロマイシン、ネファゾドン、リトナビル、サキナビル、ネルフィナビル、インジナビル、アタナザビル又は 1 日 1 |

表 43　試験方法の概略（試験 D5130C05262）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | L を超えるグレープフルーツジュース）は併用不可とした。<br>**CYP3A 基質**<br>1 日 40 mg を超える高用量のシンバスタチン又は Lovastatin（薬物動態がシンバスタチンと非常に類似する）との併用は禁止とした。スタチン誘発性筋疾患についての患者のモニタリングは、地域の実施手順に従って行うこと。<br>チカグレロルと治療域の狭い CYP3A 基質（シクロスポリン及びキニジン等）、及び強力な CYP3A 誘導剤（フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン等）の併用を禁止とした。そのため、これらの薬物療法が必要となった場合は、治験薬の投与を中断することとしたが、CYP3A 誘導剤や治療域の狭い薬剤による治療が必要でなくなった場合は、治験薬を再開可とした。 |
| 治験スケジュール | 図 10、及び表 44を参照。<br>直近の胸痛発生から 24 時間以内にチカグレロル群又はクロピドグレル群のいずれかに無作為割付し、観察期間は設定しなかった。 |
| 評価項目 | **主要目的に対する評価項目**<br>**有効性の主要評価項目：**<br>・ 心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントのいずれかが最初に発生するまでの期間<br>**有効性の副次的評価項目（階層的解析）：**<br>(i) 無作為割付時に侵襲的治療を予定していた患者のサブグループにおいて、心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントのいずれかが最初に発生するまでの期間<br>(ii) 死亡（死因を問わない）、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントのいずれかが最初に発生するまでの期間<br>(iii) 心血管死、心筋梗塞（心電図で確認された無症候性心筋梗塞を含む）、脳卒中、重度の再発性心筋虚血、再発性心筋虚血、一過性脳虚血発作、その他の動脈性血栓イベントのうち、いずれかのイベントが最初に発生するまでの期間<br>(iv) 心筋梗塞、心血管死、脳卒中の順番で有効性の主要評価項目の各要素が個々に初めて発現するまでの期間<br>(v) 死亡（死因を問わない）が発生するまでの期間<br><br>**副次的目的に対する評価項目**<br>**安全性**<br>**安全性の主要評価項目：**<br>・ Total Major bleeding *が最初に発現するまでの期間<br>**安全性の副次的評価項目：**<br>・ CABG に関連しない Major bleeding、処置に関連しない Major bleeding、冠動脈処置（PCI、CABG 及び冠動脈造影）に関連する Major bleeding、及び冠動脈処置以外の処置に関連する Major bleeding<br>・ 全ての Minor bleeding、CABG に関連しない Minor bleeding、処置に関連しない Minor bleeding、冠動脈に対する処置（PCI、CABG 及び冠動脈造 |

表 43　試験方法の概略（試験 D5130C05262）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 影）に関連する Minor bleeding、及び冠動脈に対する処置以外の処置に関連する Minor bleeding<br>・ Major bleeding と Minor bleeding の合計<br>・ 有害事象、臨床検査値<br><br>* 出血の定義は以下のようにした。これらの出血は Minimal bleeding を除き、ICAC（Independent Central Adjudication Committee、独立中央判定委員会）によって中央判定/評価された。<br><br>Major bleeding‐致死的／生命を脅かすもの<br>以下のいずれかに該当するもの：<br>・ 致死的<br>・ 頭蓋内<br>・ 心タンポナーデを伴う心嚢内出血<br>・ ハイポボレミックショック又は重度の低血圧のうち、出血に起因し、昇圧剤又は手術が必要となるもの<br>・ 50 g/L（基準範囲：130～180 g/L〔男性〕、120～160 g/L〔女性〕）を超えるヘモグロビン減少を伴う臨床的に明らかな出血。<br>・ 4 単位以上の輸血（全血又は濃縮赤血球）が行われた場合<br>Major bleeding‐その他<br>以下のいずれかに該当するもの：<br>・ 顕著な障害や機能不全をもたらすもの（恒久的な視力喪失をもたらす眼内出血等）<br>・ 30～50 g/L（基準範囲：130～180 g/L〔男性〕、120～160 g/L〔女性〕）のヘモグロビン減少を伴う臨床的に明らかな出血<br>・ 2～3 単位の輸血（全血又は濃縮赤血球）が行われた場合<br>Minor bleeding<br>・ 止血又は出血の治療のために医学的処置が必要となるもの（医療機関を受診して充填止血を行う必要がある鼻出血等）<br>Minimal bleeding<br>処置や治療を必要としないその他の全ての出血（挫傷、歯肉出血、注射部位からの毛細血管性出血等）。<br>**CABG 又は PCI 施行例における評価**<br>・ 試験期間中に CABG 又は PCI が施行された患者を対象に、これら侵襲的治療の施行時期との関連性から、有効性の主要評価項目及び安全性の主要評価項目を評価した。副次的評価項目についても同様に評価した。<br>**ホルター心電図による評価**<br>・ 特定の医療機関で登録された最初の 2500 例について、TIMI による中央評価を実施した。主要評価項目は 3 秒以上の R-R 間隔の延長であり、副次的評価項目は 3 秒未満の R-R 間隔の延長、その他の徐脈性事象、脈拍数、心房性頻脈性不整脈及び心室性不整脈であった。 |

**表 43　試験方法の概略（試験 D5130C05262）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 解析方法 | 中央判定したそれぞれのイベントの無作為割付時から初回発生までの期間の有効性解析は、治験薬を割付けた患者すべてを対象に Cox 比例ハザードモデルを用いて実施した。前述の有効性の副次的評価項目に示した評価項目の順に、階層的方法で仮説検定を実施した。この方法は family-wise の第 1 種の過誤をコントロールするために使用された。主要及び安全性の副次的評価項目（Major 及び Major＋Minor bleeding、合計及びカテゴリー別）は、治験薬初回投与からイベント発生までの期間を Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。 |
| 公表論文 | Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045–1057. |
| 治験実施施設 | 欧州、北米、中南米、アジア、オーストラリア、中東及びアフリカの 43 カ国、862 施設 |
| 治験期間 | 2006 年 10 月～2009 年 2 月 |

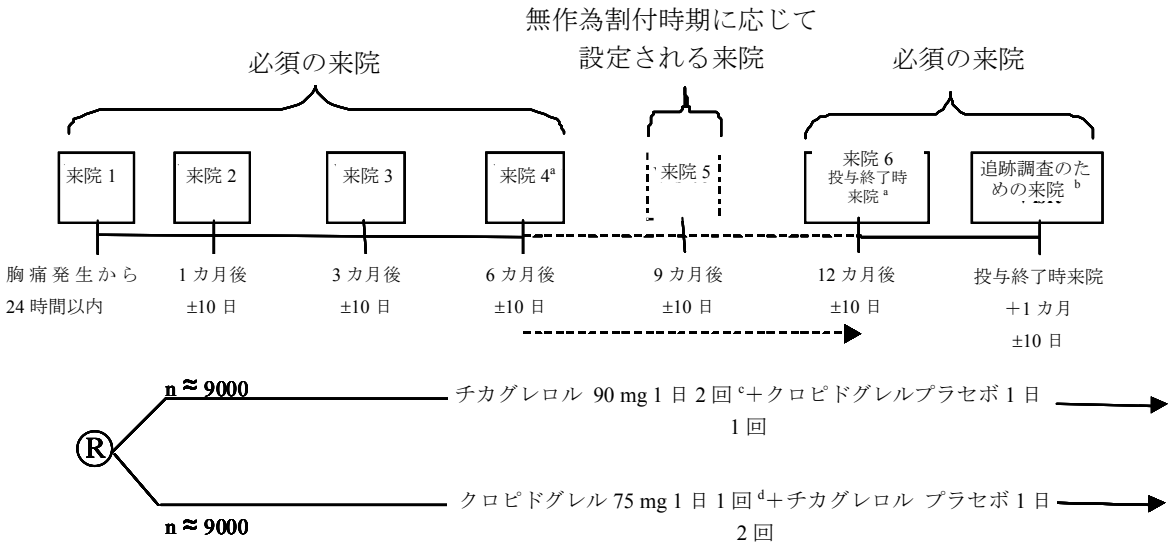



**図 10　試験のフローチャート（PLATO 試験）**

a　被験者の無作為割付時期に応じて、全ての測定が必要である投与終了時来院は、来院 4（6 カ月後）、来院 5（9 カ月後）又は来院 6（12 カ月後）に実施可とした。本試験の最終登録被験者では、投与期間は 6 カ月間と最短であり、30 日後に追跡調査のための来院が実施された。

b　早期に試験を中止した被験者については、治験薬最終投与 1 カ月後に追跡調査のための来院を実施し、以降は来院スケジュールに従って追跡した。

c　チカグレロル初回負荷用量 180 mg を投与した。PCI の施行が無作為割付から 24 時間を超えている場合、チカグレロル 90 mg の負荷用量を追加投与した。急性冠症候群イベントのため入院して治療を受け、5 日間を超えて治験薬投与が中断された被験者の場合、チカグレロル負荷用量 180 mg を投与した。

d　無作為割付前にクロピドグレル投与を受けていた被験者を除いて、クロピドグレル初回負荷用量 300 mg を投与した。PCI 施行予定例では、無作為割付からの間隔に関係なく、治験責任医師の判断により、追加で負荷用量 300 mg のクロピドグレルを投与可とした。

## 表 44　　治験スケジュール（PLATO 試験）

| 評価項目 | 来院 1 | | | 来院 2 | 来院 3 | 来院 4 | 来院 5 | 来院 6<br>投与終了時<br>来院 | 追跡調査のための来院 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 登録 | 無作為割付 | 退院 | 1 カ月<br>±10 日 | 3 カ月<br>±10 日 | 6 カ月<br>±10 日 | 9 カ月<br>±10 日 | 12 カ月<br>±10 日 | 投与終了時来院+<br>1 カ月±10 日 |
| 既往歴、合併症、手術歴、喫煙歴、心疾患の家族歴 | X | | | | | | | | |
| 人口統計学的特性 | X | | | | | | | | |
| バイタルサイン | X | | | X | X | X | X | X | |
| 身体所見及び体重（来院 1 と来院 6 のみ）、Killip 分類、身長（来院 1 のみ） | X | | | | | | | X | |
| EQ-5D、NYHA （来院 6 のみ） | | | X | | | X | | X | |
| 心筋壊死バイオマーカー[a]（実施医療機関での測定） | X[a] | | | | | | | | |
| 12 誘導心電図 | X | | X | X | | | | X | |
| ホルター心電図[b] | | X | | X | | | | | |
| 血液生化学検査、血液学的検査 | | X | | X | X | X | | X | X |
| 妊娠検査（血液又は尿） | X | | | | | X | | X | |
| 心筋壊死バイオマーカー（中央測定） | | X[c] | | | | | | | |
| 薬物動態測定用採血[d] | | | X | X | | | | | |
| 治験薬交付 | | X | | X | X | X | X | | |
| 服薬遵守/ 治験薬の管理確認 | | | X | X | X | X | X | X | |
| 併用薬 | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 有害事象、重篤な有害事象、評価項目のイベント | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 試験終了後の抗血小板療法 | | | | | | | | X | X |

a　急性冠症候群イベントの確認のため、心筋壊死バイオマーカー測定用検体を来院 1 で採取。また、急性冠症候群発生の疑いがある場合、CABG 及び／又は PCI 施行時において、心筋壊死バイオマーカー測定用検体を採取。いずれも実施医療機関による測定。

b　特定の医療機関で登録された最初の 2500 例のサブセットで実施する。ホルター心電図によるモニタリングは最長 7 日間継続する。来院 2 で同一被験者で繰り返し実施する。

c　中央検査機関にてトロポニン I を測定。

d　薬物動態測定用の採血は、最初の 9000 例のみ実施。

## 2.7.6.2.2.2 試験成績

### 2.7.6.2.2.2.1 患者の内訳

本試験の患者の内訳を図 11、治験薬の投与状況に関する患者の内訳を図 12に示す。

本試験には、欧州、中東、アフリカ、北米、中南米、アジア、及びオーストラリアの 43 カ国において 18758 例の患者が組み入れられ、うち 18624 例（99.3%）が無作為割付された（チカグレロル群 9333 例、クロピドグレル群 9291 例）。無作為割付されなかった主な理由は「非 ST 上昇型又は ST 上昇型の急性冠症候群であることが確認されなかった」であった（非無作為割付例の 14.9%）。本試験では、大多数（97%）の患者が試験を完了した。本試験では、治験薬の投与を早期に中止した場合でも、同意撤回等で試験を中止しない限り、試験の評価項目であるイベントの発生や重篤な有害事象について追跡調査を継続した。その結果、試験を完了できなかった患者は少数であり、両投与群で同程度であった（チカグレロル群 3.3%、クロピドグレル群 2.7%）。

全ての無作為割付例が最大解析対象集団に含まれた。うち 18421 例（98.9%、チカグレロル群 9235 例、クロピドグレル群 9186 例）が少なくとも 1 回治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団に含まれ、その約 4 分の 3（チカグレロル群 76.3%、クロピドグレル群 78.2%）が治験薬の投与を完了した。治験薬投与の早期中止理由は、主として患者の意思によるもの（全体として 9.8%）であり、有害事象による中止はチカグレロル群で 7.5%、クロピドグレル群で 6.1%であった。

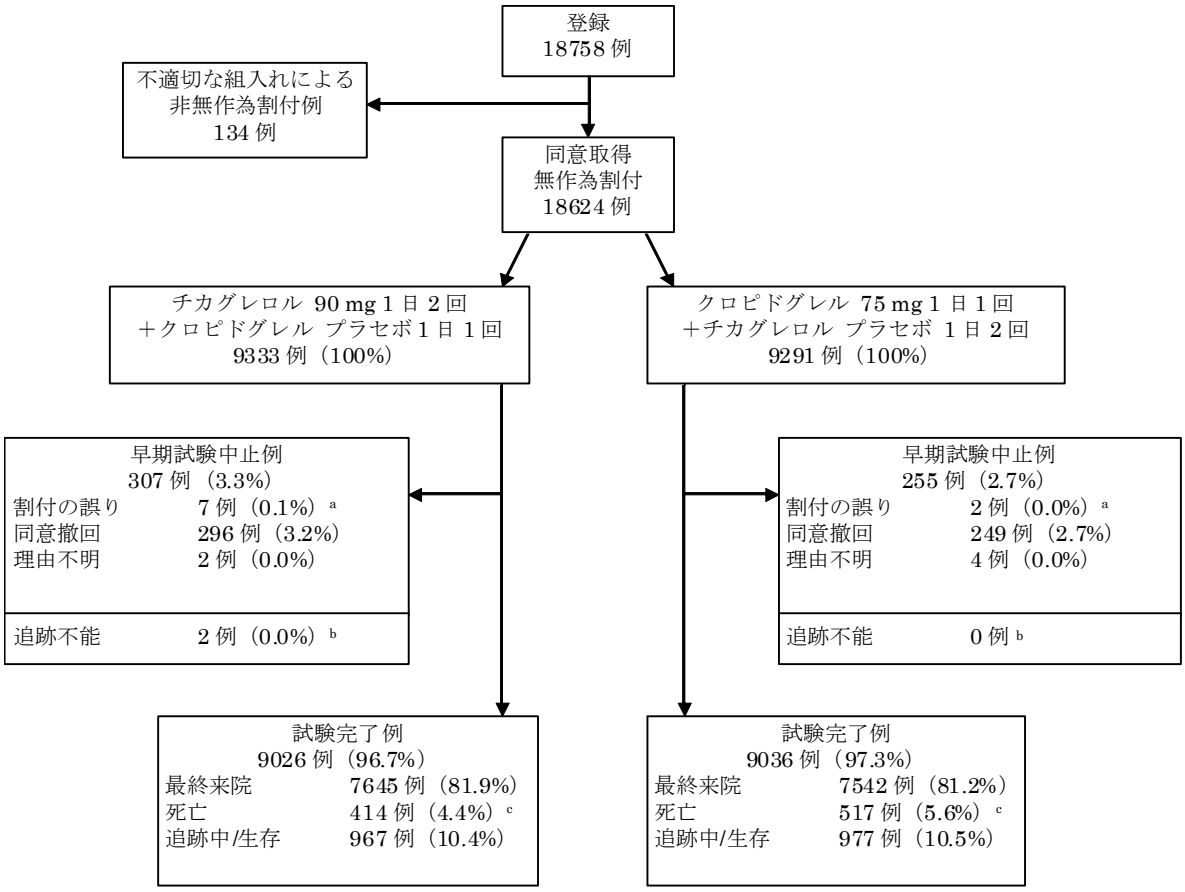


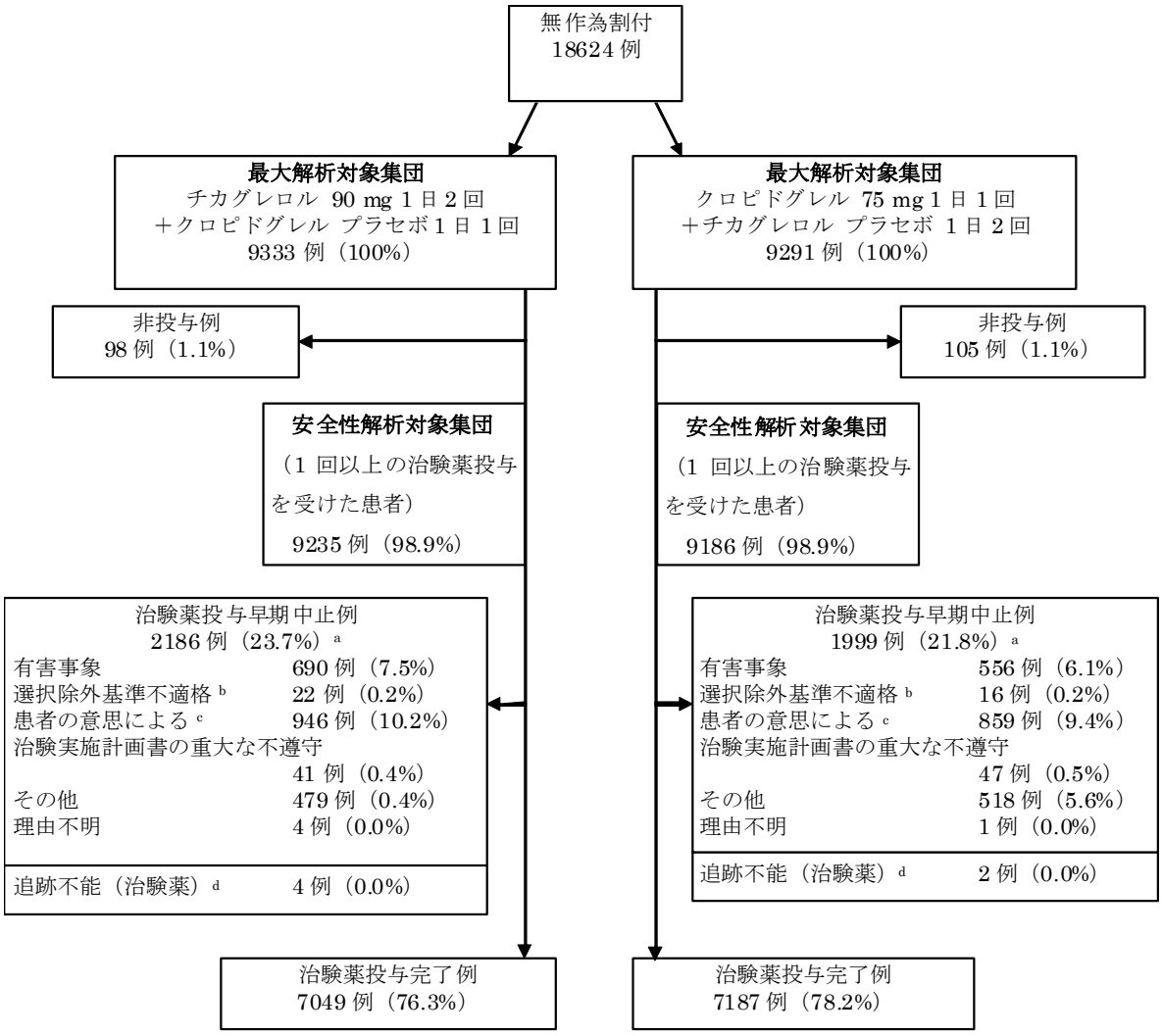

**図 11　　患者の内訳（PLATO 試験）**

PLATO 試験の治験総括報告書 図 5 から引用

a　割付の誤り：選択除外基準に合致していないことが判明したため、治験責任医師の判断で試験を中止した。

b　試験実施施設が入力した症例報告書の試験終了モジュールに従って、チカグレロル群の 2 例が追跡不能による試験中止と判断された。

c　死亡は試験の評価項目であるため、死亡例も完了例に含まれた。




## 図 12　　治験薬に関する患者の内訳（PLATO 試験）

PLATO 試験の治験総括報告書 図 7 からの引用

a　追跡不能例を除いて、治験薬の投与を早期に中止した患者は、評価項目となるイベントの発生及び重篤な有害事象を記録するため、試験終了時まで 3 ヵ月ごとに評価のため来院し、試験を完了した。

b　2 剤併用抗血小板療法が必要であると治験責任医師が判断した場合、患者は継続して試験治療を受けた。

c　同意を撤回した患者を含む。

d　試験実施施設が入力した症例報告書の治験薬モジュールに従って、チカグレロル群の 4 例及びクロピドグレル群の 2 例が追跡不能による治験薬投与中止と判断された。

### 2.7.6.2.2.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

本試験の患者集団は、人口統計学的特性、最終的な急性冠症候群の診断、及び急性冠症候群に対する治療において、世界の急性冠症候群患者集団をほぼ代表するものと考えられた。

最大解析対象集団における人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性を表 45に示す。平均年齢は 62.2 歳で、性別は男性（71.6%）が女性（28.4%）に比して多かった。人種は白人が大多数を占め（91.7%）、黒人及びアジア人の比率は低かった（それぞれ 1.2%、及び 5.9%）。BMI が 30 kg/m$^2$ 以上の患者は 27.8%を占め、全患者の 3 分の 1 以上（35.9%）が常習喫煙者であった。割付け時点での患者の病歴のうち、急性冠症候群の危険因子とされているものについては、高血圧（全例の約 3 分の 2）、脂質異常症（全例の約半数）が最も多かった。約 4 分の 1 の患者が、糖尿病又は冠動脈疾患を罹患していた。非出血性脳卒中又は一過性脳虚血発作を罹患していた患者は少数（それぞれ、3.9%及び 2.7%）であった。これらの人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性は、投与群間で概ね類似していた。

**表 45 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性（PLATO 試験：最大解析対象集団）**

| 特性 | | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 9333 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 9291 例 | 合計 18624 例 |
|---|---|---|---|---|
| 年齢（歳） | 例数 | 9332 | 9290 | 18622 |
| | 平均（SD） | 62.1 (11.21) | 62.3 (11.21) | 62.2 (11.21) |
| | 中央値（範囲） | 62.0 (19, 97) | 62.0 (21, 94) | 62.0 (19, 97) |
| 年齢層（歳） | 合計 | 9332 (100%) | 9290 (100%) | 18622 (100%) |
| | 65 歳未満 | 5310 (56.9%) | 5333 (57.4%) | 10643 (57.1%) |
| | 65 歳以上 | 4022 (43.1%) | 3957 (42.6%) | 7979 (42.8%) |
| | 75 歳未満 | 7936 (85.0%) | 7808 (84.0%) | 15744 (84.5%) |
| | 75 歳以上 | 1396 (15.0%) | 1482 (16.0%) | 2878 (15.5%) |
| | 不明 | 1 (0.0%) | 1 (0.0%) | 2 (0.0%) |
| 性別 | 合計 | 9333 (100%) | 9291 (100%) | 18624 (100%) |
| | 男性 | 6678 (71.6%) | 6658 (71.7%) | 13336 (71.6%) |
| | 女性 | 2655 (28.4%) | 2633 (28.3%) | 5288 (28.4%) |
| 人種 | 合計 | 9332 (100%) | 9291 (100%) | 18623 (100%) |
| | 白人 | 8566 (91.8%) | 8511 (91.6%) | 17077 (91.7%) |
| | 黒人 | 115 (1.2%) | 114 (1.2%) | 229 (1.2%) |
| | アジア人 [a] | 542 (5.8%) | 554 (6.0%) | 1096 (5.9%) |
| | その他 | 109 (1.2%) | 112 (1.2%) | 221 (1.2%) |
| | 不明 | 1 (0.0%) | 0 | 1 (0.0%) |
| 体重（kg） | 例数 | 9305 | 9263 | 18568 |
| | 平均（SD） | 80.6 (15.97) | 80.3 (16.01) | 80.4 (15.99) |
| | 中央値（範囲） | 80.0 (28, 174) | 80.0 (29, 180) | 80.0 (28, 180) |

**表 45　人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性（PLATO 試験：最大解析対象集団）**

| 特性 | | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 9333 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 9291 例 | 合計 18624 例 |
|---|---|---|---|---|
| BMI（$kg/m^2$） | 合計 | 9291 (99.5%) | 9241 (99.5%) | 18532 (99.5%) |
| | 30 $kg/m^2$ 未満 | 6641 (71.2%) | 6713 (72.3%) | 13354 (71.7%) |
| | 30 $kg/m^2$ 以上 | 2650 (28.4%) | 2528 (27.2%) | 5178 (27.8%) |
| | 不明 | 42 (0.5%) | 50 (0.5%) | 92 (0.5%) |
| 喫煙状況 | 合計 | 9325 | 9285 | 18610 |
| | 非喫煙者 | 3592 (38.5%) | 3664 (39.5%) | 7256 (39.0%) |
| | 元喫煙者 | 2373 (25.4%) | 2303 (24.8%) | 4676 (25.1%) |
| | 常習喫煙者 | 3360 (36.0%) | 3318 (35.7%) | 6678 (35.9%) |
| 病歴 | 高血圧 | 6139 (65.8%) | 6044 (65.1%) | 12183 (65.4%) |
| | 高コレステロール血症を含む脂質異常症 | 4347 (46.6%) | 4342 (46.7%) | 8689 (46.7%) |
| | 狭心症 | 4220 (45.2%) | 4138 (44.5%) | 8358 (44.9%) |
| | 冠動脈疾患 | 2565 (27.5%) | 2561 (27.6%) | 5126 (27.5%) |
| | 糖尿病 | 2326 (24.9%) | 2336 (25.1%) | 4662 (25.0%) |
| | 心筋梗塞 | 1900 (20.4%) | 1924 (20.7%) | 3824 (20.5%) |
| | PCI | 1272 (13.6%) | 1220 (13.1%) | 2492 (13.4%) |
| | 冠動脈バイパス | 532 (5.7%) | 574 (6.2%) | 1106 (5.9%) |
| | 非出血性脳卒中 | 353 (3.8%) | 369 (4.0%) | 722 (3.9%) |
| | 一過性脳虚血発作 | 246 (2.6%) | 253 (2.7%) | 499 (2.7%) |

PLATO 試験の治験総括報告書 表 10 及び表 18 から引用

a　症例報告書において、人種の分類はその患者群の地理的な起源に基づいて定義した（例えば、日系二世又は三世のアメリカ人は、「アジア人」と定義）。「アジア人」には、先祖がインド人又は南西アジア人である患者は含まれない。

最大解析対象集団における投与群別の最終的な急性冠症候群の診断を表 46に示す。本試験では、大半（80%超）の患者で心筋梗塞が確認され、最終診断は ST 上昇型心筋梗塞（37.7%）に比べて非 ST 上昇型心筋梗塞（42.7%）の方が多かった。それ以外の患者のほとんどは不安定狭心症（全体の 16.7%)であった。最終診断としての不安定狭心症、非 ST 上昇型心筋梗塞、ST 上昇型心筋梗塞の割合は、投与群間で同様であった。

**表 46　急性冠症候群の最終診断（PLATO 試験：最大解析対象集団）**

| | カテゴリー | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 9333 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 9291 例 | 合計 18624 例 |
|---|---|---|---|---|
| 最終診断 | 不安定狭心症 | 1549 (16.6%) | 1563 (16.8%) | 3112 (16.7%) |
| | 非 ST 上昇型心筋梗塞 | 4005 (42.9%) | 3950 (42.5%) | 7955 (42.7%) |
| | ST 上昇型心筋梗塞 | 3496 (37.5%) | 3530 (38.0%) | 7026 (37.7%) |
| | その他 [a] | 259 (2.8%) | 230 (2.5%) | 489 (2.6%) |
| | データなし [b] | 24 (0.3%) | 18 (0.2%) | 42 (0.2%) |

PLATO 試験の治験総括報告書 表 12 から引用

a　「その他」は、急性冠症候群ではなかったが、心血管系疾患（心膜炎、解離性大動脈瘤、又は安定期の冠動脈疾患等）又は心臓以外の疾患（肺炎、胸膜炎、筋肉痛、潰瘍、胃炎、または胆嚢の疾患等）を罹患していた患者である。

b　症例報告書に当該データが記録されていなかった。

**侵襲的治療又は内科的治療予定別の急性冠症候群に対する治療**

急性冠症候群による入院中に侵襲的治療を受けた患者の内訳を、侵襲的治療又は内科的治療予定別に表 47に示す。無作為割付時に侵襲的治療（冠動脈造影、及び必要に応じて PCI 又は CABG）又は内科的治療が予定されていた患者の内訳はそれぞれ 13408 例（72%）、及び 5216 例（28%）であった。治験実施計画書により ST 上昇型心筋梗塞患者は PCI を受けることが規定されていたことから、当該患者のほぼ全例（93.6%〔6575/7026 例〕、PLATO 試験の試験総括報告書、表 14 参照）に侵襲的治療が予定されていた。両投与群で治療方針は大きく異なることはなかった。

侵襲的治療が予定されていた患者のほぼ全例（89.6%）で冠動脈造影が施行された。PCI は侵襲的治療予定患者の 71.7%、冠動脈バイパス術（CABG）は侵襲的治療予定患者の 5.5%で施行された。内科的治療予定例のうち、実際に侵襲的治療を受けた患者は 24.7%であり、その多くが PCI（20.1%）であった。侵襲的治療予定例、及び内科的治療予定例それぞれについて、実際に行われた治療の内訳は投与群間でほぼ同様であった。

表 47　急性冠症候群による入院中に侵襲的治療を受けた患者の内訳：侵襲的治療又は内科的治療予定別（PLATO 試験：最大解析対象集団）

| 無作為割付時に予定されていた治療及び実際に行われた治療 | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 9333 例 | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 9291 例 | 合計 18624 例 |
|---|---|---|---|
| **侵襲的治療予定例** | 6732 | 6676 | 13408 |
| 冠動脈造影 | 6014 (89.3%) | 5997 (89.8%) | 12011 (89.6%) |
| 全ての侵襲的治療 | 5129 (76.2%) | 5155 (77.2%) | 10284 (76.7%) |
| PCI | 4816 (71.5%) | 4803 (71.9%) | 9619 (71.7%) |
| 心臓手術 | 357 (5.3%) | 401 (6.0%) | 758 (5.7%) |
| CABG | 348 (5.2%) | 394 (5.9%) | 742 (5.5%) |
| その他 [a] | 21 (0.3%) | 22 (0.3%) | 43 (0.3%) |
| その他の処置 [b] | 3818 (56.7%) | 3872 (58.0%) | 7690 (57.4%) |
| **内科的治療予定例** | 2601 | 2615 | 5216 |
| 冠動脈造影 | 1083 (41.6%) | 1089 (41.6%) | 2172 (41.6%) |
| 全ての侵襲的治療 | 637 (24.5%) | 651 (24.9%) | 1288 (24.7%) |
| PCI | 516 (19.8%) | 533 (20.4%) | 1049 (20.1%) |
| 心臓手術 | 125 (4.8%) | 121 (4.6%) | 246 (4.7%) |
| CABG | 124 (4.8%) | 119 (4.6%) | 243 (4.7%) |
| その他 [a] | 12 (0.5%) | 11 (0.4%) | 23 (0.4%) |
| その他の処置 [b] | 1291 (49.6%) | 1299 (49.7%) | 2590 (49.7%) |

PLATO 試験の治験総括報告書 表 16 から引用

a　CABG を伴わない、弁置換術を含む心臓手術、他の心臓手術、出血による再手術、及び症例報告書に記録された再手術。

b　他の心臓への処置、心エコー、CT、MRI 及び他の画像診断、負荷試験。

注：侵襲的治療予定患者で実際に治療を受けなかった者、また内科的治療予定患者のうち実際に侵襲的治療を受けた者、2 回以上の治療を受けた者も含まれる。

## 2.7.6.2.2.2.3　有効性の結果

### 2.7.6.2.2.2.3.1　有効性の主要評価項目：心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントのいずれかが最初に発生するまでの期間

主要臨床エンドポイント（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベント並びに項目別イベント）に関する解析結果を表 48に、Kaplan-Meier プロットを図 13に示す。

チカグレロルは、急性冠症候群患者において、12 カ月にわたる有効性の複合イベント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）の発生リスクをクロピドグレルに比べて有意に減少させた（ハザード比 0.84〔95%CI 0.77～0.92〕、p＝0.0003）。Kaplan-Meier 法により算出した 12 カ月時点での有効性の複合イベントの発生率はチカグレロル群では 9.8%、クロピドグレル群では 11.7%であり、相対リスクは 16%減少した。チカグレロル群では絶対リスクは 1.9%減少し、これに基づけば、患者 54 例にクロピドグレルの代わりにチカグレロルを 12 カ月間投与した場合、主要複合イベント内

のイベント 1 件が予防されることになる。図 13に示すとおり、イベント発生を示す Kaplan-Meier 曲線は早期に分離し、時間が経過しても分離した状態を維持した。

チカグレロルは、有効性の複合イベント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）のうち、心血管死（相対リスク減少 21%、絶対リスク減少 1.1%：ハザード比 0.79〔95% CI 0.69～0.91〕、p=0.0013）及び心筋梗塞（相対リスク減少 16%、絶対リスク減少 1.1%、ハザード比 0.84 [95% CI 0.75～0.95]、p=0.0045）については、クロピドグレルと比較して発生率を減少させたが、脳卒中の発生率についてはチカグレロル群（1.3%）とクロピドグレル群（1.1%）の間で差はみられなかった（ハザード比 1.17、95%CI 0.91～1.52、p=0.2249）。チカグレロルにより心血管死発生の絶対リスクが 1.1%減少したことに基づけば、患者 91 例にクロピドグレルの代わりにチカグレロルを 12 カ月間投与した場合、心血管死 1 件が予防されることになる。

**表 48　主要臨床エンドポイント（PLATO 試験：最大解析対象集団）**

| イベント | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 9333 例 | | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 9291 例 | | ハザード比（95% CI） | p 値 | 統計学的に有意 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | イベント発生例数（%） | KM%/年 | イベント発生例数（%） | KM%/年 | | | |
| 心血管死/心筋梗塞（無症候性のものを除く）/脳卒中の複合イベント[a] | 864 (9.3%) | 9.8% | 1014 (10.9%) | 11.7% | 0.84(0.77, 0.92) | 0.0003 | 有意 |
| 心血管死 | 353 (3.8%) | 4.0% | 442 (4.8%) | 5.1% | 0.79(0.69, 0.91) | 0.0013 | 有意 |
| 心筋梗塞（無症候性のものを除く）a | 504 (5.4%) | 5.8% | 593 (6.4%) | 6.9% | 0.84(0.75, 0.95) | 0.0045 | 有意 |
| 脳卒中 | 125 (1.3%) | 1.5% | 106 (1.1%) | 1.3% | 1.17(0.91, 1.52) | 0.2249 | 有意ではない |

PLATO 試験の治験総括報告書 表 26 から引用

a　心筋梗塞が発生した 1 例が誤って解析から除外された。当該患者（[redacted]）では CABG 周術期心筋梗塞が 20[redacted] 年 5 月 12 日に発生した（発生日は処置施行日）。このイベントの判定時に、発生日の年が誤って 20[redacted] 年に変更された（無作為割付日より前）。当該患者で唯一の主要イベントであることから、これをデータセットに追加して再解析したが、試験の結論は変わらなかった。

KM%/年とは、Kaplan-Meier 法により算出した 12 カ月時点でのイベント発生率を示す。

有意でない結果が得られるまで階層的アプローチで実施した正式な統計学的検定

複数のイベントが発生した患者では、最初のイベント発生までの期間を解析に使用する。それぞれの患者は各行で 1 回のみ計上する。1 件のイベントが複数の行に計上されることがある。

心血管死、心筋梗塞、脳卒中の項目別の初回イベントの数は、それぞれの最初のイベントの実数であり、合計しても複合エンドポイントのイベント数にならない。

CABG：冠動脈バイパス術、CI：信頼区間、KM：Kaplan-Meier

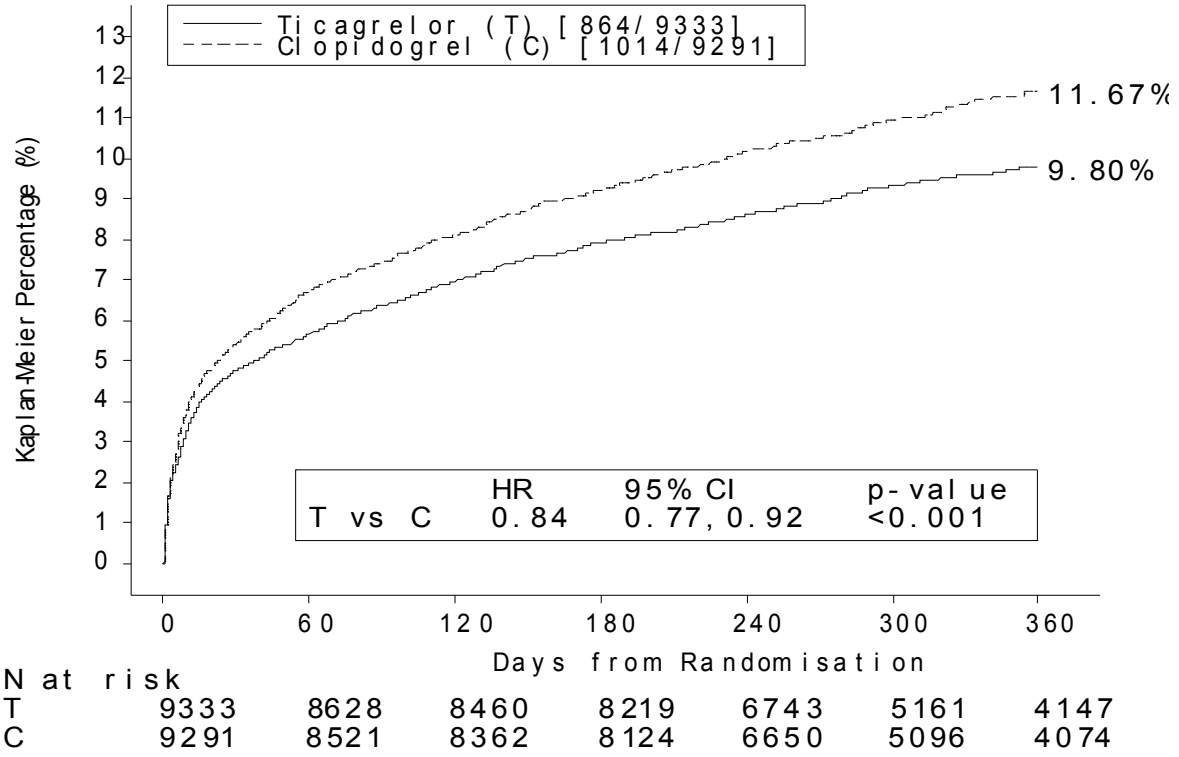



**図 13　主要臨床エンドポイントの Kaplan-Meier プロット：有効性の複合エンドポイントに含まれるイベントの初回発生リスクの推定（PLATO 試験：最大解析対象集団）**

PLATO 試験の治験総括報告書 図 13 から引用

有効性の主要な臨床エンドポイントについてチカグレロルの治療効果の持続性を検討するため、投与 1～30 日、及び投与 31～360 日における、心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントについてランドマーク解析を行った（表 49）。チカグレロルは、投与早期（投与 1～30 日目）の時点で、クロピドグレル群に対し、統計学的有意なベネフィットを示した（相対リスク減少 12%、p=0.0446）。さらに、投与 1～30 日目で有効性の複合イベント発生がみられていなかった患者について、投与 31～360 日目における複合イベント発生率を検討した結果、ベネフィットはなおも継続した（相対リスク減少 19%、p=0.0008）。したがって、チカグレロルによる治療効果は、投与 1～12 カ月にわたって継続することが示された。

表 49　主要臨床エンドポイント：治療効果の経時的一貫性（PLATO 試験：最大解析対象集団）

| 投与日数 | チカグレロル 90 mg 1日2回 例数 | イベント発生例数（%） | KM%/年 | クロピドグレル 75 mg 1日1回 例数 | イベント発生例数（%） | KM%/年 | ハザード比 (95% CI) | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1～30 日目 | 9333 | 443 (4.7%) | 4.8% | 9291 | 502 (5.4%) | 5.4% | 0.88 (0.77, 1.00) | 0.0446 |
| 31～360 日目 | 8763 | 413 (4.7%) | 5.3% | 8688 | 510 (5.9%) | 6.6% | 0.80 (0.70, 0.91) | 0.0008 |

PLATO 試験の治験総括報告書 表 27 から引用
ハザード比及び p 値は、試験治療法のみを探索的変数とした Cox 比例ハザードモデルから算出した。
KM%/年とは、Kaplan-Meier 法により算出した各時点でのイベント発生率を示す。
最初の期間（1～30 日目）でイベントが発生しなかった患者のみが、次の期間（31～360 日目）に含まれる。
CI：信頼区間、 KM：Kaplan-Meier

### 2.7.6.2.2.2.3.2　有効性の副次的評価項目

**有効性の副次的評価項目の階層的検定**

有効性の副次的評価項目について、既定した順番で実施した階層的検定の結果を表 50に示す。階層的検定では、先行する評価項目が統計学的に有意である場合にのみ、統計学的に有意であるとした。

副次的評価項目の階層的検定の結果は、有効性の複合イベントにおける心血管死や心筋梗塞の項目別の発生リスク減少等において、主要評価項目で確認された急性冠症候群患者の治療におけるチカグレロルのクロピドグレルに対する優位性を裏付けるものであった。特に、心血管死も含めた全ての原因による死亡、心筋梗塞、及び脳卒中の複合イベントについて、チカグレロルにより、クロピドグレルに比べて発生リスクが有意に減少したことは重要である。

**表 50　　有効性の副次的評価項目の階層的検定（PLATO 試験：最大解析対象集団）**

| 副次的評価項目 | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 9333 例 | | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 9291 例 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | イベント発生例数（%） | KM %/年 | イベント発生例数（%） | KM %/年 | ハザード比 (95% CI) | p 値 |
| (i) 侵襲的治療予定例 [a] における心血管死/心筋梗塞（無症候性のものを除く）/脳卒中の複合イベント | 569 (8.5%) | 8.9% | 668 (10.0%) | 10.6% | 0.84(0.75, 0.94) | **0.0025** |
| (ii) 死亡（死因を問わない）/心筋梗塞（無症候性のものを除く）/脳卒中の複合イベント | 901 (9.7%) | 10.2% | 1065 (11.5%) | 12.3% | 0.84(0.77, 0.92) | **0.0001** |
| (iii) 心血管死/全ての心筋梗塞/脳卒中/重度の再発性心筋虚血/再発性心筋虚血/一過性脳虚血発作/他の動脈性血栓イベント | 1290 (13.8%) | 14.6% | 1456 (15.7%) | 16.7% | 0.88(0.81, 0.95) | **0.0006** |
| (iv) 有効性の各主要評価項目 | | | | | | |
| 心筋梗塞（無症候性のものを除く） | 504 (5.4%) | 5.8% | 593 (6.4%) | 6.9% | 0.84(0.75, 0.95) | **0.0045** |
| 心血管死 | 353 (3.8%) | 4.0% | 442 (4.8%) | 5.1% | 0.79(0.69, 0.91) | **0.0013** |
| 脳卒中 | 125 (1.3%) | 1.5% | 106 (1.1%) | 1.3% | 1.17(0.91, 1.52) | 0.2249 |
| (v) 死亡（死因を問わない） | 399 (4.3%) | 4.5% | 506 (5.4%) | 5.9% | 0.78(0.69, 0.89) | 0.0003 |

PLATO 試験の治験総括報告書 表 28 から引用
a　　侵襲的治療予定例（チカグレロル群 6732 例、クロピドグレル群 6676 例）を分母として算出した。
ハザード比及び p 値は、試験治療法のみを探索的変数とした Cox 比例ハザードモデルから算出した。
KM %/年は、Kaplan-Meier 法により算出した 12 カ月時点でのイベント発生率を示す。
有意でない結果が得られるまで階層的アプローチで実施した正式な統計学的検定
複数のイベントが発生した患者では、最初のイベント発生までの期間を解析に使用する。それぞれの患者は各行で 1 回のみ計上する。
1 件のイベントが複数の行に計上されることがある。
太字は、有効性の副次的評価項目について、既定した順番で階層的検定を実施した結果、統計学的に有意であることを示す。
CI：信頼区間、KM：Kaplan-Meier

以下、各有効性の副次的評価項目について結果を記載する。

**(i) 無作為割付時に侵襲的治療を予定していた患者のサブグループにおいて、心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントのいずれかが最初に発生するまでの期間**

無作為割付時に侵襲的治療を予定していた患者のサブグループにおける心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントのいずれかが最初に発生するまでの期間について Kaplan-Meier プロットを図 14に示す。

チカグレロルは、無作為割付時に侵襲的治療を予定していた急性冠症候群患者において、12 カ月にわたる有効性の複合イベント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）の発生リスクをクロピドグレルに比べて有意に減少させた（ハザード比 0.84〔95%CI 0.75～0.94〕、p＝0.0025）。Kaplan-Meier 法により算出した 12 カ月時点での有効性の複合イベントの発生率はチカグレロル群では 9.0%、クロピドグレル群では 10.7%であり、相対リスクは 16%減少した。チカグレロル群では絶対リスクは 1.7%減少した。

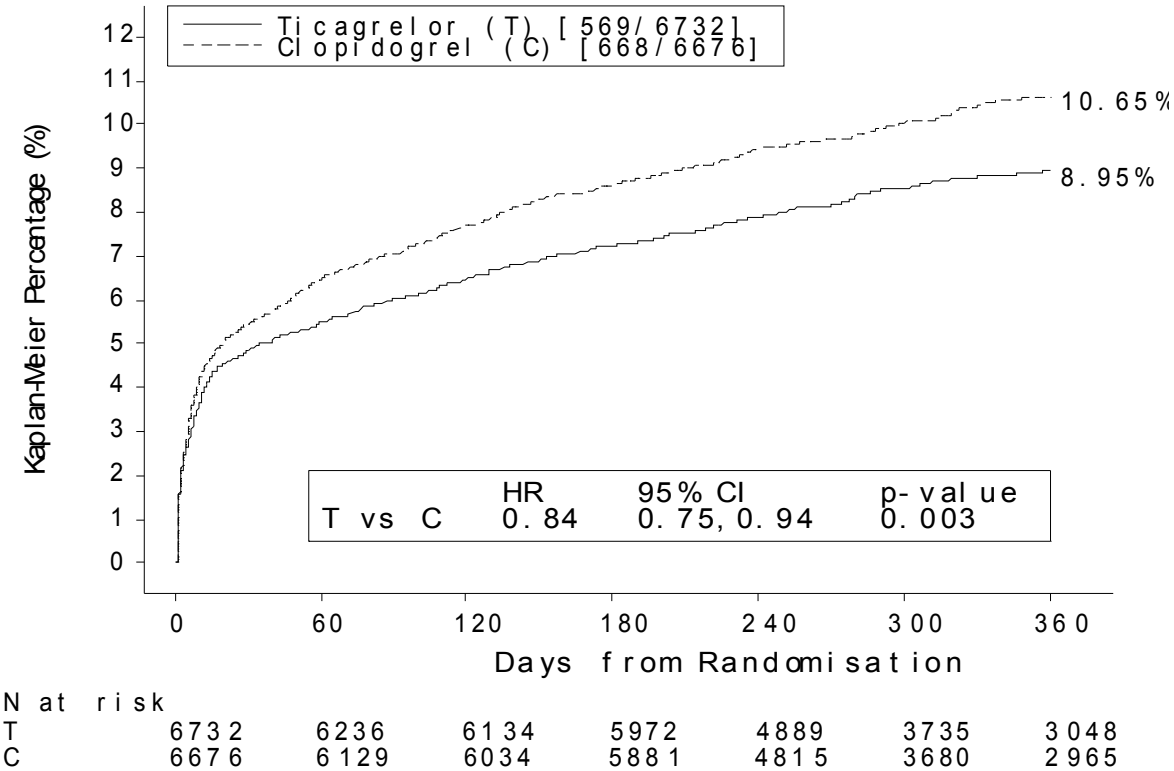



**図 14 侵襲的治療予定例における心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントの Kaplan-Meier プロット（PLATO 試験：最大解析対象集団）**

PLATO 試験の治験総括報告書 図 14 から引用

### (ii) 死亡（死因を問わない）、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントのいずれかが最初に発生するまでの期間

有効性の複合イベントを構成する 3 項目のうち「心血管死」を「死亡（死因を問わない）」に置き換えた複合イベント（全ての原死亡、心筋梗塞及び脳卒中）について評価したところ、チカグレロルの全体的な有効性のベネフィットを裏付ける結果が得られた。

チカグレロルは、急性冠症候群患者において、12 カ月にわたる有効性の複合イベント（死亡［死因を問わない］、心筋梗塞、脳卒中）の発生リスクをクロピドグレルに比べて有意に減少させた（相対リスク減少 16%、絶対リスク減少 2.1%：ハザード比 0.84〔95%CI 0.77～0.92〕、p＝0.0001）。

### (iii) 心血管死、心筋梗塞（心電図で確認された無症候性心筋梗塞を含む）、脳卒中、重度の再発性心筋虚血、再発性心筋虚血、一過性脳虚血発作、その他の動脈性血栓イベントのうち、いずれかのイベントが最初に発生するまでの期間

有効性の複合イベントを構成する項目を増やして、心血管死、心筋梗塞（無症候性のものも含む）、脳卒中、重度の再発性心筋虚血、再発性心筋虚血、一過性脳虚血発作、及びその他の動脈性血栓イベントを含めた複合イベントについて評価したところ、チカグレロルの全体的な有効性のベネフィットを裏付ける結果が得られた。

チカグレロルは、急性冠症候群患者において、12 カ月にわたる有効性の複合イベント（心血管死、心筋梗塞〔無症候性のものも含む〕、脳卒中、重度の再発性心筋虚血、再発性心筋虚血、一過性脳虚血発作、その他の動脈性血栓イベント）の発生率をクロピドグレルに比べて有意に減少させた（相対リスク減少 12%、絶対リスク減少 2.1%：ハザード比 0.88〔95%CI 0.81～0.95〕、p＝0.0006）。

### (iv) 有効性の各主要評価項目（心筋梗塞、心血管死、脳卒中）が最初に発生するまでの期間

#### 心筋梗塞

チカグレロルはクロピドグレルと比較して、心筋梗塞（無症候性のものを除く）の発生率を有意に減少させた（相対リスク減少 16%、絶対リスク減少 1.1%：ハザード比 0.84 〔95% CI 0.75～0.95〕、p＝0.0045）。

#### 心血管死

急性冠症候群患者集団で予想されるように、本試験では、死亡全体における心血管死の割合は88%であった。チカグレロルはクロピドグレルと比較して、無作為割付後 12 カ月間にわたる心血管死亡率を有意に減少させた（相対リスク減少 21%、絶対リスク減少 1.1%：ハザード比 0.79〔95% CI 0.69～0.91〕、p＝0.0013）。

#### 脳卒中

無作為割付後 12 ヵ月間で脳卒中が発生した患者はチカグレロル群 125 例（1.3%）、及びクロピドグレル群で 106 例（1.1%）でほぼ同様であった（ハザード比 1.17〔95% CI 0.91～1.52〕、p＝0.2249）

### (v) 死亡（死因を問わない）が発生するまでの期間

副次的評価項目の階層的検定において、脳卒中の発生率についてはチカグレロル群とクロピドグレル群の間で差がみられなかった（p=0.2249）ため、以降の検定は実施しなかった。しかし、無作為割付後 12 カ月間にわたる全死亡例数（死因を問わない）は、チカグレロル群（399 例）の方がクロピドグレル群（506 例）に比べて数値上少なかった（相対リスク減少 22%、絶対リスク減少 1.4%：ハザード比 0.78〔95% CI 0.69～0.89〕、名目的 p 値＝0.0003）。

### その他の有効性の評価項目

### ステント血栓症が発生するまでの期間

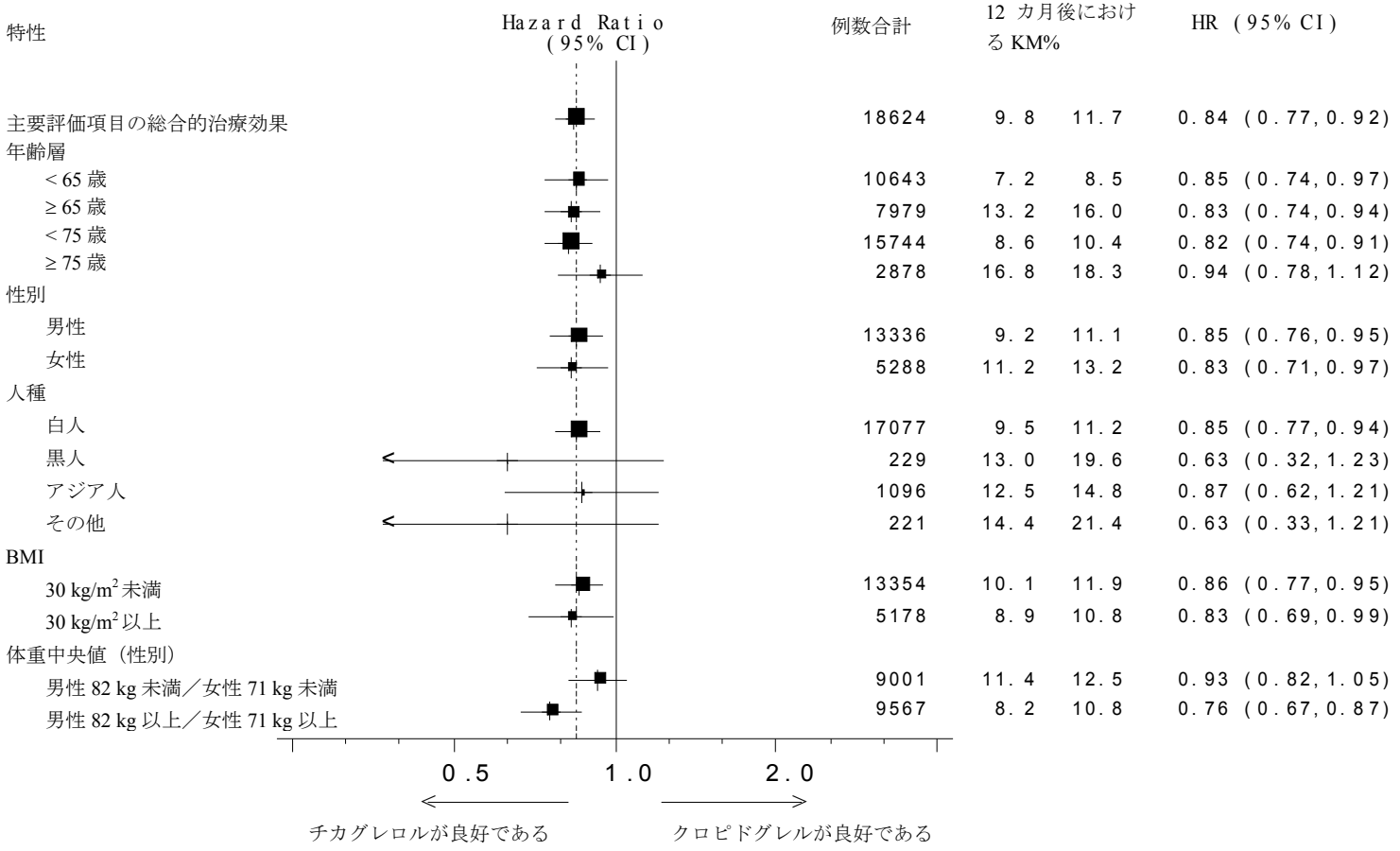
本試験では各投与群の 60%超の患者にステントが留置された。ICAC によって中央判定された、ステント血栓症発生までの期間に関する解析を行い、チカグレロルがクロピドグレルと比較してステント血栓症のリスクを減少させるかどうかについて、前向きに検討した（PLATO 試験の治験総括報告書 表 11.2.6 参照）。

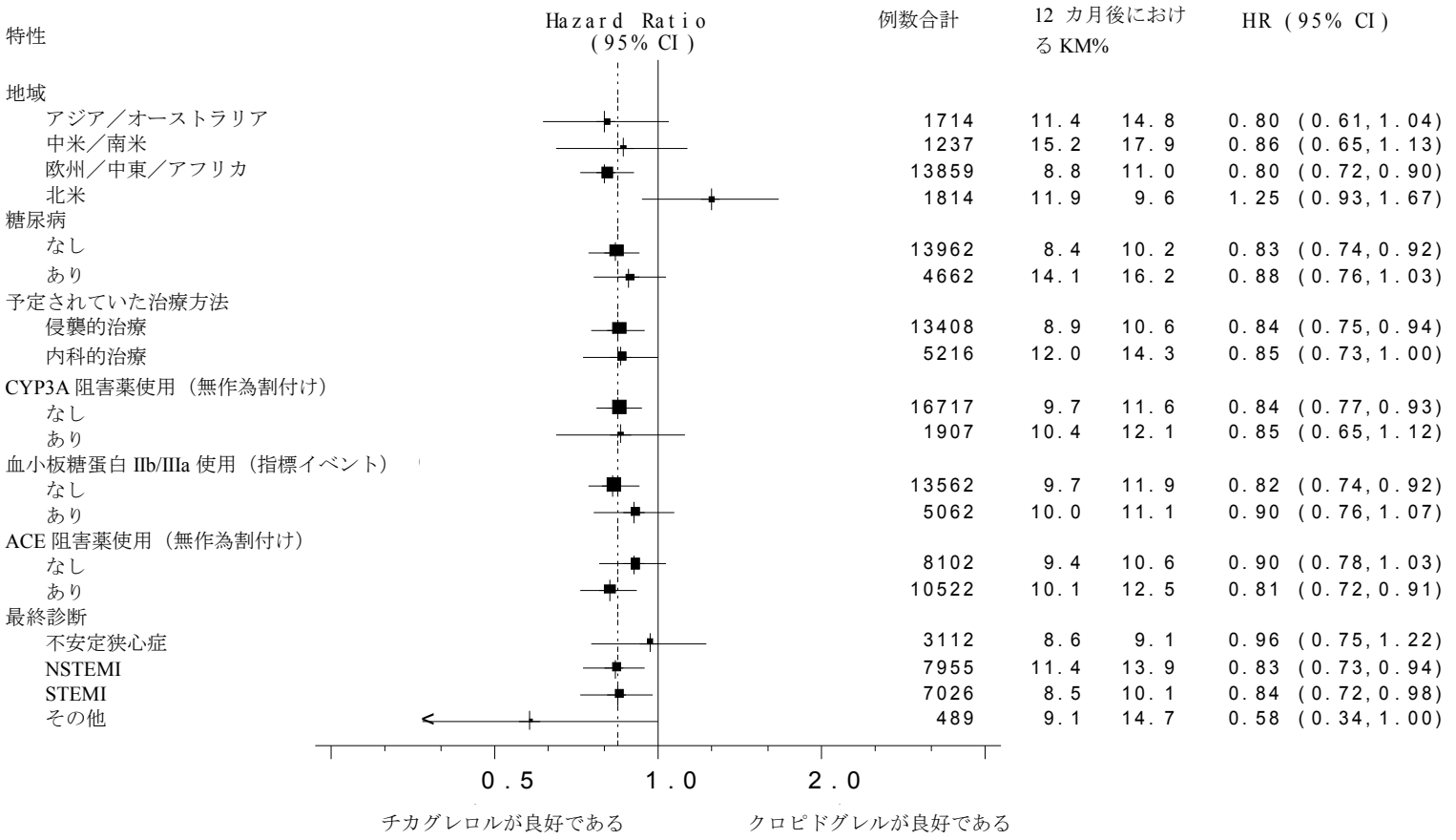
試験中に冠動脈内ステント留置術を受けた患者の場合、チカグレロル群では、クロピドグレル群と比較してステント血栓症（Academic Research Consortium〔ARC〕が推奨する定義で「definite（確定）」と分類されるステント血栓症）の発生率が低下することが確認された（相対リスク減少 33%、絶対リスク減少 0.6%、ハザード比 0.67〔95%CI＝0.50～0.91〕、名目的 p 値＝0.0091）（PLATO 試験の治験総括報告書 表 11.2.6 参照）。クロピドグレルと比較したチカグレロルの数値的優位性は、ARC 基準に従ったステントの種類（ベアメタルステント又は薬剤溶出ステント）若しくは可能性の高さに応じた分類（「definite〔確定〕」、「probable〔可能性が高い〕」、「possible〔可能性が低い〕」）に関係なく、全てのステント血栓症分類で確認された。ステント留置患者で認められたこれらの知見は、急性冠症候群発症後にステント留置術を受ける患者におけるチカグレロルの明白な優位性を示すものである。

## 2.7.6.2.2.2.3.3 探索的なサブグループ解析

有効性の主要評価項目について、人口統計学的特性及び急性冠症候群の最終診断等を層別因子として探索的なサブグループ解析を実施し、その結果を図 15に示す。

人口統計学的特性、疾患重症度、病歴、リスクスコア、急性冠症候群の最終診断及び併用薬によって規定した 31 種類の層別因子全般にわたって、ほぼ一貫して、チカグレロルはクロピドグレルより優れた治療効果を示すことが確認された。層別因子のうち、3 つの因子（地域、性別の体重の中央値、及び無作為割付時の脂質低下剤の使用）において有意性の低い交互作用が認められた。


特性
Hazard Ratio
(95% CI)
例数合計
12 カ月後における KM%
HR (95% CI)
主要評価項目の総合的治療効果 18624 9.8 11.7 0.84 (0.77, 0.92)
年齢層
< 65 歳 10643 7.2 8.5 0.85 (0.74, 0.97)
≥ 65 歳 7979 13.2 16.0 0.83 (0.74, 0.94)
< 75 歳 15744 8.6 10.4 0.82 (0.74, 0.91)
≥ 75 歳 2878 16.8 18.3 0.94 (0.78, 1.12)
性別
男性 13336 9.2 11.1 0.85 (0.76, 0.95)
女性 5288 11.2 13.2 0.83 (0.71, 0.97)
人種
白人 17077 9.5 11.2 0.85 (0.77, 0.94)
黒人 229 13.0 19.6 0.63 (0.32, 1.23)
アジア人 1096 12.5 14.8 0.87 (0.62, 1.21)
その他 221 14.4 21.4 0.63 (0.33, 1.21)
BMI
30 kg/m2 未満 13354 10.1 11.9 0.86 (0.77, 0.95)
30 kg/m2 以上 5178 8.9 10.8 0.83 (0.69, 0.99)
体重中央値（性別）
男性 82 kg 未満／女性 71 kg 未満 9001 11.4 12.5 0.93 (0.82, 1.05)
男性 82 kg 以上／女性 71 kg 以上 9567 8.2 10.8 0.76 (0.67, 0.87)
0.5
1.0
2.0
チカグレロルが良好である
クロピドグレルが良好である




## 図 15　　有効性の主要評価項目のサブグループ別のハザード比及びイベント発生率（PLATO 試験：最大解析対象集団）

PLATO 試験の治験総括報告書 図 16 からの引用
注：症例報告書において、人種の分類は患者群の地理的な起源に基づいて定義した（例えば、日系二世又は三世のアメリカ人は、「アジア人」と定義）。
　　「アジア人」には、先祖がインド人又は南西アジア人である患者は含まれない。
急性冠症候群イベントの最終診断は不安定狭心症、非 ST 上昇型心筋梗塞、ST 上昇型心筋梗塞、その他に分類した。
無作為割付時点で糖尿病、中等度 CYP3A 阻害薬使用、ACE 阻害薬使用の有無に関するデータを収集した。
ACE＝アンジオテンシン変換酵素；BMI＝肥満指数；CI＝信頼区間；CYP3A＝チトクローム P450 3A；NSTEMI＝非 ST 上昇型心筋梗塞；STEMI＝ST 上昇型心筋梗塞。

### 2.7.6.2.2.2.3.4 有効性の予備的解析

**無作為割付時に内科的治療を予定していた患者のサブグループにおいて、心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントのいずれかが最初に発生するまでの期間**

内科的治療予定例における探索的な解析も実施した。その結果、クロピドグレルに比べてチカグレロルにより、有効性の主要評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）の複合イベント発生率の数値的な低下（相対リスク減少 15%、絶対リスク減少 2.3%）が認められた（ハザード比 0.85〔95%CI＝0.73～1.00〕、p＝0.0446）。

また、このサブグループ内において、個別評価項目である死亡（死因を問わない）（相対リスク減少 25%、絶対リスク減少 2.1%、ハザード比 0.75 [95%CI＝0.61～0.93]；p＝0.0097）及び心血管死（相対リスク減少 24%、絶対リスク減少 1.7%：ハザード比 0.76 [95%CI＝0.61～0.96]、p＝0.0194）、並びに複合評価項目である死亡（死因を問わない）、心筋梗塞（無症候性のものを除く）及び脳卒中（相対リスク減少 16%、絶対リスク減少 2.7%：ハザード比 0.84 [95%CI＝0.72～0.98]、p＝0.0255）についても、クロピドグレルに比べてチカグレロルで統計学的に有意な血管性イベントの発生率の低下が認められた。その他の評価項目についても、投与群間で数値的に同程度の結果が認められた。

**侵襲的治療予定例で実際に PCI が施行された患者**

侵襲的治療予定例のうち、実際に無作為割付け後 24 時間以内に PCI を受けた患者集団における有効性の主要評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）に関する予備的解析の結果は、無作為割付け時点で侵襲的治療が予定されていた患者集団の結果（図 14）とほぼ一致するものであった。無作為割付後 24 時間以内に実際に PCI を受けた患者において、チカグレロルにより、有効性の主要評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）の血管性イベントの発生率の統計学的に有意な低下が認められた（相対リスク減少 15%、絶対リスク減少 1.4%、ハザード比 0.85〔95%CI＝0.74～0.99〕、p＝0.0305）（図 16）。

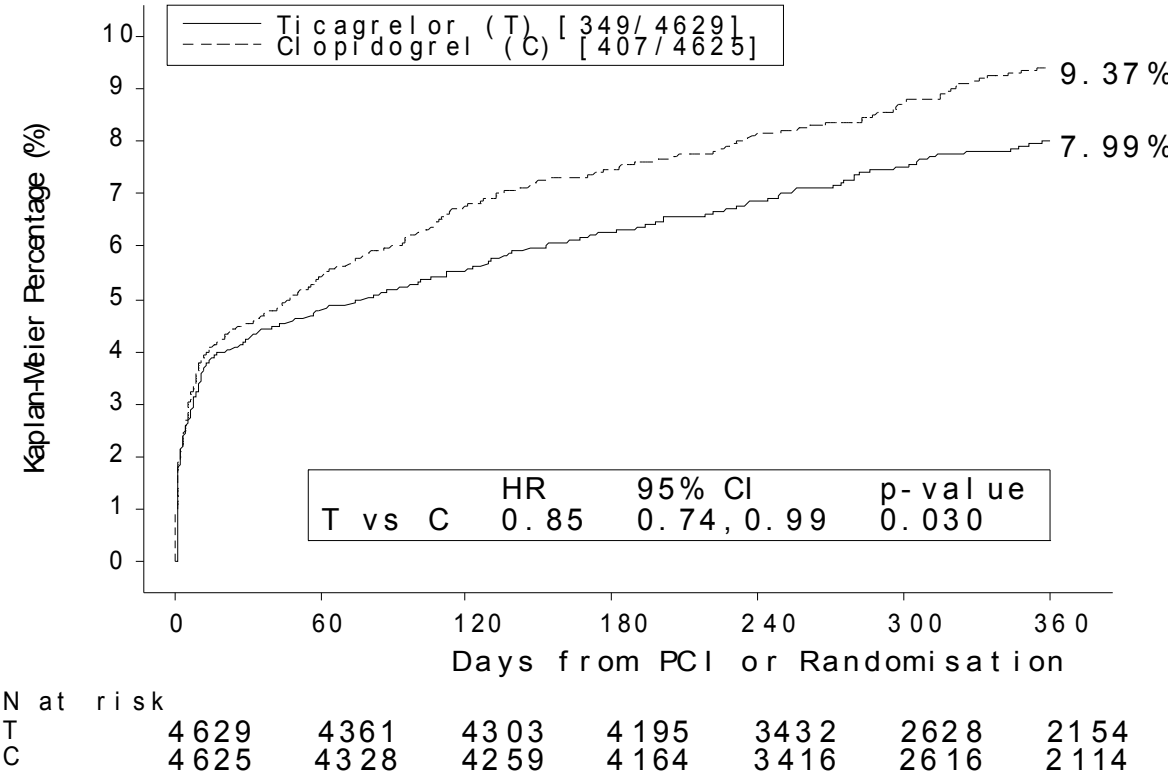



図 16　侵襲的治療予定例のうち、実際に無作為割付の 24 時間以内に PCI が施行された患者における心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントの Kaplan-Meier プロット（PLATO 試験：最大解析対象集団）

PLATO 試験の治験総括報告書 図 15 からの引用

## 2.7.6.2.2.2.4 安全性の結果

### 2.7.6.2.2.2.4.1 出血

#### 2.7.6.2.2.2.4.1.1 安全性の主要評価項目：Total Major bleeding が最初に発現するまでの期間

「Total Major bleeding」とは、ICAC により「致死的又は生命を脅かす Major bleeding」又は「その他の Major bleeding」と判定されたものとする。

PLATO 試験の定義による Total Major bleeding が、最初に発現するまでの期間についての解析結果を表 51に、Kaplan-Meier プロットを図 17に示した。

PLATO 試験の定義による Total Major bleeding が最初に発現するまでの期間についてチカグレロルとクロピドグレルとを比較した結果、投与群間で顕著な差はみられなかった（ハザード比 1.04〔95% CI 0.95～1.13〕、p=0.4336）。また、PLATO 試験の定義による Major bleeding が複数件認められた患者は少なく、両投与群で同程度であった（チカグレロル群 70 例、クロピドグレル群 68 例）。Total Major bleeding の発現件数は両投与群で同程度であった。

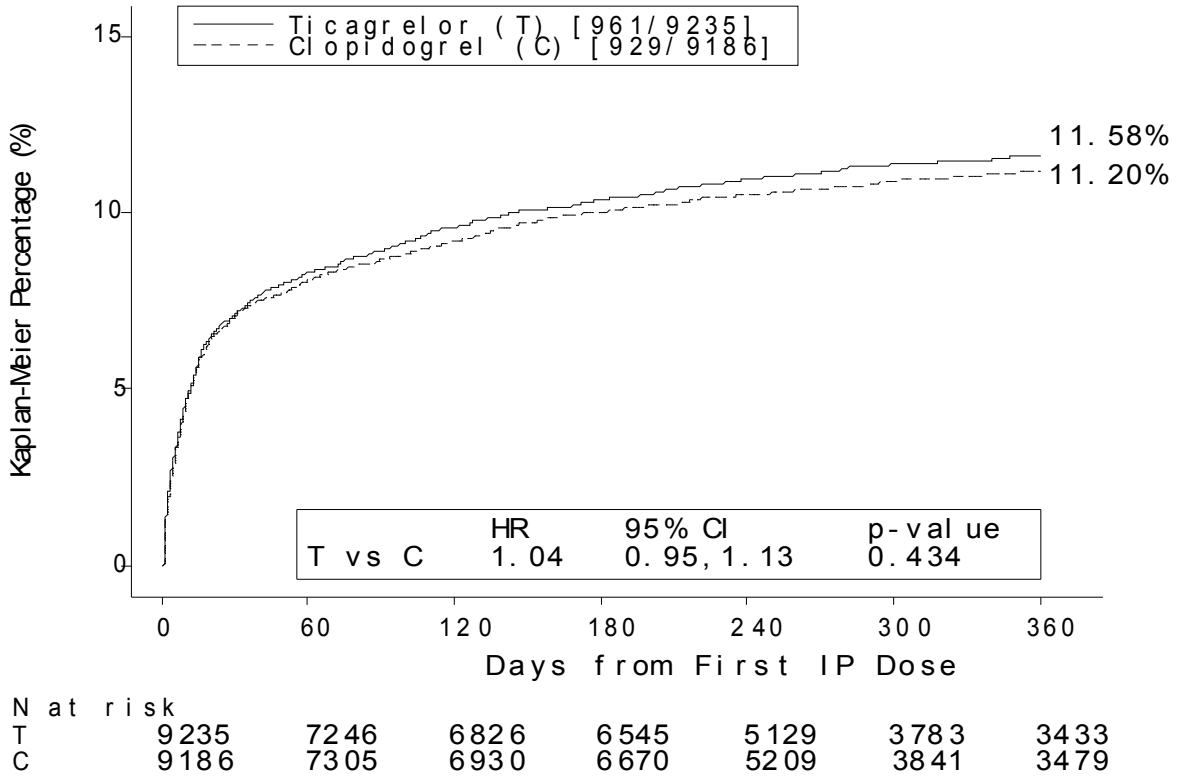



図 17 PLATO 試験の定義による Total Major bleeding の初回発現までの期間の Kaplan-Meier プロット（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

PLATO 試験の治験総括報告書 図 22 から引用

表 51　　PLATO 試験の定義による Total Major bleeding の解析（PLATO 試験：安全性解析対象集団 ）

| 評価項目 | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 9235 例 | | | クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 9186 例 | | | ハザード比（95% CI） | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現件数 | 発現例数（%） | KM%/年 | 発現件数 | 発現例数（%） | KM %/年 | | |
| **安全性の主要評価項目** | | | | | | | | |
| Total Major bleeding | 1031 | 961 (10.4%) | 11.6% | 997 | 929 (10.1%) | 11.2% | 1.04 (0.95, 1.13) | 0.4336 |
| **安全性の副次的評価項目：重症度別の Total Major bleeding** | | | | | | | | |
| 致死的又は生命を脅かす Major bleeding | 516 | 491 (5.3%) | 5.8% | 505 | 480 (5.2%) | 5.8% | 1.03 (0.90, 1.16) | 0.6988 |
| 致死的 [a, b] | 21 | 20 (0.2%) | (0.3%) | 24 | 23 (0.3%) | 0.3% | 0.87 (0.48, 1.59) | 0.6553 |
| 生命を脅かす [c] | 495 | 471 (5.1%) | - | 481 | 459 (5.0%) | - | - | - |
| その他の Major bleeding[c] | 515 | 494 (5.3%) | - | 492 | 474 (5.2%) | - | - | - |

PLATO 試験の治験総括報告書 表 31 から引用

a　各投与群の 1 例で 2 件以上の ICAC の判定による致死的出血が認められた。

b　解析には 20 例の患者を使用したが、データベース固定後、チカグレロル群の 1 例に「生命を脅かす Major bleeding」の発現が確認された。当該患者は ICAC によって「致死的」と判定されたものの、生存し、試験を完了した。

c　「生命を脅かす Major bleeding」及び「その他の Major bleeding」は、より重症度の高い出血が先行して発現する可能性もあるため、出血の初回発現までの期間の対象としなかった。同一患者が複数のカテゴリーで集計されている場合がある。

CI：信頼区間、ICAC：独立中央判定委員会、KM：Kaplan-Meier

### 2.7.6.2.2.2.4.1.2 重症度別の Total Major bleeding

致死的な Major bleeding（チカグレロル群 20 例 vs. クロピドグレル群 23 例、ハザード比 0.87〔95% CI 0.48～1.59〕、p=0.6553）、及び致死的又は生命を脅かす Major bleeding（チカグレロル群 491 例 vs.クロピドグレル群 480 例、HR 1.03〔95% CI 0.90～1.16〕、p=0.6988）のいずれにおいても、発現例数に投与群間で統計学的な有意差はみられなかった（表 51）。

### 2.7.6.2.2.2.4.1.3 臨床状況別の Total Major bleeding

PLATO 試験の定義による Total Major bleeding の、臨床状況別の結果を表 52に示す。CABG に関連する Major bleeding（チカグレロル群 6.7%、クロピドグレル群 7.1%）を除くと、他の臨床状況別 Major bleeding の発現率は両投与群ともに低かった。ただし、CABG に関連しない Major bleeding、処置に関連しない Major bleeding、及び、PCI に関連する Major bleeding の発現率はチカグレロル群の方が数値的に高かった。一方、CABG に関連する Major bleeding の発現率はクロピドグレル群の方が数値的に高かった。

**表 52 PLATO 試験の定義による Total Major bleeding－臨床状況別（PLATO 試験：安全性解析対象集団）**

| | 発現件数 | | 発現例数（%） | |
|---|---|---|---|---|
| | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 | ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回 | チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 9235 例 | ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回 9186 例 |
| Total Major bleeding[a, b] | 1031 | 997 | 961 (10.4%) | 929 (10.1%) |
| CABG に関連しないもの | 401 | 335 | 362 (3.9%) | 306 (3.3%) |
| 処置に関連しないもの | 251 | 190 | 235 (2.5%) | 180 (2.0%) |
| CABG 処置に関連しないもの | 151 | 145 | 143 (1.5%) | 133 (1.4%) |
| 処置に関連するもの | 773 | 804 | 756 (8.2%) | 775 (8.4%) |
| 冠動脈処置に関連しないもの | 30 | 46 | 27 (0.3%) | 37 (0.4%) |
| 冠動脈処置に関連するもの[c] | 743 | 758 | 732 (7.9%) | 745 (8.1%) |
| CABG に関連するもの | 623 | 659 | 619 (6.7%) | 654 (7.1%) |
| PCI に関連するもの | 97 | 70 | 93 (1.0%) | 68 (0.7%) |
| 冠動脈造影に関連するもの | 23 | 29 | 23 (0.2%) | 28 (0.3%) |

PLATO 試験の治験総括報告書 表 32 から引用

a 「CABG に関連しないもの」と「処置に関連するもの」は、治験担当医師により常に出血のカテゴリーが特定されていたわけではなかったため、その件数の合計は、「Total Major bleeding」とは一致していない。

b 同一患者が複数のカテゴリーで集計されている場合がある。

c 冠動脈処置には、CABG、PCI 及び冠動脈造影のみが含まれている。

CABG：冠動脈バイパス術、PCI：経皮的冠動脈インターベンション

CABG を受けた患者に対しては、ICAC が患者の臨床データ（ヘモグロビン値及び輸血記録、並びに手術記録や麻酔記録）を評価し、治験責任医師が出血と判断したかにかかわらず、出血と

考えられる事象がないかどうかを中央判定した。CABG に関連する出血については、別途、2.7.6.2.2.2.4.1.7項に記載した。

### 2.7.6.2.2.2.4.1.4 PLATO 試験の定義及び TIMI 分類の定義による出血

ICAC による PLATO 試験の定義による判定対象となった出血はすべて、TIMI 基準によるアルゴリズムに従っても分類した。TIMI 分類の定義によるデータを示すことで、出血の発現率に対して、定義が異なることによる影響を評価でき、また、両方の定義に従って主要な出血データを示すことで、チカグレロルとクロピドグレルの臨床的に意味のある比較が可能である。

PLATO 試験の出血の定義及び TIMI 分類の出血の定義の比較を表 53に示した。TIMI 分類の定義による Major bleeding は、PLATO 試験の定義による致死的又は生命を脅かす Major bleeding に臨床的に最も類似しており、TIMI 分類の定義による Minor bleeding は、PLATO 試験の定義によるその他の Major bleeding に臨床的に最も類似していると考えられた。さらに、PLATO 試験の定義による Total Major bleeding は、TIMI 分類の定義による Major bleeding＋Minor bleeding と臨床的に最も類似していると考えられた。

**表 53 出血の重症度分類の比較（PLATO 試験及び TIMI 分類）**

| PLATO 試験の定義 [a] | TIMI 分類の定義 [b] |
|---|---|
| Major bleeding - 致死的／生命を脅かすもの<br>以下のいずれかに該当するもの：<br>・ 致死的<br>・ 頭蓋内<br>・ 心タンポナーデを伴う心嚢内出血<br>・ ハイポボレミックショック又は重度の低血圧のうち、出血に起因し、昇圧剤又は手術が必要となるもの<br>・ 50 g/L（基準範囲：130～180 g/L〔男性〕、120～160 g/L〔女性〕）を超えるヘモグロビン減少を伴う臨床的に明らかな出血。<br>・ 4 単位以上の輸血（全血又は濃縮赤血球）が行われた場合 | Major bleeding<br>頭蓋内出血又は臨床的に有意に明白な徴候を有する出血で、5 g/dL を超えるヘモグロビン減少（ヘモグロビン値が不明の場合は、15%を超えるヘマトクリット値減少）を伴うもの [d]<br><br>注：致死的又は生命を脅かす出血がすべて TIMI 分類の定義による Major bleeding に分類されるわけではない。<br><br>生命を脅かす bleeding<br>TIMI 出血基準の定義による Major bleeding のうち、以下に該当するもの：致死的出血；強心薬の静脈内投与を要する低血圧を来すもの；出血に対し外科的処置を要するもの；48 時間内に 4 単位以上の輸血（全血又は赤血球濃厚液）を要するもの；症候性頭蓋内出血 |

表 53　出血の重症度分類の比較（PLATO 試験及び TIMI 分類）

| PLATO 試験の定義 [a] | TIMI 分類の定義 [b] |
|---|---|
| Major bleeding - その他<br>以下のいずれかに該当するもの：<br>・ 顕著な障害や機能不全をもたらすもの（恒久的な視力喪失をもたらす眼内出血等）<br>・ 30～50 g/L（基準範囲：130～180 g/L〔男性〕、120～160 g/L〔女性〕）のヘモグロビン減少を伴う臨床的に明らかな出血<br>・ 2～3 単位の輸血（全血又は濃縮赤血球）が行われた場合 | Minor bleeding<br>臨床的に顕著な徴候（画像診断を含む）を有する出血で、3 g/dL 以上 5 g/dL 以下のヘモグロビン減少（ヘモグロビン値が不明の場合は、9%以上 15%以下のヘマトクリット値減少）を伴うもの [d] |
| Minor bleeding<br>・ 止血又は出血の治療のために医学的処置が必要となるもの（医療機関を受診して充填止血を行う必要がある鼻出血等） | Minimal bleeding<br>臨床的に顕著な徴候（画像診断を含む）を有する出血で、3 g/dL 未満のヘモグロビン減少（ヘモグロビン値が不明の場合は、9%未満のヘマトクリット値減少）を伴うもの [d] |
| Minimal bleeding<br>処置や治療を必要としないその他の全ての出血（挫傷、歯肉出血、注射部位からの毛細血管性出血等）。 | |

PLATO 試験の治験総括報告書 表 4 から引用

a　PLATO 試験の出血の定義は CURE 試験の定義（Yusuf et al 2001）に基づいている。

b　TIMI 出血基準：http://www.timi.org/（Wiviott et al 2006）の「TIMI definitions（TIMI 分類定義）」 より

c　ヘモグロビン 50 g/L = 3.1 mmol/L（単量体）又は 0.775 mmol/L

d　輸血単位で調整したヘモグロビン変化量

e　ヘモグロビン 30 g/L = 1.9 mmol/L（単量体）又は 0.465 mmol/L（四量体）

注：PLATO 試験の定義による致死的／生命を脅かす Major bleeding は、以下の場合を除き TIMI 分類の定義による致死的／生命を脅かす Major bleeding とみなした：1）TIMI 分類の定義による Major bleeding（輸血前の数値で調整したヘモグロビン値の最大減少量が 5 g/L 以上）に分類されなかったもの、又は 2）PLATO 試験の定義による致死的／生命を脅かす Major bleeding の定義のうち、心タンポナーデを伴う心嚢内出血にのみ該当するもの。

### PLATO 試験の定義による Total Major bleeding 及び該当する TIMI 分類の定義による出血

PLATO 試験の定義による Total Major bleeding、及びそれに該当する TIMI 分類の定義による Major＋Minor bleeding を表 54（全ての出血）、及び表 55（CABG に関連しない出血）に示した。

CABG に関連するものも含む全ての出血の発現について、PLATO 試験の定義又は TIMI 分類の定義による出血の定義のいずれを適用してもチカグレロル群とクロピドグレル群と比較して差は認められなかった（表 54）。

CABG に関連する出血を除外した場合（表 55）、両投与群の出血の絶対的な発現率は、CABG に関連するものを含めた場合（表 54）と比べて全てのカテゴリーにおいて低かった。

CABG に関連しない、PLATO 試験の定義による「致死的又は生命を脅かす Major bleeding」の発現に群間差はみられなかった。

CABG に関連しない PLATO 試験の定義による Total Major bleeding 及び TIMI 分類の定義による Major bleeding 及び Major＋Minor bleeding について、チカグレロルでの発現率はクロピドグレルに比べて統計学的に有意に高かった。

PLATO 試験の定義による Total Major bleeding と TIMI 分類の定義による Major＋Minor bleeding が臨床的にほぼ同じであることは、カテゴリーにおける出血の発現率が数値的に同程度であったことからも確認された。

**表 54　PLATO 試験の定義による Total Major bleeding 及び該当する TIMI 分類の定義による出血（CABG に関連するものを含む）（PLATO 試験：安全性解析対象集団）**

| | チカグレロル 90 mg1 日 2 回 9235 例 | | クロピドグレル 75 mg1 日 1 回 9186 例 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 出血の分類 | 発現例数 | KM%/年 | 発現例数 | KM%/年 | ハザード比 (95% CI) | p 値 |
| **PLATO 試験の定義による出血カテゴリー** | | | | | | |
| Total Major bleeding | 961 (10.4%) | 11.6% | 929 (10.1%) | 11.2% | 1.04 (0.95, 1.13) | 0.4336 |
| 致死的又は生命を脅かすもの | 491 (5.3%) | 5.8% | 480 (5.2%) | 5.8% | 1.03 (0.90, 1.16) | 0.6988 |
| **TIMI 分類の定義による出血カテゴリー** | | | | | | |
| Major bleeding | 657 (7.1%) | 7.9% | 638 (6.9%) | 7.7% | 1.03 (0.93, 1.15) | 0.5669 |
| Major + Minor bleeding | 946 (10.2%) | 11.4% | 906 (9.9%) | 10.9% | 1.05 (0.96, 1.15) | 0.3272 |

PLATO 試験の治験総括報告書 表 34 から引用
同一患者が複数の出血カテゴリーで集計されている場合がある。
CABG：冠動脈バイパス術、CI：信頼区間、KM：Kaplan-Meier

表 55　CABG に関連しない PLATO 試験の定義による Total Major bleeding 及び該当する TIMI 分類の定義による出血（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

| 出血の分類 | チカグレロル 90 mg1 日 2 回 9235 例 | | クロピドグレル 75 mg1 日 1 回 9186 例 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現例数 | KM%/年 | 発現例数 | KM%/年 | ハザード比 (95% CI) | p 値 |
| **PLATO 試験の定義による出血カテゴリー** | | | | | | |
| Total Major Bleeding | 362 (3.9%) | 4.5% | 306 (3.3%) | 3.8% | 1.19 (1.02, 1.38) | 0.0264 |
| 致死的又は生命を脅かすもの | 171 (1.9%) | 2.1% | 151 (1.6%) | 1.9% | 1.14 (0.91, 1.41) | 0.2516 |
| **TIMI 分類の定義による出血カテゴリー** | | | | | | |
| Major bleeding | 221 (2.4%) | 2.8% | 177 (1.9%) | 2.2% | 1.25 (1.03, 1.53) | 0.0246 |
| Major + Minor bleeding | 360 (3.9%) | 4.5% | 295 (3.2%) | 3.6% | 1.23 (1.05, 1.43) | 0.0093 |

PLATO 試験の治験総括報告書 表 35 から引用
同一患者が複数の出血カテゴリーで集計されている場合がある。
CABG：冠動脈バイパス術、CI：信頼区間、KM：Kaplan-Meier

### 2.7.6.2.2.2.4.1.5　PLATO 試験の定義による Major bleeding + Minor bleeding の合計

PLATO 試験の定義による Total Major bleeding と Minor bleeding を合わせた「Major bleeding+Minor bleeding の合計」の出血カテゴリーについて図 18及び表 56に示した。

PLATO 試験の定義による「Major bleeding＋Minor bleeding の合計」の発現率は、クロピドグレル群に比べてチカグレロル群の方が統計学的に有意に高かった（ハザード比 1.11〔95%CI 1.03～1.20〕、p＝0.0084）。両投与群ともに、投与開始後最初の 30 日間における発現率が、それ以降の期間での発現率に比べて高かった（図 18）。

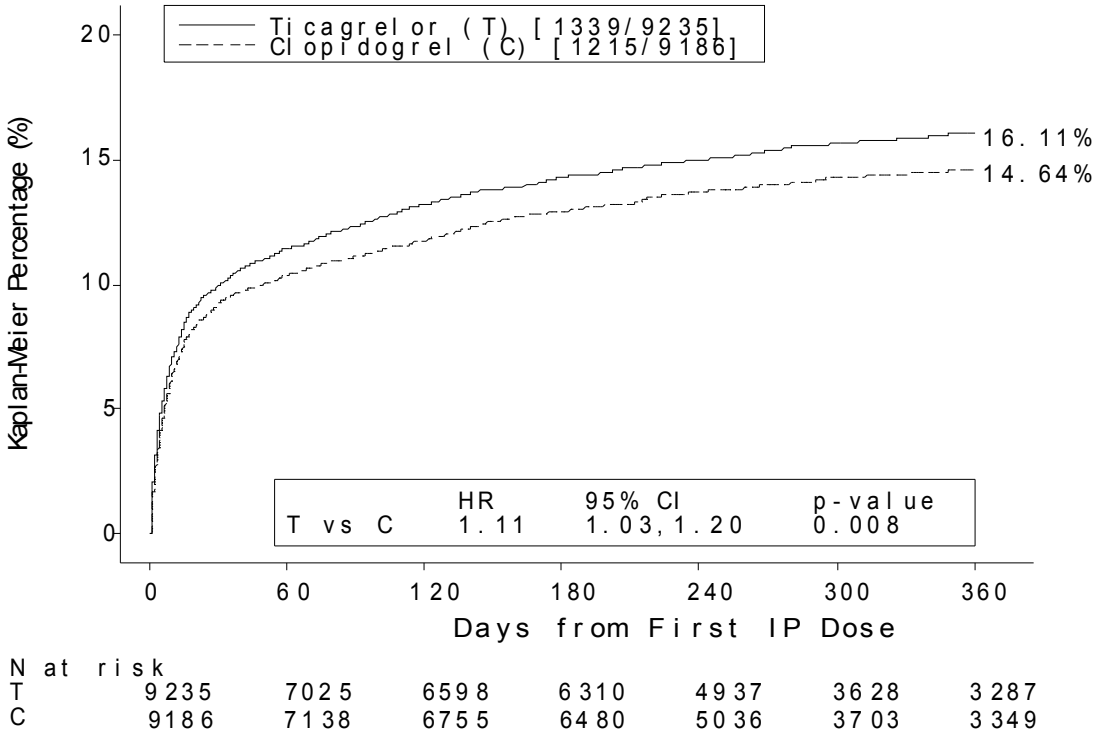



図 18　「Major bleeding＋Minor bleeding の合計」の初回発現までの期間の Kaplan-Meier プロット（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

PLATO 試験の治験総括報告書 図 24 から引用

表 56　PLATO 試験の定義による「Major bleeding+Minor bleeding の合計」（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

| 出血の分類 | ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 発現件数 | ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回 発現件数 | ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 9235 例 発現例数 (KM%/年) | ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回 9186 例 発現例数 (KM%/年) | ハザード比 (95% CI) | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Major bleeding+Minor bleeding の合計 | 1507 | 1377 | 1339 (16.1%) | 1215 (14.6%) | 1.11 (1.03, 1.20) | 0.0084 |
| Minor bleeding[a] | 476 | 380 | 442 (4.8%) | 349 (3.8%) | - | - |

PLATO 試験の治験総括報告書 表 36 及び表 37 から引用

a　臨床的に重要度の低い事象の解析を実施するのは有意義ではないと考え、「Minor bleeding」の解析は実施しなかった。

同一患者が複数の出血カテゴリーで集計されている場合がある。

CI：信頼区間、KM：Kaplan-Meier