目次

1. 製品開発の根拠 7
1.1 虚血性脳血管障害患者での抗血小板療法の現状と課題 7
1.2 CS-747S の開発 8
1.2.1 CS-747S の特性 8
1.2.2 CS-747S の血栓性脳梗塞症に対する開発 9
1.3 開発計画 10
1.3.1 申請する効能又は効果 10
1.3.2 臨床データパッケージ 10
1.3.2.1 臨床薬理に関するデータパッケージ 10
1.3.2.2 有効性に関するデータパッケージ 11
1.3.2.3 安全性に関するデータパッケージ 12
1.3.3 医薬品医療機器総合機構との相談 12
2. 生物薬剤学に関する概括評価 15
3. 臨床薬理に関する概括評価 16
3.1 脳血管障害患者での血小板凝集抑制効果 16
3.2 薬物動態及び薬力学に及ぼす影響因子 16
3.3 臨床薬理の観点からの推奨用法・用量 17
4. 有効性の概括評価 19
4.1 有効性評価の概観 19
4.1.1 対象とした被験者 20
4.1.2 試験デザイン 21
4.1.2.1 J305 試験 21
4.1.2.2 J303 試験 22
4.1.2.3 J304 試験 22
4.1.3 有効性の評価項目 22
4.1.4 統計解析 23
4.1.4.1 第 III 相試験での解析 23
4.1.4.2 特定集団解析 23
4.1.4.3 併合解析 25
4.2 有効性解析対象集団 26
4.2.1.1 J305 試験 26
4.2.1.2 J303 試験 27
4.2.1.3 J304 試験 28
4.3 有効性の成績 28

4.3.1　アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞で再発リスク因子を有する被験者での有効性 28
4.3.2　再発リスク因子別の有効性 31
4.3.3　部分集団における有効性 31
4.4　有効性の成績に基づく臨床推奨用法・用量 32
5.　安全性の概括評価 **34**
5.1　安全性評価の概観 34
5.1.1　安全性評価対象試験 34
5.1.2　安全性の評価方法 36
5.1.2.1　出血性イベント 36
5.1.2.2　出血性有害事象 37
5.1.2.3　その他の評価 37
5.1.3　リスク因子を有する大血管のアテローム硬化又は小血管の閉塞に該当する被験者集団 38
5.2　安全性評価被験者の特徴及び曝露の程度 39
5.2.1　J305 試験 39
5.2.2　J303 試験 39
5.2.3　J304 試験 39
5.2.4　第 II 相試験及び臨床薬理試験 40
5.3　臨床試験成績からの評価 41
5.3.1　出血性イベント 41
5.3.1.1　発現率 41
5.3.1.2　発現時期 44
5.3.2　出血性有害事象 44
5.3.3　治験で認められたすべての有害事象 45
5.3.4　死亡 46
5.3.5　その他の重篤な有害事象 47
5.3.6　その他の重要な有害事象 48
5.3.6.1　治験薬の投与中止に至った有害事象 48
5.3.6.2　重要な特定されたリスク／重要な潜在的リスクに相当する有害事象 49
5.3.6.3　肝機能関連の有害事象 49
5.4　リスク因子を有する大血管のアテローム硬化又は小血管の閉塞に該当する被験者集団での評価 50
5.4.1　併合解析 50
5.4.2　内因性要因 52
5.4.3　外因性要因 52
5.5　市販後に得られた情報 53

5.6　安全性の観点からの推奨用法及び用量……54
6.　ベネフィットとリスクに関する結論……55
6.1　治療の背景……55
6.1.1　疾患又は症状……55
6.1.2　現行の治療……55
6.2　ベネフィット……56
6.3　リスク……57
6.3.1　出血リスク……57
6.3.2　出血以外のリスク……58
6.4　ベネフィット・リスク評価……59
7.　参考文献……65

表の目次

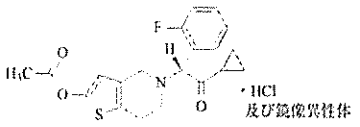
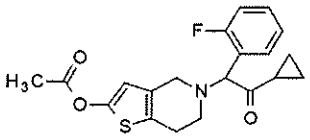
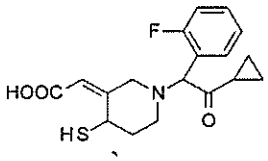
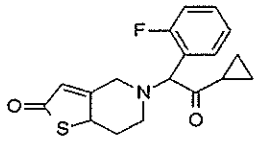
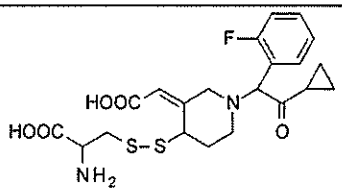
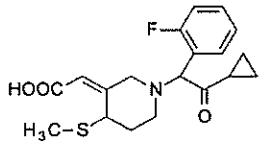
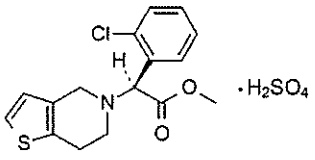
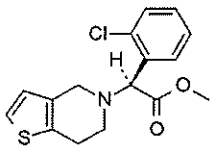
表 2.5.1-1　臨床試験一覧……10
表 2.5.1-2　医薬品治験相談の概略……13
表 2.5.4-1　J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の概要……20
表 2.5.4-2　特定集団解析及び併合解析の対象集団の抽出条件……24
表 2.5.4-3　J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の被験者背景（FAS）……27
表 2.5.4-4　有効性イベントの発現率及びリスク比（治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日まで、FAS）……29
表 2.5.4-5　再発リスク因子及び再発リスク因子数別の脳心血管系イベントの発現率及びハザード比（治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日まで、FAS）：併合解析（抽出パターン 2）……31
表 2.5.5-1　安全性評価対象の臨床試験の試験デザイン及び安全性評価方法（第 III 相試験）……35
表 2.5.5-2　安全性評価対象の臨床試験の試験デザイン及び安全性評価方法　（第 II 相及び臨床薬理試験）……36
表 2.5.5-3　出血性イベントの分類……37
表 2.5.5-4　出血性イベントの発現率、リスク比、及びハザード比: J305 試験、J303 試験、J304 試験……43
表 2.5.5-5　出血性イベントの発現率、ハザード比: 併合（抽出パターン 2 及び抽出パターン 3）……51

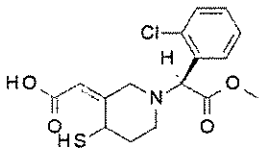
略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ABCB1	ATP-binding cassette sub-family B member 1	－
ADP	adenosine 5'-diphosphate	アデノシン二リン酸
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCtau, ss	area under the plasma concentration-time curve during dosing interval at steady state	定常状態における投与間隔ごとの血漿中濃度－時間曲線下面積
CI	confidence interval	信頼区間
CRF	case report form	症例報告書
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過率
EM	extensive metabolizer	－
ESUS	embolic stroke of undetermined source	塞栓源不明の脳塞栓症
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HDL	high density lipoprotein	高密度リポタンパク質
IM	intermediate metabolizer	－
IPA	inhibition of platelet aggregation	血小板凝集抑制率
LDL	low density lipoprotein	低密度リポタンパク質
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション
PM	poor metabolizer	－
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した集団
PRI	platelet reactivity index	－
PRU	$P2Y_{12}$ reaction unit	－
PBRER	periodic benefit-risk evaluation report	－
PSUR	periodic safety update report	－
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	standard deviation	標準偏差
TG	triglyceride	トリグリセリド
TIA	transient ischemic attacks	一過性脳虚血発作
TOAST	trial of org 10172 in acute stroke treatment	－

－：該当する表記なし

化合物一覧

一般名	化学名	構造式
CS-747S （プラスグレル塩酸塩）	5-[(1*RS*)-2-Cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridin-2-yl acetate monohydrochloride	
CS-747 （プラスグレル）	5-[(1*RS*)-2-Cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3, 2-*c*]pyridin-2-yl acetate	
R-138727 （活性代謝物）	(2*Z*)-{1-[(1*RS*)-2-Cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-4-sulfanylpiperidin-3-ylidene}ethanoic acid	
R-95913	5-[(1*RS*)-2-Cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-5,6,7,7a-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridin-2(4*H*)-one	
R-119251	—	
R-106583	(2*Z*)-{1-[2-Cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-4-(methylsulfanyl)piperidin-3-ylidene}ethanoic acid	
クロピドグレル硫酸塩	Methyl(2*S*)-2-(2-chlorophenyl)-2-[6,7-dihydrothieno[3,2-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl]acetate monosulfate	
クロピドグレル	Methyl(2*S*)-2-(2-chlorophenyl)-2-[6,7-dihydrothieno[3,2-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl]acetate	

一般名	化学名	構造式
R-130964 （クロピドグレルの活性代謝物）	－	

1. 製品開発の根拠

1.1 虚血性脳血管障害患者での抗血小板療法の現状と課題

脳血管疾患は、2018 年の人口動態統計によると国内で死因第 4 位に位置し、2017 年で 111 万人以上の患者が存在した[1,2]。2017 年度には脳血管疾患に対する医療費は約 1 兆 8 千億円に達し、さらに予後不良（死亡率・再発率の高さ）は国民の健康と医療費に多大な悪影響を与えている[3]。このため、再発予防を含め、脳血管疾患の予後不良を改善する有効な医薬品の開発は重要である。

脳血管疾患の中で約 70%の患者を占めるのは、虚血性脳血管障害（脳梗塞及び一過性脳虚血発作［transient ischemic attack: TIA］）であり[2]、主に血栓による血管の閉塞による脳虚血を成因として発生する。脳梗塞は永続的な組織の損傷が発生して症候が持続し、当該患者のクオリティ・オブ・ライフに極めて重大な悪影響を及ぼす。また、TIA は血栓による血管の一時的な閉塞であり、症状は残らないが将来的に脳梗塞発症のリスクがあることを示すものである。虚血性脳血管障害は、発生原因等により、主に心原性脳梗塞と非心原性脳梗塞に分類される。さらに、非心原性脳梗塞は、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、病因不明の脳梗塞等に分類される。心原性脳梗塞は心房細動などの血流の鬱滞による凝固系の病的活性化に伴って心臓内にできる血栓が原因である。一方、非心原性脳梗塞に分類されるアテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞等は、動脈のアテローム病変の破綻による血小板の活性化等を原因とする血小板由来の血栓が主な原因である。

虚血性脳血管障害の治療は、再発予防が中心である。脳梗塞の再発は、初発時の障害にさらに障害が加わることになるため、患者のクオリティ・オブ・ライフをさらに損なうこととなる。したがって、脳梗塞発症後は適切な抗血小板薬を選択し、再発を起こさないようにすることが重要である。再発予防では、主として抗血栓療法が行われ、心原性脳梗塞では抗凝固療法、非心原性脳梗塞では抗血小板療法が行われている。国内の「脳卒中治療ガイドライン 2015（追補 2019）」[4]では非心原性脳梗塞の患者に対しては、抗血小板薬の投与が強く勧められており、現段階で適応を有する抗血小板薬は、クロピドグレル硫酸塩、アスピリン、及びシロスタゾールである。しかし、ガイドラインで推奨される既存の抗血小板薬を服用した場合も脳梗塞等の再発が認められ、治療上の課題となっている。特にクロピドグレル硫酸塩やアスピリンに対する反応性が低い患者（プア・レスポンダー）が存在することが報告されており、これらのプア・レスポンダーでは脳心血管系イベントの発現リスクが高いとされている[5,6]。

抗血小板薬を服用中に脳梗塞が再発した場合、抗血小板薬の変更、追加（2 剤併用など）の措置がとられる。しかし、抗血小板薬の追加は出血リスクの増加が懸念されるため[7,8]、特に慢性期脳梗塞患者に対する長期間の抗血小板薬の 2 剤併用は推奨されていない。また、抗血小板薬の変更は、有効性や安全性のリスクを伴うことがある。クロピドグレル硫酸塩は脳梗塞発症予防についての有効性のエビデンスを有し[9,10]、かつ臨床的に広く使われている。クロピドグレル硫酸塩を服用している患者が脳梗塞を再発した場合、治療薬をアスピリンへ変更してもクロピドグレル硫酸塩より有効性が劣る可能性があり[9]、かつ出血性の胃腸障害を

発現するリスクが高くなる [9,11,12]。さらに、シロスタゾールへの変更も副作用による投与中止のリスクが高くなることが知られており [13,14]、クロピドグレル硫酸塩よりも安全性が劣る可能性がある。なお、クロピドグレル硫酸塩では、プア・レスポンダーが存在する原因の一つとして、クロピドグレルの活性代謝物産生が十分ではないことが考えられており、クロピドグレル硫酸塩の血小板凝集抑制作用は、チトクローム P450（cytochrome P450: CYP）2C19 の遺伝子多型の影響を受けると報告されている [15,16]。CYP2C19 の変異型対立遺伝子の存在頻度には人種差があることが知られており、CYP2C19 の代謝活性が低い poor metabolizer（PM）と intermediate metabolizer（IM）の割合は白人で約 20%に対し、日本人では 50%以上存在するとの報告がある [17,18]。

以上より、脳梗塞の再発予防に対する抗血小板療法において、再発を予防できる有効な抗血小板薬が必要とされているが、既存の抗血小板薬において再発を完全に予防し切れていないこと、再発した場合の抗血小板治療の選択肢が限られていることから、クロピドグレル硫酸塩と同程度以上の有効性を示すとともに安全性が許容可能である新規抗血小板薬は、新たな治療選択肢として必要性が高いと考える。

1.2　CS-747S の開発

1.2.1　CS-747S の特性

CS-747S はチクロピジン塩酸塩やクロピドグレル硫酸塩と同じくチエノピリジン構造を有する経口のアデノシン二リン酸（adenosine 5'-diphosphate: ADP）受容体拮抗薬であり、その活性代謝物が血小板膜上の ADP 受容体 $P2Y_{12}$ を選択的かつ不可逆的に阻害することで血小板凝集を抑制する。CS-747S は宇部興産株式会社と第一三共株式会社で創製され、国内では第一三共株式会社と宇部興産株式会社が、海外では第一三共株式会社と Eli Lilly 社が共同開発した。

海外では、経皮的冠動脈形成術（percutaneous coronary intervention: PCI）を施行された急性冠症候群患者に対し、クロピドグレル硫酸塩より優れた脳心血管系イベント抑制効果を有することが検証され [19]、米国では 2009 年 7 月に、欧州では 2009 年 2 月に急性冠症候群に対する販売承認を取得した。国内では、PCI を施行予定の急性冠症候群患者、待機的 PCI 治療を要する冠動脈疾患患者における第 III 相試験を実施し、2014 年 3 月に「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患：急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞）、安定狭心症、陳旧性心筋梗塞」の効能・効果で承認を取得した。現在、CS-747S は 85 の国又は地域で急性冠症候群や PCI に関連した適応症が承認されている。

CS-747S は、これまでの非臨床試験及び臨床試験結果から、クロピドグレル硫酸塩と比較して「血小板凝集抑制作用が強い」、「効果発現が早い」、「CYP2C19 の遺伝子多型の影響を受けずに薬効を発揮する」という特徴が示された。これらの成績については、いずれも初回申請で提出済みである。

さらに、CS-747S は、血栓性脳梗塞のモデル動物を用いた非臨床試験で、脳梗塞サイズの拡大抑制等が認められた。これにより、クロピドグレル硫酸塩と同様に虚血性脳血管障害患

者における再発予防効果が期待された。

1.2.2　CS-747S の血栓性脳梗塞症に対する開発

2.5.1.2.1 に示した特徴を踏まえ、虚血性脳血管障害患者に対する脳梗塞の再発予防を目的とした CS-747S の開発を開始した。

臨床薬理試験では、慢性期脳梗塞症患者を対象とした臨床薬理試験（CS0747S-A-J106 試験、以下 J106 試験）及びクロピドグレルを服用中の慢性期脳梗塞症患者を対照とした臨床薬理試験（CS0747S-A-J203 試験、以下 J203 試験）を実施し、CS-747S の用量依存的な血小板凝集抑制作用を確認した。慢性期脳梗塞症患者を対象とした第 II 相試験（CS0747S-A-J201 試験、以下 J201 試験）では、CS-747S 5 mg までの安全性を確認した。

第 III 相試験は、虚血性脳血管障害患者を対象にクロピドグレル硫酸塩に対する非劣性の検証を目的に実施した（CS0747S-A-J303 試験、以下 J303 試験）。しかし、CS-747S とクロピドグレル硫酸塩での脳心血管系イベント（脳梗塞症、心筋梗塞症、その他の血管死）の発現率は同程度だったものの、クロピドグレル硫酸塩に対する CS-747S のリスク比の 95%信頼区間上限は 1.443 であり、設定した非劣性限界（1.35）を上回ったため、非劣性が検証できなかった。一方で、アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞に限定した血栓性脳梗塞サブグループでは、クロピドグレル硫酸塩に比べて CS-747S で再発リスクが約 20%低かった。また、高齢・低体重の虚血性脳血管障害患者を対象に、これらの患者での安全性の確認を目的とした第 III 相試験（CS0747S-A-J304 試験、以下 J304 試験）では、高齢・低体重患者でクロピドグレル硫酸塩に劣らない CS-747S の安全性を確認した。

脳梗塞の再発リスク因子を示した The Fukuoka Stroke Risk factor for Japanese[20] では、再発リスク因子として年齢、高血圧、糖尿病、喫煙、心疾患、慢性腎疾患、非ラクナ梗塞、脳梗塞の既往等が述べられている。また、「脳卒中治療ガイドライン 2015（追補 2019）」[4] では高血圧、糖尿病、脂質異常症等を脳梗塞再発のリスク因子として取り上げている。J303 試験のサブグループ解析でも、年齢（65 歳以上）、糖尿病、喫煙習慣、脳梗塞の既往の脳梗塞再発リスク因子を有する被験者集団では、リスク因子を持たない集団に比べて高いイベント発現率を示し、特にクロピドグレル硫酸塩の投与では十分な予防効果が得られていないと考えた。したがって、血栓性脳梗塞患者の中でも特に脳梗塞再発リスクを有する患者は、CS-747S 投与によって従来の治療に比べて脳梗塞再発リスクの減少が期待できる患者集団である可能性が示された。

そこで、CS-747S は脳梗塞再発リスクを有する患者集団に対してクロピドグレル硫酸塩と同等以上の有効性を示すことができれば、新たな治療選択肢としての臨床的意義があると考え、追加の臨床試験（CS0747S-A-J305 試験、以下 J305 試験）を実施した。今般、J305 試験で CS-747S はクロピドグレル硫酸塩に劣らない有効性が認められたことから、医薬品承認事項一部変更承認申請を行った。

1.3　開発計画

1.3.1　申請する効能又は効果

虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制（脳梗塞発症リスクが高い場合に限る）

1.3.2　臨床データパッケージ

本開発での臨床試験一覧を表 2.5.1-1 に示す。臨床データパッケージには、慢性期脳梗塞、虚血性脳血管障害、及び血栓性脳梗塞患者を対象として国内で実施した臨床 6 試験での成績を使用した。なお、臨床試験に用いた CS-747S 及びクロピドグレル硫酸塩の投与量は、それぞれ CS-747 及びクロピドグレルとしての投与量を示す。

表 2.5.1-1　臨床試験一覧

試験区分 試験番号名 添付資料番号	試験課題名	評価項目	対象被験者 無作為化被験者数	実施国	資料区分
第 III 相試験 CS0747S-A-J305 5.3.5.1-1	脳梗塞再発リスク因子を有する血栓性脳梗塞患者を対象とした CS-747S のクロピドグレル硫酸塩との二重盲検比較試験	臨床薬理 有効性 安全性	脳梗塞再発リスクを有する血栓性脳梗塞（アテローム血栓性梗塞又はラクナ梗塞）患者 235 名	日本	評価
第 III 相試験 CS0747S-A-J303 5.3.5.1-2	CS-747S 第 III 相試験－虚血性脳血管障害患者を対象としたクロピドグレル硫酸塩に対する非劣性検証試験－	臨床薬理 有効性 安全性	虚血性脳血管障害患者 3753 名	日本	評価
第 III 相試験 CS0747S-A-J304 5.3.5.1-3	CS-747S 第 III 相試験－高齢又は低体重の虚血性脳血管障害患者を対象としたクロピドグレル硫酸塩との二重盲検試験－	臨床薬理 有効性 安全性	高齢又は低体重の虚血性脳血管障害患者 654 名	日本	評価
第 II 相試験 CS0747S-A-J201 5.3.5.2-1	CS-747S 第 II 相試験－慢性期脳梗塞症患者を対象とした安全性、有効性、及び薬力学の検討－	臨床薬理 有効性 安全性	慢性期脳梗塞症患者 116 名	日本	評価
臨床薬理試験 CS0747S-A-J106 5.3.4.2-1	CS-747S 臨床薬理試験－慢性期脳梗塞症患者を対象とした血小板凝集抑制効果の検討－	臨床薬理 安全性	慢性期脳梗塞症患者 66 名	日本	評価
臨床薬理試験 CS0747S-A-J203 5.3.4.2-2	CS-747S 臨床薬理試験－クロピドグレル硫酸塩を服用中の慢性期脳梗塞症患者を対象とした CS-747S の血小板凝集抑制効果の検討－	臨床薬理 有効性 安全性	クロピドグレル硫酸塩を服用中の慢性期脳梗塞症患者 133 名	日本	評価

1.3.2.1　臨床薬理に関するデータパッケージ

薬物動態及び薬力学は、臨床データパッケージに使用した全 6 試験で評価した。

J106 試験では、慢性期脳梗塞症患者を対象に、CS-747S の血小板凝集抑制効果（血小板凝集抑制率）を評価した。また、CS-747S の活性代謝物 R-138727、活性代謝物の前駆体（不活性）である R-95913、R-138727 の不活性代謝物 R-106583 及び R-119251、並びにクロピドグ

レル硫酸塩の活性代謝物 R-130964 の血漿中代謝物濃度を測定した。CS-747S は 2.5 mg、5 mg、及び 7.5 mg を、クロピドグレル硫酸塩は 75 mg をそれぞれ 1 日 1 回 14 日間経口投与した。

J203 試験では、クロピドグレル硫酸塩を服用中の慢性期脳梗塞患者を対象として、CS-747S に投与を切り替えた場合の $P2Y_{12}$ reaction unit（PRU）値に基づく血小板凝集抑制効果を 2-way クロスオーバー法で評価した。また、CS-747S の活性代謝物 R-138727 及びクロピドグレル硫酸塩の活性代謝物 R-130964 の血漿中濃度を評価した。CS-747S は、2.5 mg 又は 3.75 mg を 1 日 1 回経口投与し、投与期間は第一期 4 週間、第二期 4 週間とした。

J201 試験では、慢性期脳梗塞症患者を対象に、CS-747S 2.5 mg 又は 5 mg を投与したときの CS-747S の platelet reactivity index（PRI）値に基づく血小板凝集抑制効果を評価した。

J303 試験及び J304 試験では虚血性脳血管障害患者を、J305 試験では大血管のアテローム硬化及び小血管の閉塞の脳梗塞患者を対象に、CS-747S の PRU 値に基づく血小板凝集抑制効果をクロピドグレル硫酸塩と比較した。また、J303 試験及び J304 試験では、CS-747S の活性代謝物 R-138727 の前駆体である不活性代謝物 R-95913、並びに不活性代謝物 R-106583 及び R-119251 の血漿中濃度を測定した。

CS-747S の薬物動態及び薬力学に及ぼす影響因子については、母集団薬物動態／薬力学解析を用いて評価した。初回申請時に構築した母集団薬物動態／薬力学モデルに、慢性期脳梗塞症患者及び虚血性脳血管障害患者を対象に実施した臨床試験データを追加してモデルを更新し、虚血性脳血管障害患者及び血栓性脳梗塞患者での CS-747S の薬物動態及び薬力学の特性を評価した。また、曝露－応答解析から出血性イベントへの影響因子を評価した。

1.3.2.2　有効性に関するデータパッケージ

有効性は、J305 試験、J303 試験、J304 試験、J201 試験、及び J203 試験の 5 試験で評価した。その中で、クロピドグレル硫酸塩を対照に第 III 相試験として実施した J305 試験、J303 試験、及び J304 試験を有効性評価の重要な試験とした。特に、J305 試験は CS-747S の標的とする患者集団での有効性を評価した中心的な試験と位置づけた。

J305 試験では、脳梗塞の再発リスク因子を有し、脳梗塞の病型が大血管のアテローム硬化又は小血管の閉塞のいずれかに該当する脳梗塞患者を対象に、CS-747S の脳心血管系イベント発症抑制効果をクロピドグレル硫酸塩と比較した。脳梗塞の病型は、J303 試験のサブグループ解析において、アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞患者での脳心血管系イベント発症抑制効果がクロピドグレル硫酸塩投与より CS-747S で良好であったことから設定した。脳梗塞の再発リスク因子は、脳卒中治療ガイドライン 2015[21]、Fukuoka Stroke Registry[20]、JPHC Study[22]、Essen Stroke Risk Score[23]、modified Essen Stroke Risk Score[24,25]、及び多くのコホート研究をもとにしたメタ解析[26]で、脳梗塞再発リスク因子として示されている因子を参考に、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病、脂質異常症、及び脳梗塞の既往を選択した。高血圧、糖尿病、慢性腎臓病、又は脂質異常症を合併している患者では、被験者選定のための検査値基準を設定した。また、薬物治療等により登録基準に該当する検査値の数値基準をいずれも満たさないが、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病、脂質異常症のうち 2 つ以上のリスク因子を有する患者

も登録を可能とした。CS-747S は 3.75 mg を、クロピドグレル硫酸塩は 75 mg（年齢、体重、症状により 50 mg）を 1 日 1 回 24～48 週間経口投与した。

J303 試験では、虚血性脳血管障害患者を対象として、クロピドグレル硫酸塩を対照に CS-747S の脳心血管系イベント発症抑制効果について無作為化二重盲検試験で検討した。試験の主目的は、CS-747S での脳心血管系イベントの発現について、対照薬のクロピドグレル硫酸塩に対する非劣性を検証することであった。主要評価項目は、治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント（脳梗塞症、心筋梗塞症、その他の血管死）の発現率とした。CS-747S は 3.75 mg を、クロピドグレル硫酸塩は 75 mg を 1 日 1 回 96～104 週間経口投与した。

J304 試験では、高齢又は低体重の虚血性脳血管障害患者を対象として、脳心血管系イベント等の発現を副次的目的として評価した。CS-747S は 3.75 mg 及び 2.5 mg を、クロピドグレル硫酸塩は 50 mg を 1 日 1 回 48 週間経口投与した。

J201 試験は慢性期脳梗塞症患者を対象に、副次的に脳梗塞症の再発及び血栓性イベントを検討し、J203 試験はクロピドグレル硫酸塩を服用中の慢性期脳梗塞症患者を対象に、血栓性イベントの発現を評価した。

1.3.2.3　安全性に関するデータパッケージ

安全性は、J305 試験、J303 試験、及び J304 試験を主要な成績として評価し、副次的に J106 試験、J201 試験、及び J203 試験の成績を評価した。

J305 試験、J303 試験、及び J304 試験では、安全性の主要評価項目として、出血性イベントを評価した。出血性イベントは、治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目まで認められた生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血の発現率を主に評価した。出血性イベント評価委員会がすべての出血性イベントを評価し、この評価結果を最終評価として採用した。その他に、有害事象、出血性有害事象（生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血、及びその他の出血）、肝機能関連の有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、及び 12 誘導心電図を評価した。有害事象は治験薬投与開始から後観察期終了日までの発現状況を評価した。

J106 試験、J201 試験、J203 試験では出血性有害事象を収集し、担当医の判断で大出血、臨床的に重要な出血、その他の出血に分類した。その他に、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、及び 12 誘導心電図を評価した。

1.3.3　医薬品医療機器総合機構との相談

国内での CS-747S の虚血性脳血管障害患者を対象とした開発において、医薬品医療機器総合機構と実施した治験相談の概略を表 2.5.1-2 に示す。

表 2.5.1-2　医薬品治験相談の概略

年月	区分	主な相談内容
20[redacted]年[redacted]月	[redacted]相談	[redacted]について
20[redacted]年[redacted]月	[redacted]相談	[redacted]について
20[redacted]年[redacted]月	[redacted]相談	[redacted]について
20[redacted]年[redacted]月	[redacted]相談	[redacted]について
20[redacted]年[redacted]月	[redacted]相談[redacted]	[redacted]について
20[redacted]年[redacted]月	[redacted]相談[redacted]	[redacted]について

参考文献

1. 厚生労働省. 平成 30 年（2018）人口動態統計（確定数）の概況. 令和元年 11 月 28 日.
2. 厚生労働省. 平成 29 年（2017）患者調査の概況. 平成 31 年 3 月 1 日.
3. 厚生労働省. 平成 29 年度国民医療費の概況. 令和元年 9 月 26 日.
4. 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン[追補2019]委員会編. 脳卒中治療ガイドライン2015［追補 2019］.協和企画;2019.
5. Gengo FM, Rainka M, Robson M, et al. Prevalence of platelet nonresponsiveness to aspirin in patients treated for secondary stroke prophylaxis and in patients with recurrent ischemic events. J Clin Pharmacol. 2008;48(3):335-43.
6. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, et al. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2008;336(7637):195-8.
7. Diener H-C, Bogoussslasky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2004:364(9431):331-7.
8. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. N Engl J Med. 2020;383(3):207-17.
9. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996:348(9038): 1329-39.
10. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2013;369(1):11-9.
11. Sudlow CL, Mason G, Maurice JB, et al. Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. Cochrane Database Syst Rev. 2009;2009(4):CD001246.
12. Creager MA. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. Vasc Med. 1998;3(3):257-60.
13. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. Lancet Neurol. 2010;9(10):959-68.
14. Toyoda K, Uchiyama S, Yamaguchi T, et al. Dual antiplatelet therapy using cilostazol for

secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2019;18(6):539-48.

15. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. J Thromb Haemost. 2007;5(12):2429-36.
16. Kim KA, Park PW, Hong SJ, et al. The Effect of CYP2C19 Polymorphism on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel: A Possible Mechanism for Clopidogrel Resistance. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(2):236-42.
17. Nakamura K, Goto F, Ray WA, et al. Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquin and mephenytoin hydroxylation between Japanese and Caucasian populations. Clin Pharmacol Ther. 1985;38(4):402-8.
18. Myrand SP, Sekiguchi K, Man MZ, et al. Pharmacokinetics/Genotype Associations for Major Cytochrome P450 Enzymes in Native and First- and Third-generation Japanese Populations: Comparison With Korean, Chinese, and Caucasian Populations. Clin.Pharmacol.Ther. 2008;84(3):347-61.
19. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007;357(20):2001-15.
20. Kamouchi M, Kumagai N, Okada Y, et al. Risk score for predicting recurrence in patients with ischemic stroke: the Fukuoka stroke risk score for Japanese. Cerebrovasc Dis. 2012;34(5-6):351-7.
21. 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会編. 脳卒中治療ガイドライン 2015. 協和企画; 2015
22. Yatsuya H, Iso H, Yamagishi K, et al. Development of a point-based prediction model for the incidence of total stroke: Japan public health center study. Stroke. 2013;44(5):1295-302.
23. Weimar C, Diener HC, Alberts MJ, et al. The Essen stroke risk score predicts recurrent cardiovascular events: a validation within the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. Stroke. 2009;40(2):350-4.
24. Sumi S, Origasa H, Houkin K, et al. A modified Essen stroke risk score for predicting recurrent cardiovascular events: development and validation. Int J Stroke. 2013;8(4):251-7.
25. Suzuki N, Sato M, Houkin K, et al. One-year atherothrombotic vascular events rates in outpatients with recent non-cardioembolic ischemic stroke: the EVEREST (Effective Vascular Event REduction after STroke) registry. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2012;21(4):245-53.
26. Ninomiya T, Perkovic V, Verdon C, et al. Proteinuria and stroke: a meta-analysis of cohort studies. Am J Kidney Dis. 2009;53(3):417-25.

2. 生物薬剤学に関する概括評価

J106 試験及び J201 試験では、第 I 相／臨床薬理試験用製剤を用い、J203 試験、J303 試験、J304 試験、及び J305 試験では第 II 相／第 III 相試験用製剤を用いた。第 I 相／臨床薬理試験用製剤と第 II 相／第 III 相試験用製剤間の生物学的利用性のデータ及び第 II 相／第 III 相試験用製剤と上市製剤間の生物学的同等性のデータは、初回承認申請時及び 2.5 mg 錠承認申請（剤形追加）時に提出済みである。

その他、生物薬剤学に関する新たな評価は実施していない。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1 脳血管障害患者での血小板凝集抑制効果

CS-747S の血小板凝集抑制効果は、慢性期脳梗塞症患者、虚血性脳血管障害患者、及び血栓性脳梗塞患者を対象に実施した臨床試験 6 試験で評価した。これらの試験では、血小板凝集抑制効果の指標として、血小板凝集抑制率（inhibition of platelet aggregation: IPA）、PRI 値、PRU 値、又は% inhibition を評価した。さらに、CYP 及び ATP-binding cassette sub-family B member 1（ABCB1）の遺伝子多型と血小板凝集抑制効果との関連性を評価した。

慢性期脳梗塞症患者を対象とした J106 試験、J203 試験、及び J201 試験、並びに虚血性脳血管障害患者を対象とした J304 試験では、用量依存的な CS-747S の血小板凝集抑制効果が認められた。評価に用いた臨床試験 6 試験を通して、CS-747S 2.5 mg 投与時の血小板凝集抑制効果はクロピドグレル硫酸塩 75 mg 投与と同程度であり、CS-747S 3.75～7.5 mg 投与では、クロピドグレル硫酸塩 75 mg 投与より血小板凝集抑制効果は高かった。

J203 試験、J303 試験、J304 試験、及び J305 試験では、CS-747S を投与したときの血小板凝集抑制効果（PRI 値、PRU 値、又は% inhibition）に、CYP2C19 の表現型（extensive metabolizer［EM］、IM、PM）の影響は認められなかった。一方、クロピドグレル硫酸塩を投与したとき、EM に比べて IM、PM で血小板凝集抑制効果が低下する傾向が認められた。J203 試験では、CS-747S 投与後の血漿中 R-138727 濃度は、CYP2C19 の EM、IM、PM で大きな違いはなかった。一方、クロピドグレル硫酸塩を投与したときの血漿中 R-130964 濃度は、CYP2C19 の EM 及び IM に比べて、PM で低い傾向が見られた。また、虚血性脳血管障害患者を対象とした J303 試験及び J304 試験では、CS-747S を投与したときの血小板凝集抑制効果に、CYP2B6、CYP2C19、CYP2C9 及び ABCB1 の遺伝子多型による顕著な影響は認められなかった。

3.2 薬物動態及び薬力学に及ぼす影響因子

CS-747S の薬物動態及び薬力学に及ぼす影響因子については、母集団薬物動態／薬力学解析を用いて評価した。初回申請時には、国内で実施した健康被験者、PCI を施行予定の急性冠症候群患者、及び待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者を対象に実施した臨床試験の結果をもとに母集団薬物動態／薬力学解析を実施し、CS-747S の薬物動態及び薬力学の特性を示した。今回、初回申請時に構築した母集団薬物動態／薬力学モデルに、慢性期脳梗塞症患者及び虚血性脳血管障害患者を対象に実施した臨床試験データを追加してモデルを更新し、虚血性脳血管障害患者及び血栓性脳梗塞患者での CS-747S の薬物動態及び薬力学の特性を評価した。また、曝露－応答解析から全出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血、及びその他の出血）への影響因子を評価した。さらに、血栓性脳梗塞患者に対する用法用量を検討するため、虚血性脳血管障害患者（母集団薬物動態／薬力学解析の対象集団に含まれた J303 試験及び J304 試験の全被験者）とサブグループである血栓性脳梗塞患者（J303 試験及び J304 試験の全被験者のうち、アテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞に該当し、かつ脳梗塞の再発リスク因子を有する集団［表 2.5.4-2　抽出パターン 2］）の薬物動態及び薬力学を比較した。

モデルの更新の結果、CS-747S 投与時の薬物動態の共変量として体重、年齢、及び食事（空腹時／食後）が選択され、薬力学の共変量として抗血小板薬の前治療の有無が選択された。また、薬物動態及び薬力学への病態の影響を検討した結果、慢性期脳梗塞症患者及び虚血性脳血管障害患者の薬物動態及び薬力学は、健康被験者又は冠動脈疾患患者の薬物動態及び薬力学と類似し、病態（健康被験者又は冠動脈疾患患者と脳血管障害患者）による差異は認められなかった。また、虚血性脳血管障害患者と血栓性脳梗塞患者で薬物動態及び薬力学は類似しており、両患者の薬物動態／薬力学の関係性は類似していると判断した。さらに、全出血性イベントに対する共変量として、体重（50 kg 以下／超）、年齢（75 歳未満／以上）、合併症（うっ血性心不全、糖尿病、脂質異常症、及び高血圧症）の有無、及び喫煙習慣の影響を検討した結果、いずれも有意な共変量ではなかった。

脳血管障害患者での共変量による影響評価では、体重が CS-747S 投与後の血漿中 R-138727 濃度及び薬力学の経時推移に大きな影響を及ぼした。しかし、母集団薬物動態／薬力学解析モデルを用いたシミュレーションで予測された体重40～100 kg における薬力学指標の差異は、評価した臨床試験で認められた薬力学の被験者間のばらつきの範囲内であった。年齢は R-95913 の薬物動態に影響を及ぼすが、CS-747S 投与後の血漿中 R-138727 濃度及び薬力学の経時推移に及ぼす影響はわずかであった。AUCtau, ss と全出血性イベントの関係を解析した曝露－応答解析から、R-138727 の曝露上昇によって全出血性イベント発現率がやや上昇するものの、全出血性イベントに対して低体重（50 kg 以下）又は高齢（75 歳以上）は出血リスクを増大させる因子ではなかった。したがって、体重及び年齢は臨床上影響を及ぼす因子ではないと判断した。また、シミュレーションの結果、空腹時投与と比較して食後投与での R-138727 の吸収は遅延したが AUC は影響を受けず、空腹時投与及び食後投与での薬力学の経時推移の差はわずかであった。さらに、CS-747S 投与開始前日までの抗血小板薬投与の有無によって薬力学指標（最大血小板凝集率、IPA、PRI、及び% inhibition）のベースライン値に差異があったことから、抗血小板薬による前治療の有無は、ADP 感受性血小板の割合に影響を与えるものと考えられた。シミュレーションの結果、薬力学指標は抗血小板薬による前治療の有無にかかわらず、CS-747S 投与後約 10 日で定常状態に達するものと考えられ、前治療の有無による定常状態における血小板凝集抑制能への影響はなかった。

3.3　臨床薬理の観点からの推奨用法・用量

虚血性脳血管障害患者又は血栓性脳梗塞患者を対象に、CS-747S を 3.75 mg 1 日 1 回投与した J303 試験、J304 試験、及び J305 試験で、血小板凝集抑制効果（PRI 値、PRU 値、又は% inhibition）を評価した結果、クロピドグレル硫酸塩 75 mg あるいは 50 mg 投与時と比較して、CS-747S 3.75 mg 投与時の PRU 値及び PRI 値は投与 4 週目で低値を示し、この値は投与終了時まで一貫していた。また、% inhibition は投与 4 週目で高値を示し、この値は投与終了時まで一貫していた。これらの結果から、クロピドグレル硫酸塩 75 mg あるいは 50 mg 投与と比較して CS-747S 3.75 mg を投与したときの血小板凝集抑制効果は高いことが示された。また、母集団薬物動態／薬力学解析モデルを用いたシミュレーションの結果、CS-747S

3.75 mg を脳血管障害患者に投与したときの血小板凝集抑制効果は、クロピドグレル硫酸塩 75 mg を投与したときより高かった。

母集団薬物動態／薬力学解析の結果から、虚血性脳血管障害患者及び血栓性脳梗塞患者の薬物動態／薬力学の関係性は類似していると判断した。体重が CS-747S 投与後の血漿中 R-138727 濃度及び薬力学の共変量として選択されたが、臨床上の影響は小さいと考えられた。また、年齢が CS-747S 投与後の R-95913 の薬物動態の共変量として選択されたが、R-138727 濃度及び薬力学の経時推移に及ぼす影響はわずかであり、臨床上の影響は小さいと考えられた。そのため、薬物動態及び薬力学の観点から体重及び年齢による用量の調整を考慮する必要はないと評価した。加えて、全出血性イベント発現率に対する曝露－応答解析の結果から、年齢（75 歳以上）及び低体重（50 kg 以下）は出血リスクを増大させる因子ではないと判断した。

以上より、CS-747S の投与対象となる虚血性脳血管障害患者に対して、CS-747S 3.75 mg 1 日 1 回投与を推奨用法・用量として設定することは妥当である。

4. 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の概観

有効性は、J305 試験（5.3.5.1-1）、J303 試験（5.3.5.1-2）、J304 試験（5.3.5.1-3）、J201 試験（5.3.5.2-1）、及び J203 試験（5.3.4.2-2）の 5 試験で評価した。その中で、クロピドグレル硫酸塩を対照に第 III 相試験として実施した J305 試験、J303 試験、及び J304 試験を有効性評価の重要な試験と位置づけた。

J305 試験は今回の申請効能･効果に合致する患者での有効性を評価した中心的な試験であり、脳梗塞の再発リスク因子（高血圧症、糖尿病、慢性腎臓病、脂質異常症、又は脳梗塞の既往）を有し、脳梗塞の病型が Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment（TOAST）分類[1]による大血管のアテローム硬化（アテローム血栓性脳梗塞）又は小血管の閉塞（ラクナ梗塞）のいずれかに該当する血栓性脳梗塞患者を対象に、CS-747S の脳心血管系イベント発症抑制効果をクロピドグレル硫酸塩と比較した。J303 試験は、虚血性脳血管障害患者（心原性脳塞栓症を除く）を対象に、脳心血管系イベント発症抑制効果について、クロピドグレル硫酸塩に対する CS-747S の非劣性の検証を主目的として実施した。J304 試験は、高齢・低体重の虚血性脳血管障害患者を対象に、高齢・低体重患者での用量、有効性、及び安全性の検討を目的に実施した。

J201 試験は、慢性期脳梗塞症患者での安全性の検討を主目的とし、副次的に脳梗塞症の再発及び血栓性イベントを検討した。J203 試験は、クロピドグレル硫酸塩を服用中の慢性期脳梗塞症患者を対象に、CS-747S に切り替えた場合の血小板凝集能の評価を主目的とし、評価項目の一つとして血栓性イベントを評価した。J201 試験では、脳梗塞症の再発又は血栓性イベントが認められた被験者はなく、J203 試験では治験薬投与終了後に認めた血栓性イベントの発現が 1 名のみ（「冠動脈・頸動脈又は末梢血管の血行再建術施行」の該当）であったため、両試験では有効性の解析は実施しなかった。

本項では、J305 試験を中心とし、第 III 相試験（J305 試験、J303 試験、及び J304 試験）の成績をもとに有効性を評価する。J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の概要を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1　J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の概要

	J305 試験	J303 試験	J304 試験
対象被験者	血栓性脳梗塞患者（脳梗塞再発のリスク因子あり）[a]	虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症、奇異性脳塞栓症、無症候性脳梗塞を除く。ただし、年齢は 75 歳未満、体重は 50 kg 超）患者	高齢（75 歳以上）又は低体重（50 kg 以下）の虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症、奇異性脳塞栓症、無症候性脳梗塞を除く）患者
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、実薬対照	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、実薬対照	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、実薬対照
主目的	脳心血管系イベントを指標として、CS-747S の有効性についてクロピドグレル硫酸塩を対照薬として検討	CS-747S の脳心血管系イベント抑制効果について、クロピドグレル硫酸塩に対する非劣性の検証	CS-747S の長期投与時の安全性について、クロピドグレル硫酸塩を対照薬として検討
用法・用量[b]	CS-747S 3.75 mg × 1／日 クロピドグレル硫酸塩 50 又は 75 mg × 1／日	CS-747S 3.75 mg × 1／日 クロピドグレル硫酸塩 75 mg × 1／日	CS-747S 3.75 mg × 1／日 2.5 mg × 1／日 クロピドグレル硫酸塩 50 mg × 1／日
治験薬投与期間	24～48 週間	96～104 週間	48 週間
目標被験者数	250 名（各群 125 名）	3600 名（各群 1800 名）	600 名（各群 200 名）
主な有効性評価項目	脳心血管系イベント	脳心血管系イベント	脳心血管系イベント

a: 高血圧、糖尿病、慢性腎臓病、脂質異常症、脳梗塞の既往
b: CS-747S 及びクロピドグレル硫酸塩の投与量は、それぞれ CS-747 及びクロピドグレルとしての投与量を示す。

4.1.1　対象とした被験者

J305 試験の対象被験者は、脳梗塞の病型が TOAST 分類[1]で大血管のアテローム硬化（アテローム血栓性脳梗塞）又は小血管の閉塞（ラクナ梗塞）のいずれかに該当し、かつ脳梗塞の再発リスク因子を有する患者を対象とした。

脳梗塞の病型は、J303 試験のサブグループ解析において、アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞患者での脳心血管系イベント発症抑制効果がクロピドグレル群より CS-747S 群で良好であったこと、及び発症メカニズムから設定した。脳梗塞再発のリスク因子は、高血圧症、糖尿病、慢性腎臓病、脂質異常症、及び脳梗塞の既往を選択した。リスク因子の設定では、脳卒中治療ガイドライン 2015[2]、Fukuoka Stroke Registry[3]、JPHC Study[4]、Essen Stroke Risk Score[5]、modified Essen Stroke Risk Score[6,7]、及び多くのコホート研究をもとにしたメタ解析[8]を参考にした。また、高血圧症、糖尿病、慢性腎臓病、又は脂質異常症を合併している患者では、被験者選定のための検査値基準を設定した。さらに、リスク因子の重複が脳卒中発症リスクを上昇させるとの報告[9]もあることから、検査値が基準を満たさなくとも、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病、脂質異常症のうち 2 つ以上のリスク因子を有する場合も登録を可能とした。以下に、J305 試験での脳梗塞再発リスク因子の選択基準を示す。

i)　高血圧: 収縮期血圧 140 mmHg かつ拡張期血圧 90 mmHg 以上
ii)　糖尿病: HbA1c 6.5%以上

iii)　慢性腎臓病: eGFR 60 mL／分／1.73 m^2 未満又は尿蛋白 1+以上
脂質異常症: 低密度リポタンパク（low density lipoprotein: LDL）コレステロール 120 mg/dL 以上、かつ高密度リポタンパク（high density lipoprotein: HDL）コレステロール 40 mg/dL 未満、かつ中性脂肪 150 mg/dL 以上
iv)　薬物治療等により上記 i)～iv)の数値基準をいずれも満たさない場合、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病、脂質異常症のうち 2 つ以上のリスク因子を有する
v)　最終発作発現より前の脳梗塞の既往

J303 試験及び J304 試験は、脳卒中治療ガイドライン 2015[2] で、脳梗塞慢性期の治療は再発予防が中心で、非心原性脳塞栓症では主に危険因子の管理と抗血小板療法が推奨されていることから、虚血性脳血管障害患者（心原性脳塞栓症は除く）を対象とした。

J303 試験では、CS-747S は 3.75 mg、クロピドグレル硫酸塩は 75 mg を投与することとしたため、クロピドグレル硫酸塩 75 mg の投与対象と考えられ、かつ J201 試験で CS-747S 5 mg までの安全性が確認されている、体重 50 kg 超かつ年齢 75 歳未満の患者を対象とした。一方、J304 試験では、J303 試験で対象とならない 50 kg 以下又は 75 歳以上の出血リスクの高い虚血性脳血管障害患者（心原性脳塞栓症は除く）を対象とした。J305 試験、J303 試験、及び J304 試験は、いずれも脳梗塞の患者であることを確認するため、選択基準に頭部画像（磁気共鳴画像法［magnetic resonance imaging: MRI］）で最終発作の原因と考えられる梗塞巣の存在の確認を含めた。

4.1.2　試験デザイン

J305 試験、J303 試験、及び J304 試験はいずれも、クロピドグレル硫酸塩を対照とした多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験で実施した。

4.1.2.1　J305 試験

CS-747S 3.75 mg（CS-747S 群）又はクロピドグレル硫酸塩 75 mg（クロピドグレル群）を 1 日 1 回経口投与した。ただし、クロピドグレル硫酸塩の添付文書では、虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合は年齢、体重、症状により 50 mg を投与することとされていることを踏まえ、被験者の状態により 50 mg の投与を可能とした。CS-747S の投与量は、J303 試験及び J304 試験の結果から、アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞患者においてクロピドグレル硫酸塩よりも虚血性の脳心血管系イベント抑制効果が期待され、クロピドグレル硫酸塩と同程度の安全性が確認されていることから 3.75 mg とした。目標被験者数は、1 群 125 名の計 250 名とし、年齢（75 歳以上又は 75 歳未満）及び脳梗塞の既往（あり又はなし）を因子とした置換ブロック法による層別割付により、被験者を CS-747S 群又はクロピドグレル群に 1:1 の比で無作為に割り付けた。ただし、国内での病型割合の実態に近づけるため[10]、TOAST 分類[1]による「大血管のアテローム硬化」に該当する被験者の割合は、少なくとも全体の 50%とした。

4.1.2.2　J303 試験

CS-747S 3.75 mg（CS-747S 群）又はクロピドグレル硫酸塩 75 mg（クロピドグレル群）を 1 日 1 回経口投与した。CS-747S の投与量は、これまで国内で実施された CS-747S の臨床試験で忍容性が確認され、クロピドグレル 75 mg と同等以上の血小板凝集抑制効果を有することから 3.75 mg とした。

J303 試験の目標被験者数は、試験開始時に 2200 名と設定したが、試験実施中に再設定し、最終的に 1 群 1800 名の計 3600 名とした。試験開始時は、クロピドグレル硫酸塩の脳心血管系イベント発現率を参考に、クロピドグレル 75 mg を投与したときの年間脳心血管系イベント発現率を 4%（2 年間で 7%）と仮定し、PCI 施行予定の急性冠症候群患者を対象とした海外第 III 相比較試験でのクロピドグレル群に対する CS-747S 群の相対リスク減少率から、CS-747S の相対リスク減少率を 15%と見積もった。一方、クロピドグレル群の脳心血管系イベントの年間発現率を 4%としたとき、クロピドグレル硫酸塩に対するアスピリンのイベント発現率のリスク比は 1.35（5.4/4）と推定された。以上より、投与期間を 2 年間、クロピドグレル硫酸塩に対する非劣性限界をリスク比 1.35 として、$\alpha = 2.5\%$（片側）、検出力 80%で目標被験者数を 2200 名と設定した。しかし、実際の主要評価項目の盲検下での脳心血管系イベント発現率は当初の想定より低い状況であったため、最終的な脳心血管系イベント発現率を約 4%と見込み、イベント発現率以外の条件は変更せずに被験者数を再計算し、目標被験者数を 3600 名と再設定した。被験者は、病型を因子として CS-747S 群又はクロピドグレル群に 1:1 の比で無作為に割り付けた。また、組み入れる被験者の病型割合は、大血管のアテローム硬化（アテローム血栓性脳梗塞）と小血管の閉塞（ラクナ梗塞）患者を同程度登録するように考慮した。

4.1.2.3　J304 試験

CS-747S 3.75 mg（CS-747S 3.75 mg 群）又は 2.5 mg（CS-747S 2.5 mg 群）を 1 日 1 回経口投与した。対照群として、クロピドグレル硫酸塩 50 mg（クロピドグレル 50 mg 群）を 1 日 1 回経口投与した。CS-747S の投与量では、高齢・低体重患者での出血のリスクを考慮し、3.75 mg に加えて J106 試験でクロピドグレル 75 mg と同程度の血小板凝集抑制効果を示した 2.5 mg を設定した。クロピドグレル硫酸塩の投与量は、クロピドグレル硫酸塩の添付文書で高齢・低体重患者では 50 mg 1 日 1 回投与を考慮することとの記載があるため、50 mg とした。目標被験者数は、1 群 200 名の計 600 名とし、年齢及び体重を因子とした層別割付を用い、割付比を CS-747S 3.75 mg 群:CS-747S 2.5 mg 群:クロピドグレル 50 mg 群 = 1:1:1 として被験者を無作為に割り付けた。なお、75 歳以上かつ 50 kg 以下の被験者は 50 kg 以下の被験者として割り付けた。

4.1.3　有効性の評価項目

J305 試験及び J303 試験での有効性の主要評価項目は、治験薬投与開始から投与終了・中

止の翌日までに認められた脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）の発現率とした。なお、治験薬投与終了・中止日から、その翌日までに他の抗血小板薬の投与が開始された場合は、当該抗血小板薬の投与前までに発現したイベントとした。また、J304 試験においても、有効性評価項目として、治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）の発現率を評価した。

有効性イベントの評価は、治験責任医師又は治験分担医とは別に有効性イベント評価委員会で行い、この評価を最終評価とすることとした。

4.1.4　統計解析

4.1.4.1　第 III 相試験での解析

J305 試験、J303 試験、及び J304 試験では、有効性の解析対象集団として最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）及び治験実施計画書に適合した集団（per protocol set: PPS）を定義した。いずれの試験も有効性解析の主たる解析対象集団は FAS とした。

J305 試験では、主解析として、主要評価項目である治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）について、投与群ごとのイベント発現率と 95%信頼区間を算出し、クロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比と 95%信頼区間を算出した。また、イベントの累積発現率を Kaplan-Meier 法を用いて投与群ごとに推定し作図した。

J303 試験では、主解析として、主要評価項目である治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）について、投与群ごとのイベント発現率とその 95%信頼区間、並びにクロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比及びハザード比とそれらの 95%信頼区間を算出した。信頼区間の信頼率は片側 97.5%（両側 95%）とし、非劣性限界はリスク比 1.35 とした。イベントの累積発現率を Kaplan-Meier 法で投与群ごとに推定し作図した。

J304 試験では、設定した有効性イベントについて、投与群ごとのイベント発現率とその 95%信頼区間、並びにクロピドグレル 50 mg 群に対する CS-747S の各投与群のリスク比及びハザード比とそれらの 95%信頼区間を算出した。また、イベントの累積発現率を Kaplan-Meier 法を用いて投与群ごとに推定し作図した。

4.1.4.2　特定集団解析

J303 試験及び J304 試験について、J305 試験と同様の組み入れ基準に準じた集団の有効性を評価し、CS-747S が有効と考えられる患者集団の一般化を図る目的で、特定集団解析として J305 試験の被験者と同様の患者集団で有効性イベントに関するデータを解析した。なお、J304 試験の解析では、J305 試験の投与量である CS-747S 3.75 mg を投与された被験者を解析対象とした。

特定集団解析は、J303 試験及び J304 試験の各統計解析計画書で定義した FAS のうち、脳梗塞の病型が大血管のアテローム硬化（アテローム血栓性脳梗塞）又は小血管の閉塞（ラク

ナ梗塞）に該当する集団を抽出し、さらに脳梗塞の再発リスク因子（糖尿病、脂質異常症、高血圧症、慢性腎臓病、又は脳梗塞の既往）を有する被験者を考慮した 3 つの抽出パターン（抽出パターン 1、2、及び 3）で実施した。特定集団解析対象集団の抽出条件を表 2.5.4-2 に示す。

表 2.5.4-2　特定集団解析及び併合解析の対象集団の抽出条件

	抽出パターン 1	抽出パターン 2	抽出パターン 3
J305 試験	統計解析計画書で定義した FAS のうち脳梗塞の病型が大血管のアテローム硬化又は小血管の閉塞に該当する集団	抽出パターン 1 の条件に加え、以下 A)、B)のいずれかの条件に該当する者 A) CRF「被験者背景 1」で 高血圧合併の有無=あり、 糖尿病合併の有無=あり、 慢性腎臓病合併の有無=あり、 脂質異常症合併の有無=あり、のうち 1 つ以上該当する。 B) CRF「被験者背景 1」で脳梗塞の既往=［あり（≤1 年）、あり（>1 年）、あり（時期不明）］のいずれかに該当する	抽出パターン 1 条件に加え、以下 A)、B)、C)のいずれかの条件に該当する者 A) 以下の検査値基準に 1 つ以上該当する 1. CRF「被験者背景 1」で SBP 基準以上かつ DBP 基準以上 2. CRF「被験者背景 1」で HbA1c が基準以上 3. CRF「被験者背景 1」で eGFR 基準未満又は尿蛋白基準以上 4. CRF「被験者背景 1」で LDL、HDL、TG すべてが基準以上 B) CRF「被験者背景 1」で 高血圧合併の有無=あり、 糖尿病合併の有無=あり、 慢性腎臓病合併の有無=あり、 脂質異常症合併の有無=あり、 のうち 2 つ以上該当する。 C) CRF「被験者背景 1」で脳梗塞の既往=［あり（≤1 年）、あり（>1 年）、あり（時期不明）］のいずれかに該当する
J303 試験、J304 試験		抽出パターン 1 の条件に加え、以下 A)、B)のいずれかの条件に該当する者 A) CRF「合併症」で糖尿病、脂質異常症、高血圧症、慢性腎臓病のうち 1 つ以上が該当する B) CRF「被験者背景」で【動脈硬化性疾患の既往歴】脳梗塞の既往=［あり（≤1 年）、あり（>1 年）、あり（時期不明）］のいずれかに該当する	抽出パターン 1 条件に加え、以下 A)、B)、C)のいずれかの条件に該当する者 A) 以下の検査値基準に 1 つ以上該当する 1. CRF「合併症」で高血圧症に該当かつ CRF「バイタルサイン」でベースライン時点の SBP 基準以上かつ DBP 基準以上 2. CRF「合併症」で糖尿病に該当かつ CRF「臨床検査 臨床検査（院内測定）」でベースライン時点の HbA1c が基準以上 3. 慢性腎臓病は統計解析計画書（5.3.5.3-1 統計解析計画書 表 6-3）に示す疾患名が該当かつ CRF「臨床検査 臨床検査（院内測定）」でベースライン時点の eGFR が基準値未満又は尿蛋白基準以上 4. CRF「合併症」で脂質異常症に該当かつ CRF「臨床検査 臨床検査（院内測定）」ベースライン時点の LDL、HDL、TG すべてが基準値以上 B) A)の数値基準をいずれも満たさないが CRF「合併症」で糖尿病、脂質異常症、高血圧症、慢性腎臓病のうち 2 つ以上該当する C) CRF「被験者背景」で【動脈硬化性疾患の既往歴】脳梗塞症の既往=［あり（≤1 年）、あり（>1 年）、あり（時期不明）］のいずれかに該当する

FAS: full analysis set, CRF: case report form, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HbA1c: hemoglobin A1c, eGFR: estimated glomerular filtration rate LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein, TG: triglyceride.
Source: M5.3.5.3-1（特定集団及び併合解析）

各対象集団について、投与開始日から投与終了・中止の翌日まで及び投与開始日から追跡終了までの有効性イベント発現率と 95%信頼区間、並びにクロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比又はハザード比とその 95%信頼区間を算出した。また、各イベント累積発現率について、Kaplan-Meier 法を用いて投与群ごとに推定し作図した。

評価した有効性イベントは以下のとおりである。

1) 脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）
2) 脳梗塞
3) 心筋梗塞
4) その他の血管死
5) 虚血性脳血管イベント：脳梗塞、TIA
6) 全虚血性イベント：脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）、TIA、不安定狭心症、末梢動脈閉塞症
7) 脳卒中
8) 脳心血管性事故：脳心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞

4.1.4.3　併合解析

2.5.4.1.4.2 の特定集団解析を踏まえ、さらに CS-747S が有効と考えられる患者集団で有効性が一貫していることを確認する目的で、J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の併合解析を実施した。併合解析対象集団の抽出条件を表 2.5.4-2 に示す。併合解析は 3 つの抽出条件で抽出された集団（抽出パターン 1、2、及び 3）のそれぞれで実施した。投与量については、CS-747S 群は 3.75 mg を投与された被験者を、クロピドグレル群は投与量に関係なくクロピドグレル硫酸塩が投与された全被験者を対象とした。

各併合解析対象集団について、投与開始日から投与終了・中止の翌日まで及び投与開始日から追跡終了までの各有効性のイベント発現率とその 95%信頼区間、並びにクロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比又はハザード比とその 95%信頼区間を算出した。また、各イベントの累積発現率について、Kaplan-Meier 法を用いて投与群ごとに推定し作図した。

評価した有効性イベントは以下のとおりである。

1) 脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）
2) 脳梗塞
3) 心筋梗塞
4) その他の血管死
5) 虚血性脳血管イベント：脳梗塞、TIA
6) 全虚血性イベント：脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）、TIA、不安定狭心症、末梢動脈閉塞症
7) 脳卒中
8) 脳心血管性事故：脳心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞

さらに、実臨床での対象患者の背景因子分布をもとに、年齢及び体重の因子に重み付けをした解析も実施した。重み係数は、クロピドグレル硫酸塩の非心原性脳梗塞患者を対象とした使用成績調査である ClOpidogrel Safety and effectiveness with non-cardio eMbOlic stroke (COSMO) study[11]、脳卒中データバンクに登録された急性期脳卒中患者データの調査[12]をもとに設定した。

4.2　有効性解析対象集団

J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の主な被験者背景（FAS）を表 2.5.4-3 に示す。

4.2.1.1　J305 試験

J305 試験の有効性の解析対象集団（FAS）は全体で 230 名、その内訳は CS-747S 群 118 名、クロピドグレル群 112 名であった。イベント追跡期間（FAS）の算術平均値は、CS-747S 群 223.5 日、クロピドグレル群 226.5 日であった。被験者は、男性が 70.9%、女性が 29.1%で、平均年齢は全体で 70.2 歳、CS-747S 群で 70.5 歳、クロピドグレル群で 70.0 歳であった。平均体重は全体で 63.6 kg、CS-747S 群で 62.8 kg、クロピドグレル群で 64.4 kg であった。主な被験者背景に投与群間で明らかな不均衡は認められなかった。被験者の病型は、大血管のアテローム硬化が 60.0%（138/230）、小血管の閉塞が 40.0%（92/230）であり、大血管のアテローム硬化に該当する被験者の割合を少なくとも全体の 50%とする試験計画を満たした。各リスク因子を有する被験者は、高血圧 71.3%（164/230）、糖尿病 34.3%（79/230）、慢性腎臓病 7.8%（18/230）、脂質異常症 3.5%（8/230）、及び脳梗塞の既往 17.4%（40/230）であった。脳梗塞の最終発作から治療期開始日までの日数は、7 日以上 4 週未満が最も多かった（解析可能な被験者の 90.4%）。なお、クロピドグレル群では年齢、体重、及び症状によりクロピドグレル硫酸塩 50 mg 投与も可能とし、50 mg 投与を指定された被験者が 4 名いたが、いずれの被験者も CS-747S 群であったためクロピドグレル群の全被験者に 75 mg が投与された。

表 2.5.4-3　J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の被験者背景（FAS）

		J305 試験		J303 試験		J304 試験		
		CS-747S 群	クロピドグレル群	CS-747S 群	クロピドグレル群	CS-747S 3.75 mg 群	CS-747S 2.5 mg 群	クロピドグレル 50 mg 群
	N	118	112	1885	1862	216	215	223
性別	男性	84 (71.2)	79 (70.5)	1499 (79.5)	1451 (77.9)	119 (55.1)	121 (56.3)	127 (57.0)
	女性	34 (28.8)	33 (29.5)	386 (20.5)	411 (22.1)	97 (44.9)	94 (43.7)	96 (43.0)
年齢（歳）	Mean（SD）	70.5 (9.38)	70.0 (9.50)	61.9 (8.69)	62.4 (8.35)	76.1 (7.55)	76.7 (6.99)	76.4 (7.27)
	Median	70.0	71.0	64.0	64.0	77.0	77.0	77.0
	min, max	50, 91	50, 89	23, 74	20, 74	41, 91	32, 96	39, 92
体重（kg）	Mean（SD）	62.81 (10.957)	64.35 (11.360)	65.80 (10.521)	65.38 (9.669)	54.96 (8.901)	55.87 (9.140)	56.01 (9.703)
	Median	62.25	64.20	64.40	64.20	54.15	55.50	55.00
	min, max	35.8, 86.8	40.1, 99.4	50.1, 131.5	50.1, 110.0	40.2, 84.6	40.5, 84.3	40.3, 90.7
脳梗塞の最終発作の病型	大血管のアテローム硬化	65 (55.1)	73 (65.2)	553 (29.3)	546 (29.3)	64 (29.6)	70 (32.6)	78 (35.0)
	小血管の閉塞	53 (44.9)	39 (34.8)	583 (30.9)	593 (31.8)	82 (38.0)	84 (39.1)	69 (30.9)
	他の病因によるもの	-	-	35 (1.9)	49 (2.6)	1 (0.5)	3 (1.4)	2 (0.9)
	病因が明らかでないもの	-	-	714 (37.8)	674 (36.1)	69 (31.9)	58 (27.0)	74 (33.2)
合併症	無	0 (0.0)	0 (0.0)	25 (1.3)	10 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)
	有	118 (100.0)	112 (100.0)	1860 (98.7)	1852 (99.5)	215 (99.5)	215 (100.0)	222 (99.6)
	高血圧症	103 (87.3)	100 (89.3)	1505 (79.8)	1510 (81.1)	177 (81.9)	176 (81.9)	175 (78.5)
	脂質異常症	55 (46.6)	58 (51.8)	1296 (68.8)	1305 (70.1)	141 (65.3)	121 (56.3)	131 (58.7)
	慢性腎臓病	8 (6.8)	14 (12.5)	74 (3.9)	80 (4.3)	16 (7.4)	8 (3.7)	7 (3.1)
	糖尿病	47 (39.8)	51 (45.5)	611 (32.4)	636 (34.2)	66 (30.6)	71 (33.0)	66 (29.6)
動脈硬化性疾患の既往歴	無	90 (76.3)	86 (76.8)	1554 (82.4)	1540 (82.7)	169 (78.2)	163 (75.8)	178 (79.8)
	有	28 (23.7)	26 (23.2)	331 (17.6)	322 (17.3)	47 (21.8)	52 (24.2)	45 (20.2)
	脳梗塞の既往	21 (17.8)	19 (17.0)	218 (11.6)	211 (11.3)	30 (13.9)	36 (16.7)	29 (13.0)
	TIA の既往	4 (3.4)	5 (4.5)	99 (5.3)	93 (5.0)	16 (7.4)	16 (7.4)	13 (5.8)
	急性心筋梗塞の既往	5 (4.2)	2 (1.8)	13 (0.7)	15 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
	不安定狭心症の既往	1 (0.8)	1 (0.9)	10 (0.5)	12 (0.6)	1 (0.5)	4 (1.9)	2 (0.9)
	慢性閉塞性動脈硬化症の既往	2 (1.7)	1 (0.9)	16 (0.8)	19 (1.0)	5 (2.3)	2 (0.9)	5 (2.2)
特定集団解析（併合解析対象）	抽出パターン 1 該当	118	112	1136	1139	146	NA	147
	抽出パターン 2 該当	118	112	1083	1101	136	NA	138
	抽出パターン 3 該当	118	112	863	877	107	NA	99

n (%)、SD: standard deviation、TIA: transient ischemic attacks.
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.1-14、Table 14.1-15、M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.1-24、Table 15.1-25、M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.1-21、Table 15.1-22、M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.1-2、Table 14.1-6、Table 14.1-13.1、Table 14.1-15.1.

4.2.1.2　J303 試験

J303 試験の有効性の解析対象集団は（FAS）は全体で 3747 名、その内訳は CS-747S 群 1885 名、クロピドグレル群 1862 名であった。イベント追跡期間（FAS）の算術平均値は、CS-747S 群 615.7 日、クロピドグレル群 614.3 日であった。被験者は、男性が 78.7%、女性が 21.3%で、平均年齢は全体で 62.1 歳、CS-747S 群で 61.9 歳、クロピドグレル群で 62.4 歳であった。平均体重は全体で 65.59 kg、CS-747S 群で 65.80 kg、クロピドグレル群で 65.38 kg であった。

主な被験者背景に投与群間で明らかな不均衡は認められなかった。被験者の病型は、大血管のアテローム硬化が 29.3%、小血管の閉塞が 31.4%で、大血管のアテローム硬化と小血管の閉塞は同程度登録された。合併症は、高血圧症が 80.5%、脂質異常症が 69.4%、慢性腎臓病が 4.1%、糖尿病が 33.3%であった。動脈硬化性疾患の既往歴ありの被験者は 17.4%であり、脳梗塞が 11.4%、TIA が 5.1%であった。脳梗塞の最終発作から治療期開始日までの日数は、4 週以上 12 週未満が 55.2%であった。特定集団解析に該当した被験者（FAS）は、抽出パターン 2 で CS-747S 群 1083 名、クロピドグレル群 1101 名、抽出パターン 3 で CS-747S 群 863 名、クロピドグレル群 877 名であった。

4.2.1.3　J304 試験

J304 試験の有効性の解析対象集団は（FAS）は全体で 654 名、その内訳は CS-747S 3.75 mg 群 216 名、CS-747S 2.5 mg 群 215 名、クロピドグレル 50 mg 群 223 名であった。被験者は、男性が 56.1%、女性が 43.9%で、平均年齢は 76.4 歳、75 歳以上の被験者の割合は CS-747S 3.75 mg 群 79.6%（172/216）、CS-747S 2.5 mg 群 83.3%（179/215）、クロピドグレル 50 mg 群 76.7%（171/223）であった。平均体重は 55.62 kg で、50 kg 以下の被験者の割合は CS-747S 3.75 mg 群 39.4%（85/216）、CS-747S 2.5 mg 群 34.4%（74/215）、クロピドグレル 50 mg 群 39.0%（87/223）であった。主な被験者背景に投与群間で明らかな不均衡は認められなかった。被験者の病型は、大血管のアテローム硬化が 32.4%、小血管の閉塞が 35.9%であり、大血管のアテローム硬化と小血管の閉塞は同程度登録された。合併症は、高血圧症が 80.7%、脂質異常症が 60.1%、慢性腎臓病が 4.7%、糖尿病が 31.0%であった。動脈硬化性疾患の既往歴ありの被験者は 22.0%で、脳梗塞が 14.5%、TIA が 6.9%であった。脳梗塞の最終発作から治療期開始日までの日数は、52 週以上が 50.8%であった。特定集団解析に該当した被験者（FAS）は、抽出パターン 2 で CS-747S 3.75 mg 群 136 名、クロピドグレル 50 mg 群 138 名、抽出パターン 3 で CS-747S 群 107 名、クロピドグレル 50 mg 群 99 名であった。

4.3　有効性の成績

4.3.1　アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞で再発リスク因子を有する被験者での有効性

J305 試験（FAS）、J303 試験（抽出パターン 2 及び抽出パターン 3）、J304 試験（抽出パターン 2 及び抽出パターン 3）、及び併合解析（抽出パターン 2 及び抽出パターン 3）での各有効性イベントの発現率及びそのリスク比を表 2.5.4-4 に示す。

表 2.5.4-4　有効性イベントの発現率及びリスク比（治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日まで、FAS）

	J305 試験		J303 試験				J304 試験				併合解析			
			抽出パターン 2		抽出パターン 3		抽出パターン 2		抽出パターン 3		抽出パターン 2		抽出パターン 3	
	CS-747S 群	Clo 群	CS-747S 群	Clo 群	CS-747S 群	Clo 群	CS-747S 3.75 mg 群	Clo 50 mg 群	CS-747S 3.75 mg 群	Clo 50 mg 群	CS-747S 群	Clo 群	CS-747S 群	Clo 群
N	118	112	1083	1101	863	877	136	138	107	99	1337	1351	1088	1088
脳心血管系イベント[a]	8 (6.8)	8 (7.1)	37 (3.4)	46 (4.2)	32 (3.7)	40 (4.6)	0 (0.0)	4 (2.9)	0 (0.0)	3 (3.0)	45 (3.4)	58 (4.3)	40 (3.7)	51 (4.7)
リスク比（95% CI）	0.949 (0.369, 2.443)		0.818 (0.535, 1.250)		0.813 (0.516, 1.282)		-		-		0.784 (0.535, 1.149)		0.784 (0.523, 1.176)	
脳梗塞	7 (5.9)	8 (7.1)	34 (3.1)	44 (4.0)	29 (3.4)	39 (4.4)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	2 (2.0)	41 (3.1)	55 (4.1)	36 (3.3)	49 (4.5)
リスク比（95% CI）	0.831 (0.311, 2.215)		0.786 (0.506, 1.219)		0.756 (0.472, 1.211)		-		-		0.753 (0.506, 1.121)		0.735 (0.482, 1.120)	
心筋梗塞	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.0)	4 (0.3)	3 (0.2)	4 (0.4)	2 (0.2)
リスク比（95% CI）	-		1.525 (0.255, 9.108)		3.049 (0.318, 29.251)		-		-		1.347 (0.302, 6.008)		2.000 (0.367, 10.897)	
その他の血管死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リスク比（95% CI）	-		-		-		-		-		-		-	
虚血性脳血管イベント[b]	7 (5.9)	10 (8.9)	44 (4.1)	53 (4.8)	38 (4.4)	46 (5.2)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	2 (2.0)	51 (3.8)	66 (4.9)	45 (4.1)	58 (5.3)
リスク比（95% CI）	0.664 (0.262, 1.685)		0.844 (0.571, 1.248)		0.839 (0.552, 1.277)		-		-		0.781 (0.546, 1.116)		0.776 (0.530, 1.135)	
全虚血性イベント[c]	9 (7.6)	10 (8.9)	47 (4.3)	56 (5.1)	41 (4.8)	48 (5.5)	0 (0.0)	4 (2.9)	0 (0.0)	3 (3.0)	56 (4.2)	70 (5.2)	50 (4.6)	61 (5.6)
リスク比（95% CI）	0.854 (0.361, 2.024)		0.853 (0.584, 1.246)		0.868 (0.578, 1.303)		-		-		0.808 (0.574, 1.139)		0.820 (0.569, 1.180)	
脳卒中	7 (5.9)	8 (7.1)	38 (3.5)	48 (4.4)	31 (3.6)	42 (4.8)	1 (0.7)	3 (2.2)	1 (0.9)	2 (2.0)	46 (3.4)	59 (4.4)	39 (3.6)	52 (4.8)
リスク比（95% CI）	0.831 (0.311, 2.215)		0.805 (0.530, 1.222)		0.750 (0.476, 1.182)		0.338 (0.036, 3.211)		0.463 (0.043, 5.023)		0.788 (0.540, 1.150)		0.750 (0.499, 1.126)	
脳心血管性事故[d]	8 (6.8)	8 (7.1)	41 (3.8)	51 (4.6)	34 (3.9)	44 (5.0)	1 (0.7)	4 (2.9)	1 (0.9)	3 (3.0)	50 (3.7)	63 (4.7)	43 (4.0)	55 (5.1)
リスク比（95% CI）	0.949 (0.369, 2.443)		0.817 (0.546, 1.222)		0.785 (0.507, 1.216)		0.254 (0.029, 2.241)		0.308 (0.033, 2.916)		0.802 (0.558, 1.153)		0.782 (0.529, 1.155)	

n (%)
a: 脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死
b: 脳梗塞、TIA
c: 脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）、TIA、不安定狭心症、末梢動脈閉塞症
d: 脳心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞
Clo: クロピドグレル、CI: confidence interval.
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.2-1、M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.2.1-1.2、Table 14.2.1-1.3、Table 14.2.1-2.2、Table 14.2.1.-2.3、Table 14.2.1-4.2、Table 14.2.1-4.3.

J305 試験では、主要評価項目である治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベントの発現率は、CS-747S 群 6.8%（8/118）、クロピドグレル群 7.1%（8/112）であった。クロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比（95%信頼区間）は 0.949（0.369～2.443）で、リスク比が 1 未満を満たし、クロピドグレル硫酸塩に劣らない CS-747S の有効性が認められた。また、脳梗塞の再発予防の観点から重要な指標である虚血性脳血管イベント（脳梗塞と TIA の複合イベント）でのリスク比が低かったことから（リスク比 0.664）、臨床現場での CS-747S の有用性をより支持するものと考えられた。

J303 試験の特定集団解析集団での、治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベントの発現率は、抽出パターン 2 で CS-747S 群 3.4%（37/1083）、クロピドグレル群 4.2%（46/1101）、抽出パターン 3 で CS-747S 群 3.7%（32/863）、クロピドグレル群 4.6%（40/877）であった。いずれの抽出パターンでの解析もクロピドグレル群に対して CS-747S 群で、約 20%のリスク減少率が認められた。

J304 試験の特定集団解析集団での、治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベントの発現率は、抽出パターン 2 及び抽出パターン 3 では CS-747S 3.75 mg 群でイベント発現は認められず、クロピドグレル 50 mg 群では抽出パターン 2 で 2.9%（4/138）、抽出パターン 3 で 3.0%（3/99）であった。他の有効性イベントでは CS-747S 3.75 mg 群で脳卒中及び脳心血管性事故が各 1 名認められたが、いずれの抽出パターンでの解析でもこれらのイベントのクロピドグレル 50 mg 群に対するリスク比は 1 未満であった。

したがって、J305 試験で認められた有効性の成績は、J303 試験及び J304 試験で抽出パターン 2 及び抽出パターン 3 で結果が一貫していた。

さらに、CS-747S が有効と考えられる患者集団で有効性が一貫していることを確認する目的で、併合解析を実施した。その結果、該当した被験者での治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベントの発現率は、抽出パターン 2 で CS-747S 群 3.4%（45/1337）、クロピドグレル群 4.3%（58/1351）、抽出パターン 3 で CS-747S 群 3.7%（40/1088）、クロピドグレル群 4.7%（51/1088）あった。いずれの解析においても、クロピドグレル群に対して CS-747S 群で 20%以上のリスク減少率が認められた。また、他の有効性イベントについても、虚血性脳血管イベント及び脳卒中で 20%以上のリスク減少率が認められた。

さらに、抽出パターン 2 で、実臨床での対象患者の背景因子分布をもとに年齢及び体重の因子で重み付けをした場合、治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベントの発現率は、CS-747S 群 2.5%（33.5/1342.4）、クロピドグレル群 3.8%（51.1/1345.6）であった。ハザード比は 0.638（0.413～0.987）で、重み付けによりさらにハザード比は低値を示した。

以上から、J305 試験と同様の数値基準を設定した抽出パターン 3 及び数値基準の設定のない抽出パターン 2 のいずれでも J303 試験、J304 試験、及び併合解析でクロピドグレル群に対して同様のリスク減少が確認されたことから、CS-747S は、再発リスク因子のリスクの程度に依存せず、抽出パターン 2 の条件に該当する再発リスク因子を有するアテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞の被験者でクロピドグレル硫酸塩に劣らない有効性イベントの抑制効

果を示すと判断した。

4.3.2　再発リスク因子別の有効性

併合解析の抽出パターン 2 において、治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた再発リスク因子及び再発リスク因子数別の脳心血管系イベントの発現率及びクロピドグレル群に対する CS-747S 群のハザード比を表 2.5.4-5 に示す。

いずれのリスク因子を有する被験者に対しても、脳心血管系イベントのクロピドグレル群に対する CS-747S 群のハザード比は 1 未満を示した。また、複数のリスクを有する被験者においてもハザード比が 1 未満であり、クロピドグレル群に劣らない CS-747S 群の有効性が確認された。この結果は抽出パターン 3 でも同様であった。なお、抽出パターン 2 と抽出パターン 3 との結果の一貫性は、305 試験及び J303 試験での再発リスク因子及び再発リスク因子数別の脳心血管系イベントの発現率（J304 試験の CS-747 群では脳心血管系イベントは発現していない）でも認められた。

したがって、高血圧症、糖尿病、慢性腎臓病、脂質異常症、及び脳梗塞の既往のどのリスク因子を有する患者においても、CS-747S は有効であると判断した。

表 2.5.4-5　再発リスク因子及び再発リスク因子数別の脳心血管系イベントの発現率及びハザード比（治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日まで、FAS）：
併合解析（抽出パターン 2）

	CS-747S 群			クロピドグレル群			ハザード比 CS-747S / クロピドグレル	
	N	n (%)	95% CI	N	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI
高血圧症	1141	38 (3.3)	2.4, 4.5	1154	51 (4.4)	3.3, 5.8	0.739	0.486, 1.125
糖尿病	473	23 (4.9)	3.1, 7.2	497	31 (6.2)	4.3, 8.7	0.764	0.446, 1.311
慢性腎臓病	73	4 (5.5)	1.5, 13.4	73	4 (5.5)	1.5, 13.4	0.899	0.224, 3.604
脂質異常症	932	32 (3.4)	2.4, 4.8	953	34 (3.6)	2.5, 4.9	0.961	0.593, 1.557
脳梗塞の既往	200	14 (7.0)	3.9 11.5	192	18 (9.4)	5.7, 14.4	0.755	0.376, 1.518
リスク因子数								
1	337	5 (1.5)	0.5, 3.4	345	12 (3.5)	1.8, 6.0	0.392	0.138, 1.113
2	602	20 (3.3)	2.0, 5.1	577	21 (3.6)	2.5, 5.5	0.918	0.497, 1.693
3	322	14 (4.3)	2.4, 7.2	351	16 (4.6)	2.6, 7.3	0.955	0.466, 1.958
4	68	6 (8.8)	3.3, 18.2	73	9 (12.3)	5.8, 22.1	0.662	0.235, 1.861
5	8	0 (0.0)	0.0, 36.9	5	0 (0.0)	0.0, 52.2	-	-, -
2 以上	1000	40 (4.0)	2.9, 5.4	1006	46 (4.6)	3.4, 6.1	0.873	0.572, 1.334
3 以上	398	20 (5.0)	3.1, 7.7	429	25 (5.8)	3.8, 8.5	0.851	0.472, 1.532

N: 解析可能な被験者
CI: confidence interval.
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.2.1-10

4.3.3　部分集団における有効性

併合解析の抽出パターン 2 における部分集団解析をもとに、有効性への内因性要因及び外因性要因を評価した。

内因性要因では、年齢（75 歳未満、75 歳以上）及び体重（50 kg 以下、50 kg 超）のいずれ

のサブグループも CS-747S 群の脳心血管系イベントの発現率は、クロピドグレル群のそれを下回った。性別は、女性でのハザード比が 1 を超えたが、脳心血管系イベントの発現率の CS-747S 群とクロピドグレル群との差は小さく（CS-747S 群 2.3%、クロピドグレル群 2.0%）、有効性に性差はないと判断した。CS-747S 群では血栓性脳梗塞の病型の違いによる有効性への影響はなく、一貫して CS-747S の有効性が認められた。腎機能の程度による CS-747S の有効性への影響も認められなかった。

CYP2C19 表現型別の解析では、CS-747S 群での脳心血管系イベントの発現率は表現型による影響はなかった。一方で、クロピドグレル群では、PM において脳心血管系イベントの発現率が高くなる傾向が認められ、PM でのクロピドグレル群に対する CS-747S 群のハザード比は 0.396 と低かった。したがって、CS-747S は CYP2C19 表現型に関係なく有効性が認められることが示された。

外因性要因では、発現日から治療期開始日までの日数について、脳心血管系イベント発現率のクロピドグレル群に対する CS-747S 群のハザード比は、試験期間を通して概ね 1 を下回っており、CS-747S 群の有効性への影響はないと考えた。併用薬では、プロトンポンプ阻害薬、降圧薬、及びインスリンはいずれも併用の有無による有効性への影響は認められなかった。HMG-CoA 還元酵素阻害薬では、CS-747S 群の併用ありで、クロピドグレル群に対するハザード比が 1 を超えたが（ハザード比 1.153）、CS-747S 群とクロピドグレル群で発現率の差は小さく（CS-747S 群 3.3%、クロピドグレル群 2.9%）、かつ CS-747S 群間内では併用の有無で脳心血管系イベントの発現率に差異は認められなかった。したがって、臨床上で HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用の有無による有効性への影響はないと考えた。

4.4　有効性の成績に基づく臨床推奨用法・用量

J305 試験において、アテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞に該当し、かつ脳梗塞の再発リスク因子を有する患者を対象に CS-747S を 3.75 mg 1 日 1 回経口投与した場合、CS-747S の脳心血管系イベント再発抑制効果がクロピドグレル硫酸塩のそれに劣らないことが示された。この用法・用量は、CS-747S が有効と考えられる患者集団の一般化を図る目的で実施した J303 試験及び J304 試験の特定集団解析（抽出パターン 2 及び抽出パターン 3）、並びに特定集団解析を踏まえて CS-747S が有効と考えられる患者集団で有効性が一貫していることを確認する目的で実施した併合解析（抽出パターン 2 及び抽出パターン 3）でも、脳心血管系イベントでクロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比が 1 未満であった。つまり、再発リスクの程度に依存せず一貫して、クロピドグレル硫酸塩に劣らない CS-747S の脳梗塞の再発予防効果が認められた。また、併合解析集団（抽出パターン 2）での部分集団解析から、特に CS-747S で有効性が劣る部分集団は認められなかった。

以上より、有効性の観点から、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病、又は脂質異常症の合併、並びに脳梗塞の既往ありの虚血性脳血管障害患者（アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）に対して適応できると考え、CS-747S の推奨用量として、3.75 mg 1 日 1 回投与が妥当であると考えた。

なお、高齢又は低体重の虚血性脳血管障害患者を対象とした J304 試験において、治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベントの発現率は、CS-747S 2.5 mg 1 日 1 回経口投与で 3.3%(7/215)、クロピドグレル硫酸塩 50 mg 1 日 1 回経口投与 3.6%（8/223）であり、両者の有効性は同程度であった。このことから、有効性の観点から、出血リスクが高い等の安全性に懸念がある患者では 2.5 mg 投与は許容できると考えた。

参考文献

1. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993;24(1):35-41.
2. 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会編. 脳卒中治療ガイドライン 2015. 協和企画; 2015.
3. Kamouchi M, Kumagai N, Okada Y, et al. Risk score for predicting recurrence in patients with ischemic stroke: the Fukuoka stroke risk score for Japanese. Cerebrovasc Dis. 2012;34(5-6):351-7.
4. Yatsuya H, Iso H, Yamagishi K, et al. Development of a point-based prediction model for the incidence of total stroke: Japan public health center study. Stroke. 2013;44(5):1295-302.
5. Weimar C, Diener H-C, Alberts MJ, et al. The Essen stroke risk score predicts recurrent cardiovascular events: a validation within the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. Stroke. 2009;40(2):350-4.
6. Sumi S, Origasa H, Houkin K, et al. A modified Essen stroke risk score for predicting recurrent cardiovascular events: development and validation. Int J Stroke. 2013;8(4):251-7.
7. Suzuki N, Sato M, Houkin K, et al. One-year atherothrombotic vascular events rates in outpatients with recent non-cardioembolic ischemic stroke: the EVEREST (Effective Vascular Event REduction after STroke) registry. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2012;21(4):245-53.
8. Ninomiya T, Perkovic V, Verdon C, et al. Proteinuria and stroke: a meta-analysis of cohort studies. Am J Kidney Dis. 2009;53(3):417-25.
9. 大橋靖雄, 島本和明, 佐藤眞一, 他. 肥満を含む循環器リスクファクターの重積と脳卒中発症リスクの検討: 日本動脈硬化縦断研究（JALS）0 次総合研究. 日本公衆衛生雑誌. 2011;58(12):1007-15.
10. 荒木信夫, 小林祥泰. 急性期脳卒中の実態. 小林祥泰編. 脳卒中データバンク 2015. 中山書店; 2015. p.18-19.
11. 佐藤志樹, 宇佐美牧子, 横森淳二. 非心原性脳梗塞患者を対象としたクロピドグレル硫酸塩(プラビックス錠)の使用実態下における安全性ならびに有効性の検討-COSMO study (ClOpidogrel Safety and effectiveness with non-cardio eMbOlic stroke)- 新薬と臨床. 2012;61(2):151-77.
12. 山口修平, 小林祥泰. 脳卒中データバンクからみた最近の脳卒中の疫学的動向. 脳卒中. 2014;36(5):378-84.

5. 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の概観

5.1.1 安全性評価対象試験

安全性は、J305 試験（5.3.5.1-1）、J303 試験（5.3.5.1-2）、及び J304 試験（5.3.5.1-3）を主要な成績として評価し、J201 試験（5.3.5.2-1）、J106 試験（5.3.4.2-1）、及び J203 試験（5.3.4.2-2）を副次的に評価した。

安全性評価に使用した臨床試験の試験デザイン及び安全性評価方法を表 2.5.5-1 及び表 2.5.5-2 に示す。

J305 試験は、血栓性脳梗塞患者を対象にクロピドグレル硫酸塩を対照とした二重盲検 2 群並行群間比較試験であり、割り付けられた被験薬を 24～48 週間投与した。CS-747S は 3.75 mg 1 日 1 回、クロピドグレル硫酸塩は 75 mg 又は 50 mg 1 日 1 回投与とした。安全性評価項目は、出血性イベント、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、及び 12 誘導心電図とした。安全性評価の対象期間は、出血性イベントは治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目まで、有害事象は治験薬投与開始から後観察期終了日までとした。なお、重篤な有害事象の収集期間は被験者の同意取得日から後観察期終了日までとした。

J303 試験は、虚血性脳血管障害患者を対象にクロピドグレル硫酸塩を対照とした二重盲検 2 群並行群間比較の event-driven 試験であり、割り付けられた被験薬を 96～104 週間投与した。CS-747S は 3.75 mg 1 日 1 回、クロピドグレル硫酸塩は 75 mg 1 日 1 回投与とした。安全性評価項目は、出血性イベント、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、及び 12 誘導心電図とし、安全性評価の対象期間は、出血性イベントは治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目まで、有害事象は治験薬投与開始から後観察期終了日までとした。

J304 試験は、75 歳以上又は体重 50 kg 以下の虚血性脳血管障害患者を対象にクロピドグレル硫酸塩を対照とした二重盲検 3 群並行群間比較デザインで実施した。CS-747S は 3.75 mg 又は 2.5 mg 1 日 1 回、クロピドグレル硫酸塩は 50 mg 1 日 1 回投与し、治験薬の投与期間は 48 週間とした。安全性評価項目は、出血性イベント、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、及び 12 誘導心電図とした。安全性評価の対象期間は、出血性イベントは治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目まで、有害事象は治験薬投与開始から後観察期終了日までとした。

表 2.5.5-1　安全性評価対象の臨床試験の試験デザイン及び安全性評価方法（第 III 相試験）

	J305 試験 (CS0747S-A-J305)	J303 試験 (CS0747S-A-J303)	J304 試験 (CS0747S-A-J304)
治験デザイン	多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間	多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間	多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、3 群並行群間
対象患者	血栓性脳梗塞患者（TOAST 分類による大血管のアテローム硬化又は小血管の閉塞）	虚血性脳血管障害患者（心原性脳塞栓症、奇異性脳塞栓症、無症候性脳梗塞を除く）	虚血性脳血管障害患者（心原性脳塞栓症、奇異性脳塞栓症、無症候性脳梗塞を除く）
CS-747S の用法及び用量[a]	3.75 mg 1 日 1 回	3.75 mg 1 日 1 回	2.5 mg 又は 3.75 mg 1 日 1 回
対照薬の用法及び用量[b]	クロピドグレル硫酸塩 75 mg 1 日 1 回又は 50 mg 1 日 1 回	クロピドグレル硫酸塩 75 mg 1 日 1 回	クロピドグレル硫酸塩 50 mg 1 日 1 回
投与期間	24～48 週間	96～104 週間	48 週間
出血性イベントの収集期間	治験薬投与開始～投与終了・中止 14 日後	治験薬投与開始～投与終了・中止 14 日後	治験薬投与開始～投与終了・中止 14 日後
有害事象の収集期間	重篤な有害事象: 同意取得日～後観察期終了日 非重篤な有害事象: 治験薬投与開始～後観察期終了日	治験薬投与開始～後観察期終了日	治験薬投与開始～後観察期終了日
出血性イベントの評価項目	生命を脅かす出血 大出血 臨床的に重要な出血 その他の出血 投与中止に至る出血性イベント	生命を脅かす出血 大出血 臨床的に重要な出血 その他の出血 投与中止に至る出血性イベント	生命を脅かす出血 大出血 臨床的に重要な出血 その他の出血 投与中止に至る出血性イベント
出血性イベント判定	出血性イベント評価委員会	出血性イベント評価委員会	出血性イベント評価委員会
臨床検査及びバイタルサイン	血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、標準 12 誘導心電図、バイタルサイン	血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、標準 12 誘導心電図、バイタルサイン	血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、標準 12 誘導心電図、バイタルサイン
安全性解析対象集団	1 回も治験薬が投与されなかった被験者又は重大な GCP 違反（同意取得違反、契約期間外の実施など治験手続き上の重大な違反）を除いた被験者	1 回も治験薬が投与されなかった被験者又は重大な GCP 違反（同意取得違反、契約期間外の実施など治験手続き上の重大な違反）を除いた被験者	1 回も治験薬が投与されなかった被験者又は重大な GCP 違反（同意取得違反、契約期間外の実施など治験手続き上の重大な違反）を除いた被験者

a: CS-747S の用量は CS-747 としての用量を示す
b: クロピドグレル硫酸塩の用量はクロピドグレルとしての用量を示す

表 2.5.5-2　安全性評価対象の臨床試験の試験デザイン及び安全性評価方法
（第 II 相及び臨床薬理試験）

	J201 試験 (CS0747S-A-J201)	J106 試験 (CS0747S-A-J106)	J203 試験 (CS0747S-A-J203)
治験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、2 群並行群間比較試験	多施設共同、無作為化、実薬対照、非盲検（CS-747S 投与群は二重盲検）、4 群並行群間比較試験	多施設共同、無作為化、2-way クロスオーバー
対象患者	慢性期脳梗塞症（心原性脳塞栓症を除く）	慢性期脳梗塞症（心原性脳塞栓症を除く）	慢性期脳梗塞症（心原性脳塞栓症及び無症候性脳梗塞を除く）
CS-747S の用法及び用量[a]	2.5 mg 又は 5 mg 1 日 1 回	2.5 mg、5 mg、又は 7.5 mg 1 日 1 回	2.5 mg 1 日 1 回及び 3.75 mg 1 日 1 回
対照薬及び用法及び用量[b]	なし	クロピドグレル硫酸塩 75 mg 1 日 1 回	なし
投与期間	12 週間	14 日間	4 週間×2（計 8 週間）
有害事象及び出血性イベントの収集期間	治験薬投与開始～投与終了・中止 14 日後	治験薬投与開始～投与終了・中止 14 日後	治験薬投与開始～投与終了・中止 14 日後
出血性有害事象の評価項目	大出血 臨床的に重要な出血 その他の出血	大出血 臨床的に重要な出血 その他の出血	大出血 臨床的に重要な出血 すべての出血性有害事象 重症度が中等度及び重度に該当する出血性有害事象
安全性評価に関わる委員会	安全性検討委員会	設置せず	安全性検討委員会
臨床検査及びバイタルサイン	血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、便潜血検査、標準 12 誘導心電図、バイタルサイン	血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、便潜血検査、標準 12 誘導心電図、バイタルサイン	血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、標準 12 誘導心電図、バイタルサイン
安全性解析対象集団	治験薬を少なくとも 1 回服薬した被験者	治験薬を少なくとも 1 回服薬した被験者	治験薬を少なくとも 1 回服薬した被験者

a: CS-747S の用量は CS-747 としての用量を示す
b: クロピドグレル硫酸塩の用量はクロピドグレルとしての用量を示す

5.1.2　安全性の評価方法

5.1.2.1　出血性イベント

安全性の主要評価項目として、出血性イベントを評価した。J305 試験、J303 試験、及び J304 試験では、治験責任医師又は治験分担医師は、診察・問診及び検査結果などにより、治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までの出血性イベントを以下の定義に従って分類した。出血性イベントの分類を、表 2.5.5-3 に示す。本定義は、虚血性脳卒中又は TIA 患者にて、クロピドグレル硫酸塩及びアスピリンの併用投与と、クロピドグレル硫酸塩単独投与の虚血性血管イベント再発抑制効果を比較した、無作為化二重盲検試験である MATCH 試験[1]の出血基準を参考として設定した。出血性イベントは、出血性イベント評価委員会が別途定める

手順に基づき評価し、その結果を最終評価とした。

表 2.5.5-3　出血性イベントの分類

分類	定義
生命を脅かす出血[a]（Life threatening bleeding）	以下のいずれかに該当する出血を、「生命を脅かす出血」と定義した。 • 致死的な出血 • ヘモグロビン 5 g/dL 以上の低下[b]を伴う出血 • 強心薬による昇圧を必要とする血圧低下を伴う出血 • 症候性頭蓋内出血 • 8 単位[c]以上の赤血球（又は同等量の全血）の輸血を必要とした出血
大出血[a]（Major bleeding）	「生命を脅かす出血」に該当せず、かつ以下のいずれかに該当する出血を「大出血」と定義した。 • 重大な機能障害につながる出血 • 著しい視力喪失につながる眼球内出血 • 8 単位[c]未満の赤血球（又は同等量の全血）の輸血を必要とした出血
臨床的に重要な出血	「生命を脅かす出血」及び「大出血」に該当せず、かつ以下のいずれかに該当する出血を「臨床的に重要な出血」と定義した。 • 重要部位の出血（後腹膜、心膜腔内、後眼房出血［硝子体出血や網膜出血］、脊髄内腔、関節内など） • ヘモグロビン低下を伴う消化管出血（挿管又は鼻腔栄養チューブの設置と関連のないもの） • 外的要因によらない肉眼的血尿 • 耳鼻科的処置を要する鼻出血 • 歯科的処置を要する歯肉出血 • 治験責任医師又は治験分担医師が投与中止又は中断を必要と判断した出血
その他の出血	「生命を脅かす出血」、「大出血」、及び「臨床的に重要な出血」に該当しないすべての出血

a: MATCH 試験[1]の出血基準より設定
b: 2 単位の輸血（1 単位: 200 mL 相当）は、ヘモグロビン 1 g/dL の増加に相当として換算した
c: 1 単位の輸血は 200 mL 相当とした

5.1.2.2　出血性有害事象

J305 試験、J303 試験、及び J304 試験では、出血性イベント評価委員会で判定対象となった「出血性イベント」に関連した有害事象を出血性有害事象として評価した。また、J201 試験、J106 試験、及び J203 試験では、各出血性有害事象を大出血、臨床的に重要な出血、及びその他の出血に分類して評価した。

5.1.2.3　その他の評価

CS-747S の安全性評価対象試験では、有害事象、並びに臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査等）、標準 12 誘導心電図、及びバイタルサイン（血圧、脈拍数）の推移を評価した。

有害事象は、治験薬投与開始から後観察終了時までに被験者に起こったあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値、バイタルサインの異常を含む）、症状、又は病気と定義した。治験薬投与前から発現している症状や疾病は合併症として収集し、有害事象とはしなかったが、治験薬投与中に合併症が悪化した場合は有害事象とした。

5.1.3　リスク因子を有する大血管のアテローム硬化又は小血管の閉塞に該当する被験者集団

J303 試験及び J304 試験について、J305 試験と同様の組み入れ基準に準じた集団の安全性を評価し、CS-747S が適用可能な患者集団の一般化を図る目的で、特定集団解析として J305 試験の被験者と同様の患者集団で出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）のデータを解析した。さらに、特定集団解析をふまえ、CS-747S が適用可能な患者集団で安全性が一貫していることを確認する目的で、J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の併合解析を実施した。有効性での解析（2.5.4.1.4.2、2.5.4.1.4.3）と同様に、各試験の各統計解析計画書で定義した安全性解析対象集団のうち、脳梗塞の病型が大血管のアテローム硬化（アテローム血栓性脳梗塞）又は小血管の閉塞（ラクナ梗塞）に該当する集団を抽出し（抽出パターン 1）、さらに脳梗塞の再発リスク因子（糖尿病、脂質異常症、高血圧症、慢性腎臓病、又は脳梗塞の既往）を有する被験者を考慮して抽出した（抽出パターン 2 及び 3）。出血性イベントの解析には、抽出パターン 2 及び 3 を用いた。解析対象とした投与量は、CS-747S では J305 試験での投与量であり、かつ推奨用量である 3.75 mg を、クロピドグレル硫酸塩では臨床現場を反映させるために市販されているすべての投与量（75 mg 及び 50 mg）を対象とした。抽出パターン 2 及び 3 の抽出方法を以下に示す。

1)　抽出パターン 2

J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の各試験の安全性解析対象集団の中で、脳梗塞の病型が大血管のアテローム硬化又は小血管の閉塞に該当する被験者のうち、リスク因子に該当する合併症（糖尿病、脂質異常症、高血圧症、又は慢性腎臓病）を少なくとも 1 つ有する又は最終発作発現より前の脳梗塞の既往のある被験者の集団。

2)　抽出パターン 3

J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の各試験の安全性解析対象集団の中で、脳梗塞の病型が大血管のアテローム硬化又は小血管の閉塞に該当する被験者のうち、リスク因子（糖尿病、脂質異常症、高血圧症、慢性腎臓病、又は脳梗塞の既往）に該当する検査値判定を少なくとも 1 つ満たす、リスク因子に該当する合併症を少なくとも 2 つ有する、もしくは最終発作発現より前の脳梗塞の既往を有する被験者の集団。

さらに、併合解析では実臨床での対象患者の背景因子分布をもとに、年齢及び体重の因子に重み付けをした解析も行った。重み係数は、1999 年から 2012 年に脳卒中データバンクに登録された急性期脳卒中患者データの調査[2]、及びクロピドグレル硫酸塩の非心原性脳梗塞患者を対象とした使用成績調査である ClOpidogrel Safety and effectiveness with non-cardio eMbOlic stroke (COSMO) study[3] などをもとに設定した。

5.2　安全性評価被験者の特徴及び曝露の程度

5.2.1　J305 試験

安全性解析対象集団は 234 名であり、内訳は CS-747S 群 120 名、クロピドグレル群 114 名であった。治験薬が投与された期間の算術平均値は、CS-747S 群で 224.9 日、クロピドグレル群 222.9 日であり、投与群間で顕著な差はなかった。

安全性解析対象集団の主な被験者背景に投与群間の明らかな不均衡は認められなかった。平均年齢は 70.3 歳、平均体重は 63.40 kg、男性は 70.5%であった。脳梗塞の最終発作の病型のうち、大血管のアテローム硬化は 59.0%、小血管の閉塞は 39.3%であった。脳梗塞再発のリスク因子として設定された高血圧症（収縮期血圧 140 mmHg かつ拡張期血圧 90 mmHg 以上）を合併した被験者は 71.4%、糖尿病（HbA1c 6.5%以上）は 34.6%、慢性腎臓病（eGFR 60 mL／分／1.73 m^2 未満又は尿蛋白 1+以上）は 7.7%、脂質異常症（LDL コレステロール 120 mg/dL 以上、かつ HDL コレステロール 40 mg/dL 未満、かつ中性脂肪 150 mg/dL 以上）は 3.4%、数値基準をいずれも満たさず 2 つ以上のリスク因子を有する被験者は 9.0%、並びに最終発作発現より前の脳梗塞の既往を有する被験者は 17.9%であった。動脈硬化性疾患の既往歴ありの被験者は 23.9%であり、脳梗塞症 17.9%、TIA 3.8%であった。脳梗塞症の最終発作から治療期開始日までの日数は 7 日以上 4 週未満が 90.1%と最も多かった。

5.2.2　J303 試験

安全性解析対象集団は 3747 名であり、内訳は CS-747S 群 1885 名、クロピドグレル群 1862 名であった。治験薬が投与された期間の算術平均値は、CS-747S 群で 545.1 日、クロピドグレル群 537.6 日であり、投与群間で顕著な差はなかった。

安全性解析対象集団の主な被験者背景に投与群間の明らかな不均衡は認められなかった。平均年齢は 62.1 歳、平均体重は 65.59 kg、男性は 78.7%であった。脳梗塞の最終発作の病型のうち、大血管のアテローム硬化は 29.3%、小血管の閉塞は 31.4%であった。高血圧症を合併した被験者は 80.5%、脂質異常症を合併した被験者は 69.4%、慢性腎臓病を合併した被験者は 4.1%、糖尿病を合併した被験者は 33.3%であった。動脈硬化性疾患の既往歴ありの被験者は 17.4%であり、脳梗塞症 11.4%、TIA 5.1%であった。脳梗塞症の最終発作から治療期開始日までの日数は 4 週以上 12 週未満が 55.2%と最も多かった。

5.2.3　J304 試験

安全性解析対象集団は 654 名であり、内訳は CS-747S 3.75 mg 群 216 名、CS-747S 2.5 mg 群 215 名、クロピドグレル 50 mg 群 223 名であった。治験薬が投与された期間の算術平均値は、CS-747S 3.75 mg 群で 316.6 日、CS-747S 2.5 mg 群で 310.6 日、クロピドグレル 50 mg 群 306.3 日であり、投与群間で顕著な差はなかった。

安全性解析対象集団の主な被験者背景に投与群間の明らかな不均衡は認められなかった。平均年齢は 76.4 歳で、75 歳以上の被験者は CS-747S 3.75 mg 群 79.6%、CS-747S 2.5 mg 群 83.3%、クロピドグレル 50 mg 群 76.7%であった。対象被験者全体の 56.1%が男性であり、平均体重

は 55.62 kg で、50 kg 以下の被験者は CS-747S 3.75 mg 群 39.4%、CS-747S 2.5 mg 群 34.4%、クロピドグレル 50 mg 群 39.0%であった。また、75 歳以上かつ 50 kg 以下の被験者は CS-747S 3.75 mg 群 19.0%、CS-747S 2.5 mg 群 17.7%、クロピドグレル 50 mg 群 15.7%であった。脳梗塞の最終発作の病型のうち、大血管のアテローム硬化は 32.4%、小血管の閉塞は 35.9%であった。高血圧症を合併した被験者は 80.7%、脂質異常症を合併した被験者は 60.1%、慢性腎臓病を合併した被験者は 4.7%、糖尿病を合併した被験者は 31.0%であった。また、動脈硬化性疾患の既往歴ありの被験者は 22.0%であり、脳梗塞症 14.5%、TIA 6.9%であった。脳梗塞症の最終発作から治療開始までの日数は 52 週以上が 50.8%と最も多かった。

5.2.4　第 II 相試験及び臨床薬理試験

J201 試験では、安全性解析対象集団は 115 名であり、内訳は CS-747S 2.5 mg 群 56 名、CS-747S 5 mg 群 59 名であった。両投与群ともに、平均投与期間は 11.5 週、投与期間の中央値は 12.0 週であった。年齢は、65 歳以上が被験者全体の約 74%であり、CS-747S 2.5 mg 群と比較して CS-747S 5 mg 群でその割合がやや高かった。体重 50 kg 以下の被験者は全体の約 15%であり、男性の被験者は全体の約 72%であった。また、合併症数が 5 以上の被験者は、CS-747S 5 mg 群でやや多かった。その他の人口統計学的及び他の基準値の特性に関しては、投与群間での偏りは認められなかった。

J106 試験では、安全性解析対象集団は 66 名であり、内訳は CS-747S 2.5 mg 群 15 名、CS-747S 5 mg 群 17 名、CS-747S 7.5 mg 群 18 名、及びクロピドグレル群 16 名であった。CS-747S 5 mg 群及びクロピドグレル群での各 1 名ずつを除いたすべての被験者が、規定の投与（14 日間）を完了した。被験者の年齢は、65 歳以上の被験者の割合が CS-747S の各投与群（60.0%～64.7%）と比較してクロピドグレル群（81.3%）で高かったが、平均年齢は各投与群で差は認められなかった。体重は、いずれの投与群でも 60 kg 以上の割合が多く（64.7%～72.2%）、投与群間に差は認められなかった。性別は、男性の割合が CS-747S 2.5 mg 群及び CS-747S 5 mg 群（66.7%及び 52.9%）と比較して、CS-747S 7.5 mg（83.3%）及びクロピドグレル群（81.3%）で多かった。また、脳梗塞の最終発作の病型は、ラクナ梗塞が CS-747S の各投与群では 76.5%～80.0%を占めたが、クロピドグレル群では 62.5%であり、一方で、アテローム血栓性がクロピドグレル群で 37.5%と CS-747S の各投与群より多かった。上記以外の人口統計学的及び他の基準値の特性では、投与群間で、大きな偏りは認められなかった。

J203 試験では、安全性解析対象集団は 133 名であり、CS-747S 2.5 mg が投与された被験者は 132 名、CS-747S 3.75 mg が投与された被験者は 133 名であった。いずれの投与も、平均投与期間は約 28 日であり、投与期間の中央値は 28 日であった。被験者の年齢は、65 歳以上の被験者が約 52%であり、B 群（第一期 CS-747S 2.5 mg、第二期 CS-747S 3.75 mg）での割合が A 群（第一期 CS-747S 3.75 mg、第二期 CS-747S 2.5 mg）よりやや高かった。体重は 50.1～87.6 kg であり、CS-747S A 群、B 群の投与群間でほぼ均等な分布を示した。性別は、いずれの投与群も男性の割合が女性の割合よりも高く、男女の割合は投与群間で同様の傾向であった。その他の人口統計学的及び他の基準値の特性に関しては、投与群間の偏りは認められなかっ

た。

5.3　臨床試験成績からの評価

5.3.1　出血性イベント

5.3.1.1　発現率

J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率、信頼区間、及びクロピドグレル 50 mg 又は 75 mg 群に対する CS-747S 各群のリスク比又はハザード比を表 2.5.5-4 に示す。

生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血の発現率は、J305 試験で CS-747S 群 5.0%（6/120）、クロピドグレル群 3.5%（4/114）、J303 試験で CS-747S 群 6.1%（115/1885）、クロピドグレル群 5.9%（110/1862）であった。生命を脅かす出血及び大出血の発現率は、J305 試験で CS-747S 群 0.8%（1/120）（CS-747S 群のみで大出血が 1 名に発現）、J303 試験で CS-747S 群 1.1%（20/1885）、クロピドグレル群 1.5%（27/1862）であった。J305 試験では、クロピドグレル群と比較して、CS-747S 群での生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血の発現率はやや高かったが、そのほとんどは臨床的に重要な出血であり、非重篤で軽度であった。J303 試験では、生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血の発現率に投与群間で明らかな差はなかった。重症度の内訳は、生命を脅かす出血及び大出血では重度又は中等度、臨床的に重要な出血では軽度がそれぞれ多く、クロピドグレル群でも同様の傾向であった。

以上より、クロピドグレル群と比較して、CS-747S 群での出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血）の発現率に大きな差異はなく、安全性の観点から、推奨用量を 3.75 mg として問題ないと考えられた。

J304 試験では対照群としてクロピドグレル硫酸塩 50 mg を投与した。主要評価項目である臨床上重要な出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血）の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群 4.2%（9/216）、CS-747S 2.5 mg 群 1.9%（4/215）、クロピドグレル 50 mg 群 3.6%（8/223）であった。生命を脅かす出血及び大出血の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群 1.4%（3/216）、CS-747S 2.5 mg 群 0.9%（2/215）であり、クロピドグレル群では発現しなかった。臨床上重要な出血性イベントのクロピドグレル 50 mg 群に対するハザード比（95%信頼区間）は、CS-747S 3.75 mg 群 1.128（0.435～2.925）、CS-747S 2.5 mg 群 0.510（0.154～1.694）であり、臨床上重要な出血性イベント発現率は、クロピドグレル 50 mg 群と比較して、CS-747S 3.75 mg 群で同程度、CS-747S 2.5 mg 群ではクロピドグレル 50 mg 群より低かった。CS-747S 3.75 mg 群及び 2.5 mg 群で発現した臨床上重要な出血性イベントの重症度の内訳は、生命を脅かす出血及び大出血では重度又は中等度のみ、臨床的に重要な出血では軽度が多く、クロピドグレル群でも同様の傾向であった。

J305 試験、J303 試験、及び J304 試験で出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の出血部位（脳、頭蓋内、泌尿器、鼻、眼、その他）及び重症度別

の発現状況を検討したところ、投与群間で大きな偏りは認められなかった。

以上より、CS-747S 2.5 mg 投与での出血性イベント発現率は、CS-747S 3.75 mg 投与及びクロピドグレル 50 mg 投与と比較して低かったことから、出血リスクの高い患者に対しては安全性の観点から CS-747S 2.5 mg の投与を考慮できると考えられた。

表 2.5.5-4　出血性イベントの発現率、リスク比、及びハザード比: J305 試験、J303 試験、J304 試験

	J305 試験			J303 試験			J304 試験				
	CS-747S 群 N = 120		クロピドグレル群 N = 114	CS-747S 群 N = 1885		クロピドグレル群 N = 1862	CS-747S 3.75 mg 群 N = 216		CS-747S 2.5 mg 群 N = 215		クロピドグレル 50 mg 群 N = 223
	n (%) (95% CI)	リスク比[a] (95% CI)	n (%) (95% CI)	n (%) (95% CI)	ハザード比 (95% CI)	n (%) (95% CI)	n (%) (95% CI)	ハザード比 (95% CI)	n (%) (95% CI)	ハザード比 (95% CI)	n (%) (95% CI)
生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血	6 (5.0) (1.9, 10.6)	1.425 (0.413, 4.919)	4 (3.5) (1.0, 8.7)	115 (6.1) (5.1, 7.3)	1.021 (0.786, 1.327)	110 (5.9) (4.9, 7.1)	9 (4.2) (1.9, 7.8)	1.128 (0.435, 2.925)	4 (1.9) (0.5, 4.7)	0.510 (0.154, 1.694)	8 (3.6) (1.6, 6.9)
生命を脅かす出血及び大出血	1 (0.8) (0.0, 4.6)	—	0 (0.0) (0.0, 3.2)	20 (1.1) (0.6, 1.6)	0.724 (0.406, 1.290)	27 (1.5) (1.0, 2.1)	3 (1.4) (0.3, 4.0)	—	2 (0.9) (0.1, 3.3)	—	0 (0.0) (0.0, 1.6)
生命を脅かす出血	0 (0.0) (0.0, 3.0)	—	0 (0.0) (0.0, 3.2)	18 (1.0) (0.6, 1.5)	0.765 (0.413, 1.417)	23 (1.2) (0.8, 1.8)	3 (1.4) (0.3, 4.0)	—	1 (0.5) (0.0, 2.6)	—	0 (0.0) (0.0, 1.6)
大出血	1 (0.8) (0.0, 4.6)	—	0 (0.0) (0.0, 3.2)	2 (0.1) (0.0, 0.4)	0.488 (0.089, 2.664)	4 (0.2) (0.1, 0.5)	0 (0.0) (0.0, 1.7)	—	1 (0.5) (0.0, 2.6)	—	0 (0.0) (0.0, 1.6)
臨床的に重要な出血	5 (4.2) (1.4, 9.5)	1.188 (0.327, 4.312)	4 (3.5) (1.0, 8.7)	98 (5.2) (4.2, 6.3)	1.154 (0.862, 1.546)	83 (4.5) (3.6, 5.5)	6 (2.8) (1.0, 5.9)	0.755 (0.262, 2.176)	2 (0.9) (0.1, 3.3)	0.255 (0.054, 1.203)	8 (3.6) (1.6, 6.9)
その他の出血	20 (16.7) (10.5, 24.6)	0.760 (0.448, 1.290)	25 (21.9) (14.7, 30.6)	533 (28.3) (26.3, 30.4)	1.118 (0.988, 1.266)	476 (25.6) (23.6, 27.6)	65 (30.1) (24.1, 36.7)	1.421 (0.978, 2.063)	51 (23.7) (18.2, 30.0)	1.090 (0.735, 1.617)	48 (21.5) (16.3, 27.5)
投与中止に至る出血性イベント	2 (1.7) (0.2, 5.9)	—	0 (0.0) (0.0, 3.2)	30 (1.6) (1.1, 2.3)	0.889 (0.542, 1.458)	33 (1.8) (1.2, 2.5)	5 (2.3) (0.8, 5.3)	1.006 (0.291, 3.476)	2 (0.9) (0.1, 3.3)	0.410 (0.080, 2.115)	5 (2.2) (0.7, 5.2)
すべての出血性イベント[b]	23 (19.2) (12.6, 27.4)	0.780 (0.479, 1.272)	28 (24.6) (17.0, 33.5)	610 (32.4) (30.3, 34.5)	1.110 (0.989, 1.246)	549 (29.5) (27.4, 31.6)	69 (31.9) (25.8, 38.6)	1.397 (0.975, 2.003)	53 (24.7) (19.0, 31.0)	1.041 (0.710, 1.526)	52 (23.3) (17.9, 29.4)

a: J305 試験のみリスク比、J303 試験及び J304 試験ではハザード比
b: 生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血、及びその他の出血の複合
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.3.1-2、M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.3.1-1、M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.3.1-2、Table 15.3.1-6、Table 15.3.1-4、Table 15.3.1-8

5.3.1.2　発現時期

J305 試験では、出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血性イベント）の発現率は、治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までの期間で、クロピドグレル群と比較して CS-747S 群でやや高く推移したが、顕著な違いはなかった。J303 試験では、出血性イベントの発現率は、CS-747S 群とクロピドグレル群とで同様に推移した。J304 試験では、主要評価項目である臨床上重要な出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現は、クロピドグレル 50 mg 群と比較して CS-747S 3.75 mg 群で同程度に推移し、CS-747S 2.5 mg では低く推移する傾向であった。クロピドグレル硫酸塩投与と比較して、CS-747S 3.75 mg 又は 2.5 mg 投与により、出血性イベントの発現率が極端に高くなる時期はなかった。

5.3.2　出血性有害事象

治験薬投与開始から後観察期終了日までに認められた出血性有害事象の発現率は、J305 試験で CS-747S 群 19.2%(23/120)、クロピドグレル群 24.6%(28/114)であり、J303 試験で CS-747S 群 32.4%（610/1885）、クロピドグレル群 29.5%（549/1862）であり、両試験とも、投与群間で明らかな差はなかった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された出血性有害事象の発現率は、J305 試験で CS-747S 群 6.7%（8/120）、クロピドグレル群 7.0%（8/114）、J303 試験で CS-747S 群 22.5%（424/1885）、クロピドグレル群 18.5%（344/1862）であり、J305 試験では、CS-747S 群とクロピドグレル群で同程度、J303 試験では、クロピドグレル群と比較して、CS-747S 群で高かった。出血性有害事象は、両試験とも、いずれの投与群でも 12 週以内に多く認められた。CS-747S 群で認められた主な出血性有害事象は、J305 試験では、鼻出血、皮下出血、血尿、J303 試験では、皮下出血、創傷出血、鼻出血、結膜出血であった。クロピドグレル群と比較して CS-747S 群で明らかに発現率の高い事象は認められなかった。脳出血は、J305 試験では認められなかった。J303 試験では、生命を脅かす出血に相当する出血性有害事象とされた脳出血が CS-747S 群で 0.2%(4/1885)、クロピドグレル群で 0.5%(9/1862)に発現し、CS-747S 群で特に発現率が高いことはなかった。

J304 試験では、治験薬投与開始から後観察終了日までに認められた出血性有害事象の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群 31.9%（69/216）、CS-747S 2.5 mg 群 24.7%（53/215）、クロピドグレル 50 mg 群 23.3%（52/223）であった。また、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された出血性有害事象の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群 24.5%（53/216）、CS-747S 2.5 mg 群 16.3%（35/215）、クロピドグレル 50 mg 群 14.3%（32/223）であった。クロピドグレル 50 mg 群と比較して、CS-747S 3.75 mg 群での発現率は高く、CS-747S 2.5 mg 群は同程度であった。CS-747S 3.75 mg 群又は 2.5 mg 群で発現した主な出血性有害事象は、皮下出血、創傷出血、鼻出血、皮下血腫、結膜出血、血尿であった。クロピドグレル群と比較して CS-747S 3.75 mg 群及び CS-747S 2.5 mg 群で明らかに発現率の高い事象は認められなかった。また、脳出血は発現しなかった。

J201 試験では、出血性有害事象の発現率は、CS-747S 投与群全体で 24.3%（28/115）、投与

量別では CS-747S 2.5 mg 群 17.9% (10/56)、CS-747S 5 mg 群で 30.5% (18/59) であり、CS-747S 2.5 mg 群と比較して CS-747S 5 mg 群で発現率が高かった。J106 試験では、出血性有害事象の発現率が CS-747S 2.5 mg 群 13.3% (2/15)、CS-747S 5 mg 群 11.8% (2/17)、CS-747S 7.5 mg 群 11.1% (2/18)、クロピドグレル群 6.3% (1/16) であり、J203 試験では、CS-747S 投与時全体で 6.8% (9/133)、投与量別では 2.5 mg 投与時で 3.0% (4/132)、3.75 mg 投与時で 3.8% (5/133) であり、両試験ともに CS-747S 各投与群及びクロピドグレル群での出血性有害事象の発現率に明らかな違いは認められなかった。また、J201 試験、J106 試験、及び J203 試験では、臨床的上問題となる出血性事象は認められず、CS-747S 各投与群で明らかに発現率の高い有害事象も認められなかった。

以上より、クロピドグレル硫酸塩投与と CS-747S 投与で出血性有害事象の発現率に大きな差異はなく、また CS-747S 3.75 mg 又は 2.5 mg 投与により、特定の出血性有害事象の発現率が増加することはなかった。

5.3.3　治験で認められたすべての有害事象

治験薬投与開始から後観察期終了日までに認められた有害事象の発現率は、J305 試験で CS-747S 群 76.7% (92/120)、クロピドグレル群 82.5% (94/114) であり、J303 試験で CS-747S 群 89.0% (1677/1885)、クロピドグレル群 90.2% (1680/1862) であり、両試験で投与群間に差はなかった。CS-747S 群で認められた出血性有害事象以外の主な有害事象は、J305 試験では、上咽頭炎、糖尿病、脳梗塞、便秘、肝機能異常、発疹、J303 試験では、鼻咽頭炎、背部痛、齲歯、便秘であった。クロピドグレル群と比較して CS-747S 群で明らかに発現率の高い事象は認められなかった。有害事象は、いずれの投与群でも 12 週以内に多く認められた。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象の発現率は、J305 試験で CS-747S 群 11.7% (14/120)、クロピドグレル群 14.9% (17/114) であり、J303 試験で CS-747S 群 32.7% (617/1885)、クロピドグレル群 31.4% (584/1862) であり、両試験で投与群間に明らかな差はなかった。両試験で治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象のほとんどは、出血性有害事象であった。クロピドグレル群と比較して CS-747S 群で明らかに発現率の高い事象は認められなかった。重度の有害事象の発現率は、J305 試験で CS-747S 群 3.3% (4/120)、クロピドグレル群 4.4% (5/114) であり、J303 試験で CS-747S 群 4.7% (89/1885)、クロピドグレル群 4.4% (82/1862) であり、投与群間で明らかな差はなかった。CS-747S 群で認められた重度の有害事象は、J305 試験では、胃癌、膵癌、末梢動脈閉塞性疾患、及び誤嚥性肺炎であり、J303 試験での主な事象は、脳梗塞、急性心筋梗塞、結腸癌、胃癌であった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された重度の有害事象は、J305 試験では認められず、J303 試験では発現率が CS-747S 群 1.1% (20/1885)、クロピドグレル群 1.2% (23/1862) であり、投与群間で明らかな差はなかった。J303 試験で治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された重度の有害事象のほとんどは、出血性有害事象であった。クロピドグレル群と比較して CS-747S 群で明らかに発現率の高い事象は認められなかった。

J304 試験では、治験薬投与開始から後観察終了日までに認められた有害事象の発現率は、

CS-747S 3.75 mg 群 83.3%（180/216）、CS-747S 2.5 mg 群 83.7%（180/215）、クロピドグレル 50 mg 群 85.2%（190/223）であり、投与群間で差はなかった。CS-747S 3.75 mg 群及び 2.5 mg 群で認められた出血性有害事象以外の主な有害事象は、鼻咽頭炎、便秘、下痢、背部痛、高血圧であった。クロピドグレル 50 mg 群と比較して CS-747S 各群で明らかに発現率の高い事象は認められなかった。有害事象は、いずれの投与群でも 16 週以内に多く認められた。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群 30.6%（66/216）、CS-747S 2.5 mg 群 22.3%（48/215）、クロピドグレル 50 mg 群 24.7%（55/223）であり、クロピドグレル 50 mg 群と比較して、CS-747S 3.75 mg 群で高く、CS-747S 2.5 mg 群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された主な有害事象のほとんどは、出血性有害事象であった。クロピドグレル 50 mg 群と比較して CS-747S 各群で明らかに発現率の高い事象は認められなかった。重度の有害事象の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群 2.8%（6/216）、CS-747S 2.5 mg 群 6.0%（13/215）、クロピドグレル 50 mg 群 6.3%（14/223）であった。CS-747S 3.75 mg 群又は 2.5 mg 群で認められた出血性有害事象以外の主な重度の有害事象は、大腿骨頚部骨折、胃癌、脳梗塞であった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された重度の有害事象の多くは、出血性有害事象であった。クロピドグレル 50 mg 群と比較して CS-747S 各群で明らかに発現率の高い事象は認められなかった。

J201 試験、J106 試験、及び J203 試験では、CS-747S の用量増加に伴って有害事象の発現率が明らかに増加する傾向は認められなかった。また、J106 試験では、クロピドグレル群と比較して、CS-747S 各投与群での各有害事象の発現率は、同程度又はやや高い傾向があったが、CS-747S 各投与群で明らかに発現率の高い有害事象は認められなかった。

以上より、クロピドグレル硫酸塩投与と CS-747S 投与で有害事象の発現率に大きな差異はなく、またクロピドグレル硫酸塩投与と比較して CS-747S 投与で特定の有害事象の発現率が高いこともなかった。

5.3.4　死亡

死亡被験者の割合は、J305 試験で CS-747S 群 0.8%（1/120）、クロピドグレル群 0.9%（1/114）であり、J303 試験で CS-747S 群 0.5%（10/1885）、クロピドグレル群 0.6%（11/1862）であり、それぞれの試験で投与群間に差はなかった。主な死亡に至った有害事象は、J305 試験では、CS-747S 群で膵癌が 1 名、クロピドグレル群で自殺既遂が 1 名、J303 試験では、CS-747S 群で自殺既遂が 2 名、クロピドグレル群でリンパ腫が 1 名 2 件であった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された死亡は、J305 試験では認められず、J303 試験で CS-747S 群 3 名（0.2%）、クロピドグレル群 9 名（0.5%）に認められ、CS-747S 群で少なかった。死亡に至った有害事象の内訳は、J303 試験では、CS-747S 群で心タンポナーデ、肺炎、脳出血が各 1 名、クロピドグレル群でリンパ腫が 1 名 2 件、血胸、肺の悪性新生物、肝癌、肺腺癌、外傷性頭蓋内出血、脳幹出血、心室細動、死亡、肝内胆管癌が各 1 名（リンパ腫 2 件及び肺腺癌は同一被験者）であった。死亡に至った有害事象のうち、出血性有害事象は、J305 試験では認められず、J303 試験で CS-747S 群 2 名（0.1%）、クロピドグレル群 3 名（0.2%）に認め

られた。J303 試験では、CS-747S 群で心タンポナーデ及び脳出血、クロピドグレル群で血胸、外傷性頭蓋内出血、及び脳幹出血が出血性有害事象であり、いずれも治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。

J304 試験では、CS-747S 2.5 mg 群の 1 名が死亡（大動脈解離）したが、治験薬との因果関係は「関連なし」であった。J201 試験、J106 試験、及び J203 試験では死亡は認められなかった。

以上より、クロピドグレル硫酸塩投与と比較して、CS-747S 投与により死亡が増加することはなかった。

5.3.5　その他の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象の発現率は、J305 試験で CS-747S 群 18.3%（22/120）、クロピドグレル群 16.7%（19/114）であり、J303 試験で CS-747S 群 18.1%（342/1885）、クロピドグレル群 17.7%（330/1862）であり、投与群間で明らかな差はなかった。CS-747S 群で認められた主な重篤な有害事象は、J305 試験では脳梗塞、J303 試験では、脳梗塞、大腸ポリープ、結腸癌、一過性脳虚血発作、狭心症、蜂巣炎、胃癌、頚動脈狭窄であった。重篤な有害事象が好発する時期はなかった。重篤な出血性有害事象の発現率は、J305 試験ではクロピドグレル群に 1 名（0.9% [1/114]）認められ、J303 試験では CS-747S 群 1.3%（25/1885）、クロピドグレル群 1.7%（31/1862）であり投与群間で差はなかった。CS-747S 群で認められた主な重篤な出血性有害事象は、J305 試験では認められず、J303 試験では、出血性十二指腸潰瘍、出血性胃潰瘍、下部消化管出血であった。J303 試験では、ほとんどの重篤な出血性有害事象は、治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。

J304 試験では、死亡以外の重篤な有害事象の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群 16.2%（35/216）、CS-747S 2.5 mg 群 16.7%（36/215）、クロピドグレル 50 mg 群 16.1%（36/223）であり、投与群間で差はなかった。CS-747S 3.75 mg 群又は 2.5 mg 群で認められた主な重篤な有害事象は、肺炎、脳梗塞、急性胆嚢炎、脊椎圧迫骨折であった。重篤な有害事象が好発する時期はなかった。重篤な出血性有害事象は、CS-747S 3.75 mg 群 4 名（1.9%）、CS-747S 2.5 mg 群 4 名（1.9%）、クロピドグレル 50 mg 群 4 名（1.8%）で認められ、投与群間で発現率に差はなかった。CS-747S 3.75 mg 群では、硬膜下血腫が 2 名、くも膜下出血及び出血性胃潰瘍が各 1 名、CS-747S 2.5 mg 群では、心タンポナーデ、出血性腸憩室、大腸出血、出血時間延長が各 1 名で認められた。ほとんどの重篤な出血性有害事象は、治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。

J201 試験では、重篤有害事象は、CS-747S 2.5 mg 群及び CS-747S 5 mg 群に各 1 名、J203 試験では、2 名に認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係を「関連なし」と判定された。J106 試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

以上より、クロピドグレル硫酸塩投与と比較して、CS-747S 投与により重篤な有害事象が増加することはなかった。

5.3.6　その他の重要な有害事象

5.3.6.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、J305 試験で CS-747S 群 13.3%（16/120）、クロピドグレル群 14.9%（17/114）、J303 試験で CS-747S 群 11.7%（221/1885）、クロピドグレル群 13.3%（247/1862）であった。CS-747S 群で認められた主な治験薬の投与中止に至った有害事象は、J305 試験では脳梗塞、J303 試験では、脳梗塞、心房細動、胃癌であった。治験薬の投与中止に至った有害事象が好発する時期はなかった。治験薬の投与中止に至った出血性有害事象の発現率は、J305 試験では CS-747S 群 1.7%（2/120）、クロピドグレル群では発現がなく、J303 試験では CS-747S 群 1.6%（30/1885）、クロピドグレル群 1.8%（33/1862）であり投与群間で差はなかった。CS-747S 群での累積発現率は、治験薬投与開始から後観察期終了日までの期間を通して、クロピドグレル群よりも低い値で推移した。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、J305 試験で CS-747S 群 1.7%（2/120）、クロピドグレル群 1.8%（2/114）、J303 試験で CS-747S 群 3.3%（62/1885）、クロピドグレル群 4.8%（89/1862）であり、投与群間で差はなかった。CS-747S 群で認められた、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された、主な治験薬の投与中止に至った有害事象は、J305 試験では、発疹、点状出血、J303 試験では、肝機能異常、心房細動、出血性胃潰瘍、脳梗塞、胃腸出血であった。

J304 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群 7.4%（16/216）、CS-747S 2.5 mg 群 10.7%（23/215）、クロピドグレル 50 mg 群 13.5%（30/223）であり、クロピドグレル 50 mg 群と比較して CS-747S 群で低かった。CS-747S 3.75 mg 群又は 2.5 mg 群で認められた主な治験薬の投与中止に至った有害事象は、脳梗塞、胃癌、硬膜下血腫、狭心症、心房細動であった。治験薬の投与中止に至った有害事象が好発する時期はなかった。CS-747S 群での累積発現率は、治験薬投与開始から後観察終了日までの期間を通してクロピドグレル 50 mg 群よりも低い値で推移した。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、出血性有害事象は、CS-747S 3.75 mg 群 5 名（2.3%）、CS-747S 2.5 mg 群 2 名（0.9%）、クロピドグレル 50 mg 群 5 名（2.2%）で認められた。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群で 2.8%（6/216）、CS-747S 2.5 mg 群で 3.7%（8/215）、クロピドグレル 50 mg 群で 6.7%（15/223）であり、クロピドグレル 50 mg 群と比較して CS-747S 群で低かった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定され、治験薬の投与中止に至った有害事象は、CS-747S 3.75 mg 群では硬膜下血腫が 2 名、膀胱癌、くも膜下出血、狭心症、鼻出血、尿路出血が各 1 名（膀胱癌及び尿路出血は同一被験者）、CS-747S 2.5 mg 群では、回転性めまい、心タンポナーデ、出血性腸憩室、薬物性肝障害、皮脂欠乏性湿疹、そう痒症、急性腎不全、白血球数減少が各 1 名であった。

J201 試験で、治験薬の投与中止に至った有害事象は、重篤な有害事象と同一被験者同一事象であった。J203 試験は治験薬の投与中止に至った有害事象は胸膜炎を発症した 1 名に認められ、因果関係は「関連なし」と判定された。J106 試験では、治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は認められなかった。

以上より、クロピドグレル硫酸塩投与と比較して、CS-747S 投与により治験薬の投与中止に至った有害事象が増加することはなかった。

5.3.6.2　重要な特定されたリスク／重要な潜在的リスクに相当する有害事象

経皮的冠動脈形成術が適用される虚血性心疾患の適応での医薬品リスク管理計画書では、安全性検討事項として重要な特定されたリスクに出血、貧血、血栓性血小板減少性紫斑病、血小板減少症、及び過敏症（血管浮腫を含む）を、重要な潜在的リスクに肝機能障害・黄疸、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症、及び結腸直腸癌を設定している。血栓性脳梗塞及び虚血性脳血管障害患者を対象とした試験で、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに取り上げている有害事象の発現状況を確認した（2.7.4.2.1.4.2）。J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の併合解析（2.5.5.1.3 の抽出パターン 2）で、CS-747S 群（CS-747S 2.5 mg 群を含まない）で発現した治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された出血以外のリスクの有害事象の発現状況は、既承認適応症の国内臨床試験での結果と大きく異ならなかった。

5.3.6.3　肝機能関連の有害事象

治験薬投与開始から後観察期終了日までに認められた肝機能関連有害事象の発現率は、J305 試験で CS-747S 群 5.0%（6/120）、クロピドグレル群 7.9%（9/114）、J303 試験で CS-747S 群 9.0%（169/1885）、クロピドグレル群 10.0%（187/1862）、J304 試験で CS-747S 3.75 mg 群 5.1%（11/216）、CS-747S 2.5 mg 群 4.7%（10/215）、クロピドグレル 50 mg 群 6.7%（15/223）であり、CS-747S 群とクロピドグレル群とで同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された肝機能関連有害事象の発現率は、J305 試験で CS-747S 群 2.5%（3/120）、クロピドグレル群 2.6%（3/114）、J303 試験で CS-747S 群 3.1%（59/1885）、クロピドグレル群 4.0%（75/1862）、J304 試験で CS-747S 3.75 mg 群 1.4%（3/216）、CS-747S 2.5 mg 群 2.3%（5/215）、クロピドグレル 50 mg 群 4.0%（9/223）であった。J305 試験では CS-747S 群とクロピドグレル群で同程度、J303 試験及び J304 試験ではクロピドグレル群と比較して、CS-747S 群で低かった。重篤な肝機能関連有害事象は、J305 試験では発現が認められず、J303 試験で CS-747S 群 2 名、クロピドグレル群 6 名、J304 試験でクロピドグレル群の 1 名（CS-747S 群では発現なし）に認められた。CS-747S 群での肝機能関連有害事象の累積発現率は、治験薬投与開始から後観察期終了日までの期間を通してクロピドグレル群よりも低い値で推移した。

以上より、臨床試験を通し、クロピドグレル硫酸塩投与と比較して CS-747S 投与で肝機能関連有害事象の発現率は低い傾向であり、重大な事象も認められなかったことから、CS-747S 投与の肝機能への影響は小さいと判断した。

5.4　リスク因子を有する大血管のアテローム硬化又は小血管の閉塞に該当する被験者集団での評価

5.4.1　併合解析

抽出パターン 2 及び抽出パターン 3（2.5.5.1.3）における J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の併合解析の治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた出血性イベントの発現率、信頼区間、及びクロピドグレル群に対する CS-747S 各群のハザード比を表 2.5.5-5 に示す。

抽出パターン 2 では、治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血のクロピドグレル群に対するハザード比（95%信頼区間）は 1.074（0.783～1.473）であり、生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血の発現率に投与群間で明らかな差はなかった。抽出パターン 2 での J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の試験ごと（特定集団解析）の出血性イベントの発現率及びクロピドグレル群に対する CS-747S 群のハザード比は、併合解析（抽出パターン 2）と同様の傾向であった。また、生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血について、実臨床での対象患者の背景因子分布をもとに、年齢及び体重の因子に重み付けをした結果、生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血の発現率に投与群間で明らかな差はなく、重み付けをしない解析と同様の結果であった。

抽出パターン 3 では、治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血のクロピドグレル群に対するハザード比（95%信頼区間）は、CS-747S 群 1.009（0.713～1.429）であり、生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血の発現率に投与群間で明らかな差はなかった。抽出パターン 2 と抽出パターン 3 で、出血性イベントの発現率とハザード比は同様の傾向であった。抽出パターン 3 での J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の試験ごと（特定集団解析）の出血性イベントの発現率及びクロピドグレル群に対する CS-747S 群のハザード比は、併合解析（抽出パターン 3）と同様の傾向であった。

表 2.5.5-5　出血性イベントの発現率、ハザード比: 併合（抽出パターン 2 及び抽出パターン 3）

	抽出パターン 2								抽出パターン 3							
	CS-747S 群 N = 1337			クロピドグレル群 N = 1351			ハザード比 CS-747S／クロピドグレル		CS-747S 群 N = 1088			クロピドグレル群 N = 1088			ハザード比 CS-747S／クロピドグレル	
リスク因子	n	%	95% CI	n	%	95% CI		95% CI	n	%	95% CI	n	%	95% CI		95% CI
生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血	80	6.0	4.8, 7.4	74	5.5	4.3, 6.8	1.074	0.783, 1.473	64	5.9	4.6, 7.4	63	5.8	4.5, 7.3	1.009	0.713, 1.429
生命を脅かす出血及び大出血	18	1.3	0.8, 2.1	16	1.2	0.7, 1.9	1.109	0.565, 2.174	12	1.1	0.6, 1.9	14	1.3	0.7, 2.1	0.847	0.392, 1.832
生命を脅かす出血	16	1.2	0.7, 1.9	15	1.1	0.6, 1.8	1.050	0.519, 2.124	10	0.9	0.4, 1.7	13	1.2	0.6, 2.0	0.760	0.333, 1.732
大出血	2	0.1	0.0, 0.5	1	0.1	0.0, 0.4	1.986	0.180, 21.901	2	0.2	0.0, 0.7	1	0.1	0.0, 0.5	1.989	0.180, 21.932
臨床的に重要な出血	64	4.8	3.7, 6.1	58	4.3	3.3, 5.5	1.097	0.769, 1.565	52	4.8	3.6, 6.2	49	4.5	3.4, 5.9	1.055	0.714, 1.559
その他の出血	394	29.5	27.0, 32.0	349	25.8	23.5, 28.3	1.149	0.995, 1.327	314	28.9	26.2, 31.7	275	25.3	22.7, 28.0	1.160	0.987, 1.364
投与中止に至る出血性イベント	24	1.8	1.2, 2.7	24	1.8	1.1, 2.6	0.990	0.562, 1.743	20	1.8	1.1, 2.8	20	1.8	1.1, 2.8	0.991	0.533, 1.842
すべての出血性イベント[a]	444	33.2	30.7, 35.8	401	29.7	27.3, 32.2	1.130	0.987, 1.293	355	32.6	29.8, 35.5	321	29.5	26.8, 32.3	1.128	0.970, 1.312

a: 生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血、及びその他の出血の複合
CS-747S 群: 各試験の CS-747S 3.75 mg 群を併合した群
クロピドグレル群: 各試験のクロピドグレル 50 mg 群及び 75 mg 群を併合した群
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.3.1-8.2、Table 14.3.1-73.1

抽出パターン2及び抽出パターン3による J305 試験、J304 試験、及び J303 試験の試験ごと（特定集団解析）、及び併合解析で、再発リスク因子及びリスク因子数別の出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）のサブグループ解析を行った。出血性イベントの発現率に大きな影響を及ぼすと考えられる因子は認められなかった。また、抽出パターン2と抽出パターン3で出血性イベントの発現状況の傾向に大きな違いはなかった。

以上より、抽出パターン2及び抽出パターン3で出血性イベントの発現状況の傾向が一貫していることから、患者集団による安全性の差異はなく、クロピドグレル硫酸塩と比較して、CS-747S は出血リスクに対する懸念を特段高めることなく投与することができると考えられた。

5.4.2　内因性要因

2.5.5.4.1 の併合解析集団（抽出パターン2）で、治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率について、内因性要因によるサブグループ解析を行った。

年齢（75 歳未満、75 歳以上）のサブグループ解析では、CS-747S 群で「75 歳以上」での出血性イベントの発現率が「75 歳未満」と比較して高くはなく、出血性イベントの発現率への年齢の影響は少ないと考えられた。体重（50 kg 以下、50 kg 超）のサブグループでは、CS-747S 群で「50 kg 超」と比較して、「50 kg 以下」で生命を脅かす出血の発現率がやや高かった。また、「50 kg 以下」では、クロピドグレル群と比較して、CS-747S 群で出血性イベントの発現率がやや高かった。これらを踏まえると、低体重の患者に対しては出血リスクへの注意が必要と考えた。

その他のサブグループ解析では、CS-747 群で因子の有無で出血性イベント発現率に明確な差が認められたものはなく、また CS-747S 群のクロピドグレル群に対するハザード比が明らかに高い集団はなく、出血リスクへの影響は無いと判断した。

5.4.3　外因性要因

2.5.5.4.1 の併合解析集団（抽出パターン2）で、治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率について、外因性要因によるサブグループ解析を行った。外因性要因として、最終発作から治験薬投与開始までの日数、及び併用薬の使用有無を検討した。CS-747S 群では、最終発作から治験薬投与開始までの日数の出血性イベントの発現率への影響は認められなかった。また、CS-747S 群では、併用薬の投与により出血性イベントの発現率が高まることはなく、クロピドグレルと比較して明らかに出血リスクが高いということはなかった。出血リスクの観点から、クロピドグレルと比較してさらに注意を要することはないと判断した。

また、CS-747S の投与期間中に脳梗塞を発症したが投与が継続された被験者を抽出し、脳梗塞発症後1週間未満に発現した有害事象を検討したところ、安全性上の大きな問題は認め

られなかった。したがって、CS-747S を脳梗塞の発症 1 週間未満の患者に投与しても、安全性に新たな懸念が認められる可能性は低いと考えられた。

5.5　市販後に得られた情報

CS-747S は、日本及び海外で経皮的冠動脈形成術が適用される虚血性心疾患の適応で市販されており、日本では 2019 年 2 月 26 日から 2020 年 2 月 25 日までに収集した重篤な副作用の報告は 176 例 230 件であった。主な重篤な副作用は、出血性腸憩室（14 件）、貧血、メレナ、脳出血（各 12 件）、胃腸出血（8 件）、硬膜下血腫、上部消化管出血（各 6 件）、血便排泄、穿刺部位出血、肺胞出血、くも膜下出血、硬膜下出血、出血（各 5 件）、その他（各 4 件以下）であった。このうち死亡に至った副作用は 14 例 16 件であり、心嚢内出血、死亡、脳出血が各 2 件であった。

特定使用成績調査として、急性冠症候群患者に対する投与初期の使用実態に関する調査を 2014 年 5 月 27 日～2015 年 1 月 26 日に実施した。また、虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査を 2015 年 6 月 1 日～2018 年 5 月 31 日の期間に実施した。両調査での副作用の発現率は、経皮的冠動脈形成術が適用される虚血性心疾患の適応での承認時までの本邦での副作用発現率と比較して低かった。

2020 年 2 月 25 日現在、収集したすべての情報を踏まえて検討した結果、現時点で医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項、医薬品安全性監視活動、リスク最小化活動の変更（添付文書の「使用上の注意」、「医療従事者向け資材」、「患者向け資材」の改訂を含む）等の対応は不要と判断している。

Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（PSUR-PBRER）によると、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の CS-747S の販売量をもとに推定した市販後の処方患者数は、約[redacted]人（欧州:[redacted]人、米国:[redacted]人、その他:[redacted]人）であった。日本及び海外市販後の自発報告された累積の重篤副作用は 7581 件、市販後試験で報告された重篤副作用は 2054 件であった。日本及び海外市販後の自発報告において多く報告された器官別大分類での重篤副作用は胃腸障害（1261 件）、神経系障害（980 件）、心臓障害（843 件）であった。日本及び海外の市販後試験において多く報告された器官別大分類での重篤副作用は一般・全身障害および投与部位の状態（426 件）、心臓障害（360 件）、胃腸障害（213 件）であった。

経皮的冠動脈形成術が適用される虚血性心疾患の適応では、重要な特定されたリスクとして出血、貧血、血栓性血小板減少性紫斑病、血小板減少症、及び過敏症（血管浮腫を含む）を設定し、重要な潜在的リスクとして肝機能障害・黄疸、無顆粒球症・再生不良性貧血を含む汎血球減少症、及び結腸直腸癌を設定している。国内外の市販後情報から、今回の申請において重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスクに追加するリスクはないと判断している。

5.6　安全性の観点からの推奨用法及び用量

J305 試験では、クロピドグレル群と比較して、CS-747S 群での出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率はやや高かった。しかし、J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の各試験の安全性解析対象集団の中で、脳梗塞の病型が大血管のアテローム硬化又は小血管の閉塞に該当する被験者のうち、リスク因子に該当する合併症を少なくとも 1 つ有する又は最終発作発現より前の脳梗塞の既往のある被験者を対象として出血性イベントの併合解析を行った結果、出血性イベントの発現率に投与群間で明らかな差はなかった。したがって、安全性に懸念が認められないことから、CS-747S の用法及び用量として、3.75 mg を推奨することができると考える。

クロピドグレル硫酸塩投与と CS-747S 投与で出血性有害事象やその他の有害事象の発現率に大きな差異はなく、また CS-747S 投与により、特定の有害事象の発現率が増加することもなかった。CS-747S 投与により、死亡、重篤、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現が増加することはなかった。

サブグループ解析にて、CS-747S 群で 50 kg 以下の低体重の被験者で出血が増加する傾向が認められた。一方で、J304 試験では、CS-747S 2.5 mg 投与の安全性が確認されている。したがって、低体重の患者では、出血傾向などの状況を踏まえ、2.5 mg の投与も可能であると考える。

参考文献

1. Diener H-C, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364(9431):331-7.
2. 山口修平, 小林祥泰. 脳卒中データバンクからみた最近の脳卒中の疫学的動向. 脳卒中. 2014;36(5):378-84.
3. 佐藤志樹, 宇佐美牧子, 横森淳二. 非心原性脳梗塞患者を対象としたクロピドグレル硫酸塩（プラビックス錠）の使用実態下における安全性ならびに有効性の検討: COSMO study (ClOpidogrel Safety and effectiveness with non-cardio eMbOlic stroke). 新薬と臨牀. 2012;61(2):151-77.

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

虚血性脳血管障害（脳梗塞及びTIA）は、主に血栓による血管の閉塞による脳虚血を成因として発生する。脳梗塞は永続的な組織の損傷が発生して右半身又は左半身の運動麻痺、構音障害、失語、意識低下等がおこり、それらの症候が持続し、当該患者のクオリティ・オブ・ライフに極めて重大な悪影響を及ぼす[1]。また、TIAは血栓による血管の一時的な閉塞であり、症状は残らないが将来的に脳梗塞発症のリスクがあることを示すものである。したがって、脳梗塞については再発予防、TIAについては脳梗塞の発症抑制が患者のクオリティ・オブ・ライフを維持することにとって重要である。

脳梗塞は、発生原因等により、主に心原性脳梗塞と非心原性脳梗塞に分類される。さらに、非心原性脳梗塞は、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、病因不明の脳梗塞等に分類される。心原性脳梗塞は心房細動などの血流の鬱滞による凝固系の病的活性化に伴って心臓内にできる血栓が原因である。一方、非心原性脳梗塞に分類されるアテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞等は、動脈のアテローム病変の破綻による血小板の活性化等を原因とする血小板由来の血栓が主な原因である。

脳梗塞の再発リスク因子を示したThe Fukuoka Stroke Risk Score for Japanese[2]では、再発リスク因子として年齢、高血圧、糖尿病、喫煙、心疾患、慢性腎疾患、非ラクナ梗塞、脳梗塞の既往等が述べられている。また、「脳卒中治療ガイドライン2015（追補2019）」[3]では脳梗塞再発のリスク因子として、年齢、高血圧、糖尿病、脳梗塞の既往等を取り上げている。

6.1.2 現行の治療

脳梗塞の治療は、再発予防が中心である。再発予防では主としてリスク因子のコントロール並びに抗血栓療法が行われ、心原性脳梗塞では抗凝固療法が、非心原性脳梗塞では抗血小板療法がそれぞれ行われている。国内の「脳卒中治療ガイドライン2015（追補2019）」[3]では非心原性脳梗塞の患者に対しては、抗血小板薬の投与が強く勧められており、現段階で適応を有する抗血小板薬は、クロピドグレル硫酸塩、アスピリン、及びシロスタゾールである。また、TIAの治療も脳梗塞の再発予防に準じた治療を行うこととされている。しかし、これらの抗血小板薬を服用した場合も脳梗塞等の再発が認められ、特にアスピリンやクロピドグレル硫酸塩に対する反応性が低い患者（プア・レスポンダー）が存在することが報告されている[4,5]。これらのプア・レスポンダーでは脳心血管系イベントの発現リスクが高いとされている。クロピドグレル硫酸塩では、プア・レスポンダーが存在する原因の一つとして、クロピドグレルの活性代謝物産生が十分ではないことが考えられており、クロピドグレル硫酸塩の血小板凝集抑制作用は、CYP2C19の遺伝子多型等の影響を受けるとの報告がある[6,7]。

抗血小板薬を服用中に脳梗塞が再発した場合、抗血小板薬の変更、追加（2剤併用など）の措置がとられる。しかし、抗血小板薬の追加は出血リスクの増加が懸念されるため[8,9]、特に慢性期脳梗塞患者に対する長期間の抗血小板薬の2剤併用は推奨されていない。また、抗

血小板薬の変更は、有効性や安全性のリスクを伴うことがある。クロピドグレル硫酸塩は脳梗塞再発予防において有効性のエビデンスを有し[10,11]、かつ臨床的に広く使われている。クロピドグレル硫酸塩を服用している患者が脳梗塞を再発した場合、治療薬をアスピリンへ変更してもクロピドグレル硫酸塩より有効性が劣る可能性があり[10]、かつ出血性の胃腸障害を発現するリスクが高くなる[10,12,13]。さらに、シロスタゾールへの変更も副作用による投与中止のリスクが高くなることが知られており[14,15]、クロピドグレル硫酸塩よりも安全性が劣る可能性がある。

以上より、脳梗塞の再発予防に対する抗血小板療法において、クロピドグレル硫酸塩と同程度以上の有効性を示すとともに安全性が許容可能であり、かつ現行の治療におけるアンメットニーズを補完し得る薬剤の必要性は高い。

6.2　ベネフィット

血栓性脳梗塞（アテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞）に該当し、かつ脳梗塞再発リスク因子（高血圧、糖尿病、慢性腎臓病、脂質異常症、又は脳梗塞の既往）を有する患者を対象とした J305 試験で、主要評価項目である治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント発現率のクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与に対する CS-747S 3.75 mg 1 日 1 回投与のリスク比は 1 未満（リスク比: 0.949、95%信頼区間: 0.369～2.443）を満たし、クロピドグレル硫酸塩に劣らない CS-747S の有効性が認められた。特に、脳梗塞の再発予防の観点から重要な指標と考えられる虚血性脳血管イベント（脳梗塞と TIA の複合イベント）で低いリスク比が認められた（リスク比 0.664）。したがって、臨床現場でのクロピドグレル硫酸塩に劣らない CS-747S の脳梗塞の再発予防効果が期待できると考えた。

CS-747S が有効と考えられる患者集団での有効性を確認するため、J303 試験及び J304 試験でアテローム硬化（アテローム血栓性脳梗塞）又は小血管の閉塞（ラクナ梗塞）に該当した被験者に対して、脳梗塞の再発リスク因子を有する被験者（抽出パターン 2）、並びにリスク因子に検査値の数値基準を設定する等の J305 試験と同様の選択基準を満たす被験者（抽出パターン 3）を抽出し、試験ごとに解析を行った（特定集団解析）。なお、J304 試験の CS-747S 群は 3.75 mg を投与された被験者に限定した。その結果、治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント発現率のクロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比（95%信頼区間）は、J303 試験では抽出パターン 2 で 0.818（0.535～1.250）、抽出パターン 3 で 0.813（0.516～1.282）であり、両抽出パターンで約 20%のリスク減少率が認められた。また、他の有効性評価項目でも両解析ともにリスク比は 1 未満であった（リスク比: 0.750～0.868）。J304 試験では、抽出パターン 2 及び抽出パターン 3 ともに CS-747S 3.75 mg 群では脳心血管系イベントの発現はなく、クロピドグレル群（クロピドグレル硫酸塩 50 mg 投与）での脳心血管系イベントの発現率（解析対象被験者の中でイベントを発現した被験者数／解析対象被験者数）は、抽出パターン 2 で 2.9%（4/138）及び抽出パターン 3 で 3.0%（3/99）であった。さらに、J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の併合解析での脳心血管系イベントにおけるクロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比（95%信頼区間）は、抽出パタ

ーン2で0.784（0.535～1.149）、抽出パターン3で0.784（0.523～1.176）で同様であった。また、他の有効性評価項目では虚血性脳血管イベント及び脳卒中でCS-747S群において20%以上のリスク減少が認められた。

再発リスク因子としては、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病、脂質異常症、及び脳梗塞の既往を選択したが、併合解析における抽出パターン2及び抽出パターン3での再発リスク因子別の部分集団解析から、いずれの再発リスク因子も脳心血管系イベントのクロピドグレル群に対するCS-747S群のハザード比は1未満であった。また、複数の再発リスク因子を有する被験者においても、ハザード比が1未満であり、クロピドグレル群に劣らないCS-747S群の有効性が認められた。特に、高血圧症、糖尿病、及び脳梗塞の既往のある被験者では、クロピドグレル群に対するCS-747S群のハザード比が0.8を下回り、CS-747Sでより高いリスク減少率が認められた。

以上より、J305試験で認められた有効性の成績は、J303試験及びJ304試験での特定集団解析、並びに併合解析においても結果が一貫しており、リスクの程度に依存せず、再発リスク因子を有するアテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞の被験者でクロピドグレル硫酸塩に劣らないCS-747Sの脳梗塞の再発予防効果が認められた。

さらに、併合解析の抽出パターン2におけるCYP2C19表現型別の部分集団解析では、CS-747S群での脳心血管系イベントの発現率はCYP2C19表現型による影響が認められなかった。一方で、クロピドグレル群では、CYP2C19のPMで脳心血管系イベントの発現率が高くなる傾向が認められ、CYP2C19のPMでのクロピドグレル群に対するCS-747S群の脳心血管系イベントのハザード比は0.396と低かった。したがって、CS-747SでCYP2C19表現型に関係なく有効性が認められることは、現行の脳梗塞の再発予防における抗血小板療法の状況をふまえると、CS-747Sの大きなベネフィットの一つと考えた。

6.3　リスク

CS-747Sの虚血性脳血管障害患者における臨床上のリスクについて、J305試験、J303試験、及びJ304試験の結果から、類薬のクロピドグレル硫酸塩と比較してCS-747Sで顕著に発現率が高い有害事象は認められなかった。また、既承認適応症である虚血性心疾患患者にCS-747Sを投与したときの安全性プロファイルとの比較からも、新たな安全性上のリスクは同定されなかった。以上より、虚血性脳血管障害患者にCS-747Sを投与した場合の新たな安全性上の懸念はないと考えた。

6.3.1　出血リスク

CS-747Sの重要な特定されたリスクは出血である。J305試験での出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血）の発現率は、J305試験でCS-747S群5.0%(6/120)、クロピドグレル群3.5%（4/114）であった。J303試験及びJ304試験の被験者のうち、アテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞に該当しかつ脳梗塞再発リスク因子を有する被験者（特定集団解析での抽出パターン2）での出血性イベントの発現率は、J303試験でCS-747S群6.3%

（68/1083）、クロピドグレル群 5.8%（64/1101）であり、J304 試験で CS-747S 3.75 mg 群 5.1%（7/136）、クロピドグレル群 4.3%（6/138）であった。また、J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の併合解析の抽出パターン2での出血性イベントの発現率は、CS-747S 群 6.0%（80/1337）、クロピドグレル群 5.5%（74/1351）であった。出血性イベント発現率は、全体を通してクロピドグレル群より CS-747S で高い傾向が認められた。これは、併合解析の抽出パターン3でも同様であった。

しかし、後遺症が出る等の重大な出血と考えられる生命を脅かす出血及び大出血の発現率は、CS-747S 群とクロピドグレル群とで同程度であった（併合解析［抽出パターン2］: CS-747S 群 1.3%［18/1337］、クロピドグレル群 1.2%［16/1351］）。また、脳梗塞患者での最大の懸念は脳での出血の発現であるが、併合解析の抽出パターン2での、脳での出血（脳出血、脳幹出血、脳室内出血、被殻出血）の発現率はクロピドグレル群と比較し、CS-747S 群で高まることはなかった（併合解析［抽出パターン2］: CS-747S 群 0.3%［4/1337］、クロピドグレル群 0.3%［4/1351］）。CS-747S 群の出血性有害事象では、鼻出血、皮下出血、創傷出血が多く発現したが、これらの事象の多くは軽度であった。なお、J303 試験及び J304 試験での各安全性解析対象集団での臨床上重要な出血性イベントの発現率は、J303 試験で CS-747S 群 6.1%（115/1885）、クロピドグレル群 5.9%（110/1862）、J304 試験では CS-747S 3.75 mg 群 4.2%（9/216）、クロピドグレル 50 mg 群 3.6%（8/223）であり、血栓性脳梗塞患者に限定することで CS-747S 投与による出血性イベントの発現率が著しく高まることはなかった。また、クロピドグレル硫酸塩との比較では、CS-747S で出血リスクが高いとの判断には至っていない。

6.3.2　出血以外のリスク

CS-747S の既承認の経皮的冠動脈形成術が適用される虚血性心疾患の適応での医薬品リスク管理計画書では、安全性検討事項として重要な特定されたリスクに出血、貧血、血栓性血小板減少性紫斑病、血小板減少症、及び過敏症（血管浮腫を含む）を、重要な潜在的リスクに肝機能障害・黄疸、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症、及び結腸直腸癌を設定している。

J305 試験、J303 試験、及び J304 試験で治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象のほとんどは出血性有害事象であり、クロピドグレル群と比較して CS-747S 群で明らかに発現率の高い事象は認められなかった。重度の有害事象の発現率は、J305 試験、J303 試験、及び J304 試験を通して、投与群間で明らかな差はなかった。CS-747S 群で認められた重度の有害事象は、J305 試験で胃癌、膵癌、末梢動脈閉塞性疾患、及び誤嚥性肺炎、J303 試験で脳梗塞、急性心筋梗塞、結腸癌、及び胃癌、J304 試験で大腿骨頚部骨折、胃癌、及び脳梗塞であった。全体を通して、CS-747S 群で発現率が高い特定の重度の有害事象は認められなかった。

死亡被験者の割合は、J305 試験で CS-747S 群 0.8%（1/120）、クロピドグレル群 0.9%（1/114）、J303 試験で CS-747S 群 0.5%（10/1885）、クロピドグレル群 0.6%（11/1862）であり、いずれの試験も投与群間に差はなかった。J304 試験では、CS-747S 2.5 mg 群で1名の死亡が認めら

れたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。全体を通して、CS-747S 群で発現率が高い特定の死亡に至った有害事象は認められなかった。CS-747S 群で認められた主な重篤な有害事象は、J305 試験では脳梗塞、J303 試験では脳梗塞、大腸ポリープ、結腸癌、一過性脳虚血発作、狭心症、蜂巣炎、胃癌、及び頚動脈狭窄、J304 試験では肺炎、脳梗塞、急性胆嚢炎、脊椎圧迫骨折であった。いずれの試験も、CS-747S 群でクロピドグレル群と比較して発現率が高い重篤な事象は認められなかった。

J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の併合解析（抽出パターン 2）から、CS-747S 群（3.75 mg 群）で認められた治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された出血以外のリスクの発現状況は、既承認適応症の国内治験結果と大きく変わるものではなかった。

以上より、J305 試験、J303 試験、及び J304 試験を通して、CS-747S 投与による出血以外に新たな安全性のリスクは特定されなかった。また、血栓性脳梗塞患者で、医薬品リスク管理計画書に示されている出血以外のリスクが高まっている結果は認められなかった。

6.4　ベネフィット・リスク評価

1) 脳梗塞発症リスクが高い虚血性脳血管障害患者（アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）を対象患者とすることについて

J305 試験、J303 試験、J304 試験、及びこれらの試験の併合解析を通して、血栓性脳梗塞（アテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞のいずれか）に該当し、かつ脳梗塞再発リスク因子を有する患者に対して、CS-747S 3.75 mg 1 日 1 回投与によりクロピドグレル硫酸塩に劣らない脳心血管系イベント発症抑制効果が認められた。

既に市販されているクロピドグレル硫酸塩等が非心原性脳梗塞患者を対象としているのに対し、CS-747S の投与対象をアテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞として CS-747S を臨床現場に提供することについては、発症メカニズム及び他の抗血栓薬での試験成績等から妥当であると考えている。非心原性脳梗塞は、主にアテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、病因不明の脳梗塞に分類される。これらの脳梗塞病型の中でアテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞で推測される主な発症メカニズムは、血管狭窄部位での血小板活性化に起因する血管閉塞が挙げられる。これは、動脈硬化をきたした血管における狭窄部位の高いずり応力（shear stress）下で、血管内皮下組織に血小板が接触することにより血小板が活性化され、凝集塊や血栓を形成し血栓症を発症するというものである。この発症メカニズムから考えて抗血小板薬の投与は妥当であると考える。また、アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞患者は、脳梗塞の再発予防のために「脳卒中治療ガイドライン 2015（追補 2019）」[3] で抗血小板薬の投与が勧められている患者集団である。さらに、脳梗塞に関連する血管に狭窄のある患者（アテローム血栓性脳梗塞患者）については、チカグレロルとアスピリンを比較した SOCRATES 試験及びクロピドグレルとアスピリンの併用とアスピリン単独投与を比較した CHANCE 試験のサブグループ解析で、より強く血小板凝集を抑制することで脳梗塞等の予防効果が期待できる可能性が示唆されている[16,17]。したがって、特にアテローム血栓性脳梗塞患者はクロピドグレル硫酸塩と比較して抗血小板作用がより強い CS-747S を積極的に投与すべき患者群

であると考えられた。

その一方で、病因不明の脳梗塞に関しては、2014 年に Hart ら[18]が提唱した塞栓源不明の脳塞栓症（embolic stroke of undetermined source: ESUS）に該当する患者が多く含まれる可能性のある患者群である。つまり、ESUS は 1) computed tomography 又は MRI でラクナ梗塞でない病巣が検出されること、2) 虚血病巣を灌流する頭蓋内・外の血管に 50%以上の狭窄病変がないこと、3) 高リスク塞栓源心疾患がないこと、4) 脳梗塞を来す他の特異的な疾患がないことの 4 項目すべてが該当する場合に診断される。この基準にあてはめると、ESUS は今回の臨床試験で用いた TOAST 分類における病因不明の脳梗塞に分類される患者群と類似していた。なお、ESUS の多くは潜在性発作性心房細動による塞栓性の血栓が原因であると考えられたため、経口抗凝固薬とアスピリンを比較した 2 つの大規模な試験（NAVIGATE ESUS、RE-SPECT ESUS）が行われた[19,20]。しかし、いずれの試験成績も抗凝固薬はアスピリンに対してベネフィットがリスクを上回る結果とはならなかった。ただし、NAVIGATE-ESUS のサブグループ解析では、左心房肥大や卵円孔開存などの塞栓症の原因となり得る疾患を有する患者群で、アスピリンよりも抗凝固薬が再発予防に優れる傾向が示された（左心房肥大患者のサブ解析は有意差あり）[21,22]。一方で頭蓋内のアテローム性動脈硬化や頸動脈プラークなどの血小板由来の血栓の原因となる病態を有する患者群では、アスピリンが優れる傾向が示された[23,24]。つまり、ESUS の患者集団には、抗凝固薬による予防が妥当な患者集団と抗血小板薬による予防が妥当な患者集団が混在していると考えられ、一様に CS-747S の投与対象とするのは妥当ではないと判断した。

脳梗塞の再発リスク因子については、2.5.6.1.1 で述べたように The Fukuoka Stroke Risk factor for Japanese[2]や「脳卒中治療ガイドライン 2015（追補 2019）」[3]で取り上げられている。今回、再発リスク因子として高血圧、糖尿病、慢性腎臓病、脂質異常症、及び脳梗塞の既往を選択したが、いずれも脳卒中治療ガイドラインで取り上げられており、有効性の併合解析における再発リスク因子別の部分集団解析から、いずれの再発リスク因子でも脳心血管系イベントのクロピドグレル群に対する CS-747S 群のハザード比は 1 未満を示した。したがって、選択した再発リスク因子を有する患者に対して、CS-747S は有効性を示すと考えた。

ただし、アテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞に該当し、かつ再発リスク因子を有する患者に対する CS-747S の有効性については、統計的な検証は十分にはできていない。これらの患者に対する有効性については、製造販売後データベース調査及び特定使用成績調査において、情報の収集を行う必要があると考えている。

2)　脳梗塞再発予防における新たな薬物治療の選択肢となることについて

2.5.6.1.2 で述べたように、市販の抗血小板薬を服用した場合も脳梗塞等の再発が認められ、特にアスピリンやクロピドグレル硫酸塩に対する反応性が低い患者（プア・レスポンダー）が存在することが報告されている[4,5]。今回、アテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞に該当し、かつ脳梗塞の再発リスク因子を有する被験者で、CS-747S はクロピドグレル硫酸塩に劣らない有効性及び安全性を示したことより、CS-747S はアスピリンやクロピドグレル硫酸塩

に対するプア・レスポンダー、既存の抗血小板薬による治療では効果が認められない又は効果が期待できない患者、あるいは副作用のために選択する抗血小板薬がない患者にも、有用な治療選択肢となり得ると考えた。

特に、クロピドグレル硫酸塩では、プア・レスポンダーが存在する原因の一つとして、クロピドグレル硫酸塩の血小板凝集抑制作用は、CYP2C19 の遺伝子多型等の影響を受けるとの報告がある[6,7]。CS-747S の有効性において、CYP2C19 表現型による影響は認められなかった。また、クロピドグレル硫酸塩の抗血小板作用は CYP2C19 の PM 集団で、CS-747S と比較して大きく低下していることが確認された。これらの結果から、クロピドグレル硫酸塩を投与しても血小板凝集抑制が認められない患者に対し、CS-747S を投与することは有用と考えられた。通常、医療現場で CYP2C19 の遺伝子多型を確認することはないため、日本人で約 2 割存在するとされている CYP2C19 PM 患者には、十分な抗血小板作用が得られないままクロピドグレル硫酸塩が投与されている可能性がある。CS-747S は遺伝子多型によらずクロピドグレル硫酸塩に劣らない脳心血管系イベント発症抑制効果を示したことから、CYP2C19 の表現型の懸念がなく医療現場で使いやすい薬剤と位置づけられると考える。

さらに、「脳卒中治療ガイドライン 2015（追補 2019）」[3]では、急性期以後の TIA に対する治療は、脳梗塞の再発予防に準じて行うことが述べられている。日本脳卒中学会の「TIA 定義について」で、TIA は「局所脳または網膜の虚血に起因する神経機能障害の一過性のエピソードであり、急性梗塞の所見がないもの。神経機能障害のエピソードは、長くとも 24 時間以内に消失すること。」とされており、脳血管障害の一型として考えられている[25]。CS-747S には血栓性脳梗塞再発抑制効果が認められたことから、ガイドラインに照らして TIA に対しても新たな治療選択肢になり得ると考える。

3)　安全性に関するリスクと対策

出血は CS-747S の重要な特定されたリスクである。出血リスクについて、既に CS-747S の添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起済みである。これまで、CS-747S は経皮的冠動脈形成術が適用される虚血性心疾患の適応で多くの使用経験があり、特定使用成績調査にて出血性有害事象の発現状況も確認している。J305 試験、J303 試験、及び J304 試験では、血栓性脳梗塞患者において、クロピドグレル硫酸塩より CS-747S で出血リスクが高まることはなかった。また、虚血性心疾患の特定使用成績調査において、脳梗塞の既往がある患者で出血の発現割合が高くなることを示唆する結果は認められていない。したがって、虚血性脳血管障害患者への投与において、通常の医薬品安全性監視活動（自発報告）で継続的に情報を収集し、必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討していくことで、出血リスクへの対応は可能と考えた。また、血栓性脳梗塞患者において、CS-747S 投与による出血以外の新たな安全性に関するリスクは特定されなかった。

一方で、併合解析集団（抽出パターン 2）での体重別の部分解析から、CS-747S 群では 50 kg 以下の被験者で 50 kg 超の被験者より生命を脅かす出血の発現率がやや高かった。さらに、CS-747S 群の 50 kg 以下の被験者では、クロピドグレル群と比較して出血性イベントの発現

率がやや高かった。高齢及び低体重の患者を対象としたJ304試験での臨床上重要な出血性イベントの発現率は、CS-747S 3.75 mg群4.2%（9/216）、CS-747S 2.5 mg群1.9%（4/215）、クロピドグレル50 mg群3.6%（8/223）であり、クロピドグレル50 mg群と比較して、CS-747S 3.75 mg群での発現率は同程度であり、CS-747S 2.5 mg群での発現率は低かった。有効性は、CS-747S 2.5 mg群とクロピドグレル50 mg群で同程度であることが認められた。したがって、低体重（50 kg以下）の患者では、患者の状況に応じて、減量（2.5 mg 1日1回）を考慮することで出血リスクは軽減できると考える。

以上より、アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞でかつ再発リスク因子を有する患者にCS-747Sを投与することで、クロピドグレル硫酸塩に劣らない脳梗塞の再発抑制効果が期待できるとともに、現在の抗血小板療法におけるアンメットメディカルニーズを充足することができると考える。また、出血リスクは既存薬との比較から許容範囲内と判断でき、十分に管理可能であると考えられた。出血以外の新たなリスクも同定されず、既承認適応症と比較しても新たな安全性上の懸念はないと考えられた。したがって、これらの患者へCS-747Sは脳梗塞再発の予防に対する新たな治療法を提供できると考える。

参考文献

1. 古賀政利. 知っておきたい循環器病あれこれ103　脳梗塞が起こったら. 公益財団法人循環器病研究振興財団; 2014.
2. Kamouchi M, Kumagai N, Okada Y, et al. Risk score for predicting recurrence in patients with ischemic stroke: the Fukuoka stroke risk score for Japanese. Cerebrovasc Dis. 2012;34(5-6):351-7.
3. 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン［追補2019］委員会編. 脳卒中治療ガイドライン2015［追補2019］.協和企画;2019.
4. Gengo FM, Rainka M, Robson M, et al. Prevalence of platelet nonresponsiveness to aspirin in patients treated for secondary stroke prophylaxis and in patients with recurrent ischemic events. J Clin Pharmacol. 2008;48(3):335-43.
5. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, et al. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2008;336(7637):195-8.
6. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. J Thromb Haemost. 2007;5(12):2429-36.
7. Kim KA, Park PW, Hong SJ, et al. The Effect of CYP2C19 Polymorphism on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel: A Possible Mechanism for Clopidogrel Resistance. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(2):236-42.

8. Diener H-C, Bogoussslasky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2004:364(9431):331-7.
9. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. N Engl J Med. 2020;383(3):207-17.
10. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996:348(9038):1329-39.
11. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2013;369(1):11-9.
12. Sudlow CL, Mason G, Maurice JB, et al. Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. Cochrane Database Syst Rev. 2009;2009(4):CD001246.
13. Creager MA. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. Vasc Med. 1998;3(3):257-60.
14. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. Lancet Neurol. 2010;9(10):959-68.
15. Toyoda K, Uchiyama S, Yamaguchi T, et al. Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2019;18(6):539-48.
16. Amarenco P, Albers GW, Denison H, et al. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomized, double-blind, controlled trial. Lancet Neurol. 2017;16(4):301-10.
17. Liu L, Wong KSL, Leng X, et al. Dual antiplatelet therapy in stroke and ICAS: subgroup analysis of CAHNCE. Neurology. 2015:85(13):1154-62.
18. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. Lancet Neurol. 2014;13(4):429-38.
19. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. N Engl J Med. 2018;378(23):2191-201.
20. Diener H-C, Sacco RL, Easton JD, et al. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. N Engl J Med. 2019;380(20):1906-17.
21. Healey JS, Gladstone DJ, Swaminathan B, et al. Recurrent stroke with rivaroxaban compared with aspirin according to predictors of atrial fibrillation: secondary analysis of the NAVIGATE ESUS randomized clinical trial. JAMA Neurol. 2019;76:764-73.
22. Sagris D, Georgiopoulos G, Perlepe K, et al. Antithrombotic treatment in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale: systematic review and meta-analysis. Stroke. 2019;50:3135-40.

23. Ntaios G, Swaminathan B, Berkowitz SD, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban versus aspirin in embolic stroke of undetermined source and carotid atherosclerosis. Stroke. 2019;50:2477-85.
24. Ameriso SF, Amarenco P, Pearce LA, et al. Intracranial and systemic atherosclerosis in the NAVIGATE ESUS trial: recurrent stroke risk and response to antithrombotic therapy. J Stroke Cerebrovascular Dis. 2020:29(8):104936.
25. 一般社団法人日本脳卒中学会. TIA 定義について 2019 Oct 12.

7. 参考文献

2.5.1 で引用した参考文献

2.5.1 参考文献 参照

2.5.2 で引用した参考文献

該当なし

2.5.3 で引用した参考文献

該当なし

2.5.4 で引用した参考文献

2.5.4 参考文献 参照

2.5.5 で引用した参考文献

2.5.5 参考文献 参照

2.5.6 で引用した参考文献

2.5.6 参考文献 参照