目次

1. 背景及び概観 4
1.1 臨床試験に使用した製剤 4
1.2 分析法の概略 4
2. 個々の試験結果の要約 5
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 5
4. 付録 5

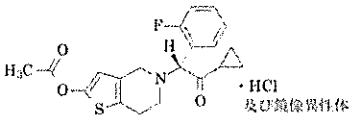
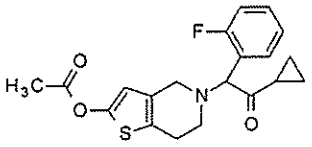
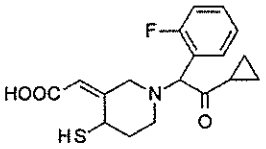
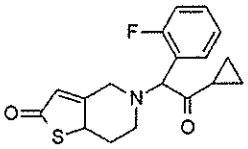
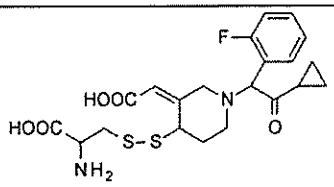
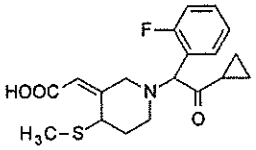
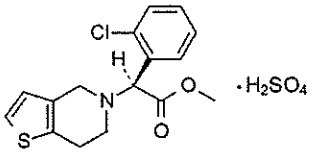
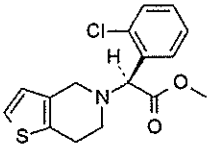
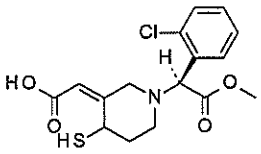
表の目次

表 2.7.1.1-1 国内臨床試験で使用した CS-747S 製剤一覧 4

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
LC/MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法

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	
R-130964 （クロピドグレルの活性代謝物）	—	

1. 背景及び概観

1.1 臨床試験に使用した製剤

CS-747S の虚血性脳梗塞患者を対象とした開発では、第 I 相／臨床薬理試験用製剤と第 II 相／第 III 相試験用製剤の 2 種の製剤を用いた。

CS0747S-A-J106 試験及び CS0747S-A-J201 試験では、第 I 相／臨床薬理試験用製剤を、CS0747S-A-J203 試験、CS0747S-A-J303 試験、CS0747S-A-J304 試験、及び CS0747S-A-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。表 2.7.1.1-1 に国内臨床試験で使用した CS-747S 製剤一覧を示す。

表 2.7.1.1-1　国内臨床試験で使用した CS-747S 製剤一覧

試験番号 （資料番号）	製剤の種類	用量（mg）	ロット番号
CS0747S-A-J106 試験 （5.3.4.2-1）	第 I 相／臨床薬理試験用製剤	2.5	F1-06T02
		プラセボ	F1-06T01
CS0747S-A-J201 試験 （5.3.5.2-1）	第 I 相／臨床薬理試験用製剤	2.5	F1-06T02
		プラセボ	F1-06T01
CS0747S-A-J203 試験 （5.3.4.2-2）	第 II 相／第 III 相試験用製剤	2.5	0747SF2H08T11
		3.75	0747SF2H08T13
CS0747S-A-J303 試験 （5.3.5.1-2）	第 II 相／第 III 相試験用製剤	3.75	0747SF2H10T08 0747SF2H10T09 0747SF2H12T04 0747SF2H12T05
		プラセボ	0747SF2H10T02 0747SF2H12T01 0747SF2H12T02
CS0747S-A-J304 試験 （5.3.5.1-3）	第 II 相／第 III 相試験用製剤	2.5	0747SF2H12T03
		3.75	0747SF2H12T04
		プラセボ	0747SF2H12T01
CS0747S-A-J305 試験 （5.3.5.1-1）	第 II 相／第 III 相試験用製剤	3.75	CN18001S02
		プラセボ	CN18001S01

1.2 分析法の概略

CS-747S をヒトへ経口投与後、血漿中に CS-747S は検出されないため、臨床試験では CS-747S の代謝物を濃度測定の対象とした。測定対象とした試料は血漿のみで、測定代謝物は CS-747S の活性代謝物である R-138727、R-138727 の前駆体（不活性）である R-95913、R-138727 の不活性代謝物 R-119251 及び R-106583 とした。血漿中の CS-747S の代謝物濃度は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（liquid chromatography tandem mass spectrometry: LC/MS/MS）を用いて測定した。また、一部の臨床試験では、クロピドグレル硫酸塩の活性代謝物である R-130964 の血漿中濃度を LC/MS/MS により測定した。

測定法は適切にバリデートされており、関連資料は初回承認申請時に提出済みである。

2. 個々の試験結果の要約

該当する試験は実施していない。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当する試験は実施していない。

4. 付録

なし

目次

1. 背景及び概観 9
1.1 ヒト生体試料を用いた試験 9
1.2 健康被験者を対象とした評価 9
1.3 患者を対象とした臨床試験での評価 9
1.3.1 臨床薬理試験 9
1.3.2 第 II 相試験及び第 III 相試験 10
1.3.3 母集団薬物動態／薬力学解析 11
1.4 主な試験評価項目 12
1.4.1 薬力学 12
1.4.1.1 血小板凝集抑制効果 12
1.4.1.2 血管拡張因子刺激性リン酸化タンパク質 12
1.4.2 ファーマコゲノミクス 13
1.4.2.1 評価対象とした遺伝子とその選択理由 13
1.4.2.2 遺伝統計解析 14
1.4.3 薬物動態 16
2. 個々の試験結果の要約 16
2.1 J106 試験（添付資料番号: 5.3.4.2-1） 16
2.1.1 薬力学 16
2.1.2 薬物動態 18
2.2 J203 試験（添付資料番号: 5.3.4.2-2） 18
2.2.1 薬力学 18
2.2.2 ファーマコゲノミクス 19
2.2.3 薬物動態 21
2.3 J201 試験（添付資料番号: 5.3.5.2-1） 22
2.4 J303 試験（添付資料番号: 5.3.5.1-2） 22
2.4.1 薬力学 23
2.4.2 ファーマコゲノミクス 23
2.4.3 薬物動態 25
2.5 J304 試験（添付資料番号: 5.3.5.1-3） 25
2.5.1 薬力学 25
2.5.2 ファーマコゲノミクス 26
2.5.3 薬物動態 28
2.6 J305 試験（添付資料番号: 5.3.5.1-1） 28
2.6.1 薬力学 28
2.6.2 ファーマコゲノミクス 29

3. 全試験を通しての結果の比較と解析 30
3.1 血小板凝集抑制効果 30
3.2 薬物動態及び血小板凝集抑制効果における遺伝子多型の影響 30
3.3 母集団薬物動態／薬力学解析 31
3.3.1 母集団解析対象データ 31
3.3.2 母集団解析モデルの構築 32
3.3.2.1 母集団薬物動態モデル 32
3.3.2.2 母集団薬力学モデル 33
3.3.2.3 出血性イベント発現に関する曝露－応答解析 34
3.3.2.4 母集団薬物動態及び薬力学解析のモデルバリデーション 34
3.3.3 解析結果 35
3.3.3.1 母集団パラメータ推定値 35
3.3.3.2 CS-747S の薬物動態及び薬力学に対する共変量の影響 37
3.3.3.3 第 III 相試験の用法用量での血小板凝集抑制能 45
3.3.3.4 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血栓性脳梗塞患者における推奨臨床用量の検討 47
4. 特別な試験 52
5. 参考文献 52
6. 付録 53

表の目次

表 2.7.2.1-1　臨床薬理評価に用いた試験一覧 10
表 2.7.2.1-2　薬力学評価項目の一覧 12
表 2.7.2.1-3　評価対象遺伝子及び遺伝子多型: J203 試験 14
表 2.7.2.1-4　評価対象遺伝子及び遺伝子多型: J303 試験及び J304 試験 14
表 2.7.2.1-5　評価対象遺伝子及び遺伝子多型: J305 試験 14
表 2.7.2.1-6　ハプロタイプ形とスターアレルの対応 15
表 2.7.2.1-7　スターアレル遺伝型と表現型の対応 15
表 2.7.2.1-8　関連解析対象としたゲノム情報 15
表 2.7.2.3-1　母集団薬物動態パラメータ推定値（最終モデル） 35
表 2.7.2.3-2　母集団薬力学パラメータ推定値（最終モデル） 36
表 2.7.2.3-3　曝露-応答モデルパラメータ推定値（最終モデル） 37
表 2.7.2.3-4　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血栓性脳梗塞患者の抽出条件 47
表 2.7.2.3-5　個別薬物動態／薬力学パラメータ推定値の要約統計量（J303 試験） 51
表 2.7.2.3-6　個別薬物動態／薬力学パラメータ推定値の要約統計量（J304 試験） 52
表 2.7.2.6-1　薬力学の成績一覧 53
表 2.7.2.6-2　CYP2C19 表現型別の薬力学の成績一覧（投与 4 週目） 58
表 2.7.2.6-3　スターアレル遺伝型と量的形質の関連解析（CYP2B6）: J203 試験 73
表 2.7.2.6-4　スターアレル遺伝型と量的形質の関連解析（CYP2C9）: J203 試験 74
表 2.7.2.6-5　スターアレル遺伝型と量的形質の関連解析（CYP2C19）: J203 試験 75
表 2.7.2.6-6　スターアレル遺伝型と量的形質の関連解析（CYP2C19）: J203 試験 76
表 2.7.2.6-7　スターアレル遺伝型と量的形質の関連解析（CYP2B6）: J303 試験 81
表 2.7.2.6-8　スターアレル遺伝型と量的形質の関連解析（CYP2C9）: J303 試験 82
表 2.7.2.6-9　スターアレル遺伝型と量的形質の関連解析（CYP2C19）: J303 試験 83
表 2.7.2.6-10　スターアレル遺伝型と量的形質の関連解析（CYP2C19）: J303 試験 84
表 2.7.2.6-11　SNP 遺伝型と量的形質の関連解析（ABCB1）: J303 試験 85
表 2.7.2.6-12　スターアレル遺伝型と量的形質の関連解析（CYP2B6）: J304 試験 88
表 2.7.2.6-13　スターアレル遺伝型と量的形質の関連解析（CYP2C9）: J304 試験 89
表 2.7.2.6-14　スターアレル遺伝型と量的形質の関連解析（CYP2C19）: J304 試験 90
表 2.7.2.6-15　スターアレル遺伝型と量的形質の関連解析（CYP2C19）: J304 試験 91
表 2.7.2.6-16　SNP 遺伝型と量的形質の関連解析（ABCB1）: J304 試験 92

図の目次

図 2.7.2.2-1　IPA の推移（ADP 20 μM）：J106 試験 17
図 2.7.2.2-2　PRI 値の推移: J106 試験 17
図 2.7.2.2-3　PRU 値の推移: J203 試験 19
図 2.7.2.2-4　CYP2C19 の表現型別の PRU 値の推移: J203 試験 20
図 2.7.2.2-5　PRI 値の推移: J201 試験 22
図 2.7.2.2-6　PRU 値の推移: J303 試験 23
図 2.7.2.2-7　CYP2C19 の表現型別の PRU 値（投与 4 週目）: J303 試験 25
図 2.7.2.2-8　PRU 値の推移: J304 試験 26
図 2.7.2.2-9　CYP2C19 の表現型別の PRU 値（投与 4 週目）: J304 試験 27
図 2.7.2.2-10　PRU 値の推移: J305 試験 28
図 2.7.2.2-11　CYP2C19 の表現型別の PRU 値（投与 4 週目）: J305 試験 29
図 2.7.2.3-1　CS-747S の母集団薬物動態の構造モデル 32
図 2.7.2.3-2　CS-747S の母集団薬力学の構造モデル 34
図 2.7.2.3-3　体重が異なる日本人脳血管障害患者に CS-747S 3.75 mg を投与したときの血漿中 R-138727 濃度、MPA、IPA、PRI 値、及び% inhibition の経時推移 38
図 2.7.2.3-4　日本人脳血管障害患者に CS-747S 3.75 mg を投与したときの体重に対する血漿中 R-138727 の AUCtau,ss の分布（左）及び体重カテゴリー毎の定常状態時における PRI 値の経時推移（右） 39
図 2.7.2.3-5　体重（50 kg 以下／50 kg 超）で層別した際の日本人脳血管障害患者での全出血性イベントの発現割合に対する R-138727 の予測 AUCtau, ss の曝露－応答曲線 40
図 2.7.2.3-6　年齢が異なる日本人脳血管障害患者に CS-747S 3.75 mg を投与したときの血漿中 R-138727 濃度、MPA、IPA、PRI 値、及び% inhibition の経時推移 41
図 2.7.2.3-7　年齢（75 歳未満／75 歳以上）で層別した際の日本人脳血管障害患者の全出血性イベントの発現割合に対する R-138727 の予測 AUCtau, ss の曝露-応答曲線 42
図 2.7.2.3-8　日本人脳血管障害患者に CS-747S 3.75 mg を空腹時又は食後投与したときの血漿中 R-138727 濃度、MPA、IPA、PRI 値、及び% inhibition の経時推移 43
図 2.7.2.3-9　抗血小板薬による前治療を有さない日本人脳血管障害患者に CS-747S 2.5 mg 及び 3.75 mg を投与したときの血漿中 R-138727 濃度、MPA、IPA、PRI 値、及び% inhibition の経時推移 44
図 2.7.2.3-10　抗血小板薬による前治療を有する日本人脳血管障害患者に CS-747S 2.5 mg 及び 3.75 mg を投与したときの血漿中 R-138727 濃度、MPA、IPA、PRI 値、及び% inhibition の経時推移 45
図 2.7.2.3-11　日本人脳血管障害患者に CS-747S を投与したときの定常状態での MPA（左上）、IPA（右上）、PRI 値（左下）、及び% inhibition（右上）の中央値及び 90%予測区間 46

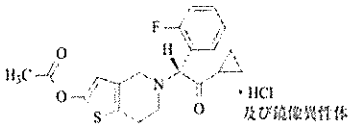
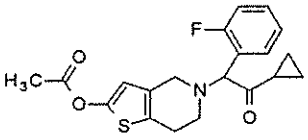
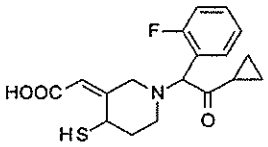
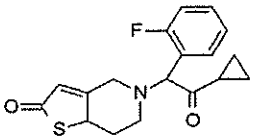
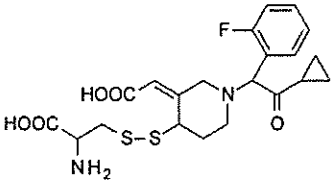
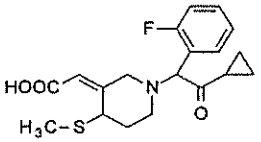
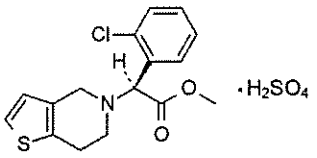
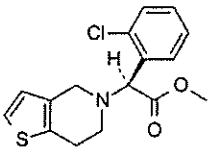
図 2.7.2.3-12　定常状態下でCS-747Sを投与したときの血漿中R-138727濃度(左)及びR-95913濃度（右）の推移（J303 試験、3.75 mg）.....48
図 2.7.2.3-13　定常状態下でCS-747Sを投与したときの血漿中R-138727濃度(上)及びR-95913濃度（下）の推移（J304 試験、2.5 mg［左］及び 3.75 mg［右］）.....49
図 2.7.2.3-14　CS-747S を投与したときの% inhibition（左）及び PRI（右）の推移（J303 試験、3.75 mg）.....50
図 2.7.2.3-15　CS-747S を投与したときの% inhibition（上）及び PRI（下）の推移（J304 試験、2.5 mg［左］及び 3.75 mg［右］）.....50
図 2.7.2.6-1　血漿中代謝物濃度の散布図: J106 試験.....62
図 2.7.2.6-2　CYP2C19 の表現型別の血漿中代謝物濃度の散布図（Semilogarithmic Plot）: J203 試験.....65
図 2.7.2.6-3　血漿中代謝物濃度の散布図（Semilogarithmic Plot）: J303 試験.....67
図 2.7.2.6-4　血漿中代謝物濃度の散布図（Semilogarithmic Plot）: J304 試験.....69
図 2.7.2.6-5　% inhibition の推移: J203 試験.....72
図 2.7.2.6-6　PRI 値の推移: J203 試験.....72
図 2.7.2.6-7　CYP2C19 の表現型別の% inhibition の推移: J203 試験.....77
図 2.7.2.6-8　CYP2C19 表現型別の PRI 値の推移: J203 試験.....79
図 2.7.2.6-9　% inhibition の推移: J303 試験.....80
図 2.7.2.6-10　PRI 値の推移: J303 試験.....81
図 2.7.2.6-11　CYP2C19 の表現型別の% inhibition（投与 4 週目）: J303 試験.....86
図 2.7.2.6-12　CYP2C19 の表現型別の PRI 値（投与 4 週目）: J303 試験.....86
図 2.7.2.6-13　% inhibition の推移: J304 試験.....87
図 2.7.2.6-14　PRI 値の推移: J304 試験.....87
図 2.7.2.6-15　CYP2C19 の表現型別の% inhibition（投与 4 週目）: J304 試験.....93
図 2.7.2.6-16　CYP2C19 の表現型別の PRI 値（投与 4 週目）: J304 試験.....94
図 2.7.2.6-17　% inhibition の推移: J305 試験.....94
図 2.7.2.6-18　CYP2C19 の表現型別の% inhibition（投与 4 週目）: J305 試験.....95

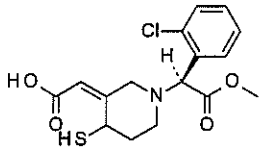
略語一覧

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	－
ACS	acute coronary syndrome	急性冠症候群
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
CL	total body clearance	全身クリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着検査法
EM	extensive metabolizer	－
IM	intermediate metabolizer	－
IMP	Monte Carlo Importance Sampling Expectation Maximization	－
IPA	inhibition of platelet aggregation	血小板凝集抑制率
MFI	mean fluorescence intensity	平均蛍光強度
MPA	maximum platelet aggregation	最大血小板凝集率
PAU	platelet aggregation unit	－
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション
PD_{50}	fraction of platelet bound to give 50% of maximum inhibition	－
PGE_1	prostaglandin E_1	プロスタグランジン E_1
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PM	poor metabolizer	－
PPP&D	population pharmacokinetics/ pharmacodynamics parameters and data	－
PRI	platelet reactivity index	－
PRU	$P2Y_{12}$ reaction unit	－
QT	QT interval	－
QTc	corrected QT interval	－
RSE	relative standard error	－
SNP	single nucleotide polymorphism	一塩基多型
SAEM	stochastic approximation expectation maximization	－
Tmax	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
VASP	vasodilator-stimulated phosphoprotein	血管拡張因子刺激性リン酸化タンパク質
VPC	visual predictive check	－

－: 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. 背景及び概観

CS-747S は CS-747 の塩酸塩であり、1 個の不斉炭素を持つラセミ体である。CS-747S は経口投与後、生体内で活性代謝物である R-138727 が生成し、薬理作用を示す。

1.1 ヒト生体試料を用いた試験

CS-747S の初回承認申請時に、ヒト生体試料を用いた試験で、CS-747S の各代謝物の血漿蛋白結合率、カルボキシルエステラーゼの代謝への関与、活性代謝物 R-138727 の生成に関与するチトクローム P450（cytochrome P450: CYP）分子種、R-138727 の各立体異性体の生成に関与する CYP 分子種及びその遺伝子多型の影響を評価し、関連資料は提出済みである。薬物相互作用に関しては、CYP 分子特異的代謝活性に対する阻害率、CYP 分子種の誘導、小腸での代謝反応、ヒト multi drug resistance 1 を介した代謝物の輸送を評価し、関連資料は提出済みである。

本申請に際し、新たに実施したヒト生体試料を用いた試験はない。

1.2 健康被験者を対象とした評価

CS-747S の初回承認申請時に、日本人健康成人での CS-747S 単回及び反復投与時の薬物動態及び薬力学、日本人健康後期高齢者と健康非高齢者との薬物動態及び薬力学の比較、日本人健康成人男性に対してアスピリン反復投与下での CS-747S 単回及び反復投与時の薬力学及び薬物動態、白人健康成人での心電図 QT/QTc 間隔に及ぼす影響を評価し、関連資料は提出済みである。さらに、健康成人を対象に、アスピリン、CYP 酵素又は P 糖タンパク質（P-glycoprotein: P-gp）活性に影響を及ぼす薬剤、スタチン系薬剤、又は抗凝固作用を有する薬剤との併用による CS-747S の薬物動態及び薬力学作用への影響を評価し、関連資料は提出済みである。

本申請に際し、新たに健康被験者を対象として実施した試験はない。

1.3 患者を対象とした臨床試験での評価

本申請で薬物動態と薬力学を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。

1.3.1 臨床薬理試験

CS0747S-A-J106 試験（以下、J106 試験）では、慢性期脳梗塞症患者（心原性脳塞栓症は除く）を対象に、血小板凝集抑制率（inhibition of platelet aggregation: IPA）を指標として CS-747S の用量依存性を検討した。また、その他の薬力学的指標として platelet reactivity index（PRI）値、薬物動態指標として CS-747S 代謝物（活性代謝物 R-138727、R-138727 の前駆体［不活性］である R-95913、並びに R-138727 の不活性代謝物 R-119251 及び R-106583）の血漿中濃度を評価した。

CS0747S-A-J203 試験（以下、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症患者（心原性脳塞栓症、無症候性脳梗塞は除く）を対象とし、CS-747S に切り替えた

場合の血小板凝集抑制効果（PRI 値、$P2Y_{12}$ reaction unit［PRU］値、及び% inhibition）並びに CYP 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。また、CS-747S 活性代謝物 R-138727 及びクロピドグレル硫酸塩活性代謝物 R-130964 の血漿中濃度を評価した。

1.3.2　第 II 相試験及び第 III 相試験

CS0747S-A-J201 試験（以下、J201 試験）では、慢性期脳梗塞症患者（心原性脳塞栓症は除く）を対象とし、PRI 値を評価した。CS0747S-A-J303（以下、J303 試験）及び CS0747S-A-J304 試験（以下、J304 試験）では、虚血性脳血管障害患者（心原性脳塞栓症、奇異性脳塞栓症、無症候性脳梗塞は除く）を対象とし、PRI 値、PRU 値、及び% inhibition 並びに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。また、CS-747S 不活性代謝物（R-138727 の前駆体である R-95913、並びに R-119251 及び R-106583）の血漿中濃度を評価した。CS0747S-A-J305 試験（以下、J305 試験）では、脳梗塞再発のリスク因子を有する血栓性脳梗塞患者を対象として、PRU 値、及び% inhibition 並びに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。

表 2.7.2.1-1　臨床薬理評価に用いた試験一覧

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験内容	被検薬／比較対照薬 投与量[a]	対象患者	実施国	資料区分
CS0747S-A-J106 5.3.4.2-1	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	CS-747S 2.5 mg／日 CS-747S 5 mg／日 CS-747S 7.5 mg／日 クロピドグレル硫酸塩 75 mg／日	慢性期脳梗塞症患者（心原性脳塞栓症は除く）	日本	評価
CS0747S-A-J203 5.3.4.2-2	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	CS-747S 2.5 mg／日 CS-747S 3.75 mg／日	クロピドグレル硫酸塩を服用中の慢性期脳梗塞症患者（心原性脳塞栓症、無症候性脳梗塞は除く）	日本	評価
CS0747S-A-J201 5.3.5.2-1	慢性期脳梗塞症患者を対象とした安全性、有効性、及び薬力学を検討した第 II 相試験	CS-747S 2.5 mg／日 CS-747S 5 mg／日	慢性期脳梗塞症患者（心原性脳塞栓症は除く）	日本	評価
CS0747S-A-J303 5.3.5.1-2	虚血性脳血管障害患者を対象とした第 III 相非劣性検証試験	CS-747S 3.75 mg／日 クロピドグレル硫酸塩 75 mg／日	虚血性脳血管障害患者（心原性脳塞栓症、奇異性脳塞栓症、無症候性脳梗塞は除く）	日本	評価
CS0747S-A-J304 5.3.5.1-3	高齢又は低体重の虚血性脳血管障害患者を対象とした第 III 相二重盲検試験	CS-747S 2.5 mg／日 CS-747S 3.75 mg／日 クロピドグレル硫酸塩 50 mg／日	高齢又は低体重の虚血性脳血管障害患者（心原性脳塞栓症、奇異性脳塞栓症、無症候性脳梗塞は除く）	日本	評価
CS0747S-A-J305 5.3.5.1-1	脳梗塞再発のリスク因子を有する血栓性脳梗塞患者を対象とした第 III 相二重盲検試験	CS-747S 3.75 mg／日 クロピドグレル硫酸塩 50 又は 75 mg／日	脳梗塞再発リスク（合併症、脳梗塞の既往等）を有するアテローム梗塞又はラクナ梗塞患者	日本	評価

a: 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

1.3.3　母集団薬物動態／薬力学解析

CS-747S の母集団薬物動態／薬力学解析は、国内で実施した健康被験者、経皮的冠動脈インターベンション（percutaneous coronary intervention: PCI）を施行予定の急性冠症候群（acute coronary syndrome: ACS）患者、待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者、慢性期脳梗塞症患者、及び虚血性脳血管障害患者を対象とした臨床試験の結果をもとに、NONMEM（Version 7.1.2）を用いて実施した。母集団薬物動態／薬力学解析の目的は、1) 過去に構築した CS-747S の母集団薬物動態モデルに J106 試験、J203 試験、及び J304 試験データを追加し、母集団薬物動態モデルのアップデートを行うこと、2) 血小板凝集能（アグリゴメーター又は VerifyNow System®）及び血管拡張因子刺激性リン酸化タンパク質（vasodilator-stimulated phosphoprotein: VASP）に関する CS-747S の母集団薬力学モデルを構築し、これらの薬力学指標の経時推移に及ぼす血漿中活性代謝物（R-138727）濃度の影響を評価すること、3) CS-747S の薬物動態及び薬力学に対する被験者背景因子の影響を評価し、高齢者及び低体重者での薬物動態及び薬力学の評価を行うこと、4) R-138727 の曝露量の個別予測値に基づき、J304 試験での出血性イベント発現に関する曝露－応答関係の評価を行うこと、5) 脳血管疾患領域の第 III 相試験の用法用量での薬力学効果から、高齢者及び低体重者での推奨臨床用量を考察することである。

本解析の対象試験は、虚血性脳血管障害患者を対象とした 1 試験（J304 試験）、慢性期脳梗塞症患者を対象とした 2 試験（J106 試験及び J203 試験）、PCI を施行予定の ACS 患者を対象とした 1 試験（CS0747S-B-J301 試験）、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とした 3 試験（CS0747S-B-J107 試験、CS0747S-B-J202 試験、及び CS0747S-B-J302 試験）及び健康被験者を対象とした 8 試験（CS0747S-A-J101 試験、CS0747S-A-J102 試験、CS0747S-A-J103 試験、CS0747S-A-J105 試験、CS0747S-A-J108 試験、CS0747S-A-J109 試験、CS0747S-B-J110 試験、及び CS0747S-A-J112 試験）の全 15 試験である。

また、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（J303 試験）の薬物動態及び薬力学データを外部データセットとして、上記 15 試験で構築した母集団薬物動態／薬力学モデルのバリデーション（external VPC [visual predictive check]）を実施した。

その後、脳梗塞の病型が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血栓性脳梗塞患者における推奨臨床用量を検討するため、J303 試験及び J304 試験の薬物動態及び薬力学データを使用して、虚血性脳血管障害患者（上記母集団薬物動態／薬力学解析に含まれた J303 試験及び J304 試験の全被験者）と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血栓性脳梗塞患者（J303 試験及び J304 試験から抽出条件を用いて抽出した被験者）で血漿中 R-138727 及び R-95913 濃度、% inhibition、並びに PRI の経時推移を比較した。また、母集団薬物動態／薬力学モデルにより算出した薬物動態及び薬力学パラメータの個別推定値（経験ベイズ推定値）について、虚血性脳血管障害患者と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血栓性脳梗塞患者で比較した。

解析内容及び結果の詳細を 3.3 に記載する。

1.4　主な試験評価項目

1.4.1　薬力学

薬力学評価項目の一覧を表 2.7.2.1-2 に示す。

表 2.7.2.1-2　薬力学評価項目の一覧

試験	薬力学評価項目
J106 試験	IPA、PRI 値
J203 試験	PRU 値、% inhibition、PRI 値
J201 試験	PRI 値
J303 試験	PRU 値、% inhibition、PRI 値
J304 試験	PRU 値、% inhibition、PRI 値
J305 試験	PRU 値、% inhibition

1.4.1.1　血小板凝集抑制効果

J106 試験では、IPA を薬力学的指標とし、J203 試験、J303 試験、J304 試験、及び J305 試験では、VerifyNow $P2Y_{12}$ Assay による PRU 値及び% inhibition を薬力学的指標として、血小板凝集抑制効果を評価した。

IPA は、アグリゴメーターを用いて、アデノシン二リン酸（adenosine 5'-diphosphate: ADP）5 及び 20 μM に対する最大血小板凝集率（maximum platelet aggregation: MPA）を光透過法で測定し、以下に従い算出した。

$$\text{IPA（\%）} = \left[\frac{\text{観察期の MPA-治験薬投与終了時の MPA}}{\text{観察期の MPA}}\right] \times 100$$

PRU 値及び% inhibition は、VerifyNow System®を用いて測定し、% inhibition は以下に従って自動算出した。

% inhibition =（[PAU 値−PRU 値] /PAU 値）× 100

PRU: ADP による $P2Y_{12}$ 受容体を介した血小板活性化の指標

PAU (platelet aggregation unit) : thrombin receptor activating peptide 及び protease-activated receptor-4-activating peptide による血小板活性化の指標

1.4.1.2　血管拡張因子刺激性リン酸化タンパク質

VASP は、血小板内タンパク質で通常は脱リン酸化されるが、プロスタグランジン E_1（prostaglandin E_1: PGE_1）によりリン酸化され、ADP が $P2Y_{12}$ に結合すると脱リン酸化する。

VASP のリン酸化状態について、PRI 値を薬力学的指標として評価した。

J106 試験、J203 試験、及び J201 試験では、フローサイトメトリー法によって平均蛍光強度（mean fluorescence intensity: MFI）を測定し、測定された MFI 値から PRI 値を以下に従い算出した。

$$PRI\ (\%) = \left(\frac{MFI_{PGE_1} - MFI_{ADP}}{MFI_{PGE_1}} \right) \times 100$$

MFI_{PGE_1} = MFI(T1) − MFI(T3)

MFI_{ADP} = MFI(T2) − MFI(T3)

MFI(T1): 検体を PGE_1 で刺激後、抗リン酸化 VASP 抗体で染色したときの MFI 値

MFI(T2): 検体を ADP 及び PGE_1 で刺激後、抗リン酸化 VASP 抗体で染色したときの MFI 値

MFI(T3): 検体を ADP 及び PGE_1 で刺激後、ネガティブコントロール抗体で染色したときの MFI 値

J303 試験及び J304 試験では、$OD_{450\ nm}$ 値を ELISA（enzyme-linked immunosorbent assay）法によって測定し、測定された $OD_{450\ nm}$ 値から PRI 値を以下に従い算出した。

$$PRI\ (\%) = \left(\frac{OD_{450\ nm}\ [PGE_1] - OD_{450\ nm}\ [PGE_1 + ADP]}{OD_{450\ nm}\ [PGE_1] - OD_{450\ nm}\ [Blank]} \right) \times 100$$

$OD_{450\ nm}$［PGE_1］：検体を PGE_1 で刺激後、抗リン酸化 VASP 抗体で標識し、発色させたときの吸光度

$OD_{450\ nm}$［PGE_1+ADP］：検体を ADP 及び PGE_1 で刺激後、抗リン酸化 VASP 抗体で標識し、発色させたときの吸光度

$OD_{450\ nm}$［Blank］：ネガティブコントロールを抗リン酸化 VASP 抗体で標識し、発色させたときの吸光度

1.4.2　ファーマコゲノミクス

1.4.2.1　評価対象とした遺伝子とその選択理由

J203 試験では、CS-747S 又はクロピドグレル硫酸塩の代謝に関与している CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、及び CYP3A5 を評価対象遺伝子に設定した。CYP1A2 及び CYP3A4 は、スターアレル遺伝型の頻度集計の結果、多型とはならなかった。CYP3A5 は、CYP 遺伝子多型と血小板凝集抑制効果との関連性に一定の傾向が認められなかった。これらの結果から、J303 試験及び J304 試験では、CYP2B6、CYP2C9、及び CYP2C19 を評価対

象遺伝子に設定した。また、近年、CS-747S 及びクロピドグレル硫酸塩の吸収を調節する因子である ATP-binding cassette sub-family B member 1（ABCB1）の遺伝子多型による血小板凝集抑制作用への関連が報告されていることから[1]、ABCB1 も評価対象遺伝子に設定した。J305 試験では、CYP2C19 を評価対象遺伝子に設定した。

1.4.2.2　遺伝統計解析

1.4.2.2.1　ゲノム情報

各試験の評価対象遺伝子及び遺伝子多型を表 2.7.2.1-3、表 2.7.2.1-4、及び表 2.7.2.1-5 に示す。

表 2.7.2.1-3　評価対象遺伝子及び遺伝子多型: J203 試験

遺伝子	遺伝子多型（スターアレル、SNP）	観測した SNP 座位（塩基変異）
CYP1A2	*1C、*1D、*1E、*1F	−3860G>A、−2467ΔT、−739T>G、−163C>A、2159G>A、5347T>C
CYP2B6	*6	13072A>G、15614C>G、15618C>T、15631G>T、18053A>G、21034C>T、25505C>T
CYP2C9	*2、*3	3608C>T、42614A>C、47391A>C
CYP2C19	*2、*3	19154G>A、17948G>A
CYP3A4	*3	23171T>C
CYP3A5	*3	6986A>G

表 2.7.2.1-4　評価対象遺伝子及び遺伝子多型: J303 試験及び J304 試験

遺伝子	遺伝子多型（スターアレル、SNP）	観測した SNP 座位（塩基変異）
CYP2B6	*6	15614C>G、15631G>T、18053A>G、25505C>T
CYP2C9	*3	42614A>C
CYP2C19	*2、*3	19154G>A、17948G>A
ABCB1	T	3435C>T

表 2.7.2.1-5　評価対象遺伝子及び遺伝子多型: J305 試験

遺伝子	遺伝子多型（スターアレル、SNP）	観測した SNP 座位（塩基変異）
CYP2C19	*1、*2、*3	19154G>A、17948G>A

遺伝子 CYP2B6、CYP2C9、及び CYP2C19 で観測された各一塩基多型（single nucleotide polymorphism: SNP）遺伝型から、Expectation-Maximization アルゴリズムを用いて集団でのハプロタイプ形の頻度を推定した。ハプロタイプ形から個体のディプロタイプ形を推定し、スターアレル遺伝型を決定した。

各遺伝子のハプロタイプ形とスターアレルの対応を表 2.7.2.1-6 に示す。表 2.7.2.1-6 に記載のないハプロタイプ形はスターアレル*1 を対応させた。

表 2.7.2.1-6　ハプロタイプ形とスターアレルの対応

遺伝子	ハプロタイプ形	スターアレル
CYP1A2	ATTCGT [a]	*1C
	GΔTCGT [a]	*1D
	GTGCGT [a]	*1E
	GTTAGT [a]	*1F
CYP2B6	CTGC [b] ACCTGCC [a]	*6
CYP2C9	TAA [a]	*2
	CCA [a]	*3
CYP2C19	AG	*2
	GA	*3

a: J203 試験
b: J303 試験及び J304 試験

遺伝子 CYP2C9 及び CYP2C19 について、決定されたスターアレル遺伝型から表現型 extensive metabolizer（EM）、intermediate metabolizer（IM）、及び poor metabolizer（PM）を決定した。スターアレル遺伝型と表現型の対応を表 2.7.2.1-7 に示す。

表 2.7.2.1-7　スターアレル遺伝型と表現型の対応

遺伝子	スターアレル遺伝型	表現型
CYP2C9	*1/*1、*1/*2 [a]	EM
	*1/*3、*2/*2 [a]、*2/*3 [a]	IM
	*3/*3	PM
CYP2C19	*1/*1	EM
	*1/*2、*1/*3	IM
	*2/*3、*2/*2、*3/*3	PM

a: J203 試験のみ該当

1.4.2.2.2　薬力学との関連解析

関連解析対象としたゲノム情報を表 2.7.2.1-8 に示す。各遺伝子のスターアレル遺伝型、SNP 遺伝型、表現型について、各測定時点での PRU 値、% inhibition 又は PRI 値との関連解析を行った。

表 2.7.2.1-8　関連解析対象としたゲノム情報

ゲノム情報	試験番号		
	J203 試験	J303 試験 J304 試験	J305 試験
SNP 遺伝型	−	ABCB1	−
スターアレル遺伝型	CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、CYP3A5	CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19	−
表現型	CYP2C9、CYP2C19	CYP2C19	CYP2C19

1.4.3　薬物動態

J106 試験では、CS-747S の活性代謝物 R-138727 及び不活性代謝物（R-138727 の前駆体である R-95913、並びに R-119251 及び R-106583）並びにクロピドグレル硫酸塩活性代謝物 R-130964 の血漿中濃度を評価した。J203 試験では、CS-747S 活性代謝物 R-138727 及びクロピドグレル硫酸塩活性代謝物 R-130964 の血漿中濃度を評価した。J303 試験及び J304 試験では、CS-747S 不活性代謝物（R-138727 の前駆体である R-95913、並びに R-119251 及び R-106583）の血漿中濃度を評価した。

2.　個々の試験結果の要約

薬物動態及び薬力学を評価した臨床試験での薬力学及びファーマコゲノミクスの成績の要約を表 2.7.2.6-1 及び表 2.7.2.6-2 に示す。なお、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。

2.1　J106 試験（添付資料番号: 5.3.4.2-1）

慢性期脳梗塞症患者を対象に、IPA を指標として、CS-747S 2.5 mg、5 mg、又は 7.5 mg を 1 日 1 回、14 日間投与したときの用量依存性を無作為化、非盲検（CS-747S 群は二重盲検）、4 群並行群間比較試験で評価した。また、クロピドグレル硫酸塩（75 mg、1 日 1 回投与）を対照にして、CS-747S の血小板凝集抑制効果を評価した。

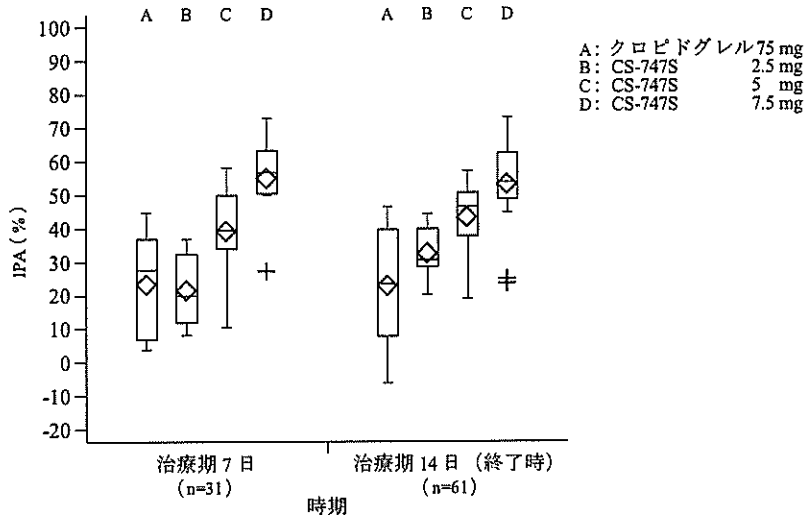
薬力学解析対象集団は、63 名（CS-747S 2.5 mg 群 14 名、CS-747S 5 mg 群 16 名、CS-747S 7.5 mg 群 18 名、クロピドグレル 75 mg 群 15 名）であった。

2.1.1　薬力学

ADP 20 μM 惹起時の投与群ごとの IPA の推移を図 2.7.2.2-1 に示す。治療期 14 日目（終了時）の IPA の算術平均値（標準偏差）は、CS-747S 2.5 mg 群 32.63（8.86）%、CS-747S 5 mg 群 43.58（11.23）%、CS-747S 7.5 mg 群 53.25（13.78）%であり、投与量の増加に伴って上昇した。クロピドグレル 75 mg 群の IPA の算術平均値は 22.95（15.85）%であり、CS-747S の各投与群と比較して低かった。

IPA 値の用量依存性を、モデル $Y = \alpha + \beta X$（Y: IPA、X: CS-747S の投与量）を用いた回帰分析により検討した結果、β の推定値（両側 95%信頼区間）は ADP 5 μM 惹起時 3.7848（2.1471～5.4224）、ADP 20 μM 惹起時 4.1126（2.4016～5.8235）であった。いずれも、投与量の増加に伴い血小板凝集抑制効果は有意に増強しており、用量依存性が認められた。

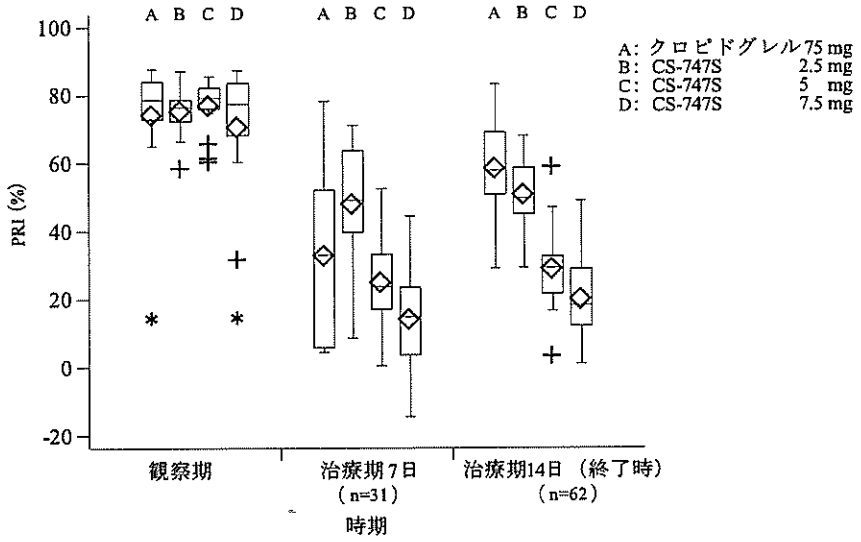
図 2.7.2.2-1　IPA の推移（ADP 20 μM）：J106 試験



◇: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値
Source: M5.3.4.2-1 (CS0747S-A-J106) Figure 14.2-2

投与群ごとの PRI 値の推移を図 2.7.2.2-2 に示す。治療期 14 日目（終了時）の PRI 値の算術平均値（標準偏差）は、CS-747S 2.5 mg 群 50.69（10.79）%、CS-747S 5 mg 群 28.86（12.93）%、CS-747S 7.5 mg 群 20.17（12.13）%であり、投与量の増加に伴って低下した。クロピドグレル 75 mg 群の PRI 値の算術平均値は 58.54（15.67）%であり、CS-747S 2.5 mg 群よりやや高値であった。

図 2.7.2.2-2　PRI 値の推移: J106 試験



◇: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値
Source: M5.3.4.2-1 (CS0747S-A-J106) Figure 14.2-3

2.1.2　薬物動態

薬物動態の評価項目は、CS-747S の活性代謝物 R-138727 及び不活性代謝物（R-138727 の前駆体である R-95913、並びに R-119251 及び R-106583）並びにクロピドグレル硫酸塩の活性代謝物 R-130964 の血漿中濃度とした。CS-747S の活性代謝物及び不活性代謝物の各血漿中代謝物濃度の散布図を図 2.7.2.6-1 に示す。

2.2　J203 試験（添付資料番号: 5.3.4.2-2）

クロピドグレル硫酸塩を 75 mg 1 日 1 回 2 週間以上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 PRI 値、PRU 値、及び% inhibition 並びに CYP 遺伝子多型と血小板凝集抑制効果との関連性を多施設共同、無作為化、二重盲検、2-way クロスオーバー試験で評価した。また、CS-747S 活性代謝物 R-138727 及びクロピドグレル硫酸塩活性代謝物 R-130964 の血漿中濃度を評価した。CS-747S は 3.75 mg 又は 2.5 mg を 1 日 1 回各期 4 週間投与した。

薬力学解析対象集団は 129 名であり、129 名全員をファーマコゲノミクスとの関連解析対象とした。ファーマコゲノミクス解析対象集団は 133 名であった。薬物動態解析対象集団は 99 名であり、99 名全員をファーマコゲノミクスとの関連解析対象とした。

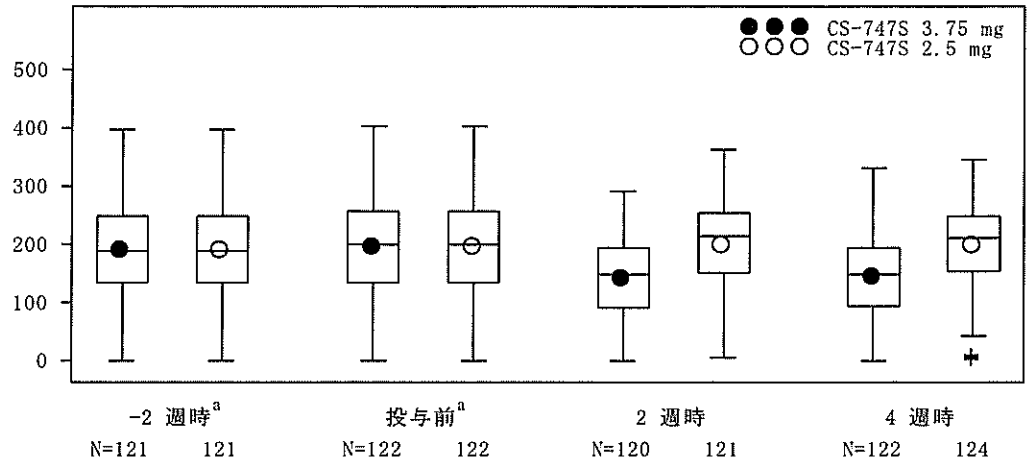
2.2.1　薬力学

投与量ごとの PRU 値の推移を図 2.7.2.2-3 に示す。また、% inhibition 及び PRI 値の推移を図 2.7.2.6-5 及び図 2.7.2.6-6 に示す。

CS-747S 投与前（クロピドグレル硫酸塩投与時）の PRU 値の算術平均値（標準偏差）は 198.2（86.65）であった。CS-747S 投与 4 週目の PRU 値は、2.5 mg 投与時は 200.9（74.03）とクロピドグレル硫酸塩投与時と同程度であり、3.75 mg 投与時は 147.1（71.61）で、クロピドグレル硫酸塩投与時より低値を示した。

投与時期（第一期、第二期）及び前治療薬による持ち越し効果の影響はなかった。

図 2.7.2.2-3　PRU 値の推移: J203 試験



a: クロピドグレル硫酸塩投与時の値
●○: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値
Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Figure 14.2-2

2.2.2　ファーマコゲノミクス

各遺伝子（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4 及び CYP3A5）のスターアレル遺伝型の頻度は、投与群間で同様であった。CYP1A2 及び CYP3A4 は、注目したスターアレルの頻度が 0%であり、多型とはならなかった。CYP2C9 は、スターアレル*2 を保有する被験者は観察されず、スターアレル遺伝型*1/*3 の頻度は 6.8%（9/133）であった。CYP2B6 のスターアレル遺伝型*1/*6 の頻度は 24.1%（32/133）、*6/*6 の頻度は 3.0%（4/133）であった。CYP2C19 は、133 名中 92 名の被験者が、スターアレル*2 又は*3 をヘテロ又はホモで保有していた。CYP3A5 は、注目したスターアレルの頻度は高く、大部分の被験者が解析対象のスターアレルをヘテロ又はホモで保有していた。また、各遺伝子について、投与群間のスターアレルの頻度はほぼ同様であった。

解析対象形質（PRI 値、PRU 値、及び% inhibition）について、各遺伝子（CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A5）のスターアレル遺伝型並びに各遺伝子（CYP2C9 及び CYP2C19）の表現型と、量的形質（各形質の観測値又は投与前を基準とした変化量）及び閾値を設定し 2 分類した質的形質との関連性をそれぞれ検討した。スターアレル遺伝型と量的形質（PRI 及び% inhibition）の関連解析結果を表 2.7.2.6-3、表 2.7.2.6-4、表 2.7.2.6-5、及び表 2.7.2.6-6 に示す。CS-747S 投与時に CYP2B6 では、4 週時の CS-747S 3.75 mg 投与でスターアレル*6 の保有個数の増加に伴い PRI 値は高くなる傾向がみられた。CYP2C9、CYP3A5、及び CYP2C19 では、スターアレル遺伝型あるいは表現型と量的形質及び質的形質との間に明確な関連性は認められなかった。一方、クロピドグレル硫酸塩投与時、CYP2C19 では、スターアレル*2 又は*3 の保有個数の増加に伴い PRI 値は高くなり、% inhibition 値は低くなる傾向がみられた。また、表現型と質的形質との関連性は、EM より PM 又は IM + PM で PRI 値が高閾値、% inhibition 値が低閾値となる割合がいずれも高い傾向にあった。CYP2B6、CYP2C9、及

びCYP3A5では、スターアレル遺伝型あるいは表現型と量的形質及び質的形質との間に明確な関連性は認められなかった。

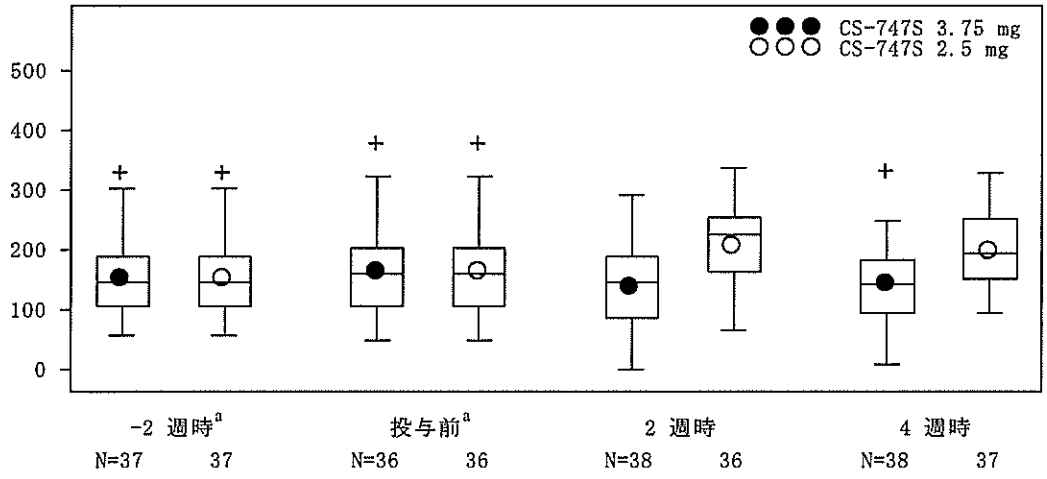
CYP2C19の表現型の頻度は、EM 30.8%（41/133）、IM 42.1%（56/133）、PM 27.1%（36/133）であった。

CYP2C19の表現型（EM、IM、PM）別のPRU値の推移を図2.7.2.2-4に示す。また、CYP2C19の表現型（EM、IM、PM）別の% inhibition及びPRI値の推移を図2.7.2.6-7及び図2.7.2.6-8に示す。

EMでは、CS-747S投与前（クロピドグレル硫酸塩投与時）のPRU値の算術平均値（標準偏差）は167.6（79.00）であった。CS-747S投与4週目のPRU値は、CS-747S 2.5 mg投与時199.6（63.55）、3.75 mg投与時145.8（64.18）であり、CS-747S 2.5 mg投与時ではクロピドグレル硫酸塩投与時より高値を示し、CS-747S 3.75 mgではクロピドグレル硫酸塩投与時より低値を示した。IMでは、CS-747S投与前のPRU値は181.8（82.93）であった。CS-747S投与4週目のPRU値は、2.5 mg投与時192.5（82.54）、3.75 mg投与時143.4（80.54）であり、CS-747S 2.5 mg投与時ではクロピドグレル硫酸塩投与時より高値を示し、CS-747S 3.75 mg投与時ではクロピドグレル硫酸塩投与時より低値を示した。PMでは、CS-747S投与前のPRU値は253.3（75.26）であった。CS-747S投与4週目のPRU値は、CS-747S 2.5 mg投与時214.1（71.36）、3.75 mg投与時153.4（67.82）であり、CS-747S 2.5 mg及び3.75 mg投与時のいずれもクロピドグレル硫酸塩投与時より低値を示した。

図 2.7.2.2-4　CYP2C19の表現型別のPRU値の推移: J203試験（1/2）

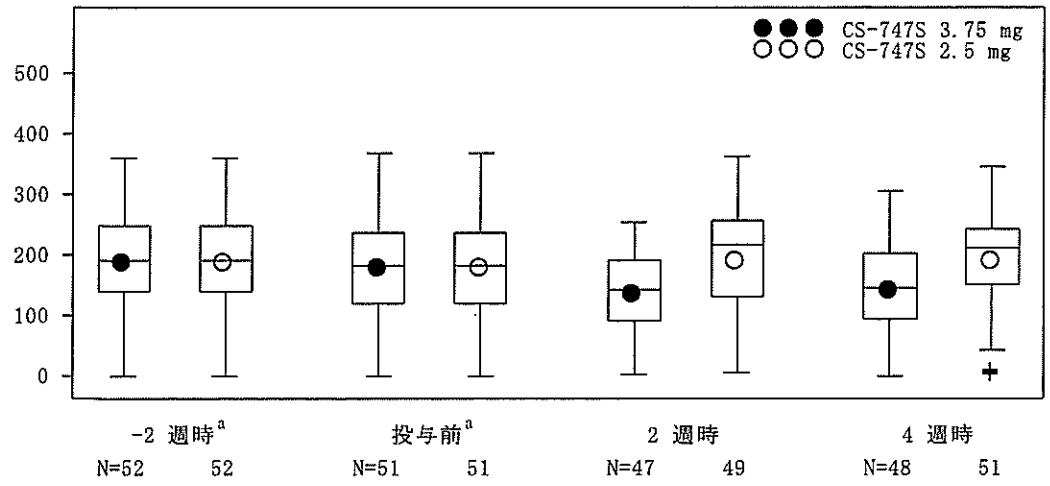
- EM -



a: クロピドグレル硫酸塩投与時の値
●○: 算術平均値、+: 箱から1.5四分位範囲～3四分位範囲の値、*: 箱から3四分位範囲より離れた値
Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Figure 14.2-140

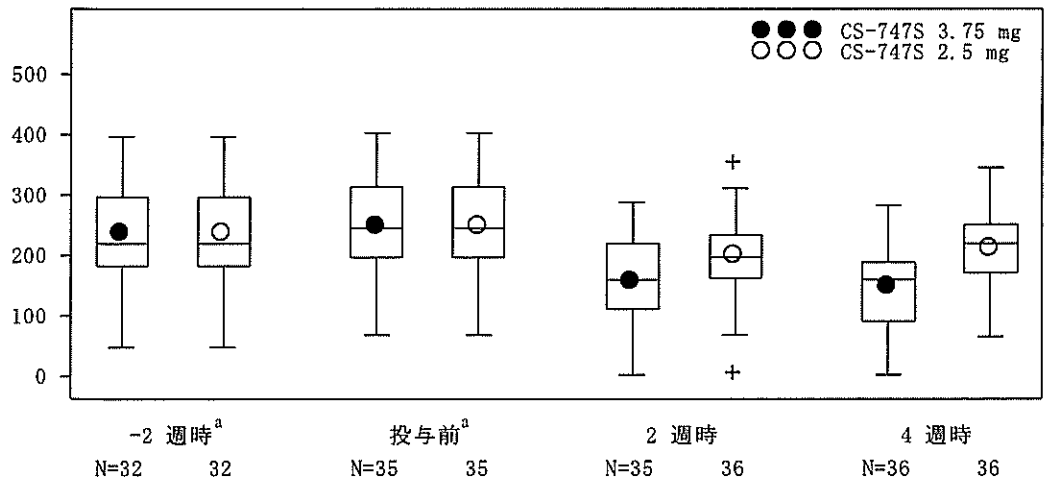
図 2.7.2.2-4　CYP2C19 の表現型別の PRU 値の推移: J203 試験（2/2）

- IM -



a: クロピドグレル硫酸塩投与時の値
●○: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値

- PM -



a: クロピドグレル硫酸塩投与時の値
●○: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値
Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Figure 14.2-140

2.2.3　薬物動態

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 について、CYP2C19 表現型別の血漿中濃度の散布図を図 2.7.2.6-2 に示す。

CS-747S 投与後の血漿中 R-138727 濃度は、2.5 mg 及び 3.75 mg 投与後のいずれも CYP2C19 の EM、IM、PM で明らかな差異はなかった。一方、クロピドグレル硫酸塩投与後の血漿中 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、CS-747S 2.5 mg 及び 3.75 mg 投与後の血漿中 R-138727 濃度に、CYP2B6、CYP2C9、及び CYP3A5 の

各スターアレル遺伝子型による明らかな差異はなかった。

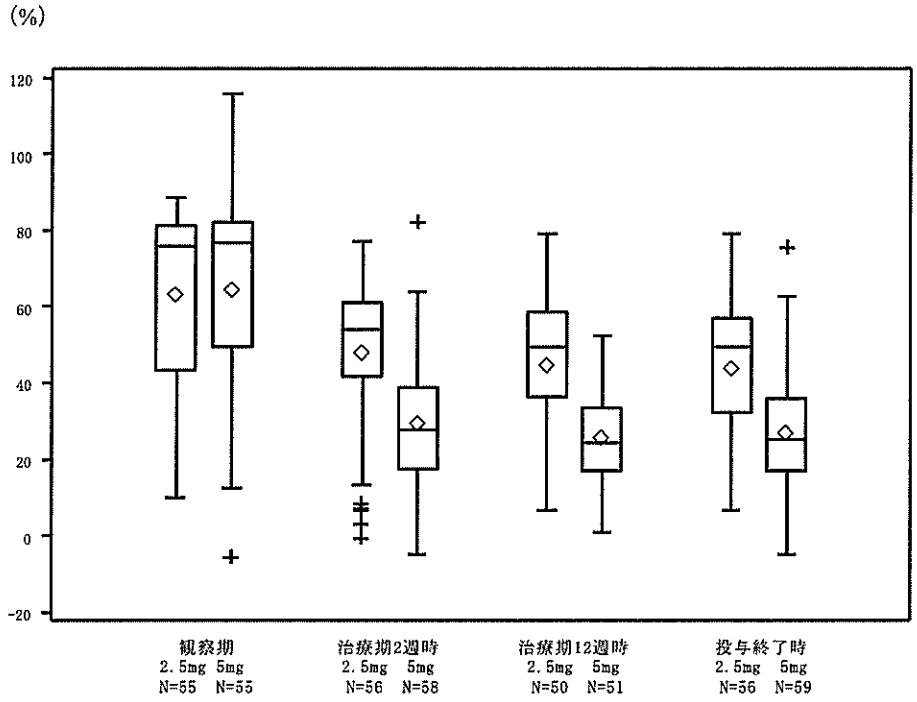
2.3　J201 試験（添付資料番号: 5.3.5.2-1）

慢性期脳梗塞症患者を対象に、CS-747S 2.5 mg 又は 5 mg を 12 週間投与したときの安全性、有効性、及び薬力学を、多施設共同、無作為化、二重盲検、2 群並行群間比較試験で評価した。薬力学解析対象集団は 115 名（CS-747S 2.5 mg 群 56 名、CS-747S 5 mg 群 59 名）であった。

投与群ごとの PRI 値の推移図を図 2.7.2.2-5 に示す。

CS-747S 2.5 mg 群及び CS-747S 5 mg 群のいずれの投与群でも、観察期と比較して 2 週目で低値を示し、12 週目まで同程度の値で推移した。投与 12 週目の PRI 値の算術平均値（標準偏差）は、CS-747S 2.5 mg 群 44.75（18.79）%、CS-747S 5 mg 群 25.74（12.81）%であり、投与量の増加に伴い低値を示した。

図 2.7.2.2-5　PRI 値の推移: J201 試験



◇: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値
Source: M 5.3.5.2-1 (CS0747S-A-J201) Figure 14.2-2

2.4　J303 試験（添付資料番号: 5.3.5.1-2）

虚血性脳血管障害患者を対象に、CS-747S 3.75 mg を 96～104 週間投与したときの有効性及び安全性を、クロピドグレル硫酸塩 75 mg を対照薬として多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験で評価した。

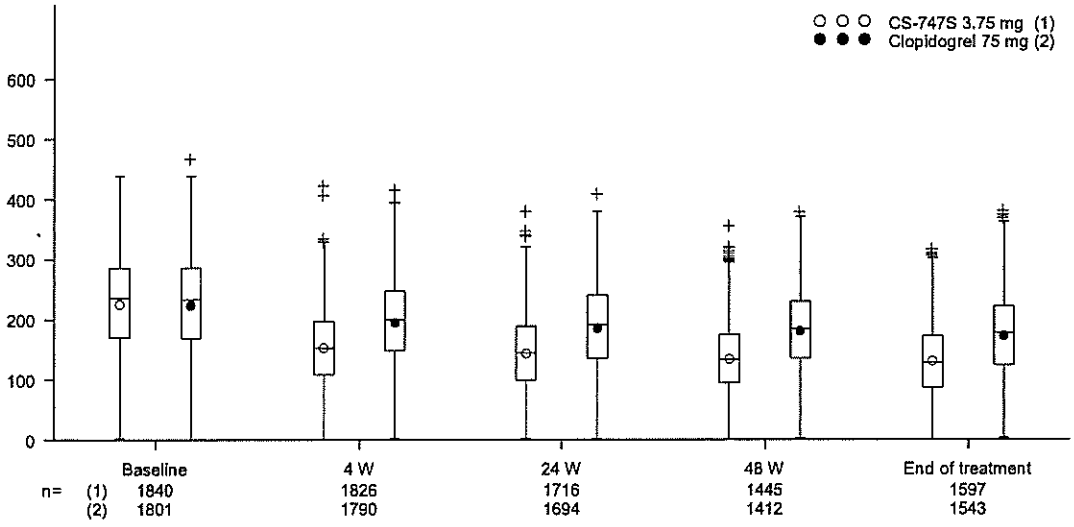
薬力学解析対象集団は 3696 名（CS-747S 3.75 mg 群 1866 名、クロピドグレル 75 mg 群 1830 名）、遺伝子解析対象集団は 3461 名（CS-747S 3.75 mg 群 1742 名、クロピドグレル 75 mg 群 1719 名）、薬物動態解析対象集団は 1874 名（CS-747S 3.75 mg 群 1874 名、クロピドグレル 75 mg 群 0 名）であった。

2.4.1 薬力学

投与群ごとの PRU 値の推移図を図 2.7.2.2-6 に示す。また、投与群ごとの% inhibition 及び PRI 値の推移図を図 2.7.2.6-9 及び図 2.7.2.6-10 に示す。

投与開始前の PRU 値の算術平均値（標準偏差）は、CS-747S 3.75 mg 群 226.4（82.53）、クロピドグレル 75 mg 群 225.3（84.34）であり、投与 4 週目では CS-747S 3.75 mg 群 153.6（63.80）、クロピドグレル 75 mg 群 196.2（74.00）であった。CS-747S 3.75 mg 群の 4 週目以降の PRU 値は、クロピドグレル 75 mg 群と比較して一貫して低値を示し、投与 4 週、24 週、48 週目、及び投与終了時とほぼ一定に推移した。また、クロピドグレル 75 mg 群に対する CS-747S 3.75 mg 群の算術平均値の差の 95%信頼区間はいずれの時点においても 0 を含まなかった。

図 2.7.2.2-6　PRU 値の推移: J303 試験



○●□: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値
Source: M 5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Figure 15.2.2-2

2.4.2 ファーマコゲノミクス

各遺伝子（CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19）のスターアレル遺伝型の頻度に、投与群間で顕著な差は認められなかった。

各遺伝子（CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び ABCB1）のスターアレル遺伝型あるいは SNP 遺伝型と、各時点（投与前[0 週]、4 週、24 週、48 週）の量的形質（PRI 値、PRU 値、及び% inhibition の各観測値）の関連性の有無を検討し、関連性の強さの推定値を算出した。スターアレル遺伝型あるいは SNP 遺伝型と量的形質（PRI 及び% inhibition）の関連解析結果を表 2.7.2.6-7、

表 2.7.2.6-8、表 2.7.2.6-9、表 2.7.2.6-10、及び表 2.7.2.6-11 に示す。CS-747S 投与時に CYP2B6 では、スターアレル*6 の保有個数の増加に伴い PRI 値は高くなり、% inhibition 値は低くなる傾向がみられた。また、CYP2C9、CYP2C19、及び ABCB1 では、スターアレル遺伝型あるいは SNP 遺伝型と量的形質との間に明確な関連性は認められなかった。一方、クロピドグレル硫酸塩投与時、CYP2C19 では、スターアレル*2 又は*3 の保有個数の増加に伴い PRI 値は高くなり、% inhibition 値は低くなる傾向がみられた。CYP2B6、CYP2C9、及び ABCB1 では、スターアレル遺伝型あるいは SNP 遺伝型と量的形質との間に明確な関連性は認められなかった。

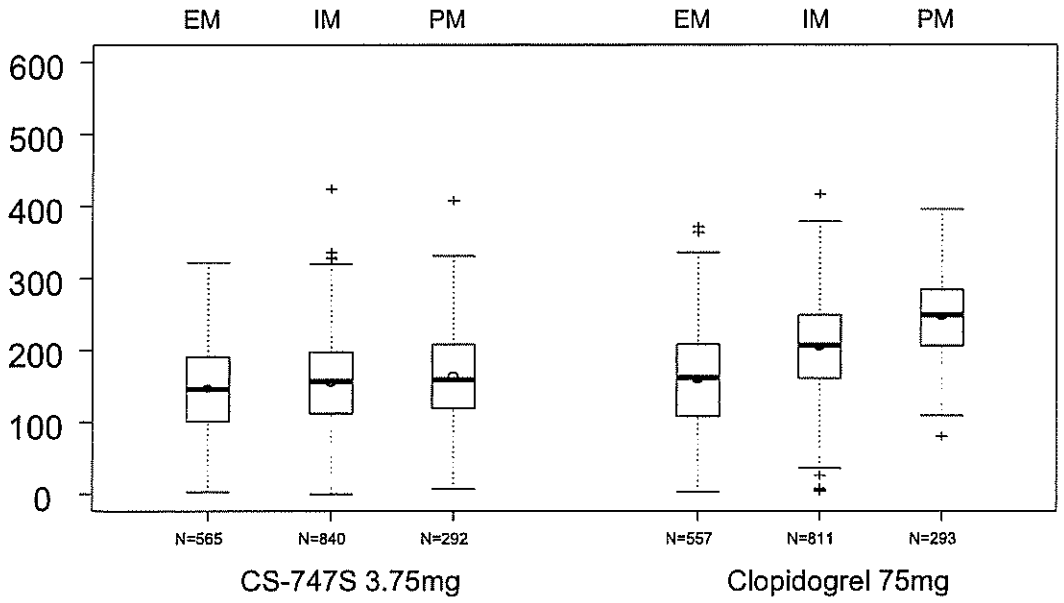
CYP2C19 の表現型の頻度は、CS-747S 3.75 mg 群では EM 33.4%（581/1742）、IM 49.4%（861/1742）、PM 17.2%（300/1742）であり、クロピドグレル 75 mg 群では EM 33.9%（582/1719）、IM 48.7%（837/1719）、PM 17.5%（300/1719）であった。CYP2C19 及び CYP2C9 の表現型の頻度に、投与群間で顕著な差は認められなかった。

投与 4 週目の CYP2C19 の表現型（EM、IM、PM）別の PRU 値を図 2.7.2.2-7 に示す。また、投与 4 週目の CYP2C19 の表現型（EM、IM、PM）別の% inhibition 及び PRI 値を図 2.7.2.6-11 及び図 2.7.2.6-12 に示す。

CS-747S 3.75 mg 群での投与 4 週目の PRU 値の算術平均値（標準偏差）は、EM 146.7（62.38）、IM 154.5（64.00）、PM 164.2（64.92）であり、CYP2C19 の表現型と PRU 値の間に一定の傾向は認められなかった。クロピドグレル 75 mg 群での投与 4 週目の PRU 値の算術平均値は EM 158.9（73.09）、IM 204.0（66.87）、PM 246.7（58.20）であり、EM、IM、PM の順に低値を示した。

CS-747S 3.75 mg 群での投与 4 週目の PRU 値は、クロピドグレル 75 mg 群と比較して、EM では同程度、IM、PM では低かった。CS-747S 3.75 mg 群及びクロピドグレル 75 mg 群のいずれも、投与 4 週目と同様の傾向が投与 24 週、48 週目にも認められた。

図 2.7.2.2-7　CYP2C19 の表現型別の PRU 値（投与 4 週目）：J303 試験



○●□: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値
Source: M 5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Figure 15.2.4.5-2

2.4.3　薬物動態

CS-747S の不活性代謝物（R-138727 の前駆体である R-95913、並びに R-119251 及び R-106583）の各血漿中濃度の散布図を図 2.7.2.6-3 に示す。

2.5　J304 試験（添付資料番号: 5.3.5.1-3）

高齢又は低体重の虚血性脳血管障害患者を対象に、CS-747S 2.5 mg 又は 3.75 mg を 48 週間投与したときの安全性及び有効性を、クロピドグレル硫酸塩 50 mg を対照薬として多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、3 群並行群間比較試験で評価した。

薬力学解析対象集団は 643 名（CS-747S 3.75 mg 群 214 名、CS-747S 2.5 mg 群 213 名、クロピドグレル 50 mg 群 216 名）、遺伝子解析対象集団は、586 名（CS-747S 3.75 mg 群 196 名、CS-747S 2.5 mg 群 195 名、クロピドグレル 50 mg 群 195 名）、薬物動態解析対象集団は 429 名（CS-747S 3.75 mg 群 215 名、CS-747S 2.5 mg 群 214 名、クロピドグレル 50 mg 群 0 名）であった。

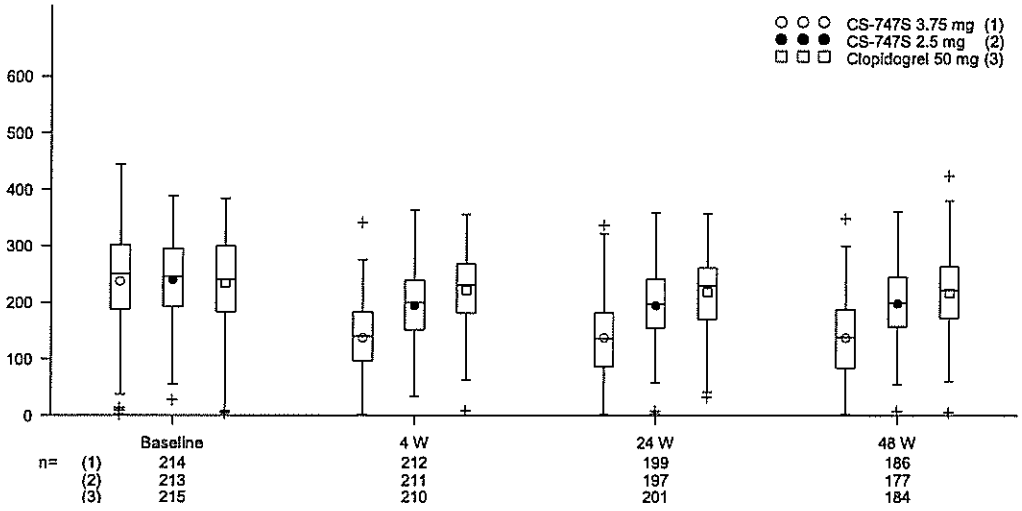
2.5.1　薬力学

投与群ごとの PRU 値の推移図を図 2.7.2.2-8 に示す。また、投与群ごとの% inhibition 及び PRI 値の推移図を図 2.7.2.6-13 及び図 2.7.2.6-14 に示す。

投与開始前の PRU 値の算術平均値（標準偏差）は、CS-747S 3.75 mg 群 238.9（83.73）、CS-747S 2.5 mg 群 241.2（71.79）、クロピドグレル 50 mg 群 235.6（79.10）であり、4 週では CS-747S 3.75 mg 群 139.0（59.83）、CS-747S 2.5 mg 群 196.6（61.77）、クロピドグレル 50 mg 群 223.2（65.57）

であった。投与 4 週目での PRU 値は、CS-747S 3.75 mg 群、CS-747S 2.5 mg 群、クロピドグレル 50 mg 群の順に低く、CS-747S 3.75 mg 群及び CS-747S 2.5 mg 群の 4 週以降の PRU 値は、クロピドグレル 50 mg 群と比較して一貫して低値を示し、投与 4 週、24 週、48 週目とほぼ一定に推移した。また、クロピドグレル 50 mg 群に対する CS-747S 3.75 mg 群及び CS-747S 2.5 mg 群の算術平均値の差の 95%信頼区間はいずれの時点においても 0 を含まなかった。

図 2.7.2.2-8　PRU 値の推移: J304 試験



○●□: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値
Source: M 5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Figure 15.2.2-2

2.5.2　ファーマコゲノミクス

各遺伝子（CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19）のスターアレル遺伝型について、投与群間で頻度に顕著な差は認められなかった。ABCB1 の SNP 遺伝型では、CS-747S 2.5 mg 群での T/T の頻度（12.8% [25/195]）が、CS-747S 3.75 mg 群（20.4% [40/196]）及びクロピドグレル 50 mg 群（21.5% [42/195]）より少なかった。

各遺伝子（CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び ABCB1）のスターアレル遺伝型あるいは SNP 遺伝型と、各時点（投与前[0 週]、4 週、24 週、48 週）の量的形質（PRI 値、PRU 値、及び% inhibition の各観測値）の関連性の有無を検討し、関連性の強さの推定値を算出した。スターアレル遺伝型あるいは SNP 遺伝型と量的形質（PRI 及び% inhibition）の関連解析結果を表 2.7.2.6-12、表 2.7.2.6-13、表 2.7.2.6-14、表 2.7.2.6-15、及び表 2.7.2.6-16 に示す。CS-747S 投与時、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、及び ABCB1 で、スターアレル遺伝型あるいは SNP 遺伝型と量的形質との間に明確な関連性は認められなかった。一方、クロピドグレル硫酸塩投与時、CYP2C19 では、スターアレル*2 又は*3 の保有個数の増加に伴い PRI 値は高くなり、% inhibition 値は低くなる傾向がみられた。CYP2B6、CYP2C9、及び ABCB1 では、スターアレル遺伝型あるいは SNP 遺伝型と量的形質との間に明確な関連性は認められなかった。

CYP2C19 の表現型の頻度は、CS-747S 3.75 mg 群では EM 33.7%（66/196）、IM 48.0%（94/196）、

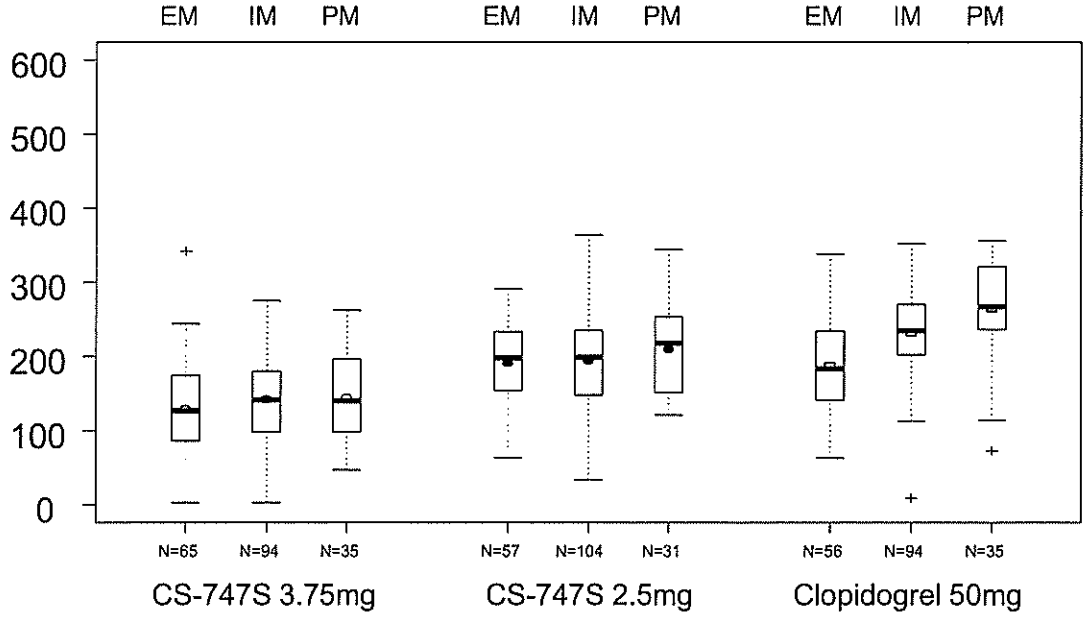
PM 18.4% (36/196) であり、CS-747S 2.5 mg 群では EM 29.7% (58/195)、IM 54.4% (106/195)、PM 15.9% (31/195)、クロピドグレル 50 mg 群では EM 31.8% (62/195)、IM 49.7% (97/195)、PM 18.5% (36/195) であった。CYP2C19 及び CYP2C9 の表現型の頻度に、投与群間で顕著な差は認められなかった。

CYP2C19 の表現型 (EM、IM、PM) 別の投与 4 週目の PRU 値を図 2.7.2.2-9 に示す。また、CYP2C19 の表現型 (EM、IM、PM) 別の投与 4 週目の% inhibition 及び PRI 値を図 2.7.2.6-15 及び図 2.7.2.6-16 に示す。

投与 4 週目の PRU 値の算術平均値(標準偏差)は、CS-747S 3.75 mg 群では EM 128.9(66.20)、IM 141.8(57.36)、PM 144.0(57.43)、CS-747S 2.5 mg 群では EM 190.3(54.19)、IM 193.5(66.81)、PM 209.4 (60.94) であり、いずれの投与群でも CYP2C19 の表現型と PRU 値の間に一定の傾向は認められなかった。クロピドグレル 50 mg 群での投与 4 週目の PRU 値の算術平均値は EM 185.8 (68.86)、IM 231.5 (54.99)、PM 264.5 (64.35) であり、EM、IM、PM の順に低値を示した。

投与 4 週目の PRU 値は、クロピドグレル 50 mg 群と比較して、EM では CS-747S 3.75 mg 群は低く、CS-747S 2.5 mg 群は同程度であった。IM、PM では、CS-747S 3.75 mg 群、CS-747S 2.5 mg 群、クロピドグレル 50 mg 群の順に低かった。CS-747S 群及びクロピドグレル 50 mg 群のいずれも、投与 4 週目と同様の傾向が投与 24 週、48 週目にも認められた。

図 2.7.2.2-9　CYP2C19 の表現型別の PRU 値（投与 4 週目）: J304 試験



○●□: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値
Source: M 5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Figure 15.2.4-5.2

2.5.3　薬物動態

CS-747S の不活性代謝物（R-138727 の前駆体である R-95913、並びに R-119251 及び R-106583）の各血漿中濃度の散布図を図 2.7.2.6-4 に示す。

2.6　J305 試験（添付資料番号: 5.3.5.1-1）

脳梗塞再発のリスク因子を有する血栓性脳梗塞患者を対象に、CS-747S 3.75 mg を 24～48 週間投与したときの有効性及び安全性を、クロピドグレル硫酸塩 75 mg を対照薬として多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験で評価した。クロピドグレル硫酸塩の投与量は、年齢、体重、症状により 50 mg を設定したが、50 mg を投与された被験者はいなかった。

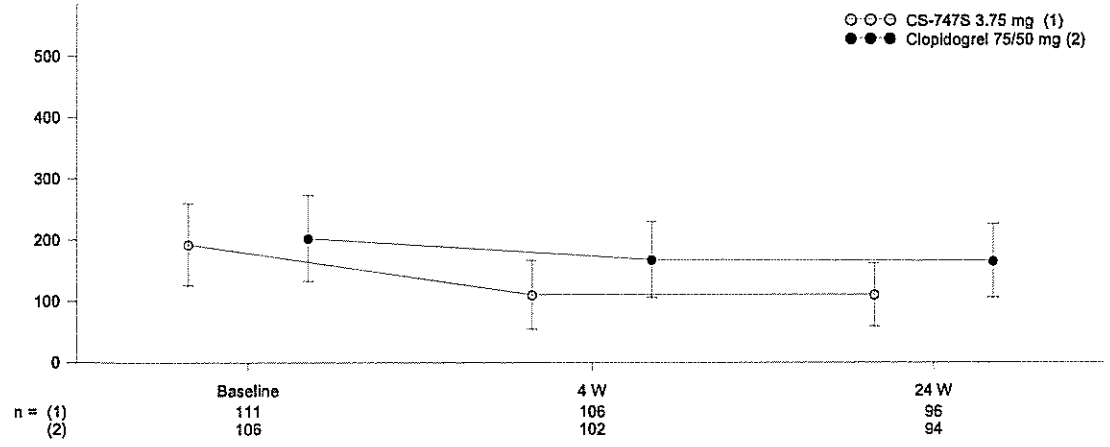
薬力学解析対象集団は 222 名（CS-747S 3.75 mg 群 113 名、クロピドグレル 75 mg 群 109 名）、遺伝子解析対象集団は、198 名（CS-747S 3.75 mg 群 100 名、クロピドグレル 75 mg 群 98 名）であった。

2.6.1　薬力学

投与群ごとの PRU 値の経時的推移図を図 2.7.2.2-10 に示す。また、投与群ごとの% inhibition の経時的推移図を図 2.7.2.6-17 に示す。

投与開始前の PRU 値の算術平均値（標準偏差）は、CS-747S 3.75 mg 群 193.4（66.98）、クロピドグレル 75 mg 群 203.1（70.39）であり、投与 4 週目では CS-747S 3.75 mg 群 111.2（55.77）、クロピドグレル 75 mg 群 168.6（61.53）、投与 24 週目では CS-747S 3.75 mg 群 111.6（51.70）、クロピドグレル 75 mg 群 166.6（60.00）であった。CS-747S 3.75 mg 群の 4 週及び 24 週目の PRU 値は、クロピドグレル 75 mg 群と比較して一貫して低値を示し、ほぼ一定に推移した。また、クロピドグレル 75 mg 群に対する CS-747S 3.75 mg 群の算術平均値の差の 95%信頼区間は投与 4 週目以降 0 を含まなかった。

図 2.7.2.2-10　PRU 値の推移: J305 試験



Source: M 5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Figure 14.4-1

2.6.2　ファーマコゲノミクス

遺伝子 CYP2C19 のスターアレル遺伝型の頻度に、投与群間で顕著な差は認められなかった。

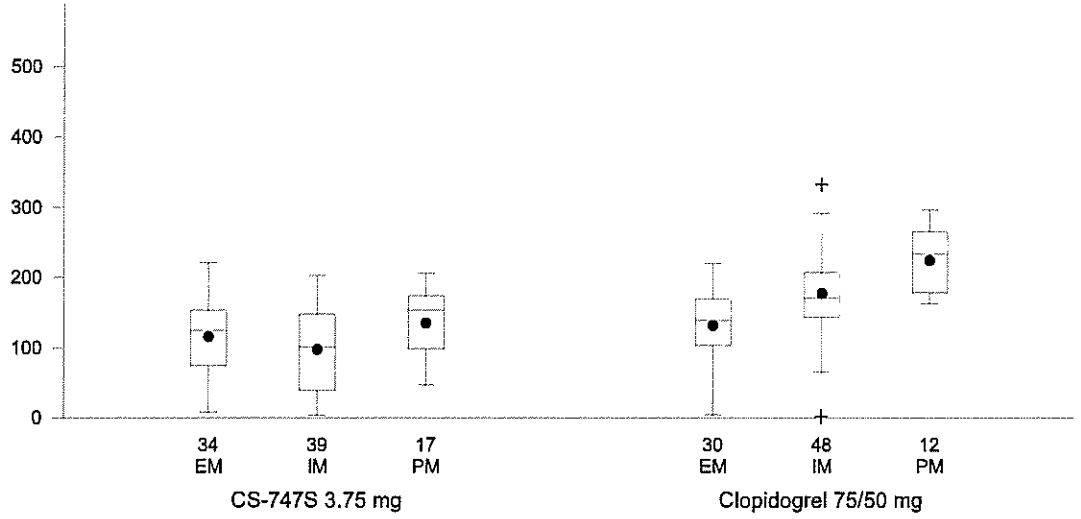
CYP2C19 の表現型の頻度は、CS-747S 3.75 mg 群では EM 38.0%（38/100）、IM 43.0%（43/100）、PM 19.0%（19/100）、不明 0%（0/100）、クロピドグレル 75 mg 群では EM 34.7%（34/98）、IM 50.0%（49/98）、PM 15.3%（15/98）、不明 0%（0/98）であった。CYP2C19 の表現型の頻度に、投与群間で顕著な差は認められなかった。

CYP2C19 の表現型（EM、IM、PM）別の投与 4 週目の PRU 値を図 2.7.2.2-11 に示す。また、CYP2C19 の表現型（EM、IM、PM）別の投与 4 週目の% inhibition を図 2.7.2.6-18 に示す。

CS-747S 3.75 mg 群での投与 4 週目の PRU 値の算術平均値（標準偏差）は、EM 116.5（47.94）、IM 98.5（64.22）、PM 135.8（50.06）であり、CYP2C19 の表現型と PRU 値の間に明らかな傾向は認められなかった。クロピドグレル 75 mg 群での投与 4 週目の PRU 値の算術平均値は EM 133.3（56.52）、IM 179.0（60.19）、PM 225.8（46.30）であり、EM、IM、PM の順に高くなった。

CS-747S 3.75 mg 群での投与 4 週目の PRU 値は、クロピドグレル 75 mg 群と比較して、いずれの表現型でも低かったが、IM 及び PM では特にその差が大きかった。CS-747S 3.75 mg 群及びクロピドグレル 75 mg 群のいずれも、投与 4 週目と同様の傾向が投与 24 週目にも認められた。

図 2.7.2.2-11　CYP2C19 の表現型別の PRU 値（投与 4 週目）：J305 試験



○●□: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値
Source: M 5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Figure 14.4-16

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 血小板凝集抑制効果

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 試験のいずれでも、CS-747S の血小板凝集抑制効果は用量依存的に増強した。また、クロピドグレル 75 mg 投与と比較して、CS-747S 2.5 mg 投与時の血小板凝集抑制効果は同程度であり、CS-747S 3.75 mg～7.5 mg を投与したときの血小板凝集抑制効果は高かった（表 2.7.2.6-1 参照）。

3.2 薬物動態及び血小板凝集抑制効果における遺伝子多型の影響

慢性期脳梗塞症患者を対象とした J203 試験で、CS-747S を投与したときの血漿中 R-138727 濃度に、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、及び CYP3A5 の各スターアレル遺伝子型並びに CYP2C19 の表現型（EM、IM、PM）間で明らかな差異はなかった。一方、クロピドグレル硫酸塩投与後の血漿中 R-130964 濃度は、CYP2C19 の EM 及び IM に比べて、PM で低い傾向がみられた。また、J203 試験、虚血性脳血管障害患者を対象とした J303 試験及び J304 試験、並びに血栓性脳梗塞患者を対象とした J305 試験のいずれでも、CS-747S を投与したときの血小板凝集抑制効果に、CYP2C19 の表現型（EM、IM、PM）の影響は認められず、J203 試験及び J304 試験から、いずれの CYP2C19 の表現型（EM、IM、PM）も CS-747S の血小板凝集抑制効果は用量依存的に増強した。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減弱する傾向が認められた（表 2.7.2.6-2 参照）。

CS-747S 投与時における CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、及び CYP3A5 又は ABCB1 のスターアレル遺伝型あるいは SNP 遺伝型と量的形質又は質的形質の関連性について、J203 試験、J303 試験、J304 試験、及び J305 試験で検討した。その中で、CYP2B6 は、J203 試験及び J303 試験でスターアレル*6 の保有個数の増加に伴い PRI 値の分布の値が高くなり、% inhibition 値の分布の値は低くなる傾向が認められた。しかし、これらの傾向は CS-747S の投与量依存性及び関連性を検討した 3 試験（J203 試験、J303 試験、及び J304 試験）間での傾向の一貫性は認められなかった。また、スターアレル遺伝型*6/*6 の頻度は J203 試験で 3.0% (4/133)、J303 試験で 2.9 %（CS-747S 3.75 mg 群 51/1742）、J304 試験で各群 3.6 %（CS-747S 3.75 mg 群 7/196、CS-747S 2.5 mg 群 7/195）であり、評価としては限定的であるものの、CS-747S 及びクロピドグレル硫酸塩投与時でのそれぞれの PRI 値並びに投与前からの PRI 値の変化量の比較から、いずれの試験も CS-747S の血小板凝集抑制効果はスターアレル*6 の保有個数によらずクロピドグレル硫酸塩を上回っており、スターアレル*6 の保有個数の臨床的な影響は認められないと考えた。CYP2C9、CYP2C19、及び CYP3A5 並びに ABCB1 では、いずれの試験も各スターアレル遺伝型あるいは SNP 遺伝型と量的形質又は質的形質との間に一定の傾向は認められなかった。CS-747S を投与したときの血漿中 R-138727 濃度は CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、及び CYP3A5 の各スターアレル遺伝子型並びに CYP2C19 の表現型（EM、IM、PM）間で明らかな差異がないことから、血小板凝集抑制効果も各スターアレル遺伝子型並びに表現型間で差はないと考えられた。一方、クロピドグレル硫酸塩投与時では、CYP2C19 に

ついて、いずれの試験でもスターアレル*2 又は*3 の保有個数の増加に伴い PRI 値の分布の値は高くなり、% inhibition 値の分布の値は低くなる傾向が認められた。CYP2B6、CYP2C9、及び CYP3A5 並びに ABCB1 では、いずれの試験においても各スターアレル遺伝型あるいは SNP 遺伝型と量的形質及び質的形質との間に一定の傾向は認められなかった。

3.3　母集団薬物動態／薬力学解析

3.3.1　母集団解析対象データ

母集団薬物動態解析の対象試験は、虚血性脳血管障害患者を対象とした 1 試験、慢性期脳梗塞症患者を対象とした 2 試験、PCI を施行予定の ACS 患者を対象とした 1 試験、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とした 3 試験及び健康被験者を対象とした 8 試験である。被験者 2097 名（虚血性脳血管障害患者 429 名、慢性期脳梗塞症患者 149 名、PCI を施行予定の ACS 患者 634 名、待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者 671 名、及び健康被験者 214 名）から得られた 6702 点の血漿中 R-138727 濃度（観測値 4039 点、重回帰モデル予測値 2663 点）及び 7657 点の血漿中 R-95913 濃度が解析に使用された。脳血管障害患者（虚血性脳血管障害患者及び慢性期脳梗塞症患者）の平均年齢（範囲）は約 73（32～96）歳、平均体重（範囲）は約 58（40.2～99.8）kg であった。脳血管障害患者に冠動脈疾患患者（PCI を施行予定の ACS 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）又は健康被験者を加えた全体集団での平均年齢（範囲）は約 65（20～96）歳、平均体重（範囲）は約 62（31.6～123.2）kg であった。

母集団薬力学解析のデータセットに含まれた被験者集団は、母集団薬物動態解析のデータセットに含まれた被験者集団と同一であった。母集団薬物動態解析に使用した血漿中 R-138727 及び R-95913 濃度データは、すべて母集団薬力学解析のデータセットに含まれた（population pharmacokinetics/pharmacodynamics parameters and data［PPP&D］アプローチ）。被験者全 2097 名のうち 2076 名（虚血性脳血管障害患者 427 名、慢性期脳梗塞症患者 149 名、PCI を施行予定の ACS 患者 623 名、待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者 663 名、及び健康被験者 214 名）で薬力学データが得られ、2642 点の MPA 値、8426 点の PRI 値、及び 7149 点の% inhibition 値が解析に使用された。

出血性イベント発現に対する曝露－応答解析のデータセットに含まれた被験者集団は、母集団薬物動態解析のデータセットに含まれた J304 試験の被験者集団と同一であった。J304 試験の被験者 429 名の母集団薬物動態の最終モデルから算出した R-138727 の AUCtau,ss の個別推定値及び全出血性イベント（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）の発現有無が解析に使用された。

上記解析後、J303 試験の薬物動態及び薬力学データを外部データセットとして、母集団薬物動態及び薬力学解析のモデルバリデーション（external VPC）を実施した。薬物動態解析用データとして J303 試験で CS-747S が投与され、かつ薬物濃度データが利用可能な被験者 1833 名から得た 3225 点の血漿中 R-138727 濃度（重回帰モデル予測値）及び 3392 点の血漿中 R-95913 濃度が、薬力学解析用データとして被験者 1833 名のうち 1826 名から得た 8501 点の

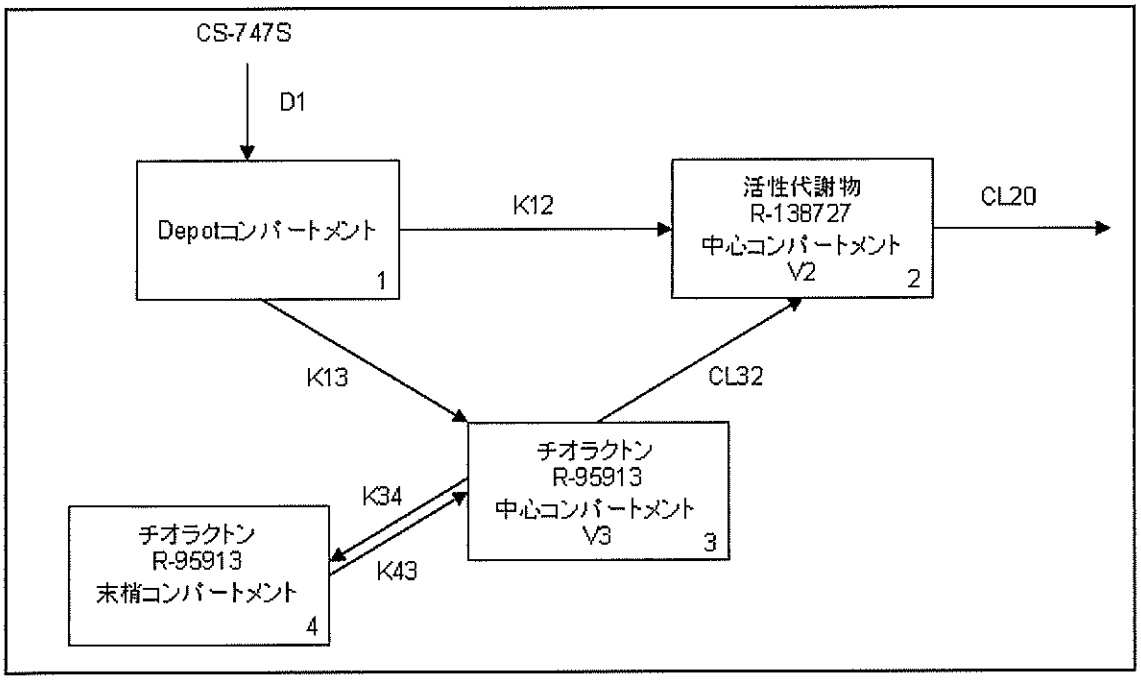
PRI 値、及び 8396 点の% inhibition 値が、それぞれモデルバリデーションに使用された。J303 試験の平均年齢（範囲）は約 62（23～74）歳、平均体重（範囲）は約 66（50.1～131.5）kg であった。

3.3.2 母集団解析モデルの構築

3.3.2.1 母集団薬物動態モデル

母集団薬物動態解析では、冠動脈疾患患者試験で構築した母集団薬物動態モデルを構造モデルとした。構造モデルは、Depot コンパートメントへの吸収として 0 次過程を、R-138727 には循環血中の R-95913 からの代謝と初回通過代謝を考慮した 1 次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルを、R-95913 には 1 次吸収／1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルを設定したモデルである（図 2.7.2.3-1）。

図 2.7.2.3-1　CS-747S の母集団薬物動態の構造モデル



CL20: R-138727 のクリアランス、V2: R-138727 の中心コンパートメントの分布容積、CL32: R-95913 のクリアランス、V3: R-95913 の中心コンパートメントの分布容積、D1: 0 次の吸収時間、K12: R-138727 の初回通過代謝による吸収速度定数、K13: R-95913 の吸収速度定数、K34: R-95913 の中心コンパートメントから末梢コンパートメントへの分布速度定数、K43: R-95913 の末梢コンパートメントから中心コンパートメントへの分布速度定数、数値はコンパートメント番号を表す。R-138727（分子量 349.42）及び R-95913（分子量 331.40）の血漿中濃度データは、NONMEM のスケーリングパラメータを用いて分子量補正し、CS-747S の遊離塩基（分子量 373.44）当量に物質収支を合わせて解析を行った。
Source: M 5.3.5.3-2　図 5-1

薬物動態パラメータの個体間変動誤差モデルは相対誤差モデルとした。残差誤差モデルは相対誤差モデルとし、R-138727 及び R-95913 に対してそれぞれ誤差パラメータを設定した。NONMEM による母集団パラメータ推定は、stochastic approximation expectation maximization（SAEM）アルゴリズムを用いた。また、目的関数値の算出は Monte Carlo Importance Sampling

Expectation Maximization（IMP）アルゴリズムを用いた。

冠動脈疾患患者試験で構築した母集団薬物動態モデルに計 15 試験から得られた R-138727 及び R-95913 の血漿中濃度データを同時に当てはめ、冠動脈疾患患者試験で選択された共変量（体重、年齢、及び空腹時／食後）が 15 試験のデータセットに対しても統計的に有意であることを変数減少法（$P < 0.001$）に基づいて確認した。

その後、母集団薬物動態モデルの共変量候補として、新たに病態（健康被験者あるいは冠動脈疾患患者と脳血管障害患者）の影響を検討した。共変量モデル選択では、統計的有意性、個体間変動誤差の分散推定値の減少、臨床的意義、部分集団中の被験者割合を考慮した。CYP の遺伝多型による影響は、必要性に応じて最終モデルの経験ベイズ推定値の記述統計により評価した。

3.3.2.2　母集団薬力学モデル

母集団薬力学解析は段階的アプローチにより実施し、母集団薬物動態モデルの母集団パラメータを最終モデル推定値に固定した。母集団薬力学モデル解析は、血漿中 R-138727 濃度の経時推移と、血小板凝集能（アグリゴメーターによる ADP 20 μM に対する MPA 値又は VerifyNow System®による% inhibition）及び VASP（PRI 値）の経時推移の関係を記述した。本解析では、CS-747S の薬力学を間接反応モデルにより解析した（図 2.7.2.3-2）。

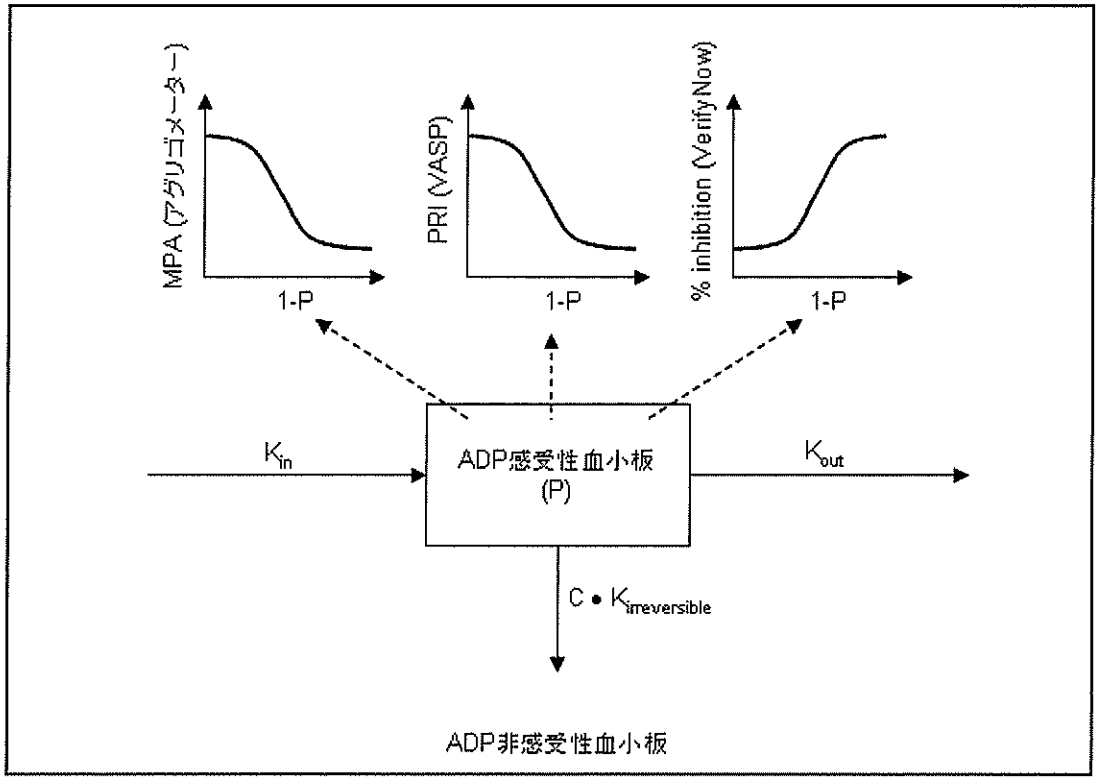
本モデルでは、仮想的な ADP 感受性血小板のコンパートメントを設定し、ADP 感受性血小板の割合の経時変化を記述した。ADP 感受性血小板は 0 次の速度過程で生成し、1 次の速度過程で消失する。また、R-138727 が血漿中に存在するとき、ADP 感受性血小板の割合及び血漿中 R-138727 濃度（モル濃度）に比例した不可逆的結合により、ADP 感受性血小板のコンパートメントから血小板が消失する（すなわち、ADP 非感受性になる）。

J203 試験ではクロピドグレル硫酸塩からウォッシュアウトなしで CS-747S に切り替えを行った。J304 試験では、CS-747S 投与前にクロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩、及びシロスタゾールを投与した被験者が認められた。これらの被験者では、CS-747S 投与前（ベースライン時点）での ADP 感受性血小板の割合は Kin/Kout に一致しない。そのため、該当する被験者では、CS-747S 投与前ベースライン時点での ADP 感受性血小板の割合のパラメータを新たに設定した。

薬力学パラメータの個体間変動誤差モデルは相対誤差モデルとし、負の値をとり得る場合には絶対誤差モデルとした。MPA、PRI 値、及び% inhibition に対してそれぞれ誤差パラメータを設定した。残差誤差モデルは絶対誤差モデル又は相対誤差と絶対誤差の混合誤差モデルとした。NONMEM ソフトウェアによる母集団パラメータ推定には SAEM アルゴリズムを用いた。また、目的関数値の算出には IMP アルゴリズムを用いた。

共変量モデル選択は、母集団薬物動態モデルと同様の手順で行った。薬力学パラメータの共変量候補として、病態（健康被験者あるいは冠動脈疾患患者と脳血管障害患者）の影響を検討した。

図 2.7.2.3-2　CS-747S の母集団薬力学の構造モデル



P: ADP 感受性血小板の割合、C: 血漿中 R-138727 濃度（モル濃度）、K_{in}: 血小板生成の 0 次速度定数、K_{out}: 血小板消失の 1 次速度定数、$K_{irreversible}$: R-138727 と ADP 感受性血小板の不可逆的結合の 2 次速度定数
Source: M 5.3.5.3-2 図 5-2

3.3.2.3　出血性イベント発現に関する曝露－応答解析

出血性イベント発現に関する曝露－応答解析は、J304 試験を対象として行った。対象とする出血性イベントはすべての出血（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）とし、出血あり／なしの 2 値データとした。母集団薬物動態解析の最終モデルにより得られた R-138727 の曝露量（AUCtau, ss）の個別推定値と出血性イベント発現の関係をロジスティック回帰モデルで評価した。ロジスティック回帰モデルのパラメータ推定には NONMEM ソフトウェアの LAPLACE 法及び S-PLUS ソフトウェアの glm 関数を用いた。

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）、うっ血性心不全合併の有無、糖尿病合併の有無、脂質異常症合併の有無、及び高血圧症合併の有無、喫煙習慣（なし／過去にあり／現在あり）の影響を検討した。

3.3.2.4　母集団薬物動態及び薬力学解析のモデルバリデーション

モデルバリデーションには external VPC を使用した。母集団薬物動態／薬力学の最終モデル及びパラメータ推定値を用いて、J303 試験から作成した外部データセットに対しモンテカルロシミュレーションの手法により反応変数データを発生させ、反応変数の 90 %予測区間と J303 試験の観測値を比較した。

3.3.3 解析結果

3.3.3.1 母集団パラメータ推定値

Depot コンパートメントへの吸収として 0 次過程を、R-138727 には循環血中の R-95913 からの代謝と初回通過代謝を考慮した 1 次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルを、R-95913 には 1 次吸収／1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルをそれぞれ設定した母集団薬物動態モデルは、虚血性脳血管障害患者、慢性期脳梗塞症患者、PCI を施行予定の ACS 患者、待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者、及び健康被験者に CS-747S を経口投与したときの R-138727 及び R-95913 の薬物動態を適切に記述した。母集団薬物動態パラメータの推定値を表 2.7.2.3-1 に示す。変数減少法による共変量検討の結果、冠動脈疾患患者試験で構築した母集団薬物動態モデルで選択された共変量（体重、年齢、及び空腹時／食後）から、R-95913 の分布容積（V3）に対する年齢の影響が取り除かれた。病態（健康被験者あるいは脳血管障害患者／冠動脈疾患患者）は R-138727 及び R-95913 のクリアランス及び分布容積に対して有意な共変量ではなかった。

表 2.7.2.3-1 母集団薬物動態パラメータ推定値（最終モデル）

Parameter	Unit	Population estimate (%RSE)	Inter-individual variability [a] (%RSE)	Shrinkage
Duration of absorption (D1) [b]	h	0.296 (7.73%)	1.48 (8.80%)	37.8%
Effect of food on D1 [b]	-	0.840 (12.8%)	-	-
Rate constant for first-pass formation of R-138727 (K12)[c]	/h	2.01 (10.2%)	1.28 (12.2%)	39.1%
Effect of food on K12 [c]	-	-0.831 (14.8%)	-	-
Rate constant for R-95913 appearance (K13) [d]	/h	1.41 (8.65%)	1.23 (11.2%)	41.6%
Effect of food on K13 [d]	-	-0.261 (46.4%)	-	-
Covariance between K12 and K13	-	-	0.963 (11.9%)	-
Apparent clearance of R-138727 (CL20) [e]	L/h	103 (1.33%)	0.331 (8.60%)	30.1%
Effect of weight on CL20 [e]	-	1.06 (6.79%)	-	-
Apparent volume of distribution of R-138727 (V2)	L	32.1 (4.01%)	0.380 (10.6%)	74.3%
Apparent clearance of R-95913 (CL32) [f]	L/h	39.3 (2.20%)	0.408 (7.54%)	27.5%
Effect of weight on CL32 [f]	-	0.637 (13.0%)	-	-
Effect of age on CL32 [f]	-	-0.387 (5.75%)	-	-
Apparent volume of distribution of R-95913 (V3) [g]	L	67.8 (2.39%)	0.391 (10.2%)	31.6%
Effect of weight on V3 [g]	-	0.848 (11.7%)	-	-
Covariance between CL32 and V3	-	-	0.888 (7.57%)	-
Rate constant for distribution of R-95913 to peripheral compartment (K34)	/h	0.404 (3.44%)	-	-
Rate constant for distribution of R-95913 from peripheral compartment (K43)	/h	0.175 (2.76%)	-	-
Effect of study (J101, J102 and J105) on scaling factor for R-138727 [h]	frac	0.605 (7.95%)	-	-
Effect of study (J103) on scaling factor for R-138727 [h]	frac	-0.264 (23.4%)	-	-
Proportional residual error for R-138727 [a]	-	0.445 (1.30%)	-	2.49%
Proportional residual error for R-95913 [a]	-	0.414 (1.25%)	-	8.31%

%RSE: relative standard error (= Standard error of parameter estimate divided by population mean estimate times 100)
a: Reported as standard deviations.
b: $D1 = 0.296 \times e^{0.840 \cdot FOOD}$, where FOOD = 0 for fasted state and FOOD = 1 for fed state
c: $K12 = 2.01 \times e^{-0.831 \cdot FOOD}$, where FOOD = 0 for fasted state and FOOD = 1 for fed state
d: $K13 = 1.41 \times e^{-0.261 \cdot FOOD}$, where FOOD = 0 for fasted state and FOOD = 1 for fed state
e: $CL20 = 103 \times (WEIGHT/62)^{1.06}$
f: $CL32 = 39.3 \times (WEIGHT/62)^{0.637} \times (AGE/63)^{-0.387}$
g: $V3 = 67.8 \times (WEIGHT/62)^{0.848}$
h: Scaling factor for R-138727 (S2) = (V2/1000) / (349.42/373.44) / (1 + 0.605) for J101, J102 (excluding 10 mg) and J105 studies, and S2 = (V2/1000) / (349.42/373.44) / (1 − 0.264) for J103 study.
Source: M 5.3.5.3-2 表 11-10

仮想的な ADP 感受性血小板コンパートメントに 0 次過程の生成、1 次消失、ADP 感受性血小板の割合、及び血漿中 R-138727 濃度に比例した不可逆的結合による消失を設定した間接反応モデルによる母集団薬力学モデルは、虚血性脳血管障害患者、慢性期脳梗塞症患者、PCI を施行予定の ACS 患者、待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者、及び健康被験者に CS-747S を経口投与したときの薬力学（MPA、PRI 値、及び% inhibition）を適切に記述した。CS-747S の母集団薬力学パラメータの推定値を表 2.7.2.3-2 に示す。

抗血小板薬（クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩、及びシロスタゾール）の前治療を有する被験者の ADP 感受性血小板の割合は、前治療を有しない被験者の 76.6%であった。また、最終モデルでの個体間変動誤差の経験ベイズ推定値は、病態（健康被験者あるいは脳血管障害患者／冠動脈疾患患者）に対して 0 を挟んで上下対称かつ均一に分布し、特に傾向が認められなかったため、追加の共変量探索は行わなかった。

表 2.7.2.3-2　母集団薬力学パラメータ推定値（最終モデル）

Parameter	Unit	Population estimate (%RSE)	Inter-individual variability [a] (%RSE)	Shrinkage
Irreversible binding rate constant ($K_{irreversible}$)	%/μM/min	1.93 (2.84%)	0.552 (7.12%)	35.6%
Rate constant for platelet synthesis (K_{in})	frac/h	0.00792 (2.42%)	0.674 (6.03%)	31.8%
Baseline MPA (MPA_0) without aspirin treatment	%	80.5 (0.273%)	-	-
Baseline MPA (MPA_0) with aspirin treatment	%	67.1 (0.633%)	-	-
Maximum inhibition of platelet aggregation relative to baseline MPA (MPA_m)	%	14.5 (5.97%)	0.630 (14.0%)	72.2%
Baseline PRI (PRI_0)	%	77.3 (0.477%)	-	-
Baseline PRI (PRI_0) (J301 and J302 studies)	%	88.7 (0.575%)	-	-
Maximum inhibition of platelet aggregation relative to baseline PRI (PRI_m)	%	11.4 (9.16%)	18.1 (7.46%)	39.2%
Hill coefficient for MPA (γ_{MPA})	-	2.17 (2.22%)	-	-
Hill coefficient for PRI (γ_{PRI})	-	2.02 (2.82%)	-	-
Fraction of platelet bound to give 50% of maximum inhibition for MPA ($PD_{50,\ MPA}$)	frac	0.269 (2.05%)	-	-
Fraction of platelet bound to give 50% of maximum inhibition for PRI ($PD_{50,\ PRI}$)	frac	0.280 (1.80%)	-	-
Slope parameter describing the relationship between PRI and % inhibition [b]	%/%	−1.02 (1.07%)	-	-
Intercept parameter describing the relationship between PRI and % inhibition[b]	%	90.6 (0.590%)	-	-
Fraction of ADP sensitive platelet for preliminary medication by anti platelet agent	frac	0.766 (0.688%)	-	-
Proportional residual error for MPA [a]	-	0.0740 (2.12%)	-	4.88%
Additive residual error for MPA	%	2.78 (3.82%)	-	
Additive residual error for PRI	%	12.1 (1.06%)	-	5.24%
Additive residual error for PRI (J301 and J302 studies)	%	15.4 (0.927%)	-	
Additive residual error for % inhibition	%	13.3 (0.882%)	-	4.91%

%RSE: relative standard error (= Standard error of parameter estimate divided by population mean estimate times 100)
a: Reported as standard deviations.
b: % inhibition = 90.6 − 1.02·PRI
Source: M 5.3.5.3-2 表 11-11

J304 試験の全出血性イベント発現と R-138727 の曝露量（AUCtau, ss）の個別推定値を用いたロジスティック回帰モデルとして、線形モデルを選択した。AUCtau, ss は全出血性イベントの発現率に対して有意ではなかったが、共変量の検討のためにモデルに含めた。曝露－応答解析の推定値を表 2.7.2.3-3 に示す。

体重（50 kg 以下／超）、年齢（75 歳未満／以上）、うっ血性心不全合併の有無、糖尿病合

併の有無、脂質異常症合併の有無、及び高血圧症合併の有無、喫煙習慣（なし／過去にあり／現在あり）はいずれも有意な共変量ではなかった。

表 2.7.2.3-3　曝露-応答モデルパラメータ推定値（最終モデル）

Parameter	Unit	Population estimate (SE)	Inter-individual variability (SE)
Intercept [a]	-	-1.335 (0.3420)	NC (NC) [b]
Slope [a]	[/(ng*h/mL)]	0.01217 (0.009499)	NC (NC) [b]

a: Logit(p) = log(p/(1-p)) = -1.335 + 0.01217 * AUCtau, ss, R-138727
b: NC, not calculated.
Source: M 5.3.5.3-2 表 11-13

モデルバリデーション（external VPC）の結果、J303 試験の薬物動態及び薬力学データに対する母集団薬物動態／薬力学の最終モデルの予測性は良好であった。

3.3.3.2　CS-747S の薬物動態及び薬力学に対する共変量の影響

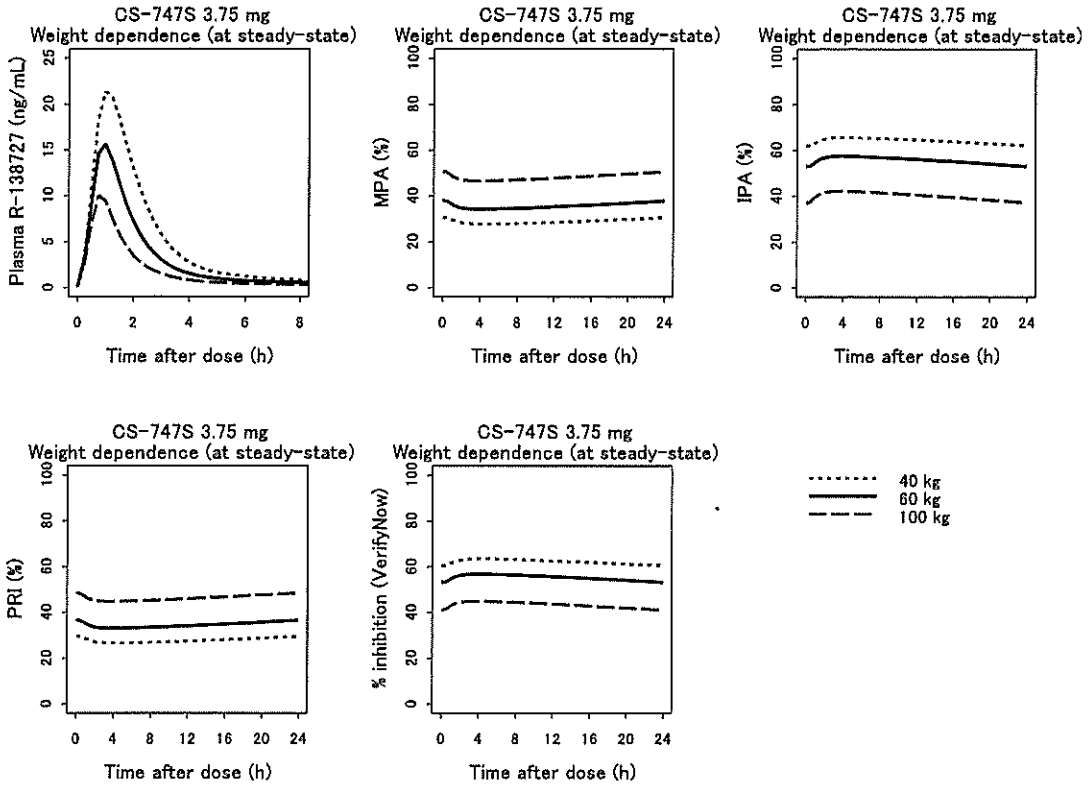
3.3.3.2.1　体重

体重は、CS-747S 投与後の血漿中 R-138727 濃度及び薬力学（MPA、IPA、PRI、及び% inhibition）の経時推移に最も大きい影響を及ぼす共変量と考えられた。血漿中 R-138727 のクリアランス（CL20）は体重にほぼ比例し、低体重の被験者は高体重の被験者より CL20 が低かった。また、血漿中 R-95913 のクリアランス（CL32）及び分布容積（V3）とも相関があり、低体重の被験者は高体重の被験者より CL32 及び V3 が低かった。体重 40 及び 100 kg の脳血管障害患者に CS-747S 3.75 mg を投与したときの R-138727 の AUC は、体重 60 kg の脳血管障害患者と比較して、それぞれ 36.8 %上昇及び 35.7 %低下した。これと対応して、体重 40 及び 100 kg の脳血管障害患者に CS-747S 3.75 mg を投与したときの定常状態時の IPA の投与前値は、体重 60 kg の脳血管障害患者と比較して、それぞれ 14.1 %上昇及び 26.6 %低下した（図 2.7.2.3-3）。

しかし、体重による薬物動態の変動に伴う薬力学指標の差異は、脳血管疾患患者での薬力学の被験者間のばらつきの範囲内である（図 2.7.2.3-4）。また、R-138727 の曝露（AUCtau, ss）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）はリスク因子ではなかった（図 2.7.2.3-5）。

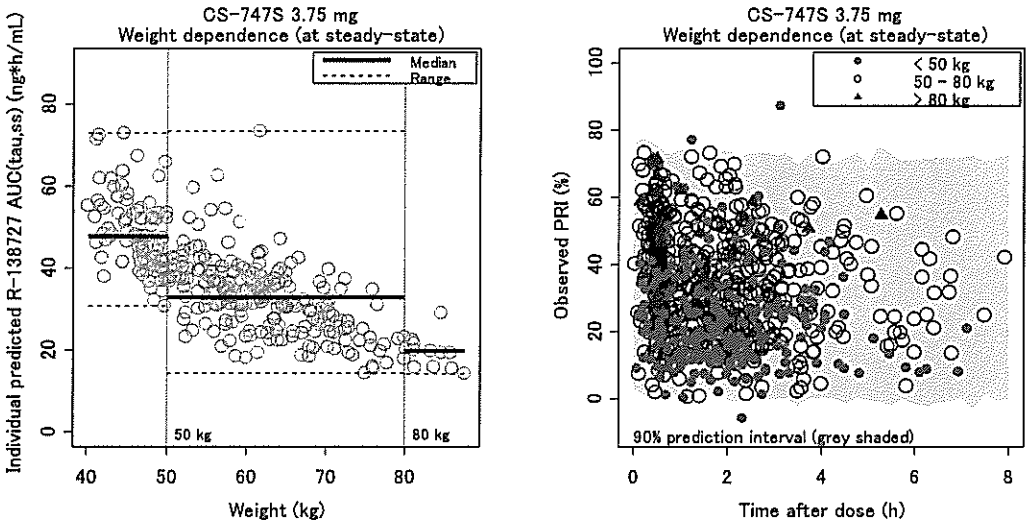
したがって、体重は R-138727 の薬物動態に影響するが、薬力学及び全出血性イベントに対して大きな影響を及ぼさず、臨床的意義のある差ではないと考えられる。

図 2.7.2.3-3　体重が異なる日本人脳血管障害患者に CS-747S 3.75 mg を投与したときの血漿中 R-138727 濃度、MPA、IPA、PRI 値、及び% inhibition の経時推移



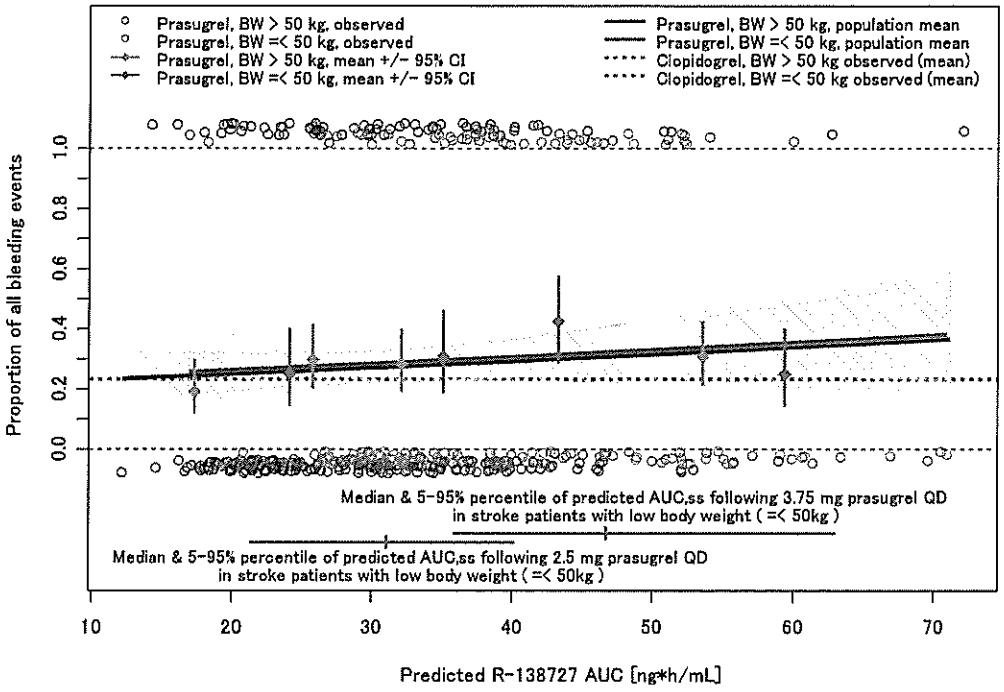
体重 40、60、及び 100 kg の典型的な日本人脳血管障害患者（76 歳、食後投与、抗血小板薬の前治療あり）での経時推移を表示した。
Source: M 5.3.5.3-2 図 12-120

図 2.7.2.3-4　日本人脳血管障害患者に CS-747S 3.75 mg を投与したときの体重に対する血漿中 R-138727 の AUCtau,ss の分布（左）及び体重カテゴリー毎の定常状態時における PRI 値の経時推移（右）



日本人脳血管障害患者（J106、J203、及び J304 試験）に CS-747S 3.75 mg を投与後の R-138727 の AUCtau,ss の個別推定値（CL20 の経験ベイズ推定値より算出）及び PRI 観測値を使用した。
Source: M 5.3.5.3-2 図 12-121

図 2.7.2.3-5　体重（50 kg 以下／50 kg 超）で層別した際の日本人脳血管障害患者での全出血性イベントの発現割合に対する R-138727 の予測 AUCtau, ss の曝露－応答曲線



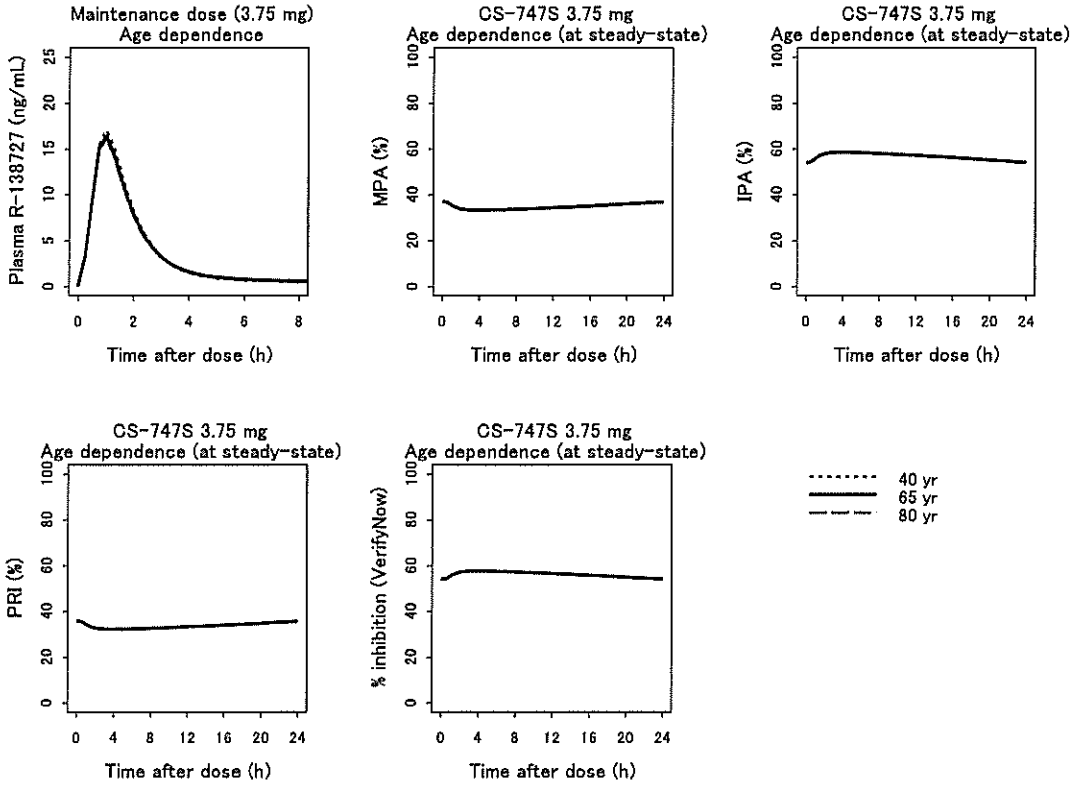
Source: M 5.3.5.3-2 図 12-139

3.3.3.2.2　年齢

年齢は R-95913 のクリアランスに影響を及ぼすが、R-138727 の薬物動態パラメータには影響を及ぼさなかった。体重分布が重なる範囲では、年齢 75 歳以上及び 75 歳未満の被験者での R-138727 の AUCtau, ss の分布に顕著な差は認められず、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年齢の影響はわずかであった（図 2.7.2.3-6）。また、高齢（75 歳以上）は全出血性イベント発現のリスク因子ではなかった（図 2.7.2.3-7）。

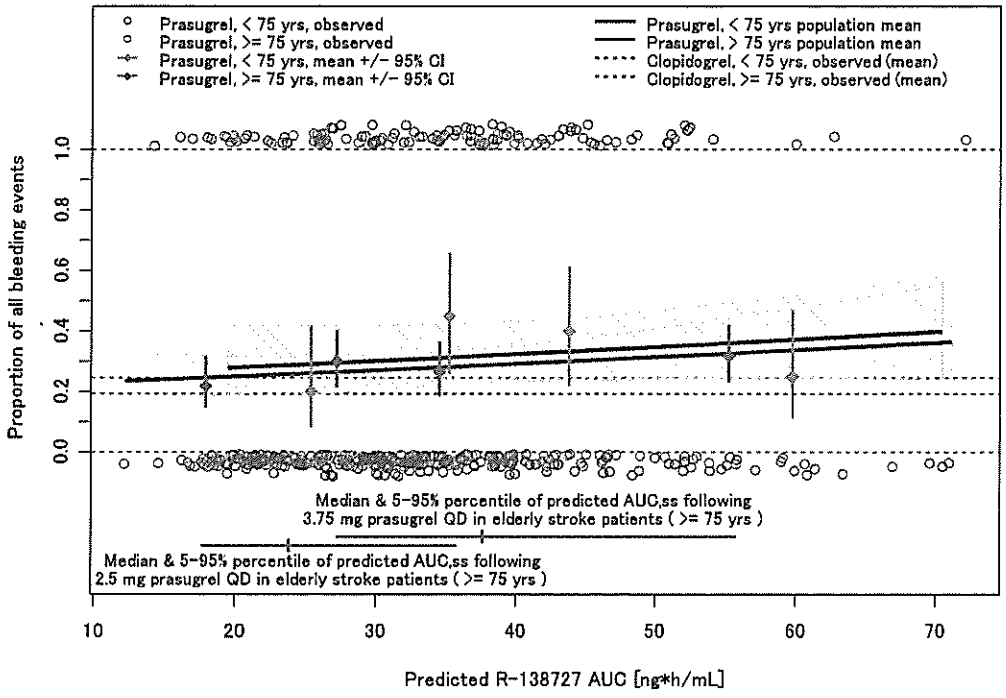
したがって、年齢は R-95913 の薬物動態に影響するが、臨床的意義はないと考えられる。

図 2.7.2.3-6　年齢が異なる日本人脳血管障害患者に CS-747S 3.75 mg を投与したときの血漿中 R-138727 濃度、MPA、IPA、PRI 値、及び% inhibition の経時推移



年齢 40、65、及び 80 歳の典型的な日本人脳血管障害患者（体重 57.4 kg、食後投与、抗血小板薬の前治療あり）での経時推移を表示した。
Source: M 5.3.5.3-2 図 12-122

図 2.7.2.3-7　年齢（75 歳未満／75 歳以上）で層別した際の日本人脳血管障害患者の全出血性イベントの発現割合に対する R-138727 の予測 AUCtau, ss の曝露-応答曲線



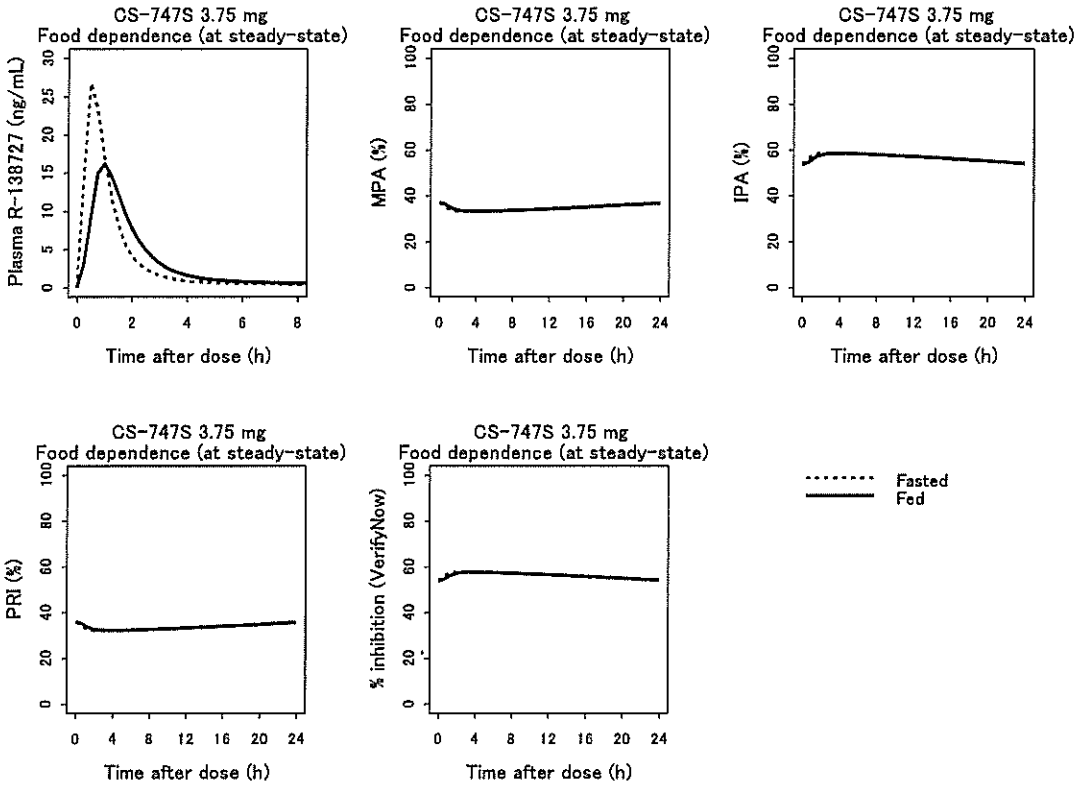
Source: M 5.3.5.3-2 図 12-140

3.3.3.2.3　食事

CS-747S の吸収は、空腹時投与と比べて食後投与で遅延した。食後投与では、空腹時投与と比べて R-138727 の吸収速度定数（K12）及び R-95913 の吸収速度定数（K13）が低値であり、Depot コンパートメントへの 0 次吸収時間（D1）が長かった。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 Cmax は約 40%低下し、R-138727 の Tmax はやや遅延した（空腹投与時 0.5 時間、食後投与時 1 時間）。R-138727 の AUC は食事の影響を受けず、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（図 2.7.2.3-8）。

したがって、食事の有無は R-138727 の薬物動態に影響するが、CS-747S 3.75 mg 投与後の血小板凝集抑制レベルに大きな差を生じさせず、臨床的意義はないと考えられる。そのため、CS-747S は空腹時又は食後に投与可能である。

図 2.7.2.3-8　日本人脳血管障害患者に CS-747S 3.75 mg を空腹時又は食後投与したときの血漿中 R-138727 濃度、MPA、IPA、PRI 値、及び% inhibition の経時推移

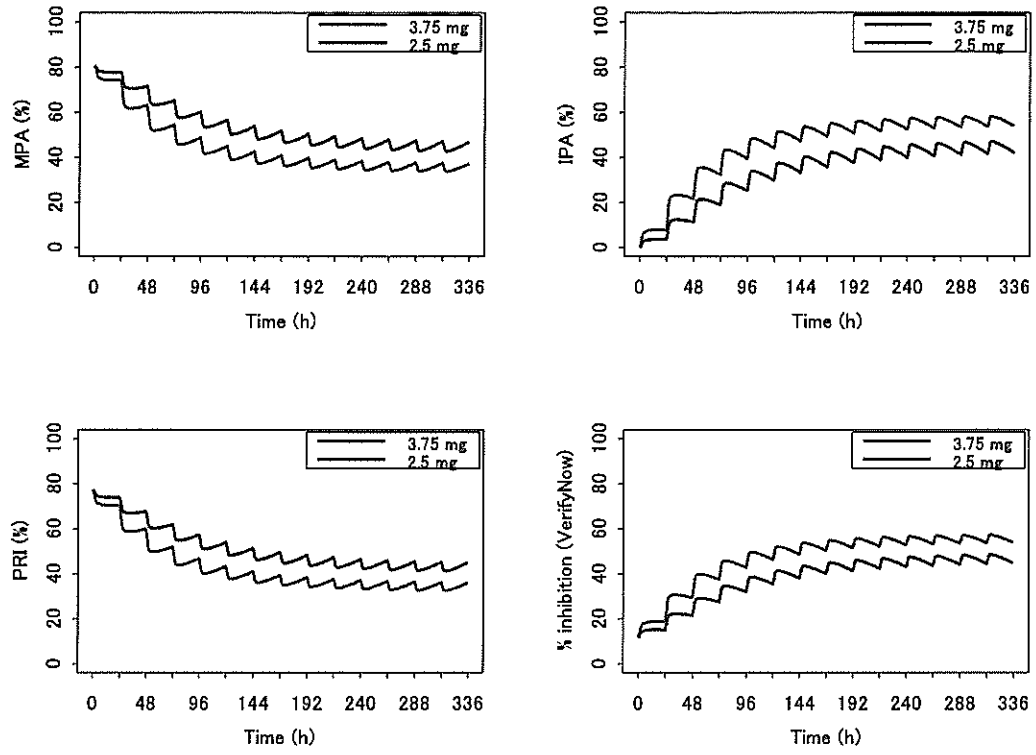


典型的な日本人脳血管障害患者（体重 57.4 kg、76 歳、抗血小板薬の前治療あり）での空腹時投与及び食後投与時の経時推移を表示した。
Source: M 5.3.5.3-2 図 12-123

3.3.3.2.4　抗血小板薬による前治療の有無

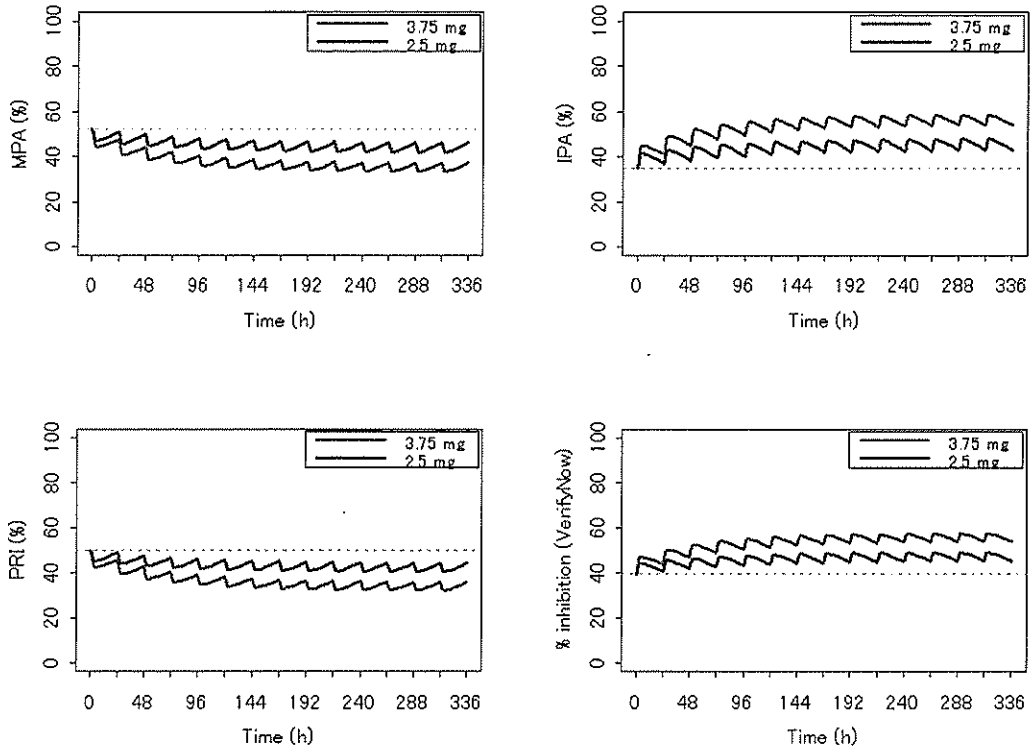
CS-747S 投与開始前日までの抗血小板薬（クロピドグレル硫酸塩、チクロジピン、又はシロスタゾール）投与の有無によって薬力学指標のベースライン値に差異があったことから、抗血小板薬による前治療の有無は、ADP 感受性血小板の割合に影響を与えるものと考えられた。抗血小板薬による前治療を有さない被験者の ADP 感受性血小板の割合を 100%とした際に、抗血小板薬による前治療を有する被験者の ADP 感受性血小板の割合は 76.6%であった（図 2.7.2.3-9 及び図 2.7.2.3-10）。シミュレーションの結果、MPA、IPA、PRI、及び% inhibition は前治療の有無にかかわらず、CS-747S 投与後約 10 日で定常状態に達するものと考えられた。また、前治療がある場合の CS-747S 投与開始時と定常状態時での MPA、IPA、PRI、及び% inhibition の差は、2.5 mg で 6%～8%、3.75 mg で 14%～19%であった。

図 2.7.2.3-9　抗血小板薬による前治療を有さない日本人脳血管障害患者に CS-747S 2.5 mg 及び 3.75 mg を投与したときの血漿中 R-138727 濃度、MPA、IPA、PRI 値、及び% inhibition の経時推移



典型的な日本人脳血管障害患者（体重 57.4 kg、76 歳）での抗血小板薬による前治療なしの場合の経時推移を表示した。
Source: M 5.3.5.3-2 図 12-125

図 2.7.2.3-10　抗血小板薬による前治療を有する日本人脳血管障害患者に CS-747S 2.5 mg 及び 3.75 mg を投与したときの血漿中 R-138727 濃度、MPA、IPA、PRI 値、及び% inhibition の経時推移



典型的な日本人脳血管障害患者（体重 57.4 kg、76 歳）での抗血小板薬による前治療ありの場合の経時推移を表示した。
図中の点線は CS-747S 初回投与前の各薬力学指標のベースライン値を示す。
Source: M 5.3.5.3-2 図 12-126

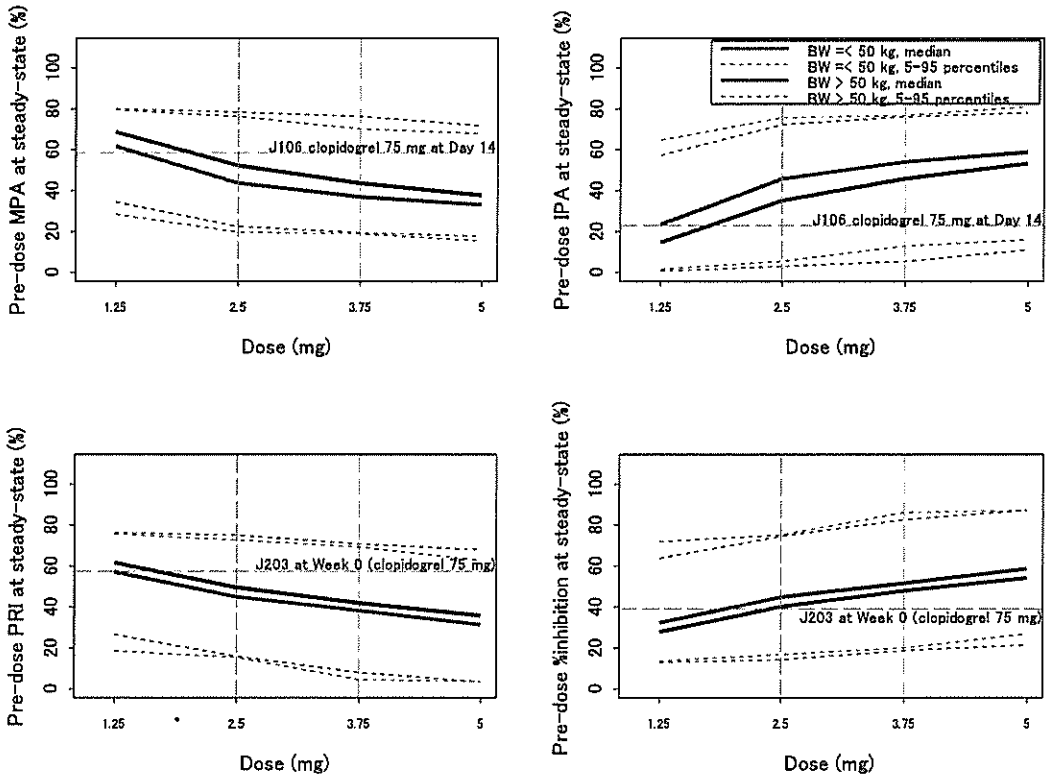
3.3.3.3　第 III 相試験の用法用量での血小板凝集抑制能

母集団薬物動態及び薬力学モデルを用いて、日本人脳血管障害患者を対象としたシミュレーションを実施し、CS-747S 1.25 mg、2.5 mg、3.75 mg、及び 5 mg 投与時の MPA、IPA、PRI、及び% inhibition を確認した。この際、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最も大きい影響を及ぼしたことから、典型的な日本人脳血管障害患者（76 歳、食後投与、抗血小板薬による前治療あり）を仮定し、体重 50 kg 以下の被験者（体重）に CS-747S 2.5 mg 又は 3.75 mg を、体重 50 kg 超の被験者に CS-747S 3.75 mg を投与したときの血漿中 R-138727 濃度、MPA、IPA、PRI、及び% inhibition）の経時推移（母集団平均）を確認した。

CS-747S の投与量に依存して MPA 及び PRI は低下し、IPA 及び% inhibition は上昇した（図 2.7.2.3-11）。J106 又は J203 試験で観測されたクロピドグレル 75 mg 投与時の血小板凝集抑制能（MPA、IPA、PRI、及び% inhibition］の各算術平均値）と比較して、CS-747S 2.5 mg 投与

では同程度の血小板凝集抑制能を、CS-747S 3.75 mg では上回る血小板凝集抑制能を示した。体重 50 kg 超の被験者（CS-747S 3.75 mg）と比較して、体重 50 kg 以下の被験者に CS-747S 2.5 mg 及び 3.75 mg を投与した場合、定常状態時での血漿中 R-138727 濃度の Cmax はそれぞれ約 17%低下及び約 25%上昇、MPA はそれぞれ約 6.0%上昇及び約 14%低下、IPA はそれぞれ約 4.6%低下及び約 11%上昇、PRI はそれぞれ約 6.0%上昇及び約 15%低下、及び% inhibition はそれぞれ約 3.7%低下及び約 9.0%上昇した。

図 2.7.2.3-11　日本人脳血管障害患者に CS-747S を投与したときの定常状態での MPA（左上）、IPA（右上）、PRI 値（左下）、及び% inhibition（右上）の中央値及び 90%予測区間



Two thousand patients per dose were simulated using covariate values resampled from those observed in J106, J203 and J304 studies. The horizontal dashed lines represent mean MPA, IPA, PRI, and % Inhibition levels at steady-state (at Day 14 for administration of clopidogrel 75 mg in J106 study or at Week 0 for clopidogrel 75 mg in J203 study) as reference.
Source: M 5.3.5.3-2 図 12-127

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、全出血性イベントに対して低体重（50 kg 以下）はリスク因子ではなく、体重 50 kg 以下の被験者に CS-747S 3.75 mg を投与したときの安全性に問題はないと考えられた。したがって、十分な血小板凝集抑制能を達成し、安全性に問題ないことから、低体重（50 kg 以下）の脳血管障害患者に対する CS-747S の投与量を 3.75 mg とすることは妥当と考えられた。

以上より、脳血管障害患者に対して CS-747S 3.75 mg を投与したとき、クロピドグレル

75 mg の血小板凝集抑制能を上回り、全出血性イベントに対して低体重（50 kg 以下）はリスク因子ではないと考えられた。そのため、低体重者（50 kg 以下）を含め、脳血管障害患者に対する投与量として 3.75 mg が妥当であると考えられた。

3.3.3.4　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血栓性脳梗塞患者における推奨臨床用量の検討

J303 試験及び J304 試験の薬物動態及び薬力学データを使用して、虚血性脳血管障害患者（J303 試験及び J304 試験の全対象被験者）と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血栓性脳梗塞患者（J303 試験及び J304 試験から表 2.7.2.3-4 の抽出条件を用いて抽出した被験者）における薬物動態及び薬力学を比較した。薬物動態として血漿中 R-138727 及び R-95913 濃度を、薬力学として% inhibition 及び PRI を評価し、経時推移及び母集団薬物動態／薬力学モデルより算出した個別パラメータ推定値（経験ベイズ推定値）を比較した。J303 及び J304 試験の血漿中 R-138727 濃度については、血漿中 R-119251 及び R-106583 濃度を用いた重回帰モデル予測値を使用した。

なお、表 2.7.2.3-4 の抽出条件は、表 2.7.3.1-6 の抽出パターン 2 に該当する。

表 2.7.2.3-4　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血栓性脳梗塞患者の抽出条件

抽出条件	抽出条件の詳細
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	Case Report Form(CRF)「被験者背景」で病型が Large-artery atherosclerosis または Small-artery occlusion (lacune) に該当する者
リスク因子に該当する合併症を少なくとも 1 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	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 1)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

1) J303 及び J304 試験における慢性腎臓病を指す合併症の疾患名の一覧は、IgA 腎症、早期糖尿病性腎症、軽度な慢性腎不全、糖尿症性腎症 1 期、軽度の腎機能障害、糖尿病腎症、軽度腎機能障害、糖尿病性腎症、軽度腎障害、糖尿病性腎症(Ⅰ期)、軽度腎不全、糖尿病性腎症(Ⅱ期)、軽度慢性腎臓病、糖尿病性腎症(第Ⅰ期)、高血圧性腎硬化症、糖尿病性腎症 2 期、高血圧性腎症、糖尿病性腎症（2 期）、腎機能障害、糖尿病性腎症（Ⅰ期）、腎機能障害（軽度）、糖尿病性腎症（Ⅲ期）、腎機能低下、糖尿病性腎症（第Ⅰ期）、腎機能低下（軽度）、糖尿病性腎症Ⅰ期、腎機能低下症、糖尿病性腎症第Ⅰ期、腎硬化症、糖尿病性腎障害、腎症、慢性腎炎、腎症 2 期、慢性腎機能障害、腎症Ⅰ期、慢性腎疾患、腎障害、慢性腎障害、腎性糖尿、慢性腎臓病、腎不全、慢性腎不全である。

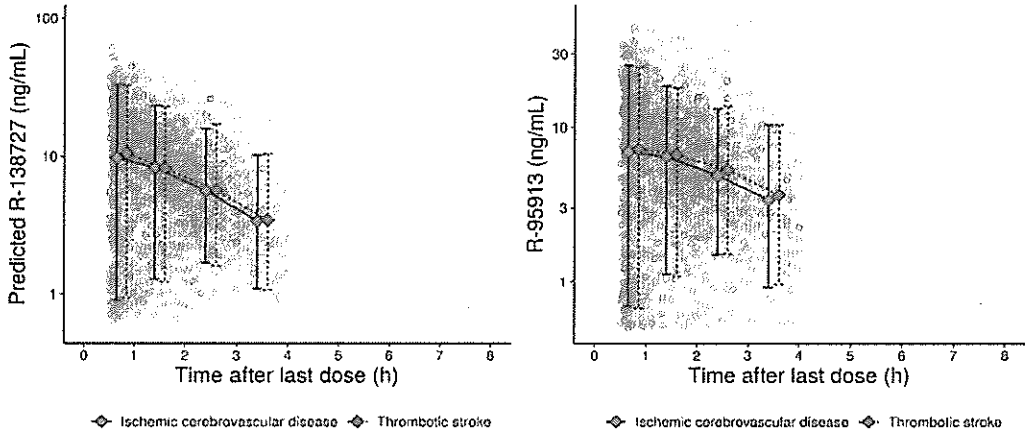
Source: M5.3.5.3-1（統計解析計画書）表 6-2 及び表 6-3

本解析には、J303 試験及び J304 試験の薬物動態及び薬力学データを有する虚血性脳血管障害患者としてそれぞれ 1833 名及び 429 名のデータが使用された。このうち、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血栓性脳梗塞患者として表 2.7.2.3-4 の抽出条件で抽出された被験者数は J303 及び J304 試験でそれぞれ 1053 名及び 279 名であった。

血漿中 R-138727 濃度及び R-95913 濃度の比較を図 2.7.2.3-12 及び図 2.7.2.3-13 に示す。J303 試験及び J304 試験ともに、血漿中 R-138727 濃度及び R-95913 濃度の経時推移は虚血性脳血管障害患者と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血栓性

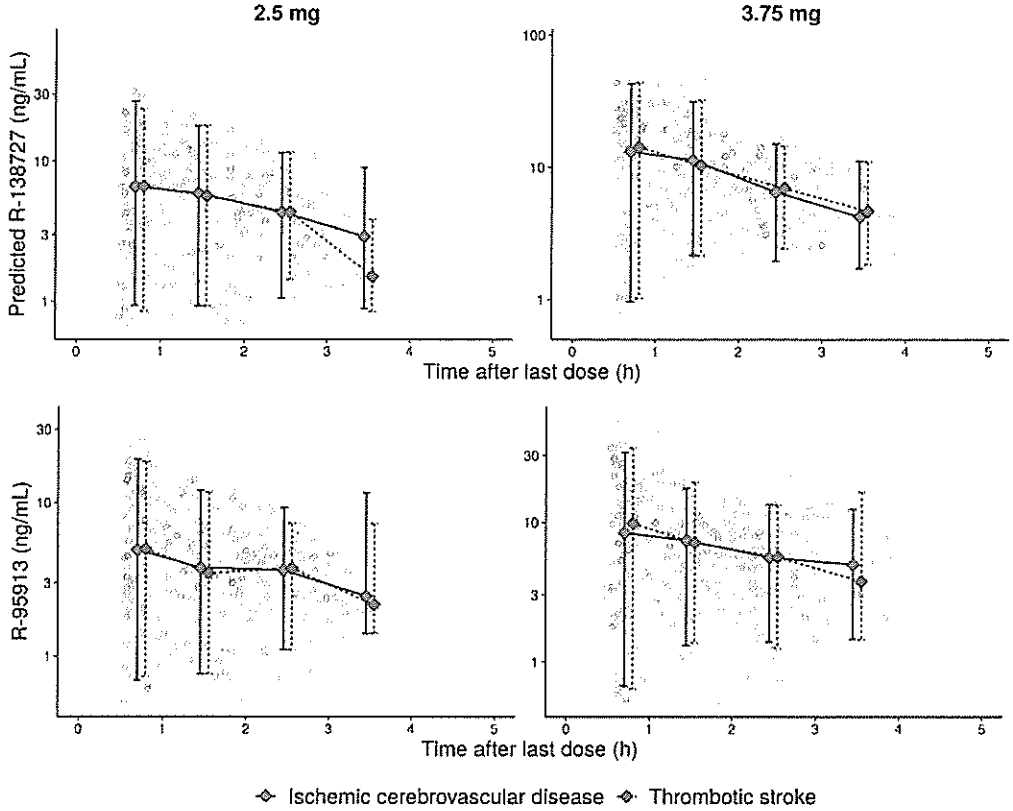
脳梗塞患者で類似していた。

図 2.7.2.3-12　定常状態下で CS-747S を投与したときの血漿中 R-138727 濃度（左）及び R-95913 濃度（右）の推移（J303 試験、3.75 mg）



赤：虚血性脳血管障害患者、緑：アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞かつ再発リスク因子を有する血栓性脳梗塞患者
個別濃度値、時点ごとの中央値及び 90%範囲（5%点～95%点）を示す。
時点は投与後 1 時間未満／1 時間以上 2 時間未満／2 時間以上 3 時間未満／3 時間以上とした。
Source: M 5.3.5.3-3 図 11-2

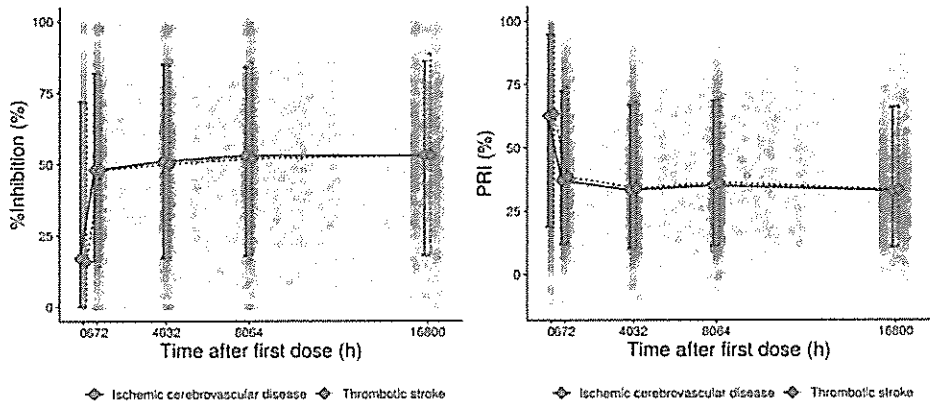
図 2.7.2.3-13　定常状態下で CS-747S を投与したときの血漿中 R-138727 濃度（上）及び R-95913 濃度（下）の推移（J304 試験、2.5 mg［左］及び 3.75 mg［右］）



赤：虚血性脳血管障害患者、緑：アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞かつ再発リスク因子を有する血栓性脳梗塞患者
個別濃度値、時点ごとの中央値及び 90%範囲（5%点～95%点）を示す。
時点は投与後 1 時間未満／1 時間以上 2 時間未満／2 時間以上 3 時間未満／3 時間以上とした。
Source: M 5.3.5.3-3 図 11-4

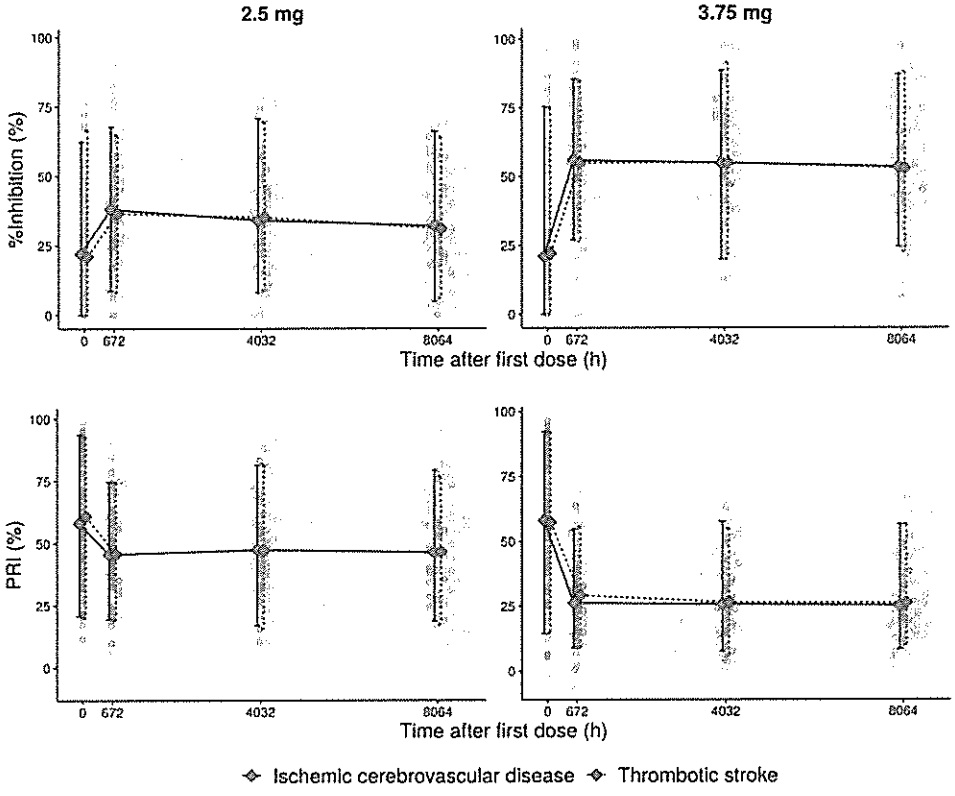
% inhibition 及び PRI の比較を図 2.7.2.3-14 及び図 2.7.2.3-15 に示す。J303 試験及び J304 試験ともに、PRI 及び% inhibition の経時推移は虚血性脳血管障害患者とアテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞でかつ再発リスク因子を有する血栓性脳梗塞患者で類似していた。

図 2.7.2.3-14　CS-747S を投与したときの% inhibition（左）及び PRI（右）の推移（J303 試験、3.75 mg）



赤：虚血性脳血管障害患者、緑：アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞かつ再発リスク因子を有する血栓性脳梗塞患者
個別濃度値、時点ごとの中央値及び 90%範囲（5%点～95%点）を示す。
時点は投与前／4 週／24 週／48 週／終了時（治験薬投与 8 時間以内）とした。
Source: M 5.3.5.3-3 図 11-5

図 2.7.2.3-15　CS-747S を投与したときの% inhibition（上）及び PRI（下）の推移（J304 試験、2.5 mg［左］及び 3.75 mg［右］）



赤：虚血性脳血管障害患者、緑：アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞かつ再発リスク因子を有する血栓性脳梗塞患者
個別濃度値、時点ごとの中央値及び 90%範囲（5%点～95%点）を示す。
時点は投与前／4 週／24 週／終了時（治験薬投与 8 時間以内）とした。
Source: M 5.3.5.3-3 図 11-6

母集団薬物動態／薬力学モデルより算出した個別の薬物動態／薬力学パラメータ推定値の要約統計量を表 2.7.2.3-5 及び表 2.7.2.3-6 に示す。個別の薬物動態／薬力学パラメータ推定値は個体間誤差を含む薬物動態／薬力学パラメータのみ比較した。J303 試験及び J304 試験ともに、薬物動態／薬力学パラメータ推定値は虚血性脳血管障害患者と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血栓性脳梗塞患者で類似していた。

表 2.7.2.3-5　個別薬物動態／薬力学パラメータ推定値の要約統計量（J303 試験）

Parameter		Unit	Population	N	Mean	SD	Min	Median	Max
PK	Duration of absorption (D1)	h	ICD	1833	1.32	1.46	0.169	0.753	14.2
			TS	1053	1.30	1.41	0.169	0.761	11.1
	Rate constant for first-pass formation of R-138727 (K12)	/h	ICD	1833	1.03	0.853	0.0317	0.779	6.40
			TS	1053	1.03	0.849	0.0317	0.793	6.40
	Rate constant for R-95913 appearance (K13)	/h	ICD	1833	1.17	0.808	0.0436	0.956	4.71
			TS	1053	1.18	0.797	0.0436	0.989	4.52
	Apparent clearance of R-138727 (CL20)	L/h	ICD	1833	111	25.2	32.6	108	242
			TS	1053	111	24.7	32.6	109	213
	Apparent volume of distribution of R-138727 (V2)	L	ICD	1833	32.5	2.54	20.4	32.3	45.7
			TS	1053	32.4	2.48	20.4	32.3	45.3
	Apparent clearance of R-95913 (CL32)	L/h	ICD	1833	46.8	13.9	8.40	45.0	115
			TS	1053	46.2	13.4	8.40	44.7	115
	Apparent volume of distribution of R-95913 (V3)	L	ICD	1833	79.3	22.2	16.6	77.0	194
			TS	1053	78.8	21.9	16.6	76.3	194
PD	Irreversible binding rate constant ($K_{irreversible}$)	%/μM/min	ICD	1826	1.99	0.364	0.933	1.99	3.10
			TS	1052	1.98	0.373	0.933	1.99	3.10
	Rate constant for platelet synthesis (K_{in})	frac/h	ICD	1826	0.00815	0.00242	0.00346	0.00770	0.0211
			TS	1052	0.00823	0.00249	0.00397	0.00774	0.0211
	Maximum inhibition of platelet aggregation relative to baseline PRI (PRI_m)	%	ICD	1826	13.1	16.2	-41.3	13.5	68.1
			TS	1052	13.5	16.9	-41.3	13.7	68.1

ICD: ischemic cerebrovascular disease, TS: thrombotic stroke, PK: pharmacokinetics, PD: pharmacodynamics, Min: minimum, Max: maximum, SD: standard deviation.

Source: M 5.3.5.3-3 表 10-2

表 2.7.2.3-6　個別薬物動態／薬力学パラメータ推定値の要約統計量（J304 試験）

Parameter		Unit	Population	N	Mean	SD	Min	Median	Max
PK	Duration of absorption (D1)	h	ICD	429	1.30	1.62	0.175	0.697	22.3
			TS	279	1.23	1.27	0.175	0.690	7.52
	Rate constant for first-pass formation of R-138727 (K12)	/h	ICD	429	1.10	0.947	0.0545	0.799	5.58
			TS	279	1.10	0.961	0.0724	0.799	5.58
	Rate constant for R-95913 appearance (K13)	/h	ICD	429	1.24	0.898	0.0620	0.975	4.37
			TS	279	1.25	0.923	0.103	0.960	4.37
	Apparent clearance of R-138727 (CL20)	L/h	ICD	429	92.5	21.8	47.7	90.8	192
			TS	279	94.8	22.3	49.4	92.9	192
	Apparent volume of distribution of R-138727 (V2)	L	ICD	429	32.6	3.11	19.2	32.3	44.2
			TS	279	32.7	3.27	19.2	32.4	44.2
	Apparent clearance of R-95913 (CL32)	L/h	ICD	429	39.3	10.9	15.7	38.1	76.2
			TS	279	39.1	11.1	15.7	37.6	76.2
	Apparent volume of distribution of R-95913 (V3)	L	ICD	429	69.7	18.9	26.8	67.9	140
			TS	279	69.7	19.1	26.8	67.8	140
PD	Irreversible binding rate constant ($K_{irreversible}$)	%/μM/min	ICD	427	1.89	0.362	0.924	1.88	3.01
			TS	278	1.89	0.344	1.01	1.86	3.01
	Rate constant for platelet synthesis (K_{in})	frac/h	ICD	427	0.00873	0.00261	0.00449	0.00822	0.0189
			TS	278	0.00873	0.00245	0.00449	0.00833	0.0189
	Maximum inhibition of platelet aggregation relative to baseline PRI (PRI_m)	%	ICD	427	12.0	15.0	-39.1	12.2	51.0
			TS	278	12.1	15.4	-39.1	12.2	51.0

ICD: ischemic cerebrovascular disease, TS: thrombotic stroke, PK: pharmacokinetics, PD: pharmacodynamics, Min: minimum, Max: maximum, SD: standard deviation.

Source: M 5.3.5.3-3 表 10-3

以上より、虚血性脳血管障害患者と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血栓性脳梗塞患者の薬物動態及び薬力学は類似していた。そのため、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血栓性脳梗塞患者には、虚血性脳血管障害患者と同一の用法用量が推奨されると考えられた。

4. 特別な試験

該当する試験は実施していない。

5. 参考文献

1. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Genetic Variants in ABCB1 and CYP2C19 and Cardiovascular Outcomes After Treatment With Clopidogrel and Prasugrel in the TRITON-TIMI 38 Trial: A Pharmacogenetic Analysis. Lancet. 2010;376(9749):1312-9.

6. 付録

表 2.7.2.6-1　薬力学の成績一覧（1/5）

治験実施 計画書番号 実施国 添付資料番号	使用した薬剤 （ロット番号）	試験の目的 デザイン 対象の種類	対象 被験者	被験薬／ 比較対照薬 用法・用量	投与群	評価 時点	PRI (%)		IPA (%) (ADP 5 μM)		IPA (%) (ADP 20 μM)	
							n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
CS0747S-A-J106 日本 5.3.4.2-1	CS-747S 2.5 mg 錠: F1-06T02 CS-747S プラセボ錠: F1-06T01 クロピドグレル硫酸塩 75 mg 錠: A0747F0-06T05	薬力学 無作為化 非盲検 （CS-747S 群は二重盲検） 並行群間比較 実薬対照	慢性期脳梗塞症（心原性脳塞栓症を除く）患者	CS-747S 2.5 mg × 1／日 14 日間	2.5 mg	投与前	14	75.40 (7.37)	—	—	—	—
						7 日目	8	48.04 (19.95)	8	34.16 (10.47)	8	21.61 (11.10)
						14 日目	14	50.69 (10.79)	13	40.92 (10.02)	13	32.63 (8.86)
				CS-747S 5 mg × 1／日 14 日間	5 mg	投与前	16	76.93 (7.68)	—	—	—	—
						7 日目	8	25.01 (15.35)	8	46.45 (11.68)	8	39.31 (14.67)
						14 日目	16	28.86 (12.93)	16	50.14 (11.30)	16	43.58 (11.23)
				CS-747S 7.5 mg × 1／日 14 日間	7.5 mg	投与前	16	70.61 (20.23)	—	—	—	—
						7 日目	8	14.16 (17.82)	8	61.40 (13.23)	8	55.08 (13.59)
						14 日目	18	20.17 (12.13)	17	59.82 (11.89)	17	53.25 (13.78)
				クロピドグレル 75 mg × 1／日 14 日間	クロピドグレル 75 mg	投与前	15	74.24 (17.71)	—	—	—	—
						7 日目	7	32.87 (27.30)	7	29.41 (17.94)	7	23.47 (16.62)
						14 日目	14	58.54 (15.67)	15	28.43 (19.63)	15	22.95 (15.85)

表 2.7.2.6-1　薬力学の成績一覧（2/5）

治験実施 計画書番号 実施国 添付資料番号	使用した薬剤 （ロット番号）	試験の目的 デザイン 対象の種類	対象 被験者	被験薬／ 比較対照薬 用法・用量	投与群 又は 投与量	評価 時点	PRI (%)		PRU		% inhibition	
							n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
CS0747S-A-J203 日本 5.3.4.2-2	CS-747S 2.5 mg 錠: 0747SF2H08T11 CS-747S 3.75 mg 錠: 0747SF2H08T13	薬力学 多施設共同 無作為化 二重盲検 2-way クロスオーバー	慢性期脳梗塞症（心原性脳塞栓症、無症候性脳梗塞を除く）患者	CS-747S 3.75 mg × 1／日 4 週間 → CS-747S 2.5 mg × 1／日 4 週間 CS-747S 2.5 mg × 1／日 4 週間 → CS-747S 3.75 mg × 1／日 4 週間	2.5 mg	-2 週時	123	55.50 (16.340)	121	191.7 (82.21)	121	40.9 (22.11)
						投与前	129	57.43 (15.591)	122	198.2 (86.65)	122	39.0 (23.21)
						2 週目	129	56.37 (13.511)	121	201.4 (76.42)	121	38.1 (20.97)
						4 週目	129	56.11 (14.164)	124	200.9 (74.03)	124	38.7 (20.22)
					3.75 mg	-2 週時	123	55.50 (16.340)	121	191.7 (82.21)	121	40.9 (22.11)
						投与前	129	57.43 (15.591)	122	198.2 (86.65)	122	39.0 (23.21)
						2 週目	129	41.05 (15.049)	120	144.6 (71.60)	120	55.4 (20.98)
						4 週目	129	41.11 (15.619)	122	147.1 (71.61)	122	54.8 (21.23)
CS0747S-A-J201 日本 5.3.5.2-1	CS-747S 2.5 mg 錠: F1-06T02 CS-747S プラセボ錠: F1-06T01	有効性 安全性 多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較	慢性期脳梗塞症（心原性脳塞栓症を除く）患者	CS-747S 2.5 mg × 1／日 12 週間	2.5 mg	投与前	55	63.15 (23.77)	—	—	—	—
						2 週目	56	48.03 (19.15)	—	—	—	—
						12 週目	50	44.75 (18.79)	—	—	—	—
				CS-747S 5 mg × 1／日 12 週間	5 mg	投与前	55	64.46 (25.64)	—	—	—	—
						2 週目	58	29.55 (18.46)	—	—	—	—
						12 週目	51	25.74 (12.81)	—	—	—	—

表 2.7.2.6-1　薬力学の成績一覧（3/5）

治験実施 計画書番号 実施国 添付資料番号	使用した薬剤 （ロット番号）	試験の目的 デザイン 対象の種類	対象 被験者	被験薬／ 比較対照薬 用法・用量	投与群	評価 時点	PRI (%)		PRU		% inhibition	
							n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
CS0747S-A-J303 日本 5.3.5.1-2	CS-747S 3.75 mg 錠: 0747SF2H10T08 0747SF2H10T09 0747SF2H12T04 0747SF2H12T05 クロピドグレル硫酸塩 75 mg 錠: PLV75A05 PLV75A06 PLV75A07 CS-747S プラセボ錠: 0747SF2H10T02 0747SF2H12T01 0747SF2H12T02 クロピドグレル硫酸塩プラセボ錠: PLV75P03 PLV75P04 PLV75P05	有効性 安全性 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	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	CS-747S 3.75 mg × 1／日 96～104 週間	3.75 mg	投与前	1858	61.09 (24.385)	1840	226.4 (82.53)	1840	24.2 (23.86)
						4 週目	1857	39.32 (18.411)	1826	153.6 (63.80)	1826	48.4 (19.94)
						24 週目	1746	34.97 (17.635)	1716	144.4 (63.56)	1716	50.9 (20.75)
						48 週目	1464	35.15 (17.184)	1445	135.9 (60.72)	1445	53.2 (20.32)
						投与 終了時	1616	37.35 (17.640)	1597	131.7 (59.70)	1597	51.8 (20.65)
				クロピドグレル硫酸塩 75 mg × 1／日 96～104 週間	クロピドグレル 75 mg	投与前	1826	60.91 (24.359)	1801	225.3 (84.34)	1801	24.6 (23.96)
						4 週目	1825	52.83 (21.358)	1790	196.2 (74.00)	1790	35.1 (22.56)
						24 週目	1727	49.47 (21.129)	1694	186.5 (74.00)	1694	37.4 (23.07)
						48 週目	1432	49.42 (21.030)	1412	181.8 (71.24)	1412	38.2 (22.72)
						投与 終了時	1556	52.70 (21.658)	1543	173.6 (69.68)	1543	36.6 (23.12)

表 2.7.2.6-1　薬力学の成績一覧（4/5）

治験実施 計画書番号 実施国 添付資料番号	使用した薬剤 （ロット番号）	試験の目的 デザイン 対象の種類	対象 被験者	被験薬／ 比較対照薬 用法・用量	投与群	評価 時点	PRI (%)		PRU		% inhibition	
							n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
CS0747S-A-J304 日本 5.3.5.1-3	CS-747S 2.5 mg 錠: 0747SF2H12T03 CS-747S 3.75 mg 錠: 0747SF2H12T04 クロピドグレル硫酸塩 25 mg 錠: PLV25A01 CS-747S プラセボ錠: 0747SF2H12T01 クロピドグレル硫酸塩プラセボ錠: PLV25P01	有効性 安全性 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	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	CS-747S 2.5 mg × 1／日 48 週間	2.5 mg	投与前	211	58.49 (24.219)	213	241.2 (71.79)	213	25.2 (19.86)
						4 週目	212	46.50 (17.594)	211	196.6 (61.77)	211	38.5 (17.87)
						24 週目	197	47.31 (18.976)	197	196.1 (65.13)	197	36.6 (19.20)
						48 週目	178	47.26 (19.491)	177	199.3 (64.09)	177	34.6 (18.95)
				CS-747S 3.75 mg × 1／日 48 週間	3.75 mg	投与前	214	56.13 (25.062)	214	238.9 (83.73)	214	27.2 (23.36)
						4 週目	213	28.36 (14.389)	212	139.0 (59.83)	212	56.7 (18.62)
						24 週目	199	29.35 (16.339)	199	138.6 (64.23)	199	55.5 (20.55)
						48 週目	187	28.60 (15.008)	186	138.7 (65.02)	186	55.0 (20.20)
				クロピドグレル硫酸塩 50 mg × 1／日 48 週間	クロピドグレル 50 mg	投与前	215	54.83 (25.132)	215	235.6 (79.10)	215	27.0 (22.52)
						4 週目	215	53.93 (19.261)	210	223.2 (65.57)	210	29.8 (19.74)
						24 週目	201	55.37 (20.645)	201	219.3 (63.61)	201	29.0 (19.34)
						48 週目	185	53.41 (20.465)	184	218.4 (70.58)	184	28.9 (20.14)

表 2.7.2.6-1　薬力学の成績一覧（5/5）

治験実施 計画書番号 実施国 添付資料番号	使用した薬剤 （ロット番号）	試験の目的 デザイン 対象の種類	対象 被験者	被験薬／ 比較対照薬 用法・用量	投与群	評価 時点	PRU		% inhibition	
							n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
CS0747S-A-J305 日本 5.3.5.1-1	CS-747S 3.75 mg 錠:CN18001S02 クロピドグレル 硫酸塩 25 mg 錠: PLV25A02 CS-747S プラセ ボ錠: CN18001S01 クロピドグレル 硫酸塩プラセボ 錠: PLV25P02	有効性 安全性 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 実薬対照照	脳梗塞再 発リスク 因子を有 する血栓 性脳梗塞 患者	CS-747S 3.75 mg × 1／ 日 24～48 週間	3.75 mg	投与前	111	193.4 (66.98)	111	19.8 (23.26)
						4 週目	106	111.2 (55.77)	106	52.8 (23.28)
						24 週目	96	111.6 (51.70)	96	51.1 (21.56)
				クロピドグレ ル硫酸塩 75 mg × 1／日 又は 50 mg × 1／日 24～48 週間	クロピ ドグレ ル 75 mg	投与前	106	203.1 (70.39)	106	18.7 (22.37)
						4 週目	102	168.6 (61.53)	102	30.6 (22.58)
						24 週目	94	166.6 (60.00)	94	28.6 (22.62)

表 2.7.2.6-2　CYP2C19 表現型別の薬力学の成績一覧（投与 4 週目）（1/4）

治験実施 計画書番号 実施国 添付資料番号	使用した薬剤 （ロット番号）	試験の目的 デザイン 対象の種類	対象 被験者	被験薬／ 比較対照薬 用法・用量	投与量	表現型	PRI (%)		PRU		% inhibition	
							n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
CS0747S-A-J203 日本 5.3.4.2-2	CS-747S 2.5 mg 錠: 0747SF2H08T11 CS-747S 3.75 mg 錠: 0747SF2H08T13	薬力学 多施設共同 無作為化 二重盲検 2-way クロス オーバー	慢性期脳梗塞症（心原性脳塞栓症、無症候性脳梗塞を除く）患者	CS-747S 3.75 mg × 1／日 4 週間 → CS-747S 2.5 mg × 1／日 4 週間 CS-747S 2.5 mg × 1／日 4 週間 → CS-747S 3.75 mg × 1／日 4 週間	2.5 mg	EM	39	55.35 (12.082)	37	199.6 (63.55)	37	39.1 (15.96)
						IM	54	54.72 (15.788)	51	192.5 (82.54)	51	41.7 (23.21)
						PM	36	59.01 (13.618)	36	214.1 (71.36)	36	33.9 (19.19)
						IM + PM	90	56.43 (15.028)	87	201.5 (78.41)	87	38.5 (21.86)
					3.75 mg	EM	39	41.87 (14.453)	38	145.8 (64.18)	38	55.5 (18.06)
						IM	54	38.77 (16.536)	48	143.4 (80.54)	48	56.0 (24.48)
						PM	36	43.81 (15.320)	36	153.4 (67.82)	36	52.3 (20.01)
						IM + PM	90	40.78 (16.164)	84	147.7 (75.08)	84	54.4 (22.62)

表 2.7.2.6-2　CYP2C19 表現型別の薬力学の成績一覧（投与 4 週目）（2/4）

治験実施 計画書番号 実施国 添付資料番号	使用した薬剤 （ロット番号）	試験の目的 デザイン 対象の種類	対象 被験者	被験薬／ 比較対照薬 用法・用量	投与群	表現型	PRI (%)		PRU		% inhibition	
							n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
CS0747S-A-J303 日本 5.3.5.1-2	CS-747S 3.75 mg 錠: 0747SF2H10T08 0747SF2H10T09 0747SF2H12T04 0747SF2H12T05 クロピドグレル硫酸塩 75 mg 錠: PLV75A05 PLV75A06 PLV75A07 CS-747S プラセボ錠: 0747SF2H10T02 0747SF2H12T01 0747SF2H12T02 クロピドグレル硫酸塩プラセボ錠: PLV75P03 PLV75P04 PLV75P05	有効性 安全性 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	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	CS-747S 3.75 mg × 1／日 96～104 週間	3.75 mg	EM	576	37.62 (17.689)	565	146.7 (62.38)	565	51.1 (19.30)
						IM	848	40.06 (18.538)	840	154.5 (64.00)	840	48.2 (20.05)
						PM	294	40.71 (18.924)	292	164.2 (64.92)	292	44.7 (20.22)
						IM + PM	1142	40.23 (8.632)	1132	157.0 (64.35)	1132	47.3 (20.14)
				クロピドグレル硫酸塩 75 mg × 1／日 96～104 週間	クロピドグレル 75 mg	EM	567	41.68 (19.820)	557	158.9 (73.09)	557	47.7 (22.96)
						IM	822	53.85 (19.018)	811	204.0 (66.87)	811	32.5 (20.00)
						PM	295	71.88 (15.950)	293	246.7 (58.20)	293	17.7 (13.85)
						IM + PM	1117	58.61 (19.907)	1104	215.4 (67.35)	1104	28.6 (19.68)

表 2.7.2.6-2　CYP2C19 表現型別の薬力学の成績一覧（投与 4 週目）(3/4)

治験実施 計画書番号 実施国 添付資料番号	使用した薬剤 （ロット番号）	試験の目的 デザイン 対象の種類	対象 被験者	被験薬／ 比較対照薬 用法・用量	投与群	表現型	PRI (%)		PRU		% inhibition	
							n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
CS0747S-A-J304 日本 5.3.5.1-3	CS-747S 2.5 mg 錠: 0747SF2H12T03 CS-747S 3.75 mg 錠: 0747SF2H12T04 クロピドグレル硫酸塩 25 mg 錠: PLV25A01 CS-747S プラセボ錠: 0747SF2H12T01 クロピドグレル硫酸塩プラセボ錠: PLV25P01	有効性 安全性 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	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	CS-747S 2.5 mg × 1／日 48 週間	2.5 mg	EM	57	45.76 (17.859)	57	190.3 (54.19)	57	40.8 (15.38)
						IM	105	46.40 (18.069)	104	193.5 (66.81)	104	39.4 (19.80)
						PM	31	47.81 (18.316)	31	209.4 (60.94)	31	35.2 (16.78)
						IM + PM	136	46.72 (18.067)	135	197.2 (65.62)	135	38.4 (19.17)
				CS-747S 3.75 mg × 1／日 48 週間	3.75 mg	EM	66	25.62 (14.826)	65	128.9 (66.20)	65	59.9 (20.60)
						IM	94	30.04 (13.537)	94	141.8 (57.36)	94	55.4 (18.18)
						PM	35	29.48 (16.532)	35	144.0 (57.43)	35	55.3 (17.89)
						IM + PM	129	29.89 (14.346)	129	142.4 (57.16)	129	55.4 (18.03)
				クロピドグレル硫酸塩 50 mg × 1／日 48 週間	クロピドグレル 50 mg	EM	59	41.97 (20.629)	56	185.8 (68.86)	56	38.5 (23.10)
						IM	95	54.95 (16.491)	94	231.5 (54.99)	94	28.7 (16.38)
						PM	36	70.84 (9.996)	35	264.5 (64.35)	35	18.3 (17.75)
						IM + PM	131	59.32 (16.561)	129	240.4 (59.28)	129	25.8 (17.32)

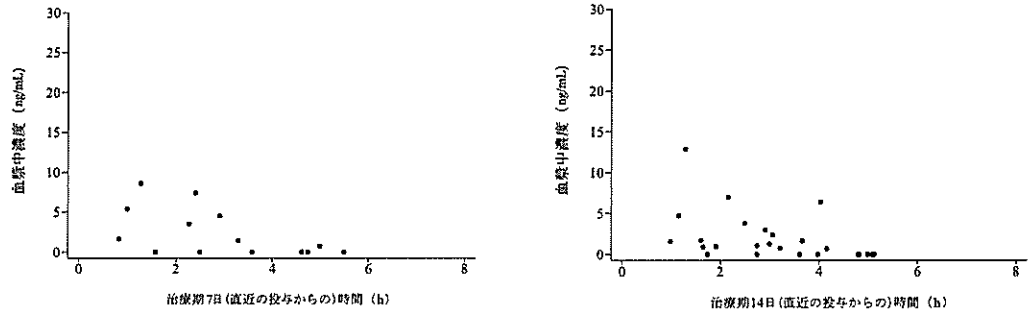
表 2.7.2.6-2　CYP2C19 表現型別の薬力学の成績一覧（投与 4 週目）(4/4)

治験実施 計画書番号 実施国 添付資料番号	使用した薬剤 （ロット番号）	試験の目的 デザイン 対象の種類	対象 被験者	被験薬／ 比較対照薬 用法・用量	投与群	表現型	PRU		% inhibition	
							n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
CS0747S-A-J305 日本 5.3.5.1-1	CS-747S 3.75 mg 錠: CN18001S02 クロピドグレル 硫酸塩 25 mg 錠: PLV25A02 CS-747S プラセ ボ錠: CN18001S01 クロピドグレル 硫酸塩プラセボ 錠: PLV25P02	有効性 安全性 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 実薬対照照	脳梗塞再 発リスク 因子を有 する血栓 性脳梗塞 患者	CS-747S 3.75 mg × 1／日 24～48 週間	3.75 mg	EM	34	116.5 (47.94)	34	51.9 (18.54)
						IM	39	98.5 (64.22)	39	57.4 (28.10)
						PM	17	135.8 (50.06)	17	40.5 (20.49)
						IM + PM	56	109.8 (62.28)	56	52.3 (27.00)
				クロピドグレ ル硫酸塩 75 mg × 1／日 又は 50 mg × 1／日 24～48 週間	クロピ ドグレ ル 75 mg	EM	30	133.3 (56.52)	30	44.6 (23.50)
						IM	48	179.0 (60.19)	48	26.8 (20.09)
						PM	12	225.8 (46.30)	12	7.9 (7.81)
						IM + PM	60	188.3 (60.34)	60	23.0 (19.77)

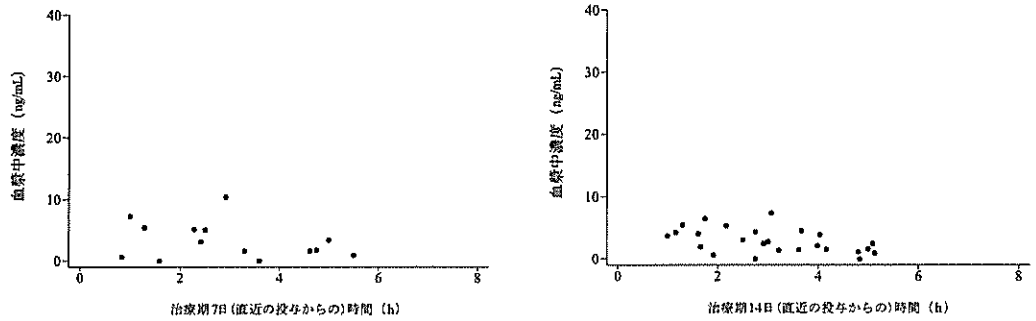
図 2.7.2.6-1　血漿中代謝物濃度の散布図: J106 試験（1/3）

CS-747S 2.5 mg

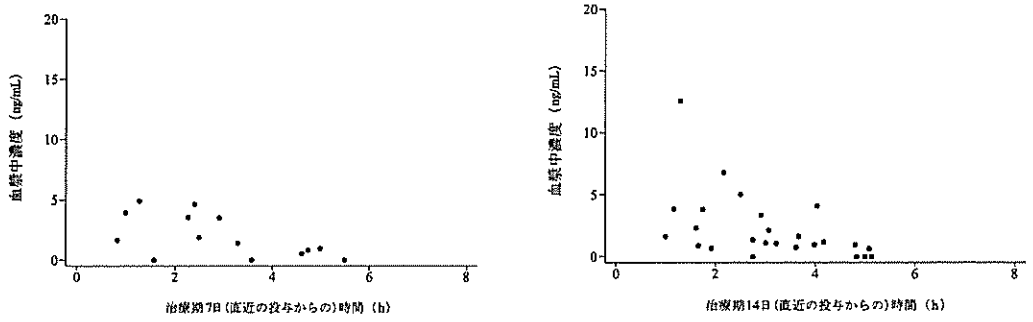
R-138727



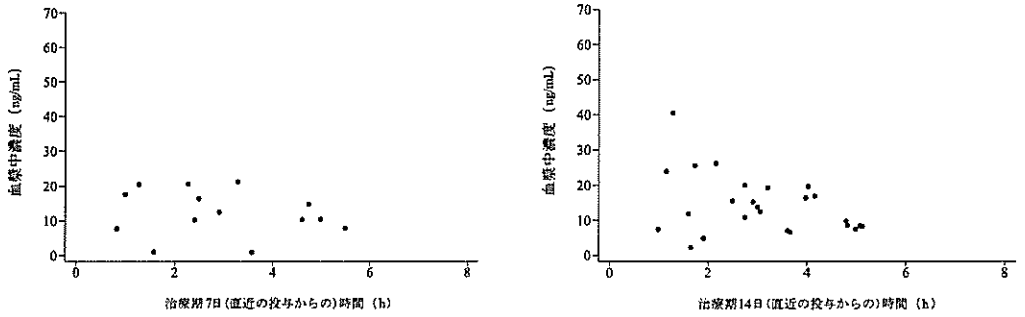
R-95913



R-119251



R-106583

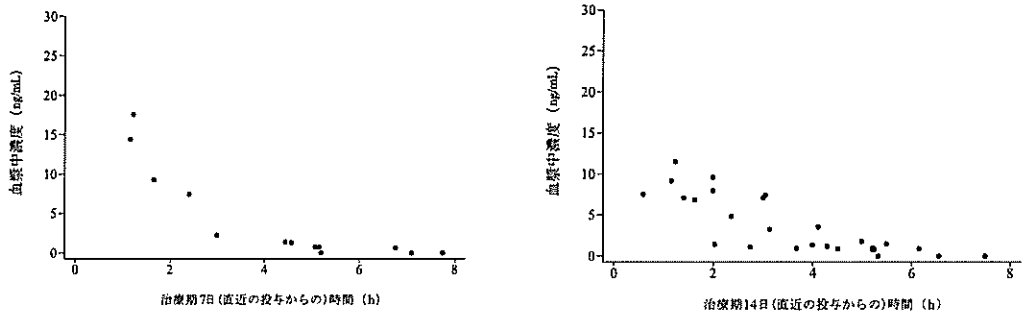


Source: M 5.3.4.2-1 (CS0747S-A-J106) Figure 14.2-10

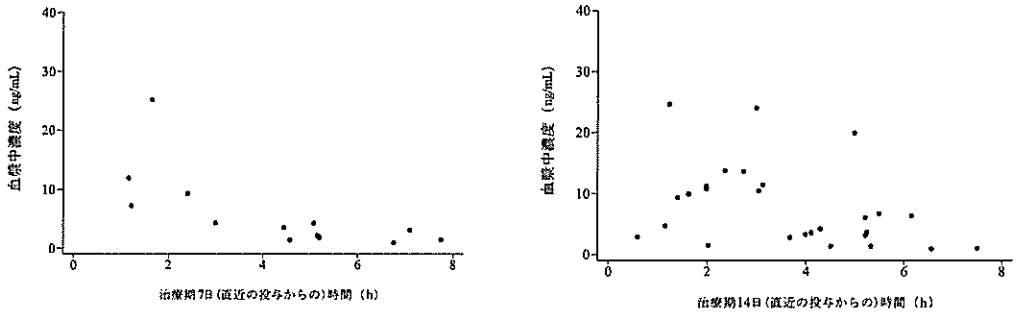
図 2.7.2.6-1　血漿中代謝物濃度の散布図: J106 試験（2/3）

CS-747S 5 mg

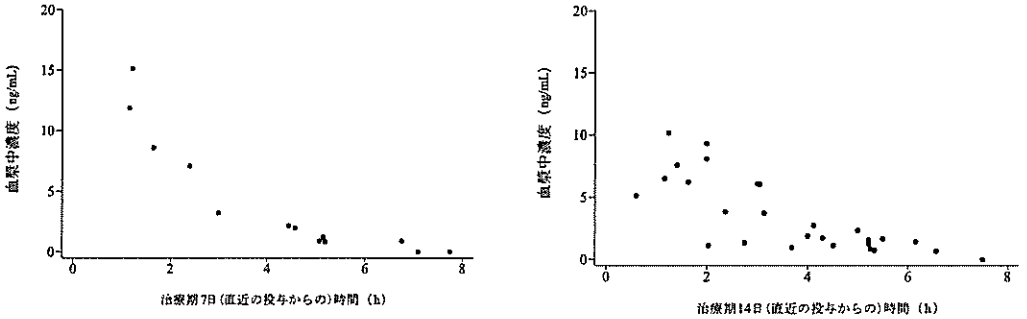
R-138727



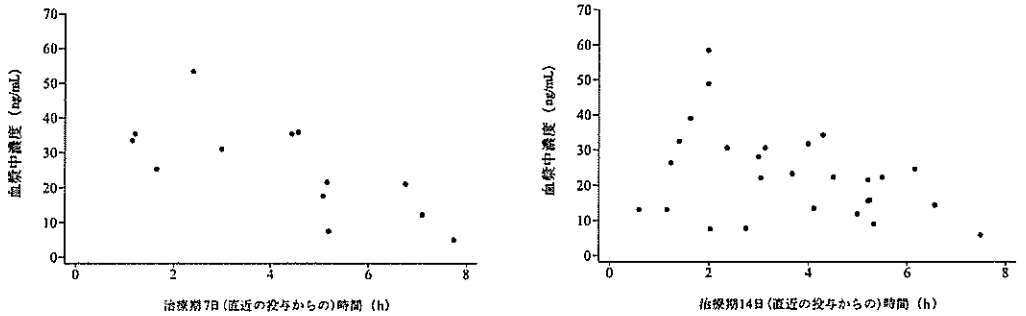
R-95913



R-119251



R-106583

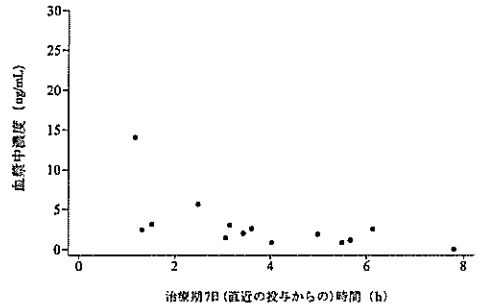


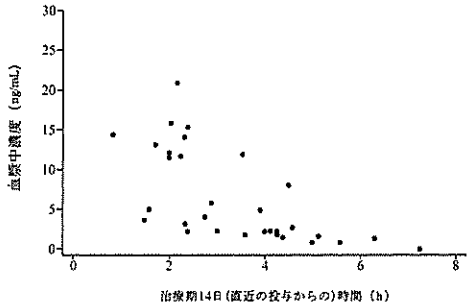
Source: M 5.3.4.2-1 (CS0747S-A-J106) Figure 14.2-11

図 2.7.2.6-1　血漿中代謝物濃度の散布図: J106 試験（3/3）

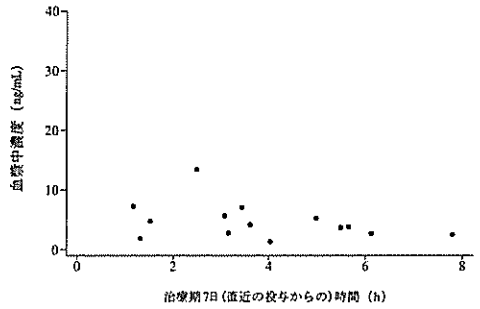
CS-747S 7.5 mg

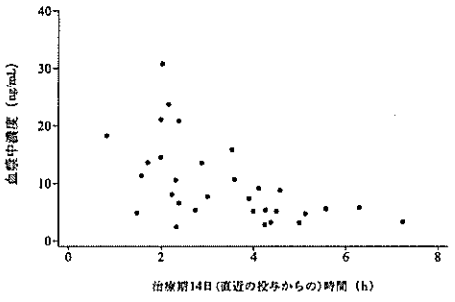
R-138727



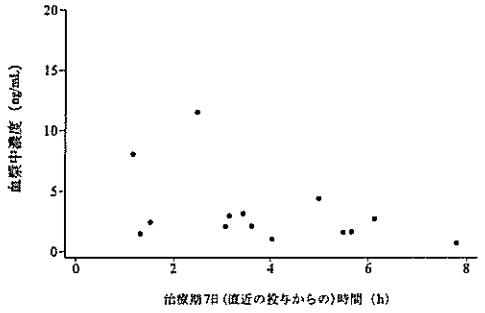


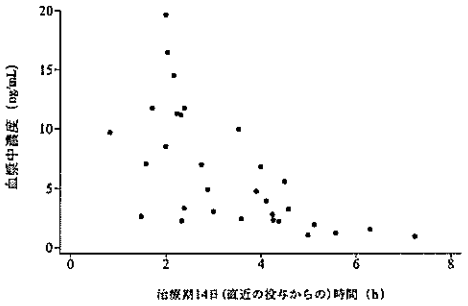
R-95913



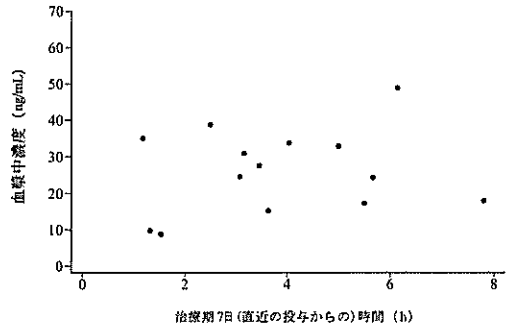


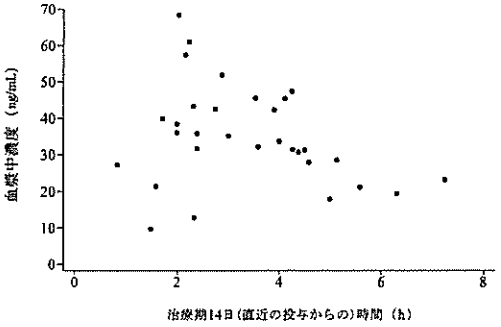
R-119251





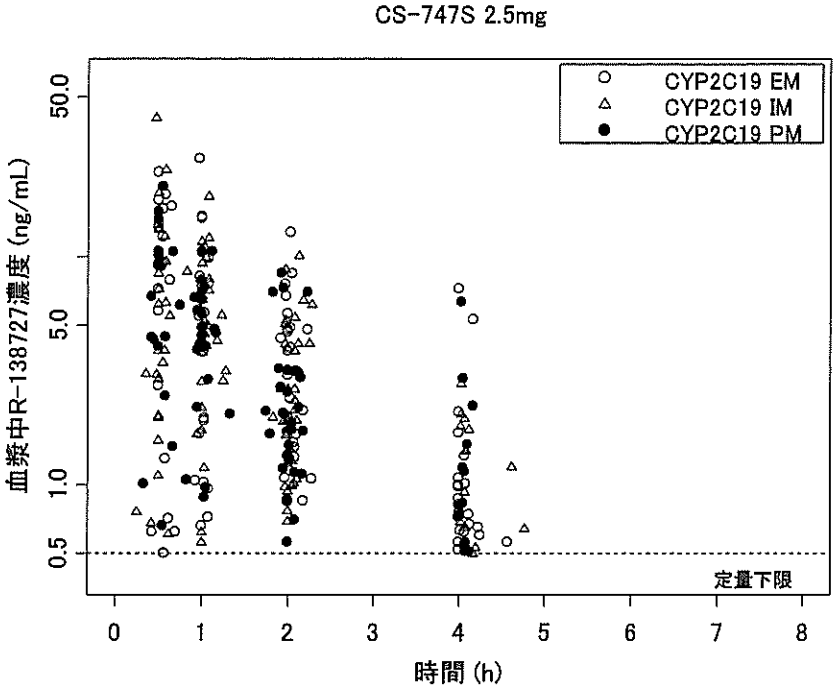
R-106583



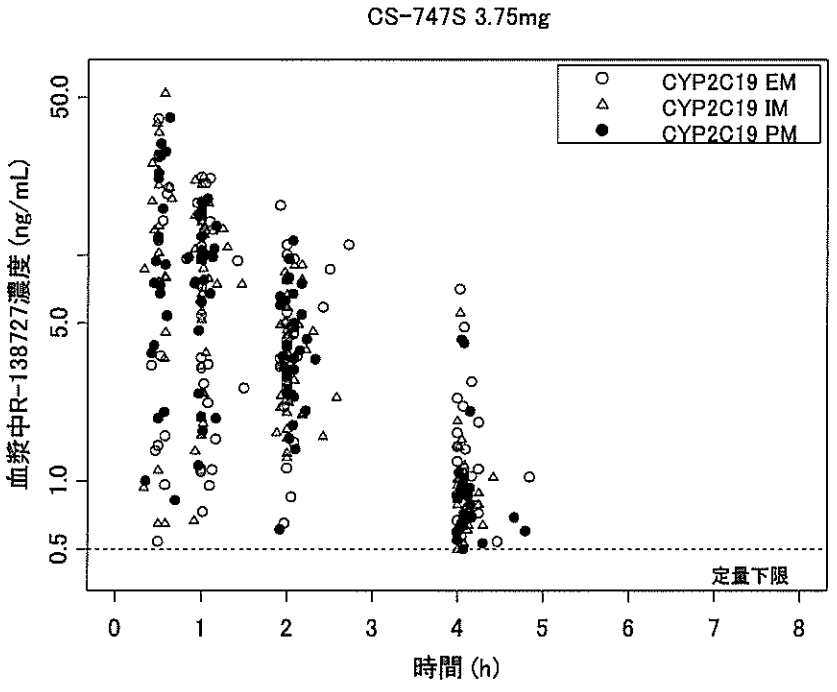


Source: M 5.3.4.2-1 (CS0747S-A-J106) Figure 14.2-12

図 2.7.2.6-2　CYP2C19 の表現型別の血漿中代謝物濃度の散布図（Semilogarithmic Plot）：J203 試験（1/2）

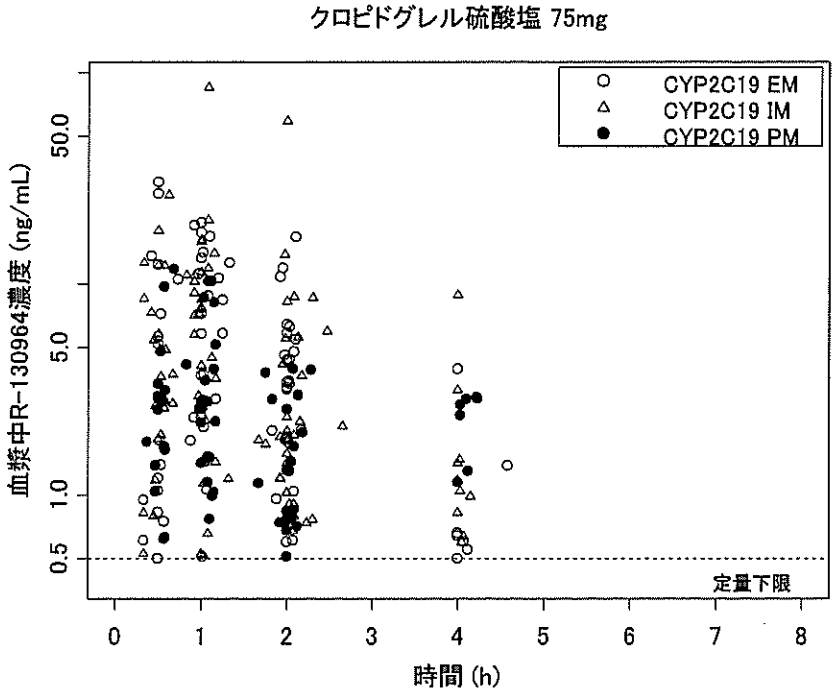


Source: M 5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Figure 14.2-205



Source: M 5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Figure 14.2-195

図 2.7.2.6-2　CYP2C19 の表現型別の血漿中代謝物濃度の散布図（Semilogarithmic Plot）：J203 試験（2/2）

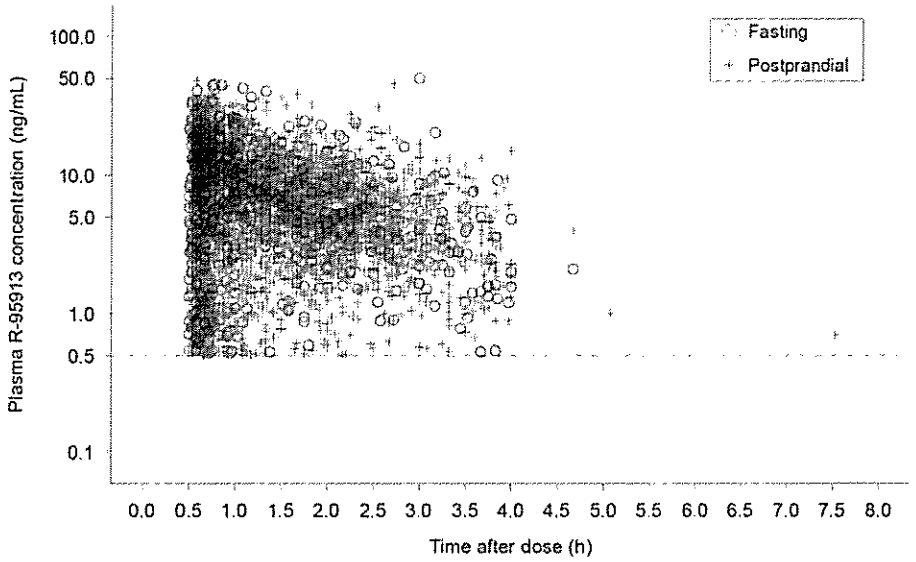


Source: M 5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Figure 14.2-215

図 2.7.2.6-3　血漿中代謝物濃度の散布図（Semilogarithmic Plot）：J303 試験（1/2）

R-95913

CS-747S 3.75 mg

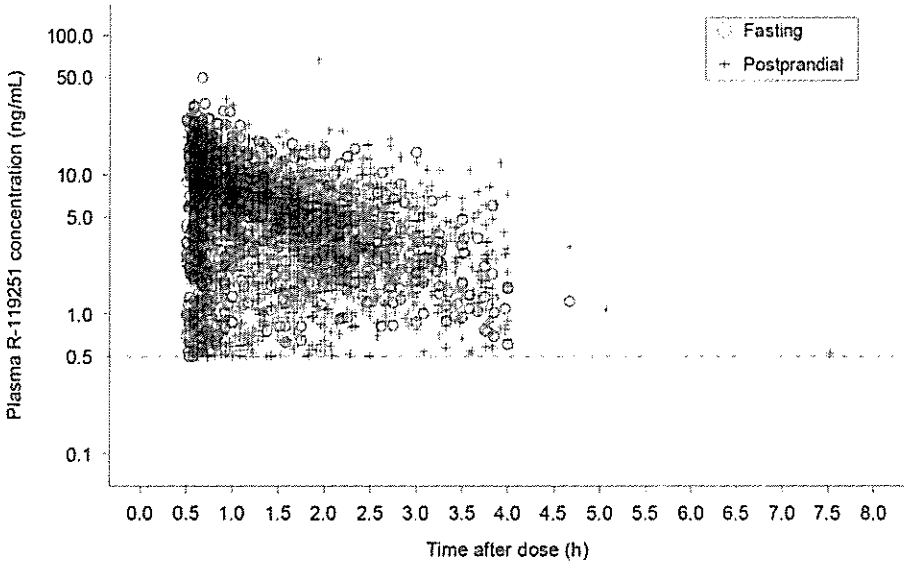


The plasma samples for PK analysis were collected at Week 2 or Week 4 after the initiation of CS-747S treatment.

Source: M 5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Figure 15.2.3-4

R-119251

CS-747S 3.75 mg



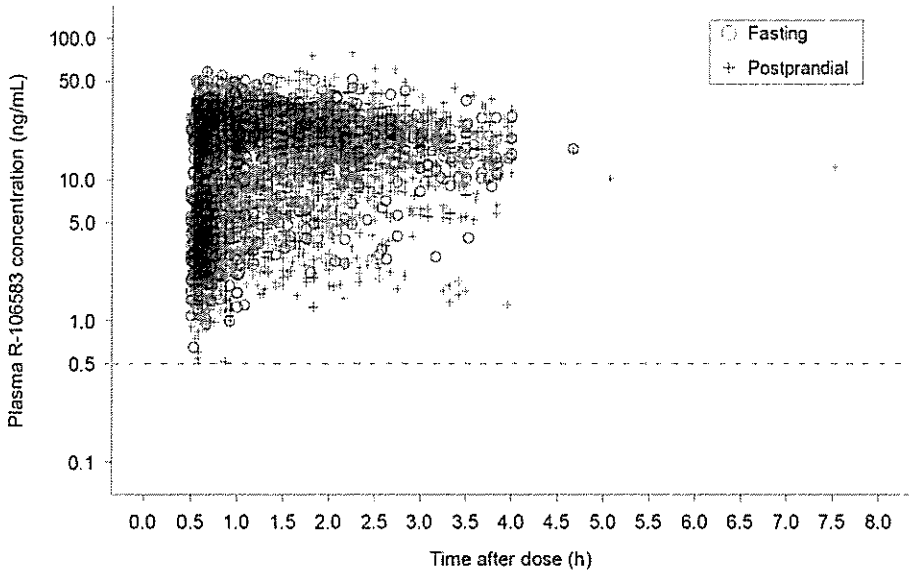
The plasma samples for PK analysis were collected at Week 2 or Week 4 after the initiation of CS-747S treatment.

Source: M 5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Figure 15.2.3-8

図 2.7.2.6-3　血漿中代謝物濃度の散布図（Semilogarithmic Plot）：J303 試験（2/2）

R-106583

CS-747S 3.75 mg



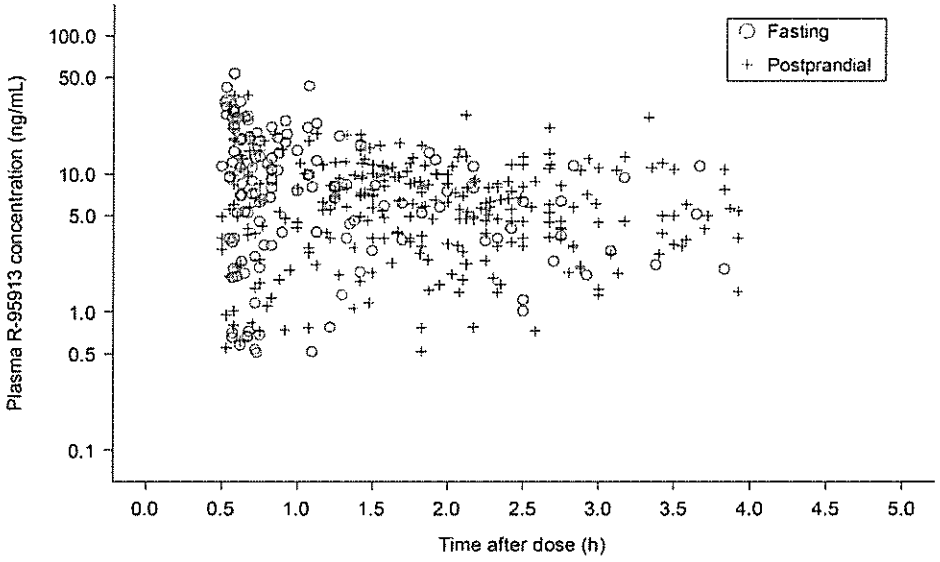
The plasma samples for PK analysis were collected at Week 2 or Week 4 after the initiation of CS-747S treatment.

Source: M 5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Figure 15.2.3-12

図 2.7.2.6-4　血漿中代謝物濃度の散布図（Semilogarithmic Plot）：J304 試験（1/3）

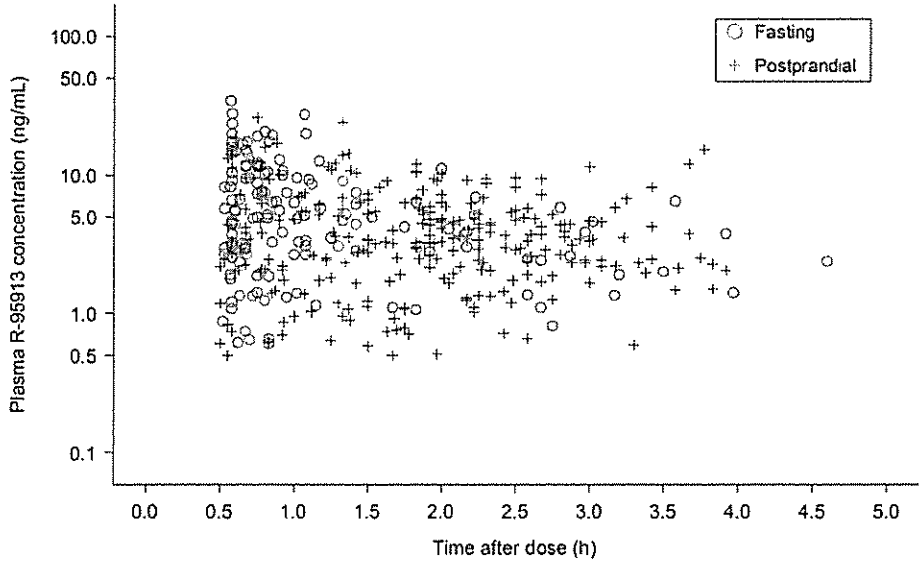
R-95913

CS-747S 3.75 mg



The plasma samples for PK analysis were collected at Week 2 or Week 4 after the initiation of CS-747S treatment.
Source: M 5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Figure 15.2.3-4

CS-747S 2.5 mg

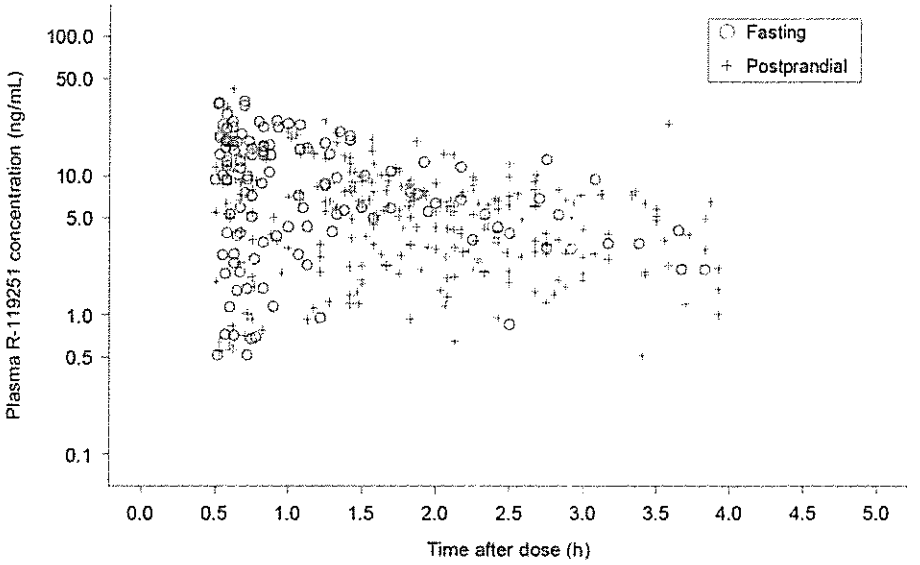


The plasma samples for PK analysis were collected at Week 2 or Week 4 after the initiation of CS-747S treatment.
Source: M 5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Figure 15.2.3-8

図 2.7.2.6-4　血漿中代謝物濃度の散布図（Semilogarithmic Plot）：J304 試験（2/3）

R-119251

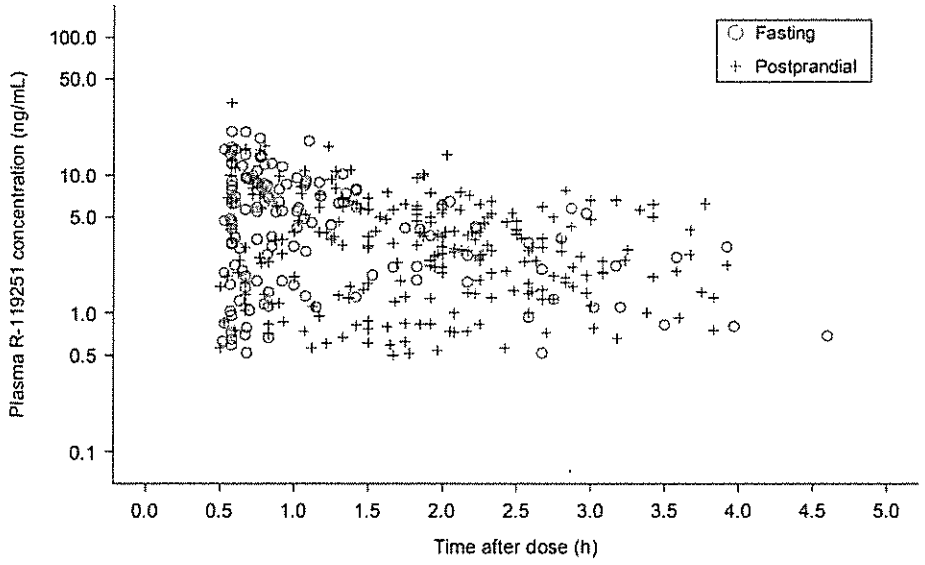
CS-747S 3.75 mg



The plasma samples for PK analysis were collected at Week 2 or Week 4 after the initiation of CS-747S treatment.

Source: M 5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Figure 15.2.3-12

CS-747S 2.5 mg



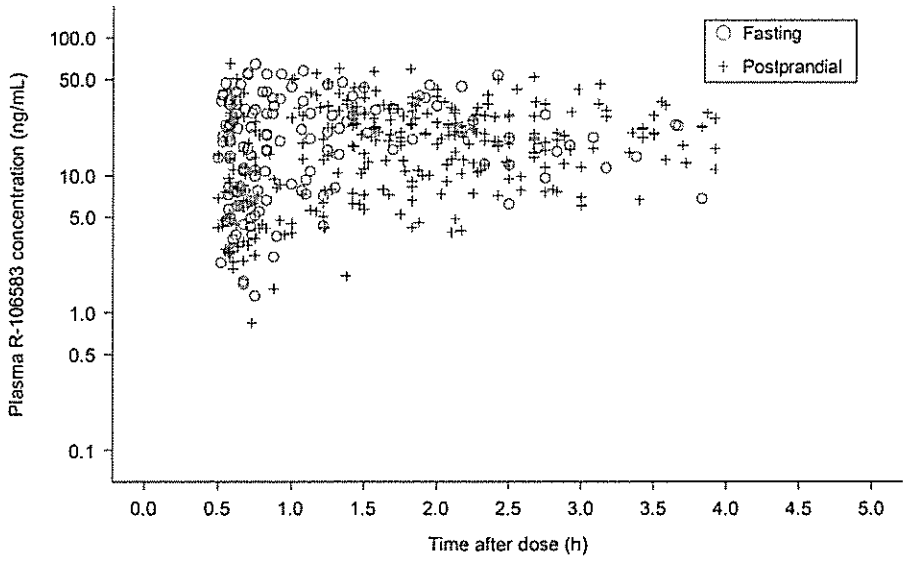
The plasma samples for PK analysis were collected at Week 2 or Week 4 after the initiation of CS-747S treatment.

Source: M 5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Figure 15.2.3-16

図 2.7.2.6-4　血漿中代謝物濃度の散布図（Semilogarithmic Plot）：J304 試験（3/3）

R-106583

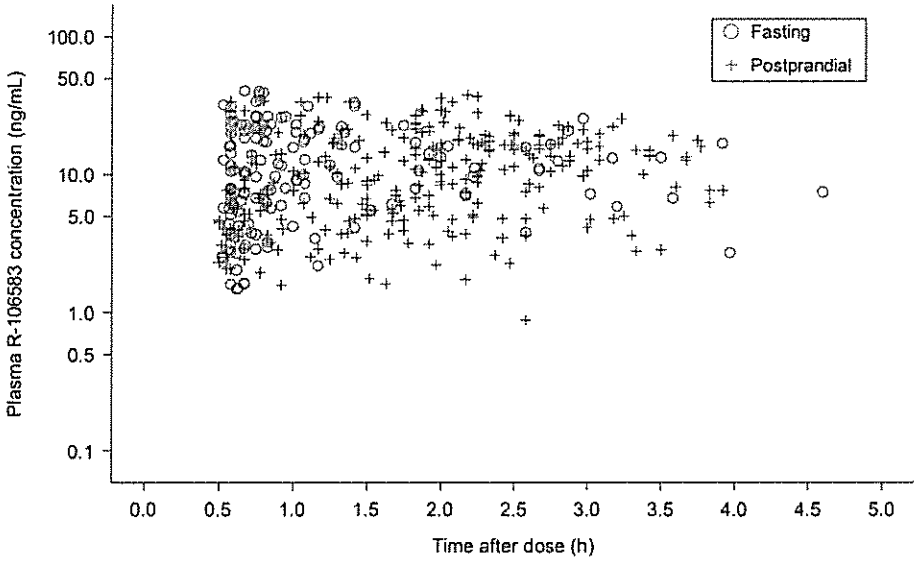
CS-747S 3.75 mg



The plasma samples for PK analysis were collected at Week 2 or Week 4 after the initiation of CS-747S treatment.

Source: M 5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Figure 15.2.3-20

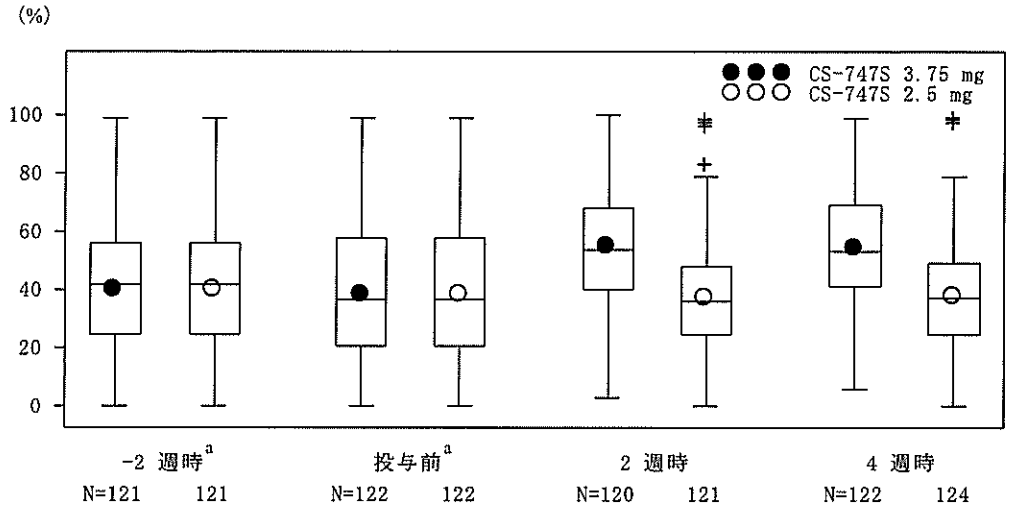
CS-747S 2.5 mg



The plasma samples for PK analysis were collected at Week 2 or Week 4 after the initiation of CS-747S treatment.

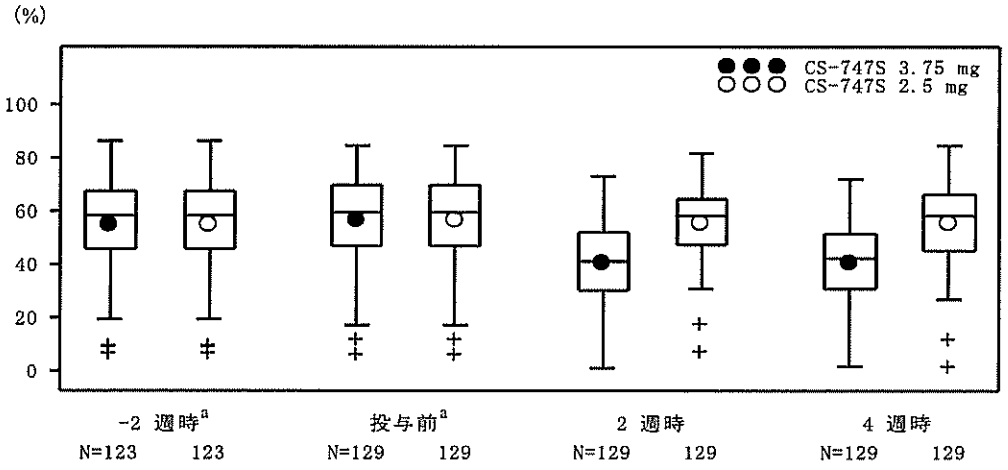
Source: M 5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Figure 15.2.3-24

図 2.7.2.6-5　% inhibition の推移: J203 試験



a：クロピドグレル硫酸塩投与時の値
●○: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値
Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Figure 14.2-2

図 2.7.2.6-6　PRI 値の推移: J203 試験



a：クロピドグレル硫酸塩投与時の値
●○: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値
Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Figure 14.2-2

表 2.7.2.6-3　スターアレル遺伝型と量的形質の関連解析（CYP2B6）：J203 試験

時点	*6[a]	CS-747S 3.75 mg N = 129 PRI n	PRI Mean (SD)	PRI の変化量[b]	% inhibition n	% inhibition Mean (SD)	CS-747S 2.5 mg N = 129 PRI n	PRI Mean (SD)	PRI の変化量[b]	% inhibition n	% inhibition Mean (SD)
−2 週時	0	89	54.64 (17.364)	−	88	42.1 (22.14)	89	54.64 (17.364)	−		42.1 (22.14)
	1	30	56.73 (13.529)	−	29	39.5 (22.04)	30	56.73 (13.529)	−		39.5 (22.04)
	2	4	65.25 (8.968)	−	4	26.5 (21.86)	4	65.25 (8.968)	−		26.5 (21.86)
投与前	0	94	56.62 (16.451)	−	91	40.3 (23.29)	94	56.62 (16.451)	−	91	40.3 (23.29)
	1	31	58.91 (12.586)	−	27	36.8 (23.20)	31	58.91 (12.586)	−	27	36.8 (23.20)
	2	4	65.15 (16.573)	−	4	23.8 (19.62)	4	65.15 (16.573)	−	4	23.8 (19.62)
2 週時	0	94	38.98 (14.288)	−17.64 (16.194)	88	58.2 (19.86)	94	54.58 (13.916)	−2.04 (14.043)	88	40.0 (21.51)
	1	31	45.54 (15.656)	−13.37 (15.151)	28	47.2 (22.92)	31	60.40 (10.498)	1.49 (12.547)	28	32.9 (18.89)
	2	4	55.10 (16.651)	−10.05 (5.678)	4	51.0 (20.49)	4	67.12 (16.162)	1.98 (5.382)	4	32.5 (20.55)
4 週時	0	94	39.45 (15.208)	−17.17 (15.802)	90	56.9 (20.61)	94	55.02 (14.246)	−1.59 (14.293)	90	40.2 (19.31)
	1	31	44.48 (16.205)	−14.43 (16.259)	28	49.0 (22.19)	31	58.12 (13.707)	−0.80 (14.059)	28	35.6 (22.82)
	2	4	54.02 (13.654)	−11.12 (13.790)	4	48.0 (25.39)	4	65.97 (13.443)	0.82 (7.401)	4	26.8 (17.50)

PRI 値（%）、Mean: 算術平均値、SD: standard deviation
a: ターゲットとなるスターアレルの保有個数、b: 投与前からの変化量
Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Table 14.2-87～92, Table 14.2-97～100

表 2.7.2.6-4　スターアレル遺伝型と量的形質の関連解析（CYP2C9）：J203 試験

		CS-747S 3.75 mg					CS-747S 2.5 mg				
		N = 129					N = 129				
		PRI			% inhibition		PRI			% inhibition	
時点	*3[a]	n	Mean (SD)	PRI の変化量[b]	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	PRI の変化量[b]	n	Mean (SD)
−2 週時	0	115	55.93 (15.960)	−	113	39.9 (21.91)	115	55.93 (15.960)	−	113	39.9 (21.91)
	1	8	49.33 (21.412)	−	8	55.0 (21.48)	8	49.33 (21.412)	−	8	55.0 (21.48)
	2	0	NA (NA)	−	0	NA (NA)	0	NA (NA)	−	0	NA (NA)
投与前	0	121	57.74 (15.681)	−	114	38.1 (23.18)	121	57.74 (15.681)	−	114	38.1 (23.18)
	1	8	52.77 (14.252)	−	8	51.8 (20.91)	8	52.77 (14.252)	−	8	51.8 (20.91)
	2	0	NA (NA)	−	0	NA (NA)	0	NA (NA)	−	0	NA (NA)
2 週時	0	121	40.95 (15.033)	−16.79 (15.971)	112	54.9 (20.55)	121	56.40 (13.564)	−1.34 (13.846)	112	37.2 (20.69)
	1	8	42.55 (16.263)	−10.22 (12.132)	8	62.4 (27.03)	8	55.88 (13.562)	3.10 (6.812)	8	50.1 (22.56)
	2	0	NA (NA)	NA (NA)	0	NA (NA)	0	NA (NA)	NA (NA)	0	NA (NA)
4 週時	0	121	41.29 (15.512)	−16.45 (15.899)	114	54.4 (21.14)	121	55.99 (14.106)	−1.75 (14.041)	114	38.4 (20.39)
	1	8	38.40 (18.069)	−14.38 (15.328)	8	60.6 (23.16)	8	57.81 (15.938)	5.04 (12.662)	8	42.4 (18.31)
	2	0	NA (NA)	NA (NA)	0	NA (NA)	0	NA (NA)	NA (NA)	0	NA (NA)

PRI 値（%）、Mean: 算術平均値、SD: standard deviation
a: ターゲットとなるスターアレルの保有個数、b: 投与前からの変化量
Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Table 14.2-87～92, Table 14.2-97～100

表 2.7.2.6-5　スターアレル遺伝型と量的形質の関連解析（CYP2C19）：J203 試験

時点	*2[a]	CS-747S 3.75 mg N = 129 PRI n	PRI Mean (SD)	PRI の変化量[b]	% inhibition n	% inhibition Mean (SD)	CS-747S 2.5 mg N = 129 PRI n	PRI Mean (SD)	PRI の変化量[b]	% inhibition n	% inhibition Mean (SD)
−2 週時	0	38	50.45 (16.014)	−	37	46.9 (22.51)	38	50.45 (16.014)	−	37	46.9 (22.51)
	1	38	57.20 (16.021)	−	38	38.9 (20.25)	38	57.20 (16.021)	−	38	38.9 (20.25)
	2	16	67.74 (10.531)	−	16	27.6 (20.55)	16	67.74 (10.531)	−	16	27.6 (20.55)
投与前	0	39	52.96 (14.736)	−	36	44.8 (22.43)	39	52.96 (14.736)	−	36	44.8 (22.43)
	1	39	58.15 (15.933)	−	39	40.0 (22.07)	39	58.15 (15.933)	−	39	40.0 (22.07)
	2	19	68.85 (10.826)	−	18	19.6 (19.00)	19	68.85 (10.826)	−	18	19.6 (19.00)
2 週時	0	39	40.15 (14.885)	−12.82 (15.745)	38	57.9 (20.70)	39	56.39 (13.717)	3.43 (12.200)	38	38.4 (20.33)
	1	39	41.35 (15.541)	−16.81 (15.987)	37	55.2 (21.10)	39	56.05 (13.873)	−2.10 (13.699)	37	39.1 (21.07)
	2	19	42.96 (14.724)	−25.88 (11.401)	19	49.2 (21.18)	19	57.17 (12.481)	−11.68 (10.627)	19	34.6 (23.06)
4 週時	0	39	39.44 (15.187)	−13.53 (16.203)	38	56.7 (20.39)	39	54.11 (14.483)	1.15 (13.764)	38	41.7 (21.09)
	1	39	41.75 (16.310)	−16.41 (15.342)	38	54.6 (22.00)	39	57.09 (14.181)	−1.06 (14.334)	38	39.0 (19.09)
	2	19	44.38 (15.076)	−24.47 (13.666)	19	50.0 (21.66)	19	59.34 (12.903)	−9.51 (11.081)	19	29.2 (18.81)

PRI 値（%）、Mean: 算術平均値、SD: standard deviation
a: ターゲットとなるスターアレルの保有個数、b: 投与前からの変化量
Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Table 14.2-87～92, Table 14.2-97～100

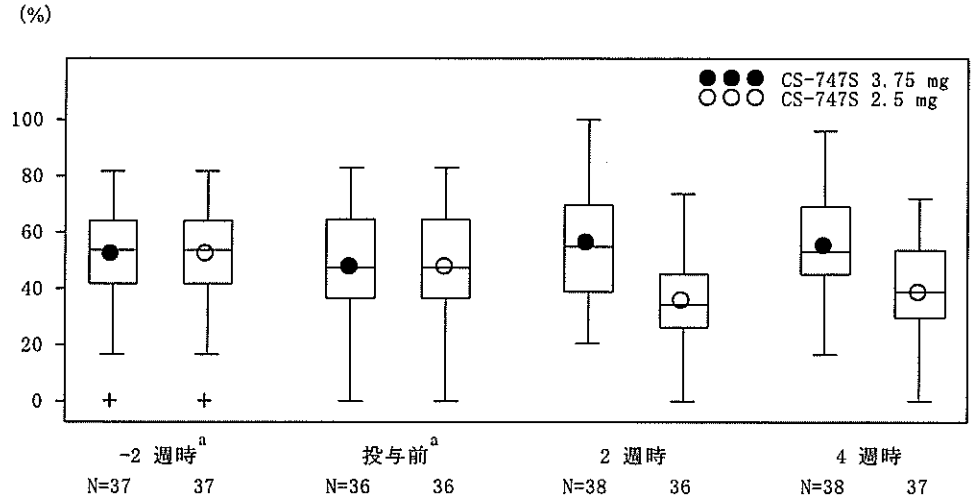
表 2.7.2.6-6　スターアレル遺伝型と量的形質の関連解析（CYP2C19）：J203 試験

時点	*3[a]	CS-747S 3.75 mg N = 129 PRI n	PRI Mean (SD)	PRI の変化量[b]	% inhibition n	% inhibition Mean (SD)	CS-747S 2.5 mg N = 129 PRI n	PRI Mean (SD)	PRI の変化量[b]	% inhibition n	% inhibition Mean (SD)
−2 週時	0	38	52.79 (16.028)	−	37	44.2 (21.41)	38	52.79 (16.028)	−	37	44.2 (21.41)
	1	15	62.66 (15.107)	−	14	32.0 (22.01)	15	62.66 (15.107)	−	14	32.0 (22.01)
	2	3	71.67 (8.394)	−	3	21.3 (16.50)	3	71.67 (8.394)	−	3	21.3 (16.50)
投与前	0	39	55.29 (15.657)	−	36	41.2 (23.47)	39	55.29 (15.657)	−	36	41.2 (23.47)
	1	15	63.15 (13.997)	−	12	33.4 (21.69)	15	63.15 (13.997)	−	12	33.4 (21.69)
	2	3	71.47 (7.382)	−	3	19.0 (11.14)	3	71.47 (7.382)	−	3	19.0 (11.14)
2 週時	0	39	41.96 (14.529)	−13.33 (15.478)	38	54.6 (21.05)	39	56.88 (12.984)	1.59 (13.175)	38	37.1 (20.83)
	1	15	38.58 (17.111)	−24.57 (13.292)	10	59.2 (21.24)	15	54.82 (15.737)	−8.33 (11.678)	10	42.4 (22.44)
	2	3	35.63 (9.493)	−35.83 (4.062)	3	52.3 (20.53)	3	54.83 (8.609)	−16.63 (5.254)	3	32.3 (6.43)
4 週時	0	39	41.91 (15.174)	−13.38 (15.784)	38	53.8 (20.84)	39	56.68 (12.859)	1.39 (13.824)	38	36.9 (18.11)
	1	15	38.90 (17.605)	−24.26 (12.526)	10	59.5 (23.33)	15	53.71 (18.298)	−9.45 (11.440)	10	45.7 (25.98)
	2	3	36.77 (9.527)	−34.70 (3.460)	3	48.0 (15.10)	3	60.80 (9.062)	−10.67 (10.696)	3	32.3 (15.31)

PRI 値（%）、Mean: 算術平均値、SD: standard deviation
a: ターゲットとなるスターアレルの保有個数、b: 投与前からの変化量
Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Table 14.2-87～92, Table 14.2-97～100

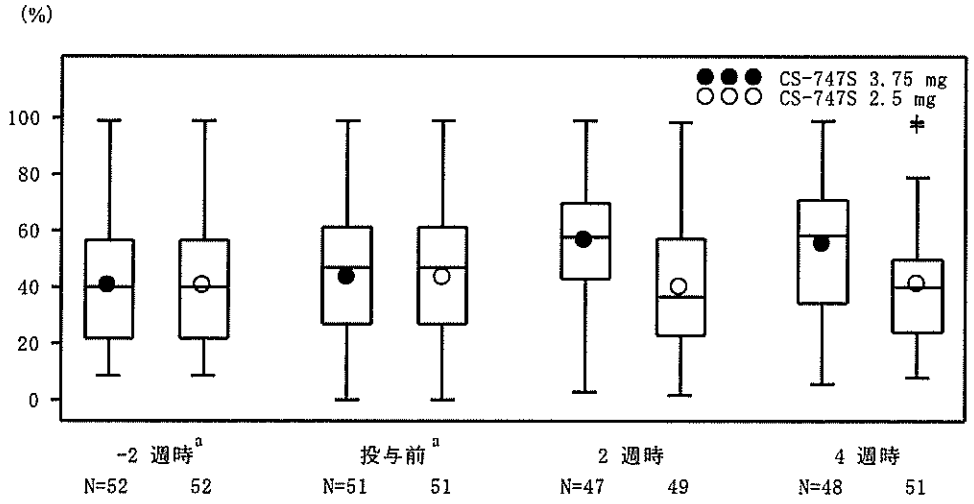
図 2.7.2.6-7　CYP2C19 の表現型別の% inhibition の推移: J203 試験（1/2）

- EM -



a: クロピドグレル硫酸塩投与時の値

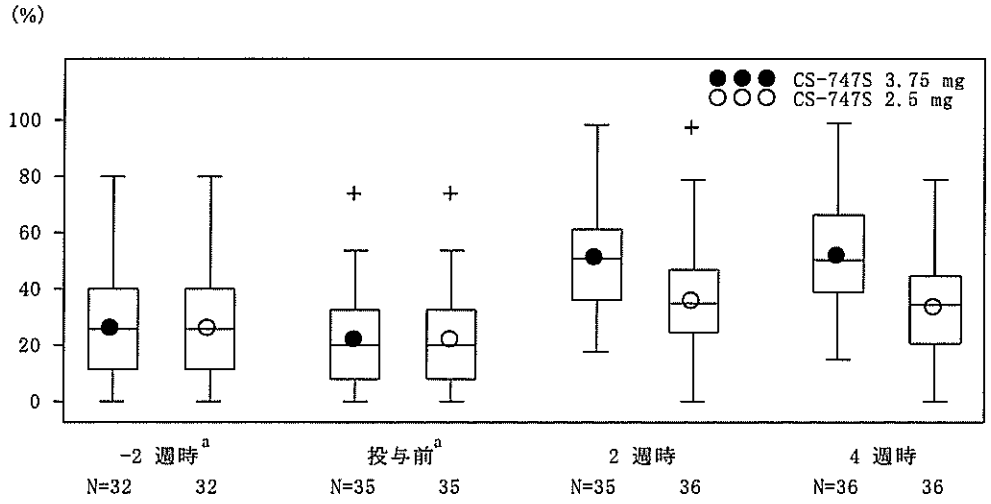
- IM -



a: クロピドグレル硫酸塩投与時の値
●○: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値
Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Figure 14.2-140

図 2.7.2.6-7　CYP2C19 の表現型別の% inhibition の推移: J203 試験（2/2）

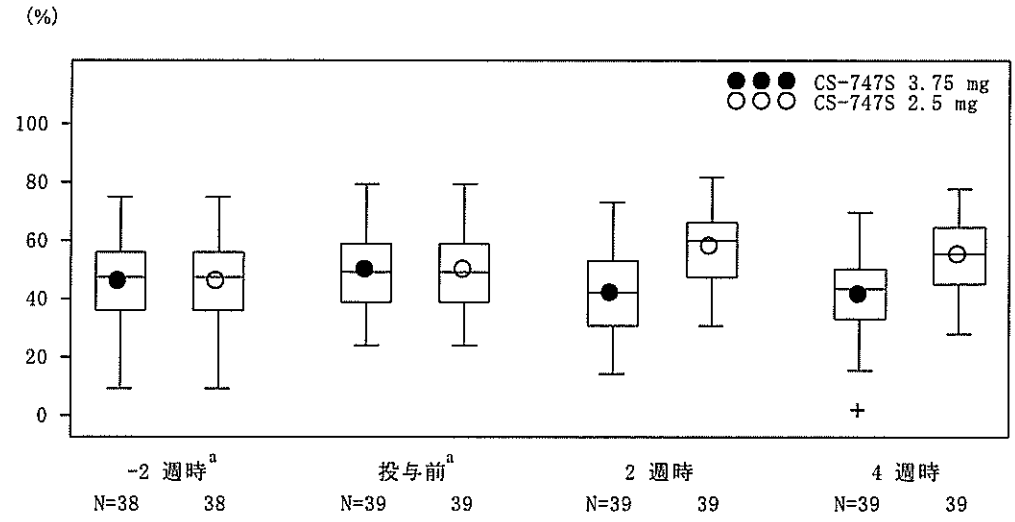
- PM -



a: クロピドグレル硫酸塩投与時の値
●○: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値
Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Figure 14.2-140

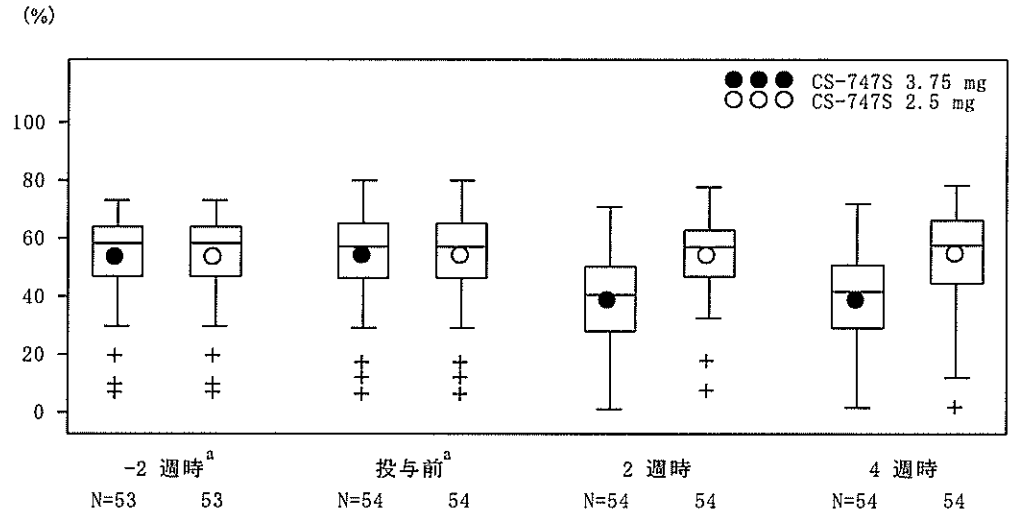
図 2.7.2.6-8　CYP2C19 表現型別の PRI 値の推移: J203 試験（1/2）

- EM -



a: クロピドグレル硫酸塩投与時の値

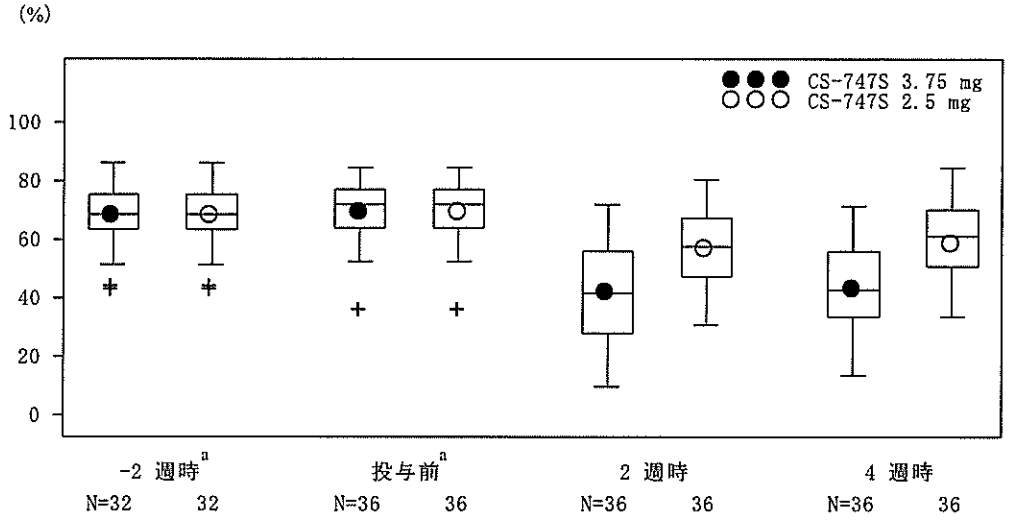
- IM -



a: クロピドグレル硫酸塩投与時の値
●○: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値
Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Figure 14.2-140

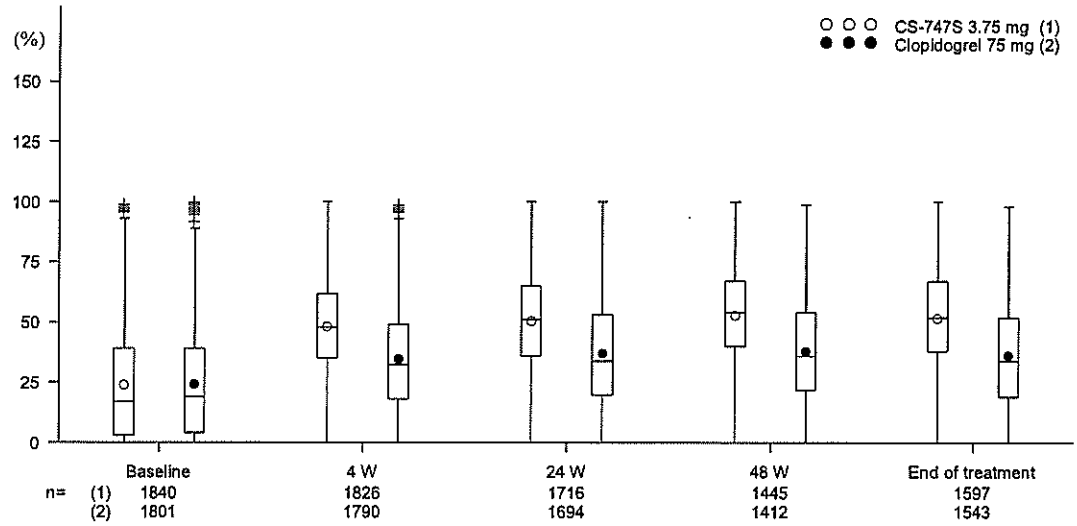
図 2.7.2.6-8　CYP2C19 表現型別の PRI 値の推移: J203 試験（2/2）

- PM -



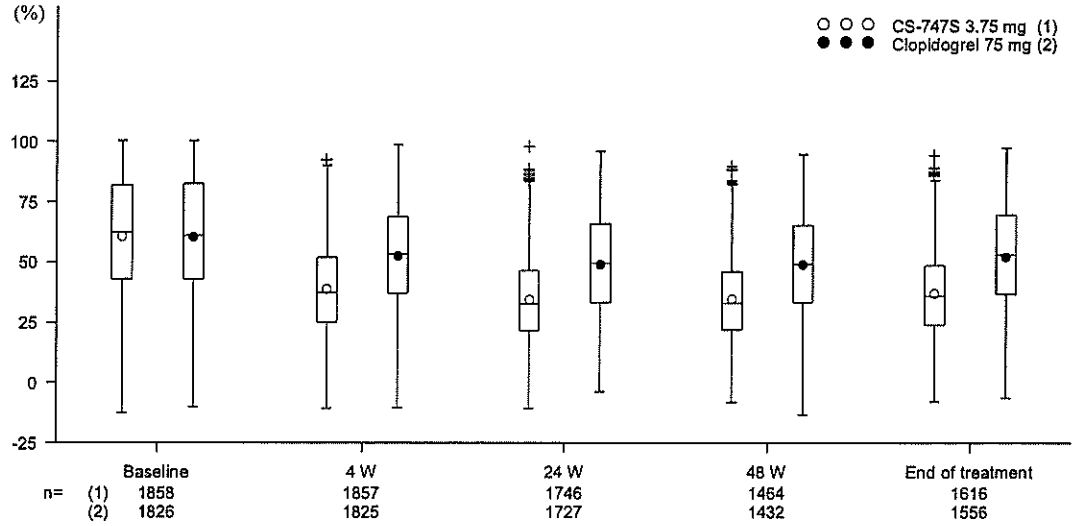
a: クロピドグレル硫酸塩投与時の値
●○: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値
Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Figure 14.2-140

図 2.7.2.6-9　% inhibition の推移: J303 試験



○●□: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Figure 15.2.2-3

図 2.7.2.6-10　PRI 値の推移: J303 試験



○●□: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Figure 15.2.2-1

表 2.7.2.6-7　スターアレル遺伝型と量的形質の関連解析（CYP2B6）: J303 試験

		CS-747S 3.75 mg N = 1724				Clopidogrel 75 mg N = 1689			
		PRI		% inhibition		PRI		% inhibition	
時点	*6[a]	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
投与前	0	1202	60.46 (24.529)	1195	24.9 (24.10)	1253	60.41 (24.662)	1244	24.9 (24.47)
	1	465	62.62 (24.080)	462	22.5 (23.38)	389	61.93 (23.322)	384	24.0 (23.07)
	2	51	63.32 (22.439)	51	21.4 (19.74)	43	66.35 (23.382)	44	19.8 (19.49)
4 週時	0	1203	37.95 (18.029)	1187	50.3 (20.13)	1251	52.04 (21.680)	1234	35.9 (22.94)
	1	464	41.94 (18.463)	459	44.9 (18.95)	389	55.09 (20.391)	383	32.4 (21.96)
	2	51	48.87 (19.980)	51	39.6 (17.43)	44	58.46 (21.261)	44	30.4 (20.60)
24 週時	0	1132	33.61 (17.334)	1122	52.6 (21.11)	1194	48.61 (21.398)	1178	38.4 (23.19)
	1	436	37.15 (18.199)	432	48.0 (19.64)	366	51.78 (20.283)	364	34.7 (22.75)
	2	49	44.93 (19.380)	49	39.8 (17.92)	41	53.08 (19.398)	40	29.6 (20.42)
48 週時	0	962	33.87 (17.015)	957	54.7 (20.33)	999	49.03 (20.984)	990	38.6 (22.55)
	1	361	37.19 (17.015)	357	50.8 (20.25)	298	50.90 (21.361)	296	36.9 (23.47)
	2	47	46.49 (18.938)	47	42.8 (20.37)	33	53.86 (18.699)	33	30.5 (17.10)

PRI 値（%）、Mean: 算術平均値、SD: standard deviation
a: ターゲットとなるスターアレルの保有個数
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.2.4-8.1, 6, 11, 16, Table 15.2.4-10.1, 6, 11, 16

表 2.7.2.6-8　スターアレル遺伝型と量的形質の関連解析（CYP2C9）：J303 試験

時点	*3[a]	CS-747S 3.75 mg N = 1724 PRI n	PRI Mean (SD)	% inhibition n	% inhibition Mean (SD)	Clopidogrel 75 mg N = 1689 PRI n	PRI Mean (SD)	% inhibition n	% inhibition Mean (SD)
投与前	0	1636	61.29 (24.353)	1627	23.9 (23.78)	1577	61.00 (24.342)	1565	24.5 (23.94)
	1	81	58.13 (24.439)	80	29.5 (23.76)	107	60.13 (24.123)	106	25.3 (25.37)
	2	1	40.20 (NA)	1	36.0 (NA)	1	17.70 (NA)	1	57.0 (NA)
4 週時	0	1636	39.57 (18.391)	1617	48.3 (19.87)	1577	52.93 (21.524)	1556	34.9 (22.73)
	1	81	35.19 (17.294)	79	52.6 (21.17)	106	17.294 (19.833)	104	36.8 (22.45)
	2	1	26.10 (NA)	1	61.0 (NA)	1	21.70 (NA)	1	47.0 (NA)
24 週時	0	1539	35.15 (17.835)	1527	50.6 (20.77)	1501	49.58 (21.281)	1482	37.3 (23.21)
	1	77	29.81 (16.043)	75	58.8 (20.25)	99	47.51 (18.932)	99	37.3 (21.45)
	2	1	44.90 (NA)	1	66.0 (NA)	1	48.40 (NA)	1	42.0 (NA)
48 週時	0	1306	35.29 (17.383)	1298	53.0 (20.64)	1254	49.68 (21.069)	1243	37.9 (22.69)
	1	63	32.84 (14.683)	62	58.8 (15.53)	76	47.67 (20.358)	76	38.6 (22.43)
	2	1	31.20 (NA)	1	71.0 (NA)	0	NA (NA)	0	NA (NA)

PRI 値（%）、Mean: 算術平均値、SD: standard deviation
a: ターゲットとなるスターアレルの保有個数
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.2.4-8.2, 7, 12, 17, Table 15.2.4-10.2, 7, 12, 17

表 2.7.2.6-9　スターアレル遺伝型と量的形質の関連解析（CYP2C19）：J303 試験

時点	*2[a]	CS-747S 3.75 mg N = 1724 PRI n	CS-747S 3.75 mg N = 1724 PRI Mean (SD)	CS-747S 3.75 mg N = 1724 % inhibition n	CS-747S 3.75 mg N = 1724 % inhibition Mean (SD)	Clopidogrel 75 mg N = 1689 PRI n	Clopidogrel 75 mg N = 1689 PRI Mean (SD)	Clopidogrel 75 mg N = 1689 % inhibition n	Clopidogrel 75 mg N = 1689 % inhibition Mean (SD)
投与前	0	851	57.57 (25.755)	844	28.9 (26.43)	817	58.40 (25.559)	811	27.9 (26.27)
	1	706	63.90 (22.911)	704	20.5 (20.13)	716	62.14 (23.238)	710	22.8 (21.82)
	2	161	67.77 (19.604)	160	15.1 (18.04)	152	68.69 (20.397)	151	14.6 (16.89)
4 週時	0	851	38.78 (18.256)	839	49.7 (19.44)	814	46.69 (20.951)	802	41.8 (23.42)
	1	707	39.83 (18.502)	699	48.0 (20.31)	716	56.30 (20.158)	707	30.8 (20.39)
	2	160	40.29 (18.266)	159	44.8 (20.44)	154	70.05 (16.180)	152	18.3 (14.33)
24 週時	0	805	33.62 (17.437)	796	52.4 (20.91)	777	43.17 (20.691)	772	44.3 (23.44)
	1	662	35.93 (18.170)	658	50.0 (20.79)	679	52.91 (19.636)	667	32.9 (20.81)
	2	150	37.28 (17.458)	149	47.5 (19.84)	145	66.88 (16.323)	143	20.1 (16.48)
48 週時	0	673	34.21 (17.236)	667	54.8 (20.46)	631	43.14 (20.093)	629	45.2 (23.01)
	1	564	35.87 (17.281)	564	52.0 (20.27)	575	52.84 (19.702)	566	33.6 (20.41)
	2	133	37.14 (17.163)	130	50.9 (20.88)	124	67.07 (18.087)	124	21.6 (16.24)

PRI 値（%）、Mean: 算術平均値、SD: standard deviation
a: ターゲットとなるスターアレルの保有個数
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.2.4-8.3, 8, 13, 18, Table 15.2.4-10. 3, 8, 13, 18

表 2.7.2.6-10　スターアレル遺伝型と量的形質の関連解析（CYP2C19）：J303 試験

		CS-747S 3.75 mg				Clopidogrel 75 mg			
		N = 1724				N = 1689			
		PRI		% inhibition		PRI		% inhibition	
時点	*3[a]	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
投与前	0	1336	59.67 (24.655)	1329	25.8 (24.57)	1319	59.68 (24.945)	1310	26.0 (25.16)
	1	352	66.27 (22.838)	349	19.2 (20.43)	343	65.25 (21.488)	339	20.0 (18.78)
	2	30	65.47 (19.776)	30	10.4 (9.03)	23	67.34 (21.307)	23	9.3 (10.03)
4 週時	0	1338	38.77 (18.057)	1318	49.2 (20.03)	1319	50.12 (21.207)	1298	37.7 (23.21)
	1	351	41.66 (19.151)	351	46.2 (19.25)	342	61.95 (18.819)	340	26.1 (17.58)
	2	29	38.49 (20.677)	28	46.1 (22.50)	23	78.26 (16.378)	23	10.8 (10.75)
24 週時	0	1256	34.83 (17.722)	1246	51.4 (21.08)	1255	46.06 (20.650)	1243	40.1 (23.36)
	1	331	34.89 (18.005)	329	50.1 (19.51)	323	60.89 (18.120)	317	27.9 (18.90)
	2	30	38.37 (18.084)	28	43.0 (22.58)	23	73.73 (13.625)	22	14.7 (13.92)
48 週時	0	1071	34.72 (17.041)	1062	54.1 (20.46)	1049	46.49 (20.441)	1039	40.4 (23.04)
	1	276	37.28 (18.088)	276	50.6 (20.08)	264	60.10 (19.056)	264	29.6 (18.68)
	2	23	31.25 (15.922)	23	48.5 (22.41)	17	75.99 (14.058)	16	16.7 (12.36)

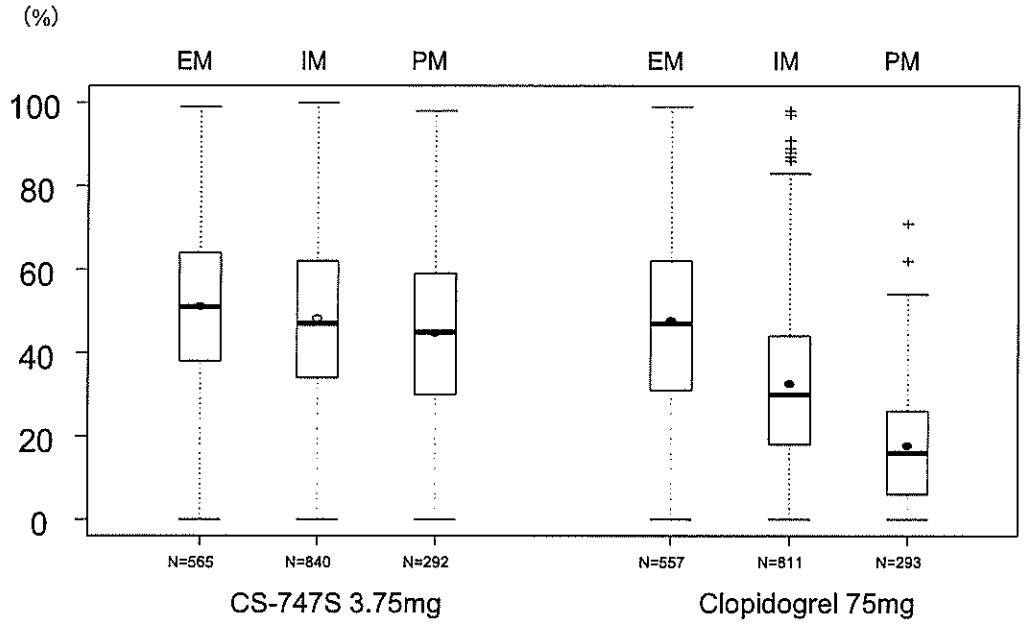
PRI 値（%）、Mean: 算術平均値、SD: standard deviation
a: ターゲットとなるスターアレルの保有個数
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.2.4-8.4, 9, 14, 19, Table 15.2.4-10. 4, 9, 14, 19

表 2.7.2.6-11　SNP 遺伝型と量的形質の関連解析（ABCB1）：J303 試験

時点	3435C >T:T[a]	CS-747S 3.75 mg N = 1724 PRI n	CS-747S 3.75 mg N = 1724 PRI Mean (SD)	CS-747S 3.75 mg N = 1724 % inhibition n	CS-747S 3.75 mg N = 1724 % inhibition Mean (SD)	Clopidogrel 75 mg N = 1689 PRI n	Clopidogrel 75 mg N = 1689 PRI Mean (SD)	Clopidogrel 75 mg N = 1689 % inhibition n	Clopidogrel 75 mg N = 1689 % inhibition Mean (SD)
投与前	0	606	61.65 (23.496)	604	24.3 (23.27)	578	61.36 (24.283)	573	23.8 (24.06)
	1	826	60.90 (24.629)	819	23.7 (23.96)	796	61.32 (23.970)	791	24.9 (23.33)
	2	286	60.69 (25.407)	285	25.0 (24.51)	311	59.05 (25.345)	308	25.2 (25.76)
4 週時	0	605	39.03 (18.530)	599	49.0 (19.92)	579	54.42 (21.609)	572	34.0 (22.13)
	1	828	39.75 (18.167)	817	48.1 (20.07)	793	52.94 (21.076)	782	35.0 (22.62)
	2	285	38.88 (18.578)	281	48.8 (19.67)	312	50.04 (21.728)	307	36.7 (23.93)
24 週時	0	581	35.88 (18.055)	575	51.2 (20.23)	546	51.12 (21.366)	537	36.0 (23.17)
	1	773	34.74 (17.673)	766	50.8 (21.24)	763	49.15 (21.133)	757	37.7 (23.23)
	2	263	33.25 (17.417)	262	50.9 (20.89)	292	47.11 (20.522)	288	38.7 (22.54)
48 週時	0	485	36.16 (17.340)	480	53.3 (19.92)	452	50.29 (21.146)	453	37.3 (22.83)
	1	663	34.71 (17.542)	659	53.2 (20.72)	637	49.88 (21.054)	628	37.9 (22.44)
	2	222	34.42 (16.212)	222	53.4 (20.93)	241	47.40 (20.676)	238	39.6 (22.96)

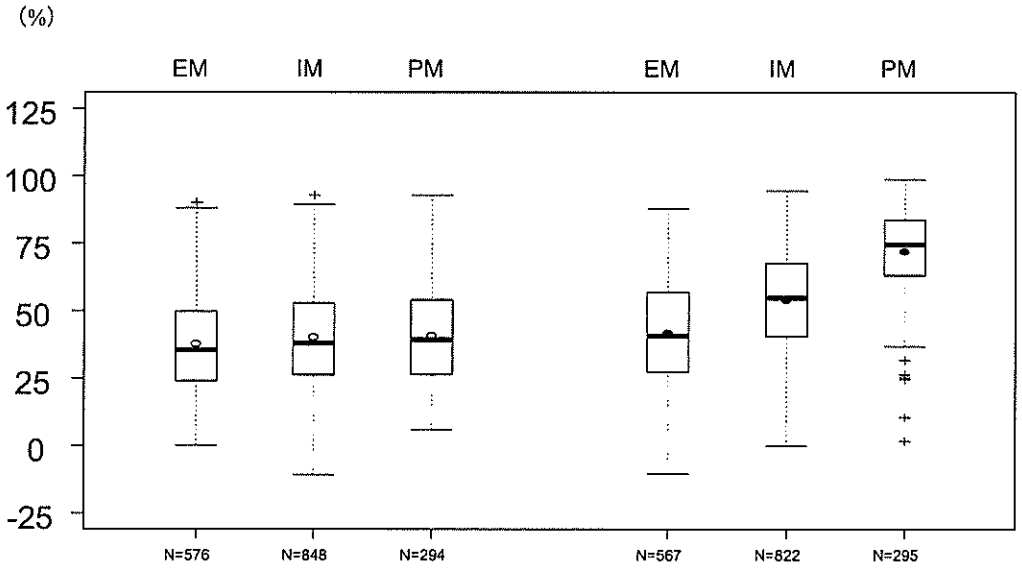
PRI 値（%）、Mean: 算術平均値、SD: standard deviation
a: ターゲットとなるスターアレルの保有個数
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.2.4-8.5, 10, 15, 20, Table 15.2.4-10. 5, 10, 15, 20

図 2.7.2.6-11　CYP2C19 の表現型別の% inhibition（投与 4 週目）：J303 試験



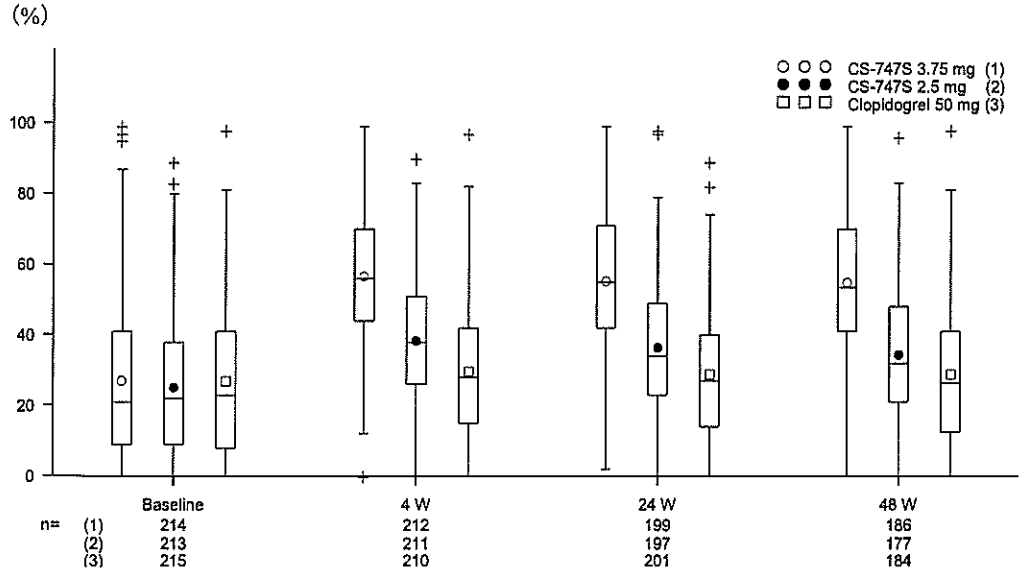
○●□: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Figure 15.2.4-6.2

図 2.7.2.6-12　CYP2C19 の表現型別の PRI 値（投与 4 週目）：J303 試験



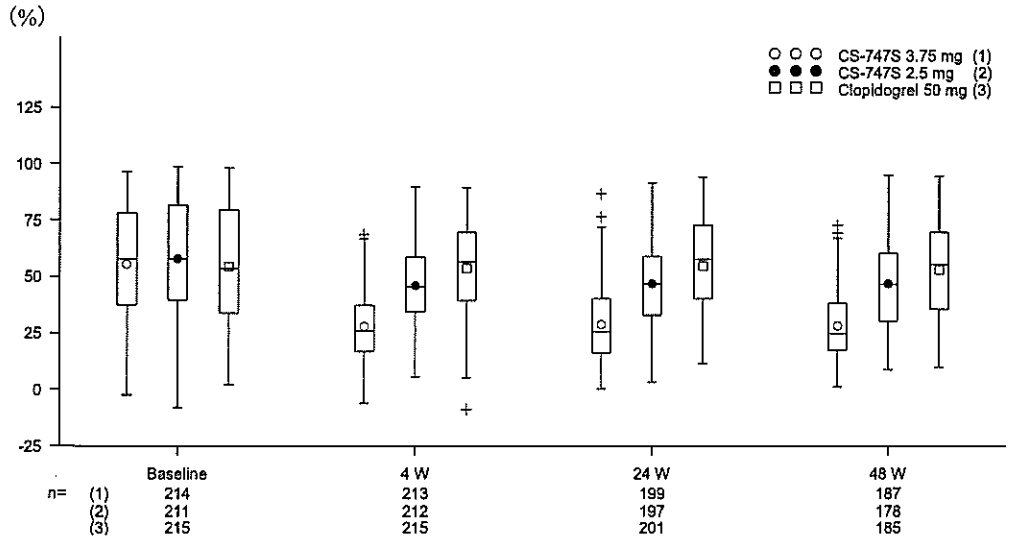
○●□: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Figure 15.2.4-4.2

図 2.7.2.6-13　% inhibition の推移: J304 試験



○●□: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Figure 15.2.2-3

図 2.7.2.6-14　PRI 値の推移: J304 試験



○●□: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Figure 15.2.2-1

表 2.7.2.6-12　スターアレル遺伝型と量的形質の関連解析（CYP2B6）：J304 試験

		CS-747S 3.75 mg				CS-747S 2.5 mg				Clopidogrel 50 mg			
		N = 195				N = 194				N = 191			
		PRI		% inhibition		PRI		% inhibition		PRI		% inhibition	
時点	*6[a]	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
投与前	0	134	56.81 (25.826)	134	25.5 (21.90)	128	59.88 (24.861)	129	23.7 (19.10)	132	52.53 (25.661)	132	28.9 (23.24)
	1	54	53.80 (23.886)	54	31.4 25.70	57	56.52 (24.155)	58	26.7 (21.67)	51	60.86 (25.936)	51	20.1 (19.86)
	2	7	59.47 (25.351)	7	23.4 (29.27)	7	58.86 (32.795)	7	31.7 (28.32)	7	59.59 (18.670)	7	35.6 (22.93)
4 週時	0	134	27.94 (14.450)	133	57.4 (18.39)	128	44.88 (16.996)	128	39.3 (18.10)	132	51.65 (19.647)	127	31.7 (21.07)
	1	54	29.27 (15.100)	54	55.7 (20.36)	58	48.27 (19.006)	57	39.7 (18.34)	51	58.32 (18.716)	51	24.6 (16.32)
	2	7	31.71 (15.412)	7	56.6 (22.06)	7	59.81 (22.106)	7	31.6 (17.63)	7	64.94 (18.159)	7	30.7 (22.10)
24 週時	0	129	28.67 (16.750)	129	56.4 (20.55)	118	45.56 (17.592)	118	37.0 (18.66)	125	54.00 (21.199)	125	29.8 (19.47)
	1	49	30.77 (15.638)	49	52.7 (21.59)	56	48.38 (22.546)	56	38.0 (21.02)	48	59.44 (20.166)	48	23.3 (18.06)
	2	7	39.84 (16.794)	7	46.7 (19.69)	7	59.76 (14.899)	7	27.6 (14.46)	7	60.74 (24.130)	7	29.9 (20.64)
48 週時	0	118	29.07 (15.388)	118	54.1 (20.09)	108	45.17 (18.381)	108	34.1 (17.03)	115	51.17 (20.984)	114	31.0 (20.84)
	1	49	28.09 (14.554)	48	58.0 (22.14)	49	50.40 (22.000)	49	36.3 (21.25)	44	57.48 (19.052)	44	23.2 (18.09)
	2	6	34.93 (21.332)	6	50.0 (21.83)	5	65.36 (23.417)	5	26.2 (19.51)	7	66.00 (19.294)	7	26.6 (24.10)

PRI 値（%）、Mean: 算術平均値、SD: standard deviation
a: ターゲットとなるスターアレルの保有個数
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.2.4-8.1, 6, 11, 16, Table 15.2.4-10.1, 6, 11, 16

表 2.7.2.6-13　スターアレル遺伝型と量的形質の関連解析（CYP2C9）：J304 試験

		CS-747S 3.75 mg				CS-747S 2.5 mg				Clopidogrel 50 mg			
		N = 195				N = 194				N = 191			
		PRI		% inhibition		PRI		% inhibition		PRI		% inhibition	
時点	*3[a]	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
投与前	0	190	56.05 (25.151)	190	27.1 (23.47)	179	58.39 (24.689)	181	25.0 (19.94)	177	55.88 (25.879)	177	26.2 (22.79)
	1	5	57.04 (30.305)	5	22.4 (17.50)	13	65.10 (27.413)	13	23.5 (24.83)	13	43.45 (20.313)	13	35.8 (19.37)
	2	0	NA (NA)	0	NA (NA)	0	NA (NA)	0	NA (NA)	0	NA (NA)	0	NA (NA)
4 週時	0	190	28.25 (14.685)	189	57.2 (19.06)	180	46.30 (18.008)	179	39.2 (17.97)	176	54.51 (19.365)	172	28.9 (20.18)
	1	5	35.80 (9.852)	5	44.8 (11.97)	13	48.36 (17.944)	13	37.9 (20.82)	14	46.70 (21.767)	13	40.1 (15.52)
	2	0	NA (NA)	0	NA (NA)	0	NA (NA)	0	NA (NA)	0	NA (NA)	0	NA (NA)
24 週時	0	180	29.51 (16.430)	180	55.3 (20.96)	168	46.93 (18.796)	168	36.9 (18.92)	166	56.46 (21.220)	166	27.0 (19.15)
	1	5	34.32 (21.371)	5	48.0 (15.02)	13	47.73 (25.790)	13	37.1 (24.49)	14	46.86 (17.666)	14	41.1 (16.02)
	2	0	NA (NA)	0	NA (NA)	0	NA (NA)	0	NA (NA)	0	NA (NA)	0	NA (NA)
48 週時	0	168	28.77 (14.964)	167	55.2 (20.85)	151	47.78 (19.985)	151	34.6 (18.86)	154	54.39 (20.306)	153	28.1 (20.62)
	1	5	36.76 (25.960)	5	50.8 (16.72)	11	41.80 (19.723)	11	33.5 (11.82)	12	41.61 (22.460)	12	35.9 (17.28)
	2	0	NA (NA)	0	NA (NA)	0	NA (NA)	0	NA (NA)	0	NA (NA)	0	NA (NA)

PRI 値（%）、Mean: 算術平均値、SD: standard deviation
a: ターゲットとなるスターアレルの保有個数
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.2.4-8.2, 7, 12, 17, Table 15.2.4-10.2, 7, 12, 17

表 2.7.2.6-14　スターアレル遺伝型と量的形質の関連解析（CYP2C19）：J304 試験

		CS-747S 3.75 mg				CS-747S 2.5 mg				Clopidogrel 50 mg			
		N = 195				N = 194				N = 191			
		PRI		% inhibition		PRI		% inhibition		PRI		% inhibition	
時点	*2[a]	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
投与前	0	96	47.94 (25.701)	96	33.4 (26.01)	83	57.57 (26.012)	85	27.0 (21.97)	91	49.28 (25.983)	91	32.1 (24.43)
	1	83	62.26 (22.276)	83	20.8 (19.18)	93	58.32 (24.596)	93	24.8 (19.21)	77	57.21 (24.326)	77	23.9 (20.71)
	2	16	72.74 (19.701)	16	21.1 (14.75)	16	68.48 (18.759)	16	14.5 (12.58)	22	71.16 (21.668)	22	15.2 (14.75)
4 週時	0	96	25.37 (13.629)	95	59.7 (19.37)	84	45.71 (17.400)	84	39.9 (17.34)	91	47.30 (20.817)	87	36.2 (21.96)
	1	83	31.57 (14.516)	83	54.2 (18.33)	93	46.69 (18.479)	92	39.0 (19.01)	77	56.92 (16.624)	76	25.3 (15.33)
	2	16	30.59 (17.713)	16	54.2 (18.90)	16	48.82 (18.760)	16	35.6 (17.61)	22	70.92 (8.537)	22	18.8 (18.41)
24 週時	0	93	28.18 (14.924)	93	58.2 (20.29)	79	47.99 (18.551)	79	37.6 (19.53)	88	47.30 (21.956)	88	35.9 (20.82)
	1	77	29.89 (16.679)	77	52.7 (19.73)	87	46.77 (20.358)	87	36.0 (19.96)	70	60.22 (17.349)	70	22.4 (14.26)
	2	15	37.51 (23.131)	15	48.1 (27.04)	15	42.93 (17.266)	15	39.3 (14.07)	22	75.05 (6.728)	22	14.8 (12.31)
48 週時	0	87	26.66 (13.445)	85	58.1 (20.74)	73	45.49 (19.368)	73	36.8 (18.67)	82	45.57 (20.191)	82	36.0 (21.79)
	1	73	31.18 (16.843)	74	51.3 (20.41)	77	48.12 (20.310)	77	33.0 (18.89)	66	58.55 (19.035)	66	23.1 (16.51)
	2	13	32.35 (16.980)	13	56.3 (20.20)	12	54.07 (21.254)	12	30.8 (12.87)	18	70.76 (9.940)	17	15.1 (13.13)

PRI 値（%）、Mean: 算術平均値、SD: standard deviation
a: ターゲットとなるスターアレルの保有個数
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.2.4-8.3, 8, 13, 18, Table 15.2.4-10.3, 8, 13, 18

表 2.7.2.6-15　スターアレル遺伝型と量的形質の関連解析（CYP2C19）：J304 試験

		CS-747S 3.75 mg				CS-747S 2.5 mg				Clopidogrel 50 mg			
		N = 195				N = 194				N = 191			
		PRI		% inhibition		PRI		% inhibition		PRI		% inhibition	
時点	*3[a]	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
投与前	0	147	55.03 (27.008)	147	29.1 (24.42)	154	57.67 (25.194)	155	25.8 (20.46)	147	53.69 (26.261)	147	27.4 (23.57)
	1	47	59.21 (18.697)	47	20.6 (18.54)	35	63.07 (24.079)	36	21.9 (19.03)	40	58.71 (23.236)	40	26.7 (18.74)
	2	1	61.90 (NA)	1	29.0 (NA)	3	69.57 (5.292)	3	14.7 (22.85)	3	71.40 (25.905)	3	0.0 (0.00)
4 週時	0	147	29.06 (15.105)	146	56.7 (19.74)	154	46.47 (18.236)	153	39.4 (17.83)	147	51.93 (19.844)	144	30.2 (20.29)
	1	47	26.83 (12.939)	47	57.1 (16.49)	36	46.67 (17.012)	36	38.8 (19.32)	40	60.22 (17.252)	38	28.2 (18.78)
	2	1	13.20 (NA)	1	82.0 (NA)	3	42.03 (21.167)	3	25.7 (19.50)	3	68.20 (18.624)	3	25.3 (30.89)
24 週時	0	141	30.35 (16.867)	141	55.0 (21.22)	144	46.88 (19.412)	144	37.2 (18.66)	139	53.28 (20.966)	139	29.5 (19.72)
	1	43	27.39 (15.528)	43	55.7 (19.90)	34	47.34 (18.600)	34	36.6 (21.86)	38	63.04 (19.852)	38	24.0 (17.10)
	2	1	26.40 (NA)	1	47.0 (NA)	3	48.03 (28.952)	3	30.7 (25.15)	3	75.63 (11.055)	3	12.3 (10.79)
48 週時	0	131	29.36 (15.347)	129	54.9 (21.20)	128	47.42 (20.095)	128	34.1 (18.59)	128	50.45 (20.315)	127	29.9 (21.06)
	1	41	28.04 (15.540)	42	55.1 (19.58)	31	46.87 (18.852)	31	36.5 (17.81)	35	62.52 (18.835)	35	25.7 (17.98)
	2	1	20.70 (NA)	1	66.0 (NA)	3	50.80 (32.968)	3	34.3 (24.19)	3	76.27 (13.940)	3	12.3 (14.29)

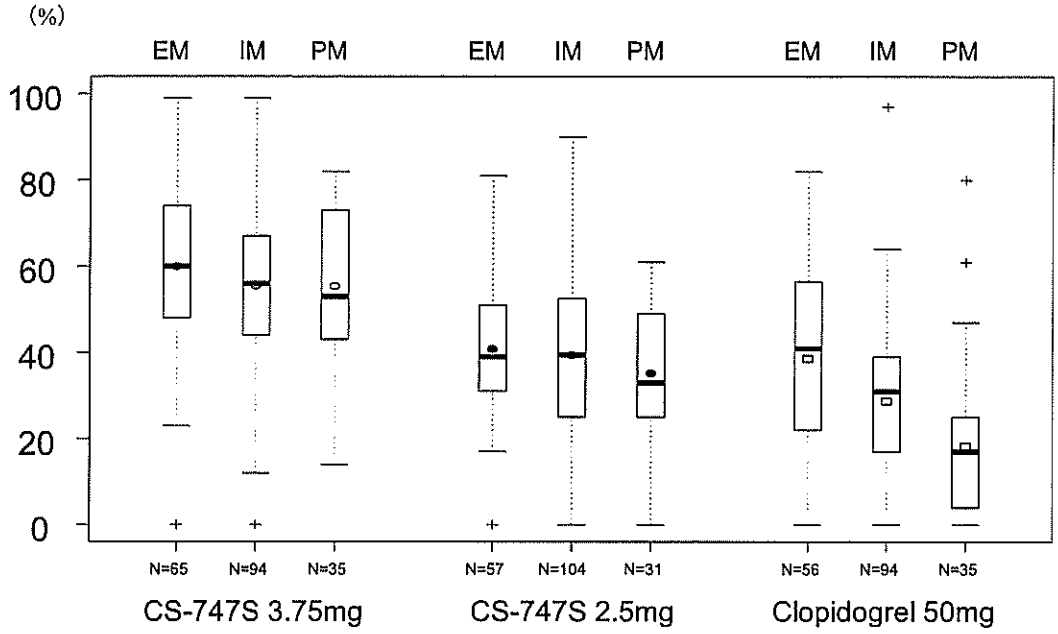
PRI 値（%）、Mean: 算術平均値、SD: standard deviation
a: ターゲットとなるスターアレルの保有個数
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.2.4-8.4, 9, 14, 19, Table 15.2.4-10.4, 9, 14, 19

表 2.7.2.6-16　SNP 遺伝型と量的形質の関連解析（ABCB1）：J304 試験

時点	3435C>T:T[a]	CS-747S 3.75 mg N = 195				CS-747S 2.5 mg N = 194				Clopidogrel 50 mg N = 191			
		PRI		% inhibition		PRI		% inhibition		PRI		% inhibition	
		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
投与前	0	62	57.71 (22.014)	62	23.6 (20.67)	72	58.55 (25.924)	73	25.7 (22.15)	55	57.95 (25.527)	55	25.1 (19.44)
	1	93	55.69 (26.067)	93	28.2 (23.01)	95	60.00 (24.068)	96	23.7 (18.51)	95	50.44 (25.878)	95	29.1 (24.70)
	2	40	54.42 (28.134)	40	29.6 (27.51)	25	55.30 (25.371)	25	27.3 (21.17)	40	61.91 (23.854)	40	23.8 (21.64)
4 週時	0	62	30.85 (15.641)	61	51.7 (20.65)	73	47.04 (17.856)	72	37.9 (18.27)	54	54.48 (19.633)	53	28.3 (19.01)
	1	93	27.07 (14.620)	93	60.6 (17.88)	96	45.19 (17.838)	96	40.3 (18.15)	96	53.38 (20.061)	93	30.1 (21.91)
	2	40	27.89 (12.698)	40	56.4 (17.34)	24	49.60 (19.070)	24	37.7 (17.99)	40	54.53 (18.849)	39	30.5 (16.96)
24 週時	0	58	32.17 (15.745)	58	48.6 (21.14)	69	45.85 (19.233)	69	38.1 (19.01)	50	57.81 (22.558)	50	27.9 (18.69)
	1	89	28.83 (16.665)	89	57.8 (20.53)	87	46.46 (18.664)	87	36.4 (19.06)	92	53.90 (21.696)	92	29.2 (20.52)
	2	38	27.68 (17.330)	38	58.7 (19.20)	25	51.94 (21.555)	25	35.6 (21.38)	38	57.35 (17.358)	38	25.6 (16.93)
48 週時	0	55	31.93 (14.736)	53	49.8 (20.78)	61	47.51 (19.503)	61	35.3 (19.64)	48	53.30 (21.200)	47	28.2 (18.15)
	1	83	27.41 (15.374)	83	58.8 (18.20)	80	46.46 (20.682)	80	34.6 (18.40)	86	51.76 (20.569)	86	28.9 (22.35)
	2	35	28.16 (15.894)	36	54.1 (24.57)	21	50.50 (19.074)	21	32.0 (15.34)	32	58.28 (19.984)	32	28.8 (18.79)

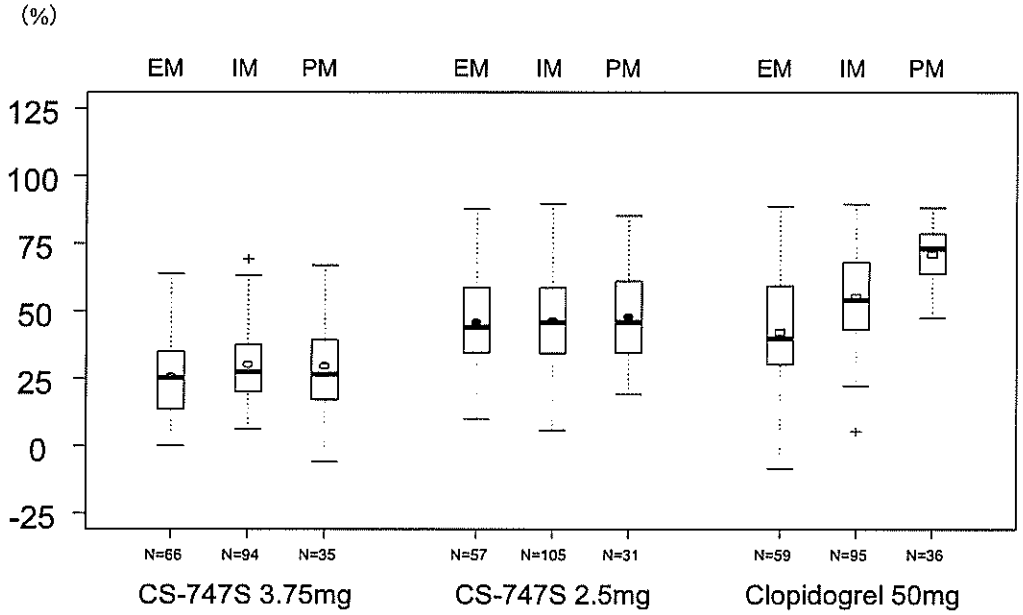
PRI 値（%）、Mean: 算術平均値、SD: standard deviation
a: ターゲットとなるスターアレルの保有個数
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.2.4-8.5, 10, 15, 20, Table 15.2.4-10.5, 10, 15, 20

図 2.7.2.6-15　CYP2C19 の表現型別の% inhibition（投与 4 週目）: J304 試験



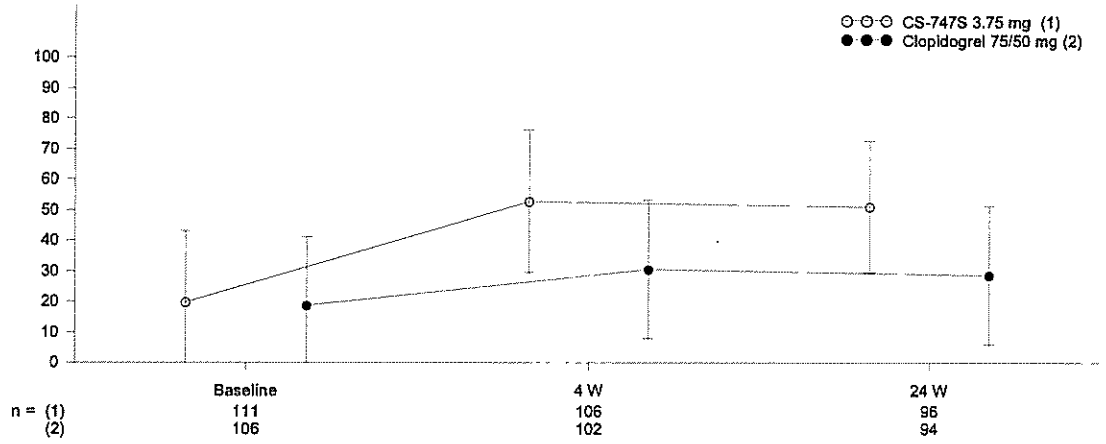
○●□: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Figure 15.2.4-6.2

図 2.7.2.6-16　CYP2C19 の表現型別の PRI 値（投与 4 週目）: J304 試験



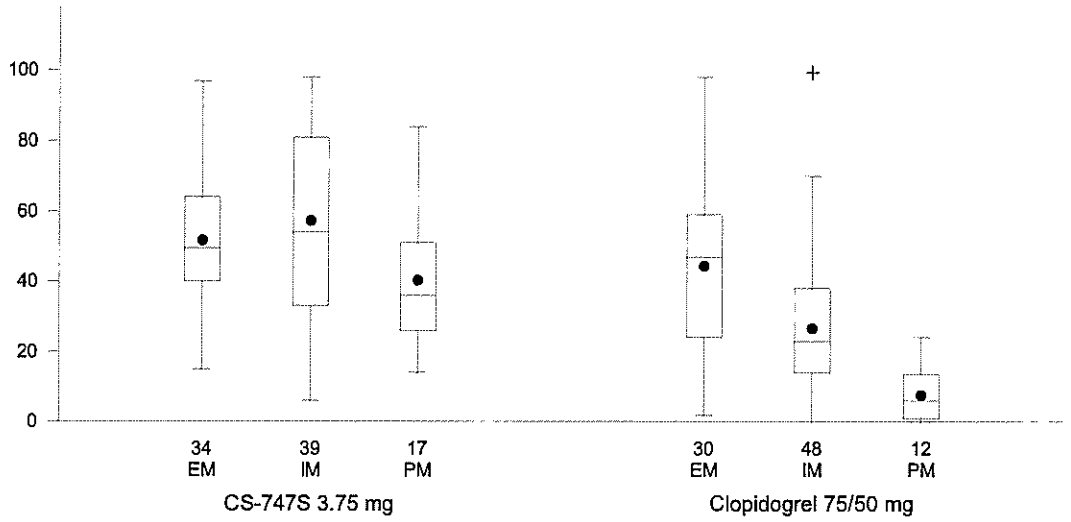
○●□: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Figure 15.2.4-4.2

図 2.7.2.6-17　% inhibition の推移: J305 試験



Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Figure 14.4-2

図 2.7.2.6-18　CYP2C19 の表現型別の% inhibition（投与 4 週目）: J305 試験



○●□: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Figure 14.4-19

目次

1. 背景及び概観 9
1.1 臨床試験の構成 9
1.2 対象被験者 12
1.3 試験デザイン 15
1.3.1 投与量及び投与方法 15
1.3.2 投与期間 16
1.3.3 無作為化 16
1.4 評価項目 17
1.5 統計解析 18
1.5.1 解析対象集団 18
1.5.2 統計解析方法 19
1.5.2.1 J305 試験 19
1.5.2.2 J303 試験 19
1.5.2.3 J304 試験 20
1.5.3 目標被験者数 20
1.5.3.1 J305 試験 20
1.5.3.2 J303 試験 20
1.5.3.3 J304 試験 21
1.5.4 中間解析 21
1.5.5 特定集団解析 21
1.5.6 併合解析 23
2. 個々の試験結果の要約 25
2.1 J305 試験（添付資料番号 5.3.5.1-1） 25
2.2 J303 試験（添付資料番号 5.3.5.1-2） 26
2.3 J304 試験（添付資料番号 5.3.5.1-3） 26
2.4 J201 試験（添付資料番号 5.3.5.2-1） 27
2.5 J203 試験（添付資料番号 5.3.4.2-2） 27
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 28
3.1 試験対象集団 28
3.1.1 J305 試験 28
3.1.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団 28
3.1.1.2 被験者背景 29
3.1.2 J303 試験 33
3.1.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 33
3.1.2.2 被験者背景 35

3.1.3　J304 試験 38
3.1.3.1　被験者の内訳及び解析対象集団 38
3.1.3.2　被験者背景 40
3.2　全有効性試験の結果の比較検討 43
3.2.1　J305 試験 43
3.2.1.1　脳心血管系イベント発現率 43
3.2.1.2　その他の有効性イベント 44
3.2.1.3　脳心血管系イベント発現率のサブグループ解析 45
3.2.2　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脳心血管系イベントの発現率 46
3.2.2.1　J303 試験 46
3.2.2.2　J304 試験 49
3.2.3　併合解析 51
3.2.3.1　脳心血管系イベント発現率 51
3.2.3.2　再発リスク因子別の脳心血管系イベント発現率 55
3.2.4　部分集団における結果の比較 57
3.2.4.1　内因性要因 57
3.2.4.2　外因性要因 58
4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 59
5.　効果の持続、耐薬性 61
6.　参考文献 61
7.　付録 63

表の目次

表 2.7.3.1-1　有効性を評価した試験一覧 9
表 2.7.3.1-2　有効性を評価した試験の要約 10
表 2.7.3.1-3　対象被験者の選択基準: J303 試験、J304 試験、及び J305 試験 13
表 2.7.3.1-4　主な除外基準（J303 試験、J304 試験、J305 試験） 14
表 2.7.3.1-5　有効性イベントの定義: J305 試験、J303 試験、及び J304 試験 18
表 2.7.3.1-6　特定集団解析の被験者抽出条件：J303 試験及び J304 試験 23
表 2.7.3.1-7　併合解析の被験者抽出条件：J305 試験 25
表 2.7.3.3-1　被験者の内訳及び中止理由の内訳: J305 試験 29
表 2.7.3.3-2　有効性解析対象集団の内訳: J305 試験 29
表 2.7.3.3-3　被験者背景（FAS）: J305 試験 31
表 2.7.3.3-4　被験者の内訳及び中止理由の内訳: J303 試験 34
表 2.7.3.3-5　有効性解析対象集団の内訳: J303 試験 35
表 2.7.3.3-6　被験者背景（FAS）: J303 試験 36
表 2.7.3.3-7　被験者の内訳及び中止理由の内訳: J304 試験 39
表 2.7.3.3-8　有効性解析対象集団の内訳: J304 試験 40
表 2.7.3.3-9　被験者背景（FAS）: J304 試験 41
表 2.7.3.3-10　脳心血管系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 44
表 2.7.3.3-11　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 45
表 2.7.3.3-12　病型別及び再発リスク因子別の脳心血管系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 46
表 2.7.3.3-13　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）: J303 試験（抽出パターン 2） 47
表 2.7.3.3-14　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）: J303 試験（抽出パターン 3） 47
表 2.7.3.3-15　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）: J303 試験（抽出パターン 2） 49
表 2.7.3.3-16　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）: J303 試験（抽出パターン 3） 49

表 2.7.3.3-17　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) : J304 試験 (抽出パターン 2) 50
表 2.7.3.3-18　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) : J304 試験 (抽出パターン 3) 51
表 2.7.3.3-19　有効性イベントの発現率、リスク比、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) 52
表 2.7.3.3-20　有効性イベントの発現率、リスク比、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 3) 53
表 2.7.3.3-21　有効性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 : 年齢及び体重による重み付けあり) 55
表 2.7.3.3-22　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) 56
表 2.7.3.3-23　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 3) 56
表 2.7.3.3-24　内因性要因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) 58
表 2.7.3.3-25　外因性要因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) 59
表 2.7.3.7-1　脳心血管系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) : J303 試験 63
表 2.7.3.7-2　病型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) : J303 試験 63
表 2.7.3.7-3　脳心血管系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) : J304 試験 64
表 2.7.3.7-4　病型別の脳心血管系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) : J304 試験 64
表 2.7.3.7-5　脳心血管系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、PPS) : J305 試験 65
表 2.7.3.7-6　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追跡終了まで、FAS) : J305 試験 66

表 2.7.3.7-7　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）：J305 試験（抽出パターン 2）.....66
表 2.7.3.7-8　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）：J305 試験（抽出パターン 3）.....67
表 2.7.3.7-9　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）：J304 試験（抽出パターン 2）.....67
表 2.7.3.7-10　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）：J304 試験（抽出パターン 3）.....68
表 2.7.3.7-11　有効性イベントの発現率、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 3：年齢及び体重による重み付けあり）.....68

図の目次

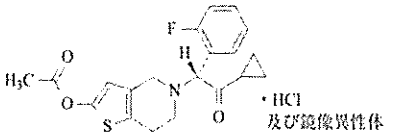
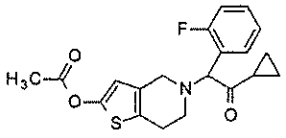
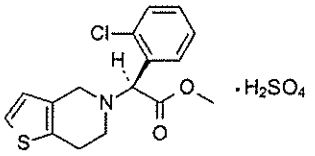
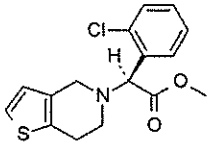
図 2.7.3.3-1　脳心血管系イベントの累積発現率（治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日まで、FAS）：J305 試験 44
図 2.7.3.3-2　アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞で再発リスク因子を有する被験者での脳心血管系イベントの累積発現率（治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日まで、FAS）：J303 試験（抽出パターン 2） 48
図 2.7.3.3-3　脳心血管系イベントの累積発現率（治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日まで、FAS）：併合解析（抽出パターン 2） 53
図 2.7.3.3-4　脳心血管系イベントの累積発現率（治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日まで、FAS）：併合解析（抽出パターン 3） 54
図 2.7.3.7-1　脳心血管系イベントの累積発現率（治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日まで、FAS）：J303 試験 63
図 2.7.3.7-2　脳梗塞発症から治験薬投与までの期間内訳（FAS）：J305 試験 65

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
BAD	branch atheromatous disease	－
BMI	body mass index	－
CAS	carotid artery stenting	頸動脈ステント留置術
CEA	carotid endarterectomy	頸動脈内膜剥離術
CI	confidence interval	信頼区間
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRF	case report form	症例報告書
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影法
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	－
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HDL	high density lipoprotein	高密度リポタンパク質コレステロール
IM	intermediate metabolizer	－
LDL	low density lipoprotein	低密度リポタンパク質コレステロール
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
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	－
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	
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	

1. 背景及び概観

1.1 臨床試験の構成

有効性を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。有効性を評価した試験は、CS0747S-A-J305（以下、J305 試験）、CS0747S-A-J303（以下、J303 試験）、CS0747S-A-J304（以下、J304 試験）、CS0747S-A-J201（以下、J201 試験）、及び CS0747S-A-J203（以下、J203 試験）の 5 試験である。

表 2.7.3.1-1　有効性を評価した試験一覧

治験実施計画書番号 添付資料番号	治験課題名	実施国	資料区分
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	日本	評価
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－	日本	評価
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－	日本	評価
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－	日本	評価
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－	日本	評価

J305 試験は、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）のいずれかに該当し、かつ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。本試験は、有効性評価の中心的な試験と位置づけた。

J303 試験は、虚血性脳血管障害患者を対象に、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、副次的に有効性を検討した。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。

臨床的有効性及び安全性試験の要約を表 2.7.3.1-2 に示す。なお、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 2.7.3.1-2　有効性を評価した試験の要約 (1/2)

治験実施計画書番号 添付資料番号	実施 施設数 実施国	試験期間 総登録数／ 登録目標数	デザイン 対照の種類	試験の 主目的	被験薬／ 比較対照薬 用法・用量	登録・無作為化／完了被験者数	投与期間（中央値）[a]	男性／女性[b] 年齢（中央値）[b]	対象患者	主な評価項目
CS0747S-A-J305 5.3.5.1-1	43 施設 日本	2018 年 10 月 ～ 2020 年 4 月 235/250	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	有効性	CS-747S 3.75 mg × 1／日 24～48 週間	120/99	226 日	84/34 70 歳	血栓性脳梗塞患者（脳梗塞再発のリスク因子あり）[c]	脳心血管系イベント 出血性イベント PRU 値及び阻害率（% inhibition）
					クロピドグレル硫酸塩 50 又は 75 mg × 1／日 24～48 週間	115/92	225 日	79/33 71 歳		
CS0747S-A-J303 5.3.5.1-2	228 施設 日本	2011 年 9 月 ～ 2016 年 3 月 3753/3600	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	有効性 安全性	CS-747S 3.75 mg × 1／日 96～104 週間	1888/1598	673 日	1499/386 64 歳	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 20 歳以上 75 歳未満、体重は 50 kg 超。）患者	脳心血管系イベント 出血性イベント PRU 値及び阻害率（% inhibition） CS-747S の不活性代謝物（の血漿中濃度
					クロピドグレル硫酸塩 75 mg × 1／日 96～104 週間	1865/1551	672 日	1451/411 64 歳		
CS0747S-A-J304 5.3.5.1-3	74 施設 日本	2012 年 9 月 ～ 2014 年 10 月 654/600	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	安全性	CS-747S 3.75 mg × 1／日 48 週間	216/189	336 日	119/97 77 歳	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	脳心血管系イベント 出血性イベント PRU 値及び阻害率（% inhibition） CS-747S の不活性代謝物（の血漿中濃度
					CS-747S 2.5 mg × 1／日 48 週間	215/181	336 日	121/94 77 歳		
					クロピドグレル硫酸塩 50 mg × 1／日 48 週間	223/186	336 日	127/96 77 歳		

表 2.7.3.1-2　有効性を評価した試験の要約（2/2）

治験実施計画書番号 添付資料番号	実施 施設数 実施国	試験期間 総登録数／ 登録目標数	デザイン 対照の種類	試験の 主目的	被験薬／ 比較対照薬 用法・用量	登録・無作為化／完了被験者数	投与期間（中央値）[a]	男性／女性[b] 年齢（中央値）[b]	対象患者	主な評価項目
CS0747S-A-J201 5.3.5.2-1	16 施設 日本	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月 116/100	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較	安全性	CS-747S 2.5 mg × 1／日 12 週間	56/54	12 週	38/18 68 歳	慢性期脳梗塞症（心原性脳塞栓症を除く）患者	脳梗塞症再発 血栓性イベント 有害事象 PRI 値
					CS-747S 5 mg × 1／日 12 週間	59/54	12 週	45/14 71 歳		
CS0747S-A-J203 5.3.4.2-2	14 施設 日本	2010 年 2 月 ～ 2010 年 8 月 133/100	多施設共同 無作為化 二重盲検 2-way クロスオーバー	薬力学	CS-747S A 群 第一期 3.75 mg × 1／日 4 週間 第二期 2.5 mg × 1／日 4 週間	66/64	CS-747S 3.75 mg 28 日	50/16 63.5 歳	クロピドグレル硫酸塩を服用中の慢性期脳梗塞症（心原性脳塞栓症、無症候性脳梗塞は除く）患者	血栓性イベント 出血性有害事象 PRI 値 PRU 値及び阻害率 (% inhibition) CS-747S 血漿中活性代謝物濃度
					CS-747S B 群 第一期 2.5 mg × 1／日 4 週間 第二期 3.75 mg × 1／日 4 週間	67/66	CS-747S 2.5 mg 28 日	47/20 66 歳		

a: 安全性解析対象集団での集計結果
b: 最大の解析対象集団（J305 試験、J303 試験、J304 試験、及び J203 試験）又は薬力学評価対象集団（J201 試験）での集計結果
c: 高血圧、糖尿病、慢性腎臓病、脂質異常症、脳梗塞の既往
PRI: platelet reactivity index, PRU: $P2Y_{12}$ reaction unit

1.2 対象被験者

J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の対象被験者の選択基準を表 2.7.3.1-3 に示す。

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。また、症状や神経徴候が安定していない時期を除外し、かつ再発の可能性が高い患者を選択するため、被験者は脳梗塞の最終発作から 7 日以上 26 週間以内に治験薬投与開始可能な患者とした。脳梗塞の病型は、J303 試験のサブグループ解析においてクロピドグレル硫酸塩投与群より脳心血管系イベント発症抑制効果が良好であったアテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞とした（3.2.2）。また、日本人脳卒中患者を対象とした調査研究から、50 歳以下の脳卒中患者は 51 歳以上の患者に比べアテローム血栓性脳梗塞の割合が有意に小さく、その他の原因による脳梗塞の割合が大きいことが報告されており[2]、対象とする脳梗塞の病型患者をより精度高く組み入れるため、対象被験者の年齢を 50 歳以上とした。

J305 試験では脳梗塞再発のリスク因子として、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。リスク因子の設定に際し、脳卒中治療ガイドライン 2015[3]、Fukuoka Stroke Registry[4]、JPHC Study[5]、Essen Stroke Risk Score[6]、modified Essen Stroke Risk Score[7,8]、及び多くのコホート研究をもとにしたメタ解析[9]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した。また、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に対しては、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[10]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。

J303 試験及び J304 試験は、脳卒中治療ガイドライン 2015[3]において、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。被験者の同意取得時の脳梗塞最終発作からの経過期間は、J303 試験では 1～26 週間、J304 試験では症状が安定していると考えられる 4 週間以上とした。

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、一般的に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確認を含めた。

表 2.7.3.1-3　対象被験者の選択基準: J303 試験、J304 試験、及び J305 試験

J305 試験	J303 試験	J304 試験
1) 同意取得時の年齢が 50 歳以上の患者 2) 頭部画像（MRI）で最終発作の原因と考えられる梗塞巣が確認された患者（最終発作時の神経症状又は徴候が 24 時間以上持続していたか否かは問わない） 3) 脳梗塞の病型が 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いずれかに該当する患者 4) 以下 i～vi のいずれか 1 つ以上のリスク因子を有する患者 ※i～v は、脳梗塞発症前から診断されていること。また、i～iv の検査値判定には、無作為化前 21 日以内（ただし脳梗塞最終発作以降）の院内検査値を用いてもよい。 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 *eGFR（mL／分／1.73 m^2）= 194 × $Cr^{-1.094}$ × 年齢$^{-0.287}$（女性は × 0.739） iv. 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 v. 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 vi. 最終発作発現より前の脳梗塞の既往 5) 脳梗塞の最終発作から 7 日以上 26 週間以内に治験薬投与開始が可能な患者	1) 同意取得時の年齢: 20 歳以上 75 歳未満 2) 体重 50 kg 超 3) 同意取得時に、脳梗塞症の最終発作からの経過期間が 1～26 週間の患者（初発・再発、及び最終発作時の神経症状又は徴候が 24 時間以上持続していたか否かは問わない） 4) 頭部画像（MRI）で最終発作の原因と考えられる梗塞巣の存在が確認された患者（最終発作発現時から前観察期終了時までの頭部画像） 5) 診療区分: 入院又は外来（治験中の変更も可）	以下の 1)、2) のいずれか、又は両方の基準に合致し 3) ～6) の基準をすべて満たす患者。 1) 同意取得時の年齢 75 歳以上 2) 体重 50 kg 以下、ただし同意取得時の年齢 20 歳以上 3) 同意取得時に、脳梗塞症の最終発作からの経過期間が 4 週間以上の患者（初発・再発、及び最終発作時の神経症状又は徴候が 24 時間以上持続していたか否かは問わない） 4) 頭部画像（MRI）で最終発作の原因と考えられる梗塞巣の存在が確認された患者（最終発作発現時から前観察期終了時までの頭部画像） 5) 病型を TOAST 分類に基づき分類可能な患者 6) 診療区分: 入院又は外来（治験中の変更も可）

MRI: magnetic resonance imaging, TOAST: trial of org 10172 in acute stroke treatment, HbA1c: hemoglobin A1c, eGFR: estimated glomerular filtration rate LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein.

J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の主な除外基準を表 2.7.3.1-4 に示す。これらの試験では、心原性脳塞栓症の発症リスクが高い患者、脳出血又はその他の出血リスクが高い患者、重度の血液障害、肝障害、腎障害、心不全、及び不整脈を有する患者を主に除外した。

表 2.7.3.1-4　主な除外基準（J303 試験、J304 試験、J305 試験）

J305 試験	J303 試験及び J304 試験
1) modified Rankin Scale が Grade 5 以上の患者 2) 頭部 MRI の撮像が不可能な患者 3) 心原性脳塞栓、奇異性脳塞栓、又は無症候性脳梗塞の患者 4) 心房細動又は心原性脳塞栓の原因となるその他の心血管系疾患（人工弁、左室内血栓、拡張型心筋症などの TOAST 分類における塞栓源となる高リスクの心疾患）を有する患者 5) もやもや病、抗リン脂質抗体症候群の患者 6) 症候性非外傷性脳内出血を認める、又はその既往を有する患者（MRI 所見でのみ認められる無症候性微小出血は除く） 7) くも膜下出血を認める、又はくも膜下出血のリスクが高い患者（5 mm 以上の未処置の未破裂脳動脈瘤を有する患者など） 8) 出血している（出血性梗塞、硝子体出血、網膜出血、喀血、吐血、血尿、血便、下血、痔出血など）又は出血リスクが高い患者（先天性・後天性出血疾患、血液凝固障害、血小板異常、消化性潰瘍など） 9) 直近の脳虚血発作（脳梗塞、TIA）に対し、脳血行再建（CEA、CAS、バイパス術など）の施行を予定している患者 10) 治験期間中に治験薬の投与中止を必要とする手術を予定している患者 11) 重度の肝障害（劇症肝炎、肝硬変、悪性の肝腫瘍）を有する患者 12) 透析治療を要する重度の腎障害を有する患者 13) 重度の心不全（ニューヨーク心臓協会心機能分類 III～IV 度）患者 14) 治療を必要とする悪性腫瘍を有する患者 15) 血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症を有する患者 16) 脳梗塞の最終発作以降、治験薬投与開始までに 22 日間以上のクロピドグレル硫酸塩の投与を行った患者	1) modified Rankin Scale が Grade 5 以上の患者 2) 頭部 MRI の撮像が不可能な患者 3) 心原性脳塞栓症、奇異性脳塞栓症、又は無症候性脳梗塞の患者 4) 心房細動又は心原性脳塞栓症の原因となるその他の心血管系疾患（人工弁、左室内血栓、拡張型心筋症などの TOAST 分類での塞栓源となる高リスクの心疾患）を有する患者 5) 急性冠症候群（不安定狭心症、心筋梗塞症）に対する冠動脈内ステント治療歴などを有し、アスピリンとアデノシン二リン酸受容体拮抗薬の併用投与が必要な患者（ただし、抗血小板剤 1 剤での治療が可能になった場合は登録可能） 6) 脳梗塞症又は TIA に対する治療として、脳血行再建術（CEA、CAS、バイパス術など）を施行し、複数の抗血小板薬の併用投与が必要な患者（ただし、抗血小板剤 1 剤での治療が可能になった場合は登録可能） 7) 脳内出血を認める又はその既往を有する患者（MRI 所見でのみ認められる無症候性微小出血は登録可能） 8) くも膜下出血を認める又はくも膜下出血のリスクが高い患者（5 mm 以上の未処置の未破裂脳動脈瘤を有する患者など） 9) 出血している又は出血リスクが高い患者（出血性梗塞、硝子体出血、網膜出血、喀血、吐血、血尿、血便、下血、痔出血、先天性・後天性出血疾患、血液凝固障害、血小板異常など）ただし、J304 試験では既往の場合は登録可能 10) 血圧コントロール不良な高血圧症患者 11) 体重 40 kg 未満の患者（J304 試験のみ） 12) 重度の血液障害を有する患者 13) 重度の肝障害を有する患者 14) 重度の腎障害を有する患者 15) 重度の心不全（ニューヨーク心臓協会心機能分類 III～IV 度）患者 16) 重度の不整脈（房室伝導障害 II～III 度など）のある患者 17) 悪性腫瘍を有する患者 18) 血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症の既往を有する患者）

MRI: magnetic resonance imaging, TOAST: trial of org 10172 in acute stroke treatment, CAS: carotid artery stenting, CEA: carotid endarterectomy, TIA: transient ischemic attacks.

J201 試験では、頭部画像診断で脳梗塞病変の存在が確認され、脳梗塞の最終発作発現後 4 週間以上経過し、症状が安定している患者を対象被験者（心原性脳塞栓症は除く）とした。また、対象被験者の年齢は、20 歳以上 80 歳以下とした。

J203 試験では、脳梗塞の最終発作発現後 4 週間以上経過している慢性期脳梗塞症（心原性脳塞栓症、無症候性脳梗塞は除く）で、脳梗塞再発予防の目的でクロピドグレル硫酸塩（75 mg

／日）を 2 週間以上服用している患者（アスピリン併用者は除く）を対象被験者とした。また、対象被験者の年齢は 20 歳以上 74 歳以下、体重は 50 kg 超とした。

1.3　試験デザイン

J305 試験、J303 試験、及び J304 試験は、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。J201 試験は、対照薬は設定せず、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験で、J203 試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、2-way クロスオーバー試験で実施した。

1.3.1　投与量及び投与方法

J305 試験では、CS-747S 3.75 mg（CS-747S 群）又はクロピドグレル硫酸塩 75 mg（担当医の医学的判断に基づき、出血傾向、その素因のある患者についてはクロピドグレル硫酸塩 50 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、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で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。クロピドグレル硫酸塩の投与量は、虚血性脳血管障害患者に対して一般的に用いられている 75 mg とした。また、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、50 mg 投与を可能とした。

J303 試験では、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。クロピドグレル硫酸塩の投与量は、虚血性脳血管障害患者に対して一般的に用いられている 75 mg とした。

J304 試験では、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 3.75 mg は、J303 試験と同様の根拠に基づき、高齢・低体重患者においても十分な有効性が期待できるため設定した。2.5 mg は CS0747S-A-J106 試験（以下、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ため、高齢・低体重患者での出血のリスクを考慮して設定した。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。

J201 試験では、CS-747S 2.5 mg 又は 5 mg を 1 日 1 回経口投与した。いずれの投与量も、初回申請時に提出した CS0747S-A-J102 試験（以下、J102 試験）で血小板凝集抑制作用と安全性が確認された。海外で実施された安定期アテローム動脈硬化症患者を対象としたクロピドグレル硫酸塩との比較試験（第 I 相）では、投与 28 日目 4 時間後の血小板凝集抑制率は

CS-747S 10 mg で 54.9%と、クロピドグレル硫酸塩 75 mg の 32.8%と比較して有意に高かった。一方、J102 試験では、CS-747S 7.5 mg、5 mg、及び 2.5 mg を反復投与した 7 日目の血小板凝集抑制率は、それぞれ 68.3%、58.9%、及び 22.8%であり、日本人では外国人より低い投与量（5 mg）で同程度の薬効が得られる可能性が示唆されたため、投与量 5 mg を設定した。投与量 2.5 mg は、出血事象に関する安全性面で 5 mg より優れる可能性があるために設定した。

J203 試験での投与量は、2.5 mg 及び 3.75 mg とした。これらの投与量は、J102 試験、J106 試験、J201 試験、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とした臨床薬理試験（初回負荷投与後の維持投与量として CS-747S 3.75 mg が含まれている）で忍容性が確認されており、クロピドグレル硫酸塩 75 mg と同程度以上の血小板凝集抑制作用を示すことから設定した。

1.3.2　投与期間

J305 試験での治験薬の投与期間は、評価項目である虚血性の脳心血管系イベント及び出血性イベントの評価が十分に可能な 48 週と設定した。ただし、J303 試験の最小観察期間に合わせ、最短の投与期間を 24 週間とした。

J303 試験での治験薬の投与期間は、主要評価項目である脳心血管系イベントが発現し得る 2 年間（96～104 週間）とした。ただし、脳心血管系イベント数が終了基準である 143（1.5.3.2 参照）に到達した後は、治験薬が 24 週間以上投与されている場合、96 週に達していなくても治験薬投与を終了することを可能とした。

J304 試験での治験薬の投与期間は、主要評価項目である出血性イベントについて十分に評価が可能と考えられる 48 週間とした。

J201 試験では、チクロピジン塩酸塩で血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、重篤な肝障害などの重大な副作用が主に投与開始後 2 ヵ月以内に発現していることから[11]、安全性評価には 2 ヵ月以上の検討が必要と考え、投与期間を 12 週間とした。

J203 試験では、CS-747S の血小板凝集能データの精度を高めるために、第一期、第二期の投与期間を各 4 週間、全体の投与期間を 8 週間とした。

1.3.3　無作為化

J305 試験では、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で、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。

J303 試験では病型を因子とした層別割付を用い、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。J304 試験では、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。

J201 試験では、置換ブロック法を用い、割付比を CS-747S 5 mg 群:CS-747S 2.5 mg 群= 1:1

として被験者を無作為に割り付けた。J203 試験では、置換ブロック法を用い、チトクローム P450（cytochrome P450: CYP）2C19 の表現型（extensive metabolizer: EM、intermediate metabolizer: IM、poor metabolizer: PM）を割付因子とし、割付比を CS-747S A 群（第一期 3.75 mg、第二期 2.5 mg）：CS-747S B 群（第一期 2.5 mg、第二期 3.75 mg）＝1: 1 として被験者を無作為に割り付けた。

1.4　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。

副次評価項目は、治験薬投与開始から追跡終了までに認められた脳心血管系イベントの発現率、並びに治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日まで、及び治験薬投与開始から追跡終了までに認められた以下のイベント（有効性イベント）の発現率とした。

1. 脳梗塞
2. 心筋梗塞
3. その他の血管死
4. 虚血性脳血管イベント: 脳梗塞、一過性脳虚血発作（transient ischemic attacks: TIA）
5. 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
6. 脳卒中
7. 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
8. 脳心血管死（J305 試験のみ）
9. 全死亡（J305 試験のみ）

J304 試験は安全性が主要評価であるが、副次的に有効性の評価項目は J305 試験及び J303 試験と同様の治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日まで、及び治験薬投与開始から追跡終了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）及び上記 1～7 のイベントの発現率を評価した。

J305 試験、J303 試験、及び J304 試験での有効性イベントの定義を表 2.7.3.1-5 に示す。治験責任医師又は治験分担医師は、表 2.7.3.1-5 の定義に従って有効性イベントを分類し、症例報告書に記載した。いずれの試験も有効性イベント評価委員会を設置し、治験責任医師又は治験分担医師からの報告をもとに有効性イベントを評価した。有効性イベント評価委員会の評価を最終評価とした。

表 2.7.3.1-5　有効性イベントの定義: J305 試験、J303 試験、及び J304 試験

イベント	定義
脳梗塞	神経症状又は徴候が新たに発現し、CT 又は MRI 検査で神経症状又は徴候と関連する新規梗塞巣が確認された場合を脳梗塞とした。神経症状又は徴候が 24 時間以上持続していたか否かは問わなかった。脳梗塞の病型は TOAST 分類に基づいて分類した。
心筋梗塞	胸部虚血症状、心筋逸脱酵素、心電図検査等の所見から確定診断された心筋梗塞とした。
脳卒中	神経症状又は徴候が新たに発現し、CT 又は MRI 検査で責任病変が確認された場合を脳卒中とした。脳卒中は虚血性脳卒中（脳梗塞）と非虚血性脳卒中（脳出血、くも膜下出血等）に分類した。
その他の血管死	死亡例のうち死に至った原因が、脳血管又は心血管以外の血管によるもの（肺塞栓症、網膜血管障害、深部静脈血栓症、末梢動脈閉塞症など）とした。ただし、死に至った原因が虚血でなく出血であることが明らかな場合は、該当しないこととした。
脳心血管死	死亡例のうち死に至った原因が、脳血管又は心血管によるものとした（出血が死亡の原因であるものを含む）。
一過性脳虚血発作（TIA）	CT 又は MRI 検査で急性梗塞の所見が認められない、脳や脊髄、網膜の局所虚血によって起こる神経学的障害の一時的発作とした。
不安定狭心症	胸部虚血症状、心筋逸脱酵素、心電図検査等の所見から確定診断され、かつ緊急血行再建術が施行された不安定狭心症とした。
末梢動脈閉塞症	急性虚血により内科的又は外科的処置が施行された末梢動脈閉塞症とした。 *J305 試験では以下を追加 自立歩行不可の症状が急性に発現し、かつ疼痛、脈拍消失、蒼白、知覚鈍麻、運動麻痺、虚脱のいずれかの症状を認める場合。
全死亡（J305 試験のみ）	理由を問わないすべての死亡

CT: computed tomography, MRI: magnetic resonance imaging, TIA: transient ischemic attacks.

J201 試験での有効性の評価項目は、脳梗塞再発率及び血栓性イベント（脳梗塞、心筋梗塞、TIA、不安定狭心症による入院、冠動脈・頸動脈又は末梢血管の血行再建術施行）の発現率とした。

J203 試験では、血栓性イベントを脳梗塞、心筋梗塞、TIA、不安定狭心症による入院、及び冠動脈・頸動脈又は末梢血管の血行再建術施行と定義し、イベント発現頻度を評価した。

1.5　統計解析

本項では、J305 試験、J303 試験、及び J304 試験での統計解析について述べる。J201 試験では、脳梗塞の再発又は血栓性イベントを認めた被験者はなく、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 名のみであったため、両試験では解析は実施しなかった。

1.5.1　解析対象集団

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。

FAS は、無作為化された被験者のうち、以下のいずれかに該当する被験者を除外した集団とした。

i)　重大な医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice: GCP）違反をした被験者（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）
ii)　治験薬を 1 回も投与されなかった被験者
iii)　治験薬投与後のデータがない被験者
iv)　主な選択基準違反（J305 試験のみ）

J305 試験では FAS のうち治験実施計画書を十分に遵守した全被験者を、PPS と定義した。J303 及び J304 試験では、FAS のうち、以下のいずれかに該当する被験者を除外した集団を PPS と定義した。

i)　選択基準を満たさない被験者、あるいは除外基準に抵触する被験者
ii)　治験薬投与期間中の服薬率が 75%未満の被験者
iii)　治験薬と併用禁止薬を併用した被験者
iv)　治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被験者

1.5.2　統計解析方法

1.5.2.1　J305 試験

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。

1.5.2.2　J303 試験

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。

非劣性限界 1.35 の設定根拠は以下のとおりである。S-ACCESS 試験[12]でのアスピリン投与時の「脳梗塞症及び血管死」の年間発現率が 5.35%であったことに基づき、アスピリン投与時の脳心血管系イベントの年間発現率を 5.4%と推定した。クロピドグレル硫酸塩の第 III 相試験での脳心血管系イベント発現率を参考に、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。このリスク比は 2 年間投与でも変わらないと考えら

れるため、リスク比 1.35 を非劣性限界とした。

1.5.2.3　J304 試験

1.4 に示したイベントについて、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 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。

1.5.3　目標被験者数

1.5.3.1　J305 試験

目標被験者数は、1 群 125 名の合計 250 名とした。ただし、日本脳卒中データバンク 2015[13] のデータでは、アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞がほぼ同じ頻度で発生していることから、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を、全体の 50%と設定した。

被験者数は、虚血性の脳心血管系イベント発現率について、クロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比の点推定値が 1 未満となる確率が高くなる最小限の被験者数を設定した。J303 試験及び J304 試験の結果から、J305 試験で対象となる患者層に近い集団において、治験薬投与開始後 48 週間以内にクロピドグレル群で認められる脳心血管系イベント発現率を 4%と見積もった。脳心血管系イベントのリスク比（CS-747S 群／クロピドグレル群）を 0.4～0.8 と想定し、110 名／群として 10,000 回のシミュレーションを行った場合、リスク比の点推定値が 1 未満となる確率は 55.9%～81.2%を示した。以上から、FAS 除外の可能性等を考慮して、被験者数を 250 名（各群 125 名）と設定した。

1.5.3.2　J303 試験

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、合計 3600 名とした。

クロピドグレル硫酸塩の第 III 相試験での脳心血管系イベント発現率を参考に、J303 試験で対象とする患者にクロピドグレル 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%）と仮定した。また、経皮的冠動脈形成術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は、投与 180 日間及び投与 360 日間のいずれも約 18%であったため、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%で被験者数を算出すると、1 群 1069 名、試験全体では 2138 名が必要であることから試験開始時点では目標被験者数を 2200 名と設定した。

しかし、実際には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た。この再計算により1群1790名、試験全体で3580名と算出され、目標被験者数を3600名と再設定した。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。なお、仮に各群1800名で見積もりどおりの脳心血管系イベントが発現した場合、その症例数は143例（クロピドグレル群: 77例、CS-747S群: 66例）と予想された。

1.5.3.3　J304 試験

J304試験の目標被験者数は、1群200名、合計600名とした。J201試験とクロピドグレル硫酸塩の第III相試験での成績を参考に、1.5%以上で発現する臨床上重要な出血性イベントを0.95以上の確率で少なくとも1名観察するためには、1群200名が必要であることから目標被験者数を600名と設定した。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。

1.5.4　中間解析

J305試験、J303試験、及びJ304試験では、主として安全性の観点から治験継続の可否を検討するため、治験依頼者、治験責任医師、及び治験調整医師から独立した第三者機関としてデータモニタリング委員会を設置した。データモニタリング委員会は、全被験者の追跡が終了するまでの間、各試験で設定された開催時期に応じてデータモニタリングを実施し、治験継続の可否及び治験実施計画書の変更などの必要性を検討して、治験依頼者に勧告した。検討時には、開鍵結果を含む資料が開示される可能性があるため、治験依頼者は同席しなかった。また、データモニタリングに使用した資料等は、封印して最終の開鍵まで適切に保管した。

J305試験、J303試験、及びJ304試験で開催されたすべてのデータモニタリング委員会で、治験の継続が勧告された。

1.5.5　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 2.7.3.1-6 に示す。

i)　抽出パターン 1

各試験の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。

ii)　抽出パターン 2

各試験の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し、かつ表 2.7.3.1-6 の抽出条件で定義されるリスク因子に該当する合併症を少なくとも 1 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集団。

iii)　抽出パターン 3

各試験の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し、かつ表 2.7.3.1-6 の抽出条件で定義されるリスク因子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集団。

表 2.7.3.1-6　特定集団解析の被験者抽出条件：J303 試験及び J304 試験

抽出パターン	抽出条件
1	各試験の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
2	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
3	抽出パターン 1 の条件に加え、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（M5.3.5.3-1 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）」でベースライン時点の LDL、HDL、TG すべてが基準以上 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

1.5.6　併合解析

1.5.5 の特定集団解析を踏まえ、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。併合解析は、1.5.5 と同じ 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）で行った。投与量については、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。

試験ごとの併合解析対象集団（抽出パターン 1、2、及び 3）の抽出方法は、下記のとおりである。

1)　J305 試験

1.5.5 で述べた抽出パターン 1、2、及び 3 に該当する被験者を、表 2.7.3.1-7 に従って抽出

2)　J303 試験及び J304 試験

特定集団解析で抽出パターン 1、2、及び 3 にそれぞれ該当した被験者

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[14]、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[15]をもとに設定した。

表 2.7.3.1-7　併合解析の被験者抽出条件：J305 試験

抽出パターン	抽出条件
1	各試験の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
2	抽出パターン 1 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
3	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

FAS: full analysis set, CRF: case report form, SAB: 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)

2.　個々の試験結果の要約

2.1　J305 試験（添付資料番号 5.3.5.1-1）

脳梗塞再発のリスク因子を有する血栓性脳梗塞患者を対象として、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。CS-747S は 3.75 mg 1 日 1 回（CS-747S 群）、クロピドグレル硫酸塩は 75 mg（年齢、体重、症状により 50 mg）1 日 1 回（クロピドグレル群）を 24～48 週間経口投与した。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の発現率とした。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。

主たる有効性の解析対象集団である FAS は、CS-747S 群 118 名、クロピドグレル群 112 名であった。

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）であった。

安全性について、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」の発現率は、CS-747S 群 5.0%（6/120）、クロピドグレル群 3.5%（4/114）であった。

2.2　J303 試験（添付資料番号 5.3.5.1-2）

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 群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。CS-747S は 3.75 mg 1 日 1 回（CS-747S 群）、クロピドグレル硫酸塩は 75 mg 1 日 1 回（クロピドグレル群）を 96～104 週間経口投与した。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の発現率とし、非劣性限界はリスク比 1.35 とした。

主たる有効性の解析対象集団である FAS は、CS-747S 群 1885 名、クロピドグレル群 1862 名であった。

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 3.9%（73/1885）、クロピドグレル群 3.7%（69/1862）であった（リスク比［95%信頼区間］：1.045［0.757～1.443］）。クロピドグレル群に対するリスク比の 95%信頼区間上限は 1.443 と非劣性限界 1.35 を上回り、クロピドグレル群に対する CS-747S 群の非劣性は検証できなかった。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及びリスク比を表 2.7.3.7-1 に、Kaplan-Meier プロットによる脳心血管系イベントの累積発現率を図 2.7.3.7-1 に示す。

脳血管障害の病型別の解析では、大血管のアテローム硬化及び小血管の閉塞での脳心血管系イベントの発現率が、CS-747S 群でそれぞれ 3.8%（21/553）及び 3.3%（19/583）、クロピドグレル群で 4.8%（26/546）及び 3.9%（23/593）であった。クロピドグレル群に対する CS-747S 群のハザード比（95%信頼区間）は、大血管のアテローム硬化の被験者で 0.793（0.446～1.409）及び小血管の閉塞の被験者で 0.818（0.445～1.502）であり、これらの患者に対しては、CS-747S の有効性が高い傾向であった。病型別の脳心血管系イベントの発現率及びハザード比を表 2.7.3.7-2 に示す。

安全性について、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」の発現率は、CS-747S 群 6.1%（115/1885）、クロピドグレル群 5.9%（110/1862）であった。

2.3　J304 試験（添付資料番号 5.3.5.1-3）

高齢又は低体重の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 長期投与時の安全性を無作為化二重盲検比較試験により検討した。CS-747S は 3.75 mg 及び 2.5 mg 1 日 1 回（CS-747S 3.75 mg 群及び CS-747S 2.5 mg 群）、クロピドグレル硫酸塩は 50 mg 1 日 1 回（クロピドグレル 50 mg 群）を 48 週間経口投与した。主要評価項目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）の発現頻度とした。有効性については、副次的な目的として脳心血管系イベントを含む有効性イベントの発現を評価した。

主たる有効性の解析対象集団である FAS に該当する被験者数は、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 群 3.3%（7/215）、クロピドグレル 50 mg 群 3.6%（8/223）であり、CS-747S 3.75 mg 群での発現は認められなかった。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及びリスク比を表 2.7.3.7-3 に示す。

脳血管障害の病型別の解析では、大血管のアテローム硬化又は小血管の閉塞の脳心血管系イベントの発現率は、CS-747S 3.75 mg 群では発現はなく、CS-747S 2.5 mg 群で 4.3%（3/70）及び 3.6%（3/84）、クロピドグレル 50 mg 群で 3.8%（3/78）及び 1.4%（1/69）であった。病型別の脳心血管系イベントの発現率及びリスク比を表 2.7.3.7-4 に示す。

安全性について、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 群で 4.2%（9/216）、CS-747S 2.5 mg 群 1.9%（4/215）、及びクロピドグレル 50 mg 群で 3.6%（8/223）であった。

2.4　J201 試験（添付資料番号 5.3.5.2-1）

慢性期脳梗塞症患者を対象に、CS-747S を 12 週間投与したときの安全性を、多施設共同、無作為化二重盲検比較試験で検討した。CS-747S は、2.5 mg 又は 5 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与とした。主要評価項目は、治験薬との因果関係を否定できない有害事象とした。

治験薬は 2.5 mg が 56 名及び 5 mg が 59 名に投与された。有効性の評価項目である脳梗塞の再発及び血栓性イベント（脳梗塞、心筋梗塞、TIA、不安定狭心症による入院、冠動脈・頚動脈又は末梢血管の血行再建術施行）が認められた被験者はいなかった。

出血性有害事象は、CS-747S 投与全体で 24.3%（28/115）に発現し、投与量別では、2.5 mg が 17.9%（10/56 名）、5 mg が 30.5%（18/59 名）であった。

2.5　J203 試験（添付資料番号 5.3.4.2-2）

クロピドグレル硫酸塩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 回経口投与とした。試験デザインは、多施設共同、無作為化、二重盲検、2-way クロスオーバー法を採用し、被験者を CS-747S A 群（第一期 3.75 mg、第二期 2.5 mg）又は CS-747S B 群（第一期 2.5 mg、第二期 3.75 mg）に割り付けた。投与期間は、各期で 4 週間とした。

治験薬は CS-747S A 群で 66 名及び CS-747S B 群で 67 名に投与された。

血栓性イベントは、CS-747S A 群の 1 名に認められた。当該被験者は、息苦しさなどの胸部症状が治験開始以前から認められており、2.5 mg 投与時に狭心症が発現し、治験薬投与終了後の後観察期に血行再建術を実施した（「冠動脈・頚動脈又は末梢血管の血行再建術施行」

に該当)。

CS-747S 投与 4 週目の $P2Y_{12}$ reaction unit（PRU）値は、2.5 mg 投与時でクロピドグレル硫酸塩投与時（CS-747S 投与前）と同程度であり、3.75 mg 投与時では、クロピドグレル硫酸塩投与時よりも低値を示した。

大出血及び臨床的に重要な出血はいずれの投与量でも認められなかった。出血性有害事象は、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）に発現した。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では有効性を評価する主要な試験として位置づける、J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の結果の比較をする。

3.1 試験対象集団

3.1.1 J305 試験

3.1.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団

J305 試験の被験者の内訳及び中止理由の内訳を表 2.7.3.3-1 に、有効性解析対象集団（FAS 及び PPS）の内訳を表 2.7.3.3-2 に示す。

J305 試験では、無作為化された被験者は 235 名であり、その内訳は CS-747S 群 120 名、クロピドグレル群 115 名であった。治験薬が投与された被験者は 234 名で、CS-747S 群 120 名、クロピドグレル群 114 名であった。

無作為化後に中止した被験者は 44 名（CS-747S 群 21 名、クロピドグレル群 23 名）であった。主な中止理由の内訳は有害事象発現 32 名（CS-747S 群 16 名、クロピドグレル群 16 名）、被験者から中止の申し出 5 名（CS-747S 群 3 名、クロピドグレル群 2 名）であった。

無作為化された被験者 235 名のうち 230 名（CS-747S 群 118 名、クロピドグレル群 112 名）が FAS に該当し、これらの被験者を有効性解析集団とした。FAS から除外された被験者 5 名の除外理由は、「治験薬未投与／未服薬」1 名（CS-747S 群 0 名、クロピドグレル群 1 名）、及び「主要評価項目算出不能」1 名（CS-747S 群 0 名、クロピドグレル群 1 名）（同一被験者）並びに「選択基準違反」4 名（CS-747S 群 2 名、クロピドグレル群 2 名）、であった。なお、「選択基準違反」に該当した 4 名は、データ固定前に実施した中央画像判定委員会で、委員により「大血管のアテローム硬化又は小血管の梗塞のいずれにも該当せず、病因が明らかでないものに該当する」と判定された。PPS は 226 名（CS-747S 群 117 名、クロピドグレル群 109 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。また、服薬率が 50%未満であったクロピドグレル群の 1 名を除き、その他のすべての被験者が服薬良好（服薬率 75%以上）であった。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 2.7.3.3-1　被験者の内訳及び中止理由の内訳: J305 試験

	CS-747S 群	クロピドグレル群	全体
同意取得被験者数			243
無作為化被験者数	120	115	235
投与被験者数	120 (100.0)	114 (99.1)	234 (99.6)
完了被験者数	99 (82.5)	92 (80.0)	191 (81.3)
中止被験者数	21 (17.5)	23 (20.0)	44 (18.7)
中止理由の内訳			
有害事象	16 (13.3)	16 (13.9)	32 (13.6)
被験者から中止の申し出	3 (2.5)	2 (1.7)	5 (2.1)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.9)
死亡	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
その他	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (1.7)

n (%)
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.1-1、 Table 14.1-2

表 2.7.3.3-2　有効性解析対象集団の内訳: J305 試験

	CS-747S 群	クロピドグレル群	全体
	N = 120	N = 115	N = 235
FAS	118 (98.3)	112 (97.4)	230 (97.9)
FAS 不採用	2 (1.7)	3 (2.6)	5 (2.1)
[不採用理由の内訳]			
選択基準違反	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (1.7)
治験薬投与なし	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
治験薬投与後のデータなし	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
虚血性脳血管障害患者でない	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PPS	117 (97.5)	109 (94.8)	226 (96.2)
PPS 不採用	3 (2.5)	6 (5.2)	9 (3.8)
[不採用理由の内訳]			
選択基準違反	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
除外基準抵触	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
治験薬の服薬率が 75%未満	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
誤投与	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
併用禁止薬投与	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
過量投与	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
不適切な投与	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
FAS 不採用	2 (1.7)	3 (2.6)	5 (2.1)

n (%)
FAS: full analysis set, PPS: per protocol set.
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.1-7

3.1.1.2　被験者背景

J305 試験の被験者背景を表 2.7.3.3-3 に示す。

J305 試験の被験者（FAS）は、男性が 70.9%、女性が 29.1%で、平均年齢（SD）は全体で 70.2（9.42）歳、CS-747S 群で 70.5（9.38）歳、クロピドグレル群で 70.0（9.50）歳であった。平均体重（SD）は全体で 63.6（11.2）kg、CS-747S 群で 62.8（11.0） kg、クロピドグレル群で 64.4（11.4）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。ただし、被験者の病型は、大血管のアテローム硬化が CS-747S 群 55.1%及びクロピドグレル群 65.2%、小血管の閉塞が CS-747S 群 44.9%及びクロピドグレル群 34.8%であり、いずれも大血管のアテローム硬化に該当する被験者の割合が少なくとも全体の 50%とする計画を満たした。

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。また、計画書で規定した数値基準をいずれも満たさないものの高血圧、糖尿病、慢性腎臓病、及び脂質異常症のうち 2 つ以上のリスク因子を有する被験者は 8.7%（20/230）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 90.4%（207/229）、4 週以上 8 週未満が 9.6%（22/229）であり、8 週以上の被験者はいなかった。なお、被験者の脳梗塞発症から治験薬投与までの期間の詳細な内訳を図 2.7.3.7-2 に示す。CYP2C19 の表現型の割合は、EM が 36.2%（71/196）、IM が 46.4%（91/196）、PM が 17.3%（34/196）であった。

PPS の被験者背景は、FAS と同様であった。

表 2.7.3.3-3　被験者背景（FAS）：J305 試験（1/3）

		CS-747S 群	クロピドグレル群	全体
		N = 118	N = 112	N = 230
性別	男性	84 (71.2)	79 (70.5)	163 (70.9)
	女性	34 (28.8)	33 (29.5)	67 (29.1)
年齢（歳）	Mean (SD)	70.5 (9.38)	70.0 (9.50)	70.2 (9.42)
	Median	70.0	71.0	70.0
	min, max	50, 91	50, 89	50, 91
	75 歳未満	77 (65.3)	73 (65.2)	150 (65.2)
	75 歳以上	41 (34.7)	39 (34.8)	80 (34.8)
体重（kg）	Mean (SD)	62.81 (10.957)	64.35 (11.360)	63.56 (11.157)
	Median	62.25	64.20	63.15
	min, max	35.8, 86.8	40.1, 99.4	35.8, 99.4
	50 kg 以下	16 (13.6)	11 (9.8)	27 (11.7)
	50 kg 超	102 (86.4)	101 (90.2)	203 (88.3)
BMI	Mean (SD)	24.03 (3.092)	24.46 (3.434)	24.24 (3.263)
	Median	24.25	24.45	24.35
	min, max	17.2, 33.3	17.3, 34.3	17.2, 34.3
	25 未満	74 (62.7)	61 (54.5)	135 (58.7)
	25 以上	44 (37.3)	51 (45.5)	95 (41.3)
喫煙習慣	喫煙習慣なし	44 (37.3)	37 (33.0)	81 (35.2)
	過去に喫煙習慣あり	48 (40.7)	52 (46.4)	100 (43.5)
	喫煙習慣あり	26 (22.0)	23 (20.5)	49 (21.3)
脳梗塞の最終発作に対する血行再建術	無	109 (92.4)	106 (94.6)	215 (93.5)
	有	9 (7.6)	6 (5.4)	15 (6.5)
	CAS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	CEA	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
	バイパス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血栓溶解療法	8 (6.8)	3 (2.7)	11 (4.8)
脳梗塞の最終発作から治療期開始日までの日数	N_I	117	112	229
	7 日以上 4 週未満	105 (89.7)	102 (91.1)	207 (90.4)
	4 週以上 8 週未満	12 (10.3)	10 (8.9)	22 (9.6)
	8 週以上 12 週未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	12 週以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)、N_I: 解析可能な被験者数
SD: standard deviation, BMI: body mass index, CAS: carotid artery stenting, CEA: carotid endarterectomy
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.1-14、Table 14.1-15

表 2.7.3.3-3　被験者背景（FAS）：J305 試験（2/3）

		CS-747S 群	クロピドグレル群	全体
		N = 118	N = 112	N = 230
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)	138 (60.0)
	小血管の閉塞	53 (44.9)	39 (34.8)	92 (40.0)
Modified Rankin Scale	Grade 0	14 (11.9)	18 (16.1)	32 (13.9)
	Grade 1	27 (22.9)	36 (32.1)	63 (27.4)
	Grade 2	46 (39.0)	41 (36.6)	87 (37.8)
	Grade 3	24 (20.3)	6 (5.4)	30 (13.0)
	Grade 4 以上	7 (5.9)	11 (9.8)	18 (7.8)
アテローム性動脈硬化症の既往歴	無	90 (76.3)	86 (76.8)	176 (76.5)
	有	28 (23.7)	26 (23.2)	54 (23.5)
	脳梗塞の既往	21 (17.8)	19 (17.0)	40 (17.4)
	TIA の既往	4 (3.4)	5 (4.5)	9 (3.9)
	心筋梗塞の既往	5 (4.2)	2 (1.8)	7 (3.0)
	不安定狭心症の既往	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.9)
	慢性閉塞性動脈硬化症の既往	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (1.3)
合併症	無	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	有	118 (100.0)	112 (100.0)	230 (100.0)
	高血圧症	103 (87.3)	100 (89.3)	203 (88.3)
	脂質異常症	55 (46.6)	58 (51.8)	113 (49.1)
	慢性腎臓病	8 (6.8)	14 (12.5)	22 (9.6)
	糖尿病	47 (39.8)	51 (45.5)	98 (42.6)
リスク因子	高血圧 [a]	89 (75.4)	75 (67.0)	164 (71.3)
	糖尿病 [b]	38 (32.2)	41 (36.6)	79 (34.3)
	慢性腎臓病 [c]	7 (5.9)	11 (9.8)	18 (7.8)
	脂質異常症 [d]	5 (4.2)	3 (2.7)	8 (3.5)
	2 つ以上のリスク [e]	7 (5.9)	13 (11.6)	20 (8.7)
	脳梗塞の既往 [f]	21 (17.8)	19 (17.0)	40 (17.4)
投与前 CLcr（mL/min）	> 80	37 (31.4)	40 (35.7)	77 (33.5)
	> 50, ≤ 80	65 (55.1)	48 (42.9)	113 (49.1)
	≥ 30, ≤ 50	14 (11.9)	18 (16.1)	32 (13.9)
	< 30	2 (1.7)	6 (5.4)	8 (3.5)

n (%)
a: 収縮期血圧 140 mmHg かつ拡張期血圧 90 mmHg 以上
b: HbA1c 6.5%以上
c: eGFR 60 mL／分／1.73 m^2 未満又は尿蛋白 1+以上
d: 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
e: 薬物治療等により a～d 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
f: 最終発作発現より前の既往
TIA: transient ischemic attacks, CLcr: creatinine clearance
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.1-14、Table 14.1-15

表 2.7.3.3-3　被験者背景（FAS）：J305 試験（3/3）

		CS-747S 群	クロピドグレル群	全体
		N = 118	N = 112	N = 230
投与開始時併用薬	プロトンポンプ阻害薬	72 (61.0)	82 (73.2)	154 (67.0)
	Ca 拮抗薬	51 (43.2)	54 (48.2)	105 (45.7)
	HMG-CoA 還元酵素阻害薬	83 (70.3)	79 (70.5)	162 (70.4)
	アンジオテンシンII受容体拮抗薬	40 (33.9)	44 (39.3)	84 (36.5)
	インスリン	7 (5.9)	9 (8.0)	16 (7.0)
CYP2C19 表現型	N_I	98	98	196
	EM	37 (37.8)	34 (34.7)	71 (36.2)
	IM	42 (42.9)	49 (50.0)	91 (46.4)
	PM	19 (19.4)	15 (15.3)	34 (17.3)
	IM + PM	61 (62.2)	64 (65.3)	125 (63.8)
併合解析対象	抽出パターン 1 該当	118	112	230
	抽出パターン 2 該当	118	112	230
	抽出パターン 3 該当	118	112	230

n (%)、N_I: 解析可能な被験者数
EM: extensive metabolizer, IM: intermediate metabolizer, PM: poor metabolizer
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.1-14、Table 14.1-15、M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.1-8

3.1.2　J303 試験

3.1.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

J303 試験の被験者の内訳及び中止理由の内訳を表 2.7.3.3-4 に、有効性解析対象集団（FAS 及び PPS）の内訳を表 2.7.3.3-5 に示す。

J303 試験では、無作為化された被験者は 3753 名で、その内訳は CS-747S 群 1888 名、クロピドグレル群 1865 名であった。治験薬が投与された被験者は全体で 3747 名、CS-747S 群 1885 名、クロピドグレル群 1862 名であった。

中止被験者は 604 名（CS-747S 群 290 名、クロピドグレル群 314 名）であった。主な中止理由の内訳は有害事象発現が 380 名（CS-747S 群 178 名、クロピドグレル群 202 名）、同意撤回が 54 名（CS-747S 群 29 名、クロピドグレル群 25 名）、併用禁止薬での継続的治療が 210 名（CS-747S 群 107 名、クロピドグレル群 103 名）であった。CS-747S 群では、クロピドグレル群と比較して、有害事象発現による中止が少なかった。

治験薬が投与された被験者 3747 名を FAS（有効性の解析対象集団）とした。PPS は 3705 名（CS-747S 群 1867 名、クロピドグレル群 1838 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。また、全被験者が服薬良好（服薬率 75%以上）であり、良好な服薬状況が維持された。

表 2.7.3.3-4　被験者の内訳及び中止理由の内訳: J303 試験

	CS-747S 群	クロピドグレル群	全体
同意取得被験者数			4147
無作為化被験者数	1888	1865	3753
投与被験者数	1885 (99.8)	1862 (99.8)	3747 (99.8)
完了被験者数	1598 (84.6)	1551 (83.2)	3149 (83.9)
中止被験者数	290 (15.4)	314 (16.8)	604 (16.1)
中止理由の内訳			
適切な高血圧治療を施したにもかかわらず、以下の基準に該当 • 最終発作から 4 週間以内に、収縮期血圧 ≥ 180 mmHg 又は拡張期血圧 ≥ 100 mmHg を持続的に観察 • 最終発作から 4 週間超の時期に、収縮期血圧 ≥ 160 mmHg 又は拡張期血圧 ≥ 100 mmHg を持続的に観察	5 (0.3)	5 (0.3)	10 (0.3)
血小板数 < 75000/μL	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
有害事象発現	178 (9.4)	202 (10.8)	380 (10.1)
同意撤回	29 (1.5)	25 (1.3)	54 (1.4)
その他の被験者側の理由	15 (0.8)	18 (1.0)	33 (0.9)
治験薬投与終了時の調査、観察、及び検査が実施不能	6 (0.3)	2 (0.1)	8 (0.2)
選択基準違反又は除外基準抵触	1 (0.1)	3 (0.2)	4 (0.1)
併用禁止薬での継続的治療	107 (5.7)	103 (5.5)	210 (5.6)
連続 14 日を超える治験薬投与の一時中断	31 (1.6)	27 (1.4)	58 (1.5)
その他の重大な治験実施計画書違反	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他、治験責任医師又は治験分担医師の判断	19 (1.0)	30 (1.6)	49 (1.3)

n (%)
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.1-1、Table 15.1-2

表 2.7.3.3-5　有効性解析対象集団の内訳: J303 試験

	CS-747S 群	クロピドグレル群	全体
	N = 1888	N = 1865	N = 3753
FAS	1885 (99.8)	1862 (99.8)	3747 (99.8)
FAS 不採用	3 (0.2)	3 (0.2)	6 (0.2)
［不採用理由の内訳］			
同意取得違反	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他の重大な GCP 違反	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬投与なし	3 (0.2)	3 (0.2)	6 (0.2)
治験薬投与後のデータなし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性脳血管障害患者でない	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PPS	1867 (98.9)	1838 (98.6)	3705 (98.7)
PPS 不採用	21 (1.1)	27 (1.4)	48 (1.3)
［不採用理由の内訳］			
選択基準を満たさない又は除外基準に抵触	7 (0.4)	8 (0.4)	15 (0.4)
中止基準違反	8 (0.4)	15 (0.8)	23 (0.6)
治験薬の用法・用量違反	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
併用禁止薬投与	6 (0.3)	13 (0.7)	19 (0.5)
他の重大な逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
FAS 不採用	3 (0.2)	3 (0.2)	6 (0.2)

n (%)
FAS: full analysis set, PPS: per protocol set.
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.1-13

3.1.2.2　被験者背景

J303 試験の被験者背景を表 2.7.3.3-6 に示す。

J303 試験の被験者（FAS）は、男性が 78.7%、女性が 21.3%で、平均年齢（SD）は全体で 62.1（8.53）歳、CS-747S 群で 61.9（8.69）歳、クロピドグレル群で 62.4（8.35）歳であった。平均体重（SD）は全体で 65.59（10.11）kg、CS-747S 群で 65.80（10.52）kg、クロピドグレル群で 65.38（9.67）kg であった。

FAS での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で同程度登録された。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、全体で 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%、12 週以上が 27.7%であった。CYP2C19 の表現型の割合は、EM が 33.6%、IM が 49.1%、PM が 17.3%であった。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し、かつ表 2.7.3.1-7 の抽出条件（抽出パターン2）で定義される脳梗塞再発リスク因子に該当する合併症を少なくとも 1 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は、全体で 2184 名、CS-747S 群 1083 名、クロピドグレル群 1101 名であった。

PPS の被験者背景は、FAS と同様であった。

表 2.7.3.3-6　被験者背景（FAS）：J303 試験（1/2）

		CS-747S 群	クロピドグレル群	全体
		N = 1885	N = 1862	N = 3747
性別	男性	1499 (79.5)	1451 (77.9)	2950 (78.7)
	女性	386 (20.5)	411 (22.1)	797 (21.3)
年齢（歳）	Mean (SD)	61.9 (8.69)	62.4 (8.35)	62.1 (8.53)
	Median	64.0	64.0	64.0
	min, max	23, 74	20, 74	20, 74
	65 歳未満	1038 (55.1)	981 (52.7)	2019 (53.9)
	65 歳以上	847 (44.9)	881 (47.3)	1728 (46.1)
体重（kg）	Mean (SD)	65.80 (10.521)	65.38 (9.669)	65.59 (10.108)
	Median	64.40	64.20	64.30
	min, max	50.1, 131.5	50.1, 110.0	50.1, 131.5
	60 kg 以下	631 (33.5)	603 (32.4)	1234 (32.9)
	60 kg 超	1254 (66.5)	1259 (67.6)	2513 (67.1)
BMI	Mean (SD)	24.52 (3.239)	24.43 (3.019)	24.47 (3.132)
	Median	24.20	24.00	24.10
	min, max	17.5, 48.1	17.1, 41.0	17.1, 48.1
	25 未満	1136 (60.3)	1153 (61.9)	2289 (61.1)
	25 以上	749 (39.7)	709 (38.1)	1458 (38.9)
喫煙習慣	喫煙習慣なし	495 (26.3)	518 (27.8)	1013 (27.0)
	過去に喫煙習慣あり	1005 (53.3)	955 (51.3)	1960 (52.3)
	喫煙習慣あり	385 (20.4)	389 (20.9)	774 (20.7)
脳梗塞の最終発作に対する血行再建術	無	1749 (92.8)	1743 (93.6)	3492 (93.2)
	有	136 (7.2)	119 (6.4)	255 (6.8)
	CAS	12 (0.6)	10 (0.5)	22 (0.6)
	CEA	23 (1.2)	20 (1.1)	43 (1.1)
	バイパス	30 (1.6)	25 (1.3)	55 (1.5)
	血栓溶解療法	76 (4.0)	63 (3.4)	139 (3.7)
脳梗塞の最終発作から治療期開始日までの日数	4 週未満	316 (16.8)	322 (17.3)	638 (17.0)
	4 週以上 12 週未満	1038 (55.1)	1032 (55.4)	2070 (55.2)
	12 週以上	531 (28.2)	508 (27.3)	1039 (27.7)
脳梗塞の最終発作の病型	大血管のアテローム硬化	553 (29.3)	546 (29.3)	1099 (29.3)
	小血管の閉塞	583 (30.9)	593 (31.8)	1176 (31.4)
	他の病因によるもの	35 (1.9)	49 (2.6)	84 (2.2)
	病因が明らかでないもの	714 (37.8)	674 (36.1)	1388 (37.0)
	BAD	453 (24.0)	427 (22.9)	880 (23.5)
	not BAD	261 (13.8)	247 (13.3)	508 (13.6)

n (%)
SD: standard deviation, BAD: branch atheromatous disease, BMI: body mass index, CAS: carotid artery stenting, CEA: carotid endarterectomy
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.1-24、Table 15.1-25、M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.1-13.1、Table 14.1-2

表 2.7.3.3-6　被験者背景（FAS）：J303 試験（2/2）

		CS-747S 群	クロピドグレル群	全体
		N = 1885	N = 1862	N = 3747
Modified Rankin Scale	Grade 0	444 (23.6)	450 (24.2)	894 (23.9)
	Grade 1	1026 (54.4)	1028 (55.2)	2054 (54.8)
	Grade 2	291 (15.4)	273 (14.7)	564 (15.1)
	Grade 3	88 (4.7)	75 (4.0)	163 (4.4)
	Grade 4	36 (1.9)	36 (1.9)	72 (1.9)
動脈硬化性疾患の既往歴	無	1554 (82.4)	1540 (82.7)	3094 (82.6)
	有	331 (17.6)	322 (17.3)	653 (17.4)
	脳梗塞の既往	218 (11.6)	211 (11.3)	429 (11.4)
	TIA の既往	99 (5.3)	93 (5.0)	192 (5.1)
	急性心筋梗塞の既往	13 (0.7)	15 (0.8)	28 (0.7)
	不安定狭心症の既往	10 (0.5)	12 (0.6)	22 (0.6)
	慢性閉塞性動脈硬化症の既往	16 (0.8)	19 (1.0)	35 (0.9)
合併症	無	25 (1.3)	10 (0.5)	35 (0.9)
	有	1860 (98.7)	1852 (99.5)	3712 (99.1)
	高血圧症	1505 (79.8)	1510 (81.1)	3015 (80.5)
	脂質異常症	1296 (68.8)	1305 (70.1)	2601 (69.4)
	慢性腎臓病	74 (3.9)	80 (4.3)	154 (4.1)
	糖尿病	611 (32.4)	636 (34.2)	1247 (33.3)
投与前 CLcr (mL/min)	N_I	1882	1855	3737
	> 80	1144 (60.8)	1121 (60.4)	2265 (60.6)
	> 50, ≤ 80	690 (36.7)	691 (37.3)	1381 (37.0)
	≥ 30, ≤ 50	47 (2.5)	41 (2.2)	88 (2.4)
	< 30	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)
投与開始時併用薬	プロトンポンプ阻害薬	619 (32.8)	574 (30.8)	1193 (31.8)
	Ca 拮抗薬	850 (45.1)	805 (43.2)	1655 (44.2)
	HMG-CoA 還元酵素阻害薬	865 (45.9)	893 (48.0)	1758 (46.9)
	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	907 (48.1)	904 (48.5)	1811 (48.3)
	インスリン	60 (3.2)	56 (3.0)	116 (3.1)
CYP2C19 表現型	N_I	1742	1719	3461
	EM	581 (33.4)	582 (33.9)	1163 (33.6)
	IM	861 (49.4)	837 (48.7)	1698 (49.1)
	PM	300 (17.2)	300 (17.5)	600 (17.3)
	IM + PM	1161 (66.6)	1137 (66.1)	2298 (66.4)
特定集団解析（併合解析対象）	抽出パターン 1 該当	1136	1139	2275
	抽出パターン 2 該当	1083	1101	2184
	抽出パターン 3 該当	863	877	1740

n (%)、N_I: 解析可能な被験者数

TIA: transient ischemic attacks, CLcr: creatinine clearance, EM: extensive metabolizer, IM: intermediate metabolizer, PM: poor metabolizer

Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.1-24、Table 15.1-25、M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.1-13.1、Table 14.1-2

3.1.3　J304 試験

3.1.3.1　　被験者の内訳及び解析対象集団

J304 試験の被験者の内訳及び中止理由の内訳を表 2.7.3.3-7 に、有効性解析対象集団（FAS 及び PPS）の内訳を表 2.7.3.3-8 に示す。

J304 試験では、無作為化された被験者は 654 名で、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。無作為化された全被験者に治験薬が投与された。

中止被験者は 98 名（CS-747S 3.75 mg 群 27 名、CS-747S 2.5 mg 群 34 名、クロピドグレル 50 mg 群 37 名）であった。主な中止理由の内訳は有害事象発現が 57 名（CS-747S 3.75 mg 群 14 名、CS-747S 2.5 mg 群 16 名、クロピドグレル 50 mg 群 27 名、以下同順）、同意撤回が 19 名（7 名、4 名、8 名）、併用禁止薬での継続的治療が 18 名（1 名、10 名、7 名）であった。CS-747S 群では、クロピドグレル 50 mg 群と比較して、有害事象発現による中止が少なかった。

無作為化された全被験者を FAS（有効性の解析対象集団）とした。PPS は 647 名（CS-747S 3.75 mg 群 212 名、CS-747S 2.5 mg 群 214 名、クロピドグレル 50 mg 群 221 名）であった。

J304 試験のイベント追跡期間（FAS）の算術平均値は、CS-747S 3.75 mg 群で 356.7 日、CS-747S 2.5 mg 群で 354.7 日、クロピドグレル 50 mg 群で 356.1 日であった。また、全被験者が服薬良好（服薬率 75%以上）であり、良好な服薬状況が維持された。

表 2.7.3.3-7　被験者の内訳及び中止理由の内訳: J304 試験

	CS-747S 3.75 mg 群	CS-747S 2.5 mg 群	クロピドグレル 50 mg 群	全体
同意取得被験者数				739
無作為化被験者数	216	215	223	654
投与被験者数	216 (100.0)	215 (100.0)	223 (100.0)	654 (100.0)
完了被験者数	189 (87.5)	181 (84.2)	186 (83.4)	556 (85.0)
中止被験者数	27 (12.5)	34 (15.8)	37 (16.6)	98 (15.0)
中止理由の内訳 [a]				
収縮期血圧 ≥ 160 mmHg 又は拡張期血圧 ≥ 100 mmHg を持続的に観察	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
血小板数 < 75000/μL	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象発現	14 (6.5)	16 (7.4)	27 (12.1)	57 (8.7)
同意撤回	7 (3.2)	4 (1.9)	8 (3.6)	19 (2.9)
その他の被験者側の理由	1 (0.5)	2 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.5)
治験薬投与終了時の調査、観察、及び検査が実施不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
選択基準違反又は除外基準抵触	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
併用禁止薬での継続的治療	1 (0.5)	10 (4.7)	7 (3.1)	18 (2.8)
連続 14 日を超える治験薬投与の一時中断	3 (1.4)	4 (1.9)	0 (0.0)	7 (1.1)
その他の重大な治験実施計画書違反	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他、治験責任医師又は治験分担医師の判断	5 (2.3)	5 (2.3)	4 (1.8)	14 (2.1)

n (%)
a: 複数の中止理由に該当する場合は、いずれの中止理由も選択可とした。
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.1-1、Table 15.1-2

表 2.7.3.3-8　有効性解析対象集団の内訳: J304 試験

	CS-747S 3.75 mg 群	CS-747S 2.5 mg 群	クロピドグレル 50 mg 群	全体
	N = 216	N = 215	N = 223	N = 654
FAS	216 (100.0)	215 (100.0)	223 (100.0)	654 (100.0)
FAS 不採用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PPS	212 (98.1)	214 (99.5)	221 (99.1)	647 (98.9)
PPS 不採用	4 (1.9)	1 (0.5)	2 (0.9)	7 (1.1)
[不採用理由の内訳]				
選択基準を満たさない又は除外基準に抵触	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
中止基準違反	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.9)	5 (0.8)
治験薬の用法・用量違反	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
併用禁止薬投与	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.9)	5 (0.8)
他の重大な逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
FAS 不採用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
FAS: full analysis set, PPS: per protocol set.
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.1-13

3.1.3.2　被験者背景

J304 試験の被験者背景を表 2.7.3.3-9 に示す。

J304 試験の被験者（FAS）は、男性が 56.1%、女性が 43.9%で、平均年齢（SD）は 76.4（7.27）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（SD）は 55.62 kg（9.257）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 4 週以上 12 週未満が 26.1%、12 週以上 26 週未満が 13.5%、26 週以上 52 週未満が 9.6%、52 週以上が 50.8%であった。CYP2C19 の表現型の割合は、EM が 31.7%、IM が 50.7%、PM が 17.6%であった。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し、かつ表 2.7.3.1-7 の抽出条件（抽出パターン 2）で定義される脳梗塞再発リスク因子に該当する合併症を少なくとも 1 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は、CS-747S 3.75 mg 群 136 名、クロピドグレル 50 mg 群 138 名であった。

PPS の被験者背景は、FAS と同様であった。

表 2.7.3.3-9　被験者背景（FAS）：J304 試験（1/3）

		CS-747S 3.75 mg 群	CS-747S 2.5 mg 群	クロピドグレル 50 mg 群	全体
		N = 216	N = 215	N = 223	N = 654
性別	男性	119 (55.1)	121 (56.3)	127 (57.0)	367 (56.1)
	女性	97 (44.9)	94 (43.7)	96 (43.0)	287 (43.9)
年齢（歳）	Mean (SD)	76.1 (7.55)	76.7 (6.99)	76.4 (7.27)	76.4 (7.27)
	Median	77.0	77.0	77.0	77.0
	min, max	41, 91	32, 96	39, 92	32, 96
	65 歳未満	15 (6.9)	13 (6.0)	11 (4.9)	39 (6.0)
	65 歳以上 75 歳未満	29 (13.4)	23 (10.7)	41 (18.4)	93 (14.2)
	75 歳以上	172 (79.6)	179 (83.3)	171 (76.7)	522 (79.8)
体重（kg）	Mean (SD)	54.96 (8.901)	55.87 (9.140)	56.01 (9.703)	55.62 (9.257)
	Median	54.15	55.50	55.00	54.95
	min, max	40.2, 84.6	40.5, 84.3	40.3, 90.7	40.2, 90.7
	50 kg 以下	85 (39.4)	74 (34.4)	87 (39.0)	246 (37.6)
	50 kg 超	131 (60.6)	141 (65.6)	136 (61.0)	408 (62.4)
BMI	Mean (SD)	22.95 (2.891)	23.12 (2.891)	22.90 (3.046)	22.99 (2.942)
	Median	23.10	23.00	22.50	22.85
	min, max	15.8, 34.1	16.4, 34.7	16.6, 33.4	15.8, 34.7
	25 未満	167 (77.3)	162 (75.3)	164 (73.5)	493 (75.4)
	25 以上	49 (22.7)	53 (24.7)	59 (26.5)	161 (24.6)
喫煙習慣	喫煙習慣なし	98 (45.4)	103 (47.9)	99 (44.4)	300 (45.9)
	過去に喫煙習慣あり	107 (49.5)	93 (43.3)	105 (47.1)	305 (46.6)
	喫煙習慣あり	11 (5.1)	19 (8.8)	19 (8.5)	49 (7.5)
脳梗塞の最終発作に対する血行再建術	無	201 (93.1)	194 (90.2)	205 (91.9)	600 (91.7)
	有	15 (6.9)	21 (9.8)	18 (8.1)	54 (8.3)
	CAS	4 (1.9)	3 (1.4)	8 (3.6)	15 (2.3)
	CEA	2 (0.9)	5 (2.3)	2 (0.9)	9 (1.4)
	バイパス	2 (0.9)	5 (2.3)	1 (0.4)	8 (1.2)
	血栓溶解療法	7 (3.2)	8 (3.7)	6 (2.7)	21 (3.2)
脳梗塞の最終発作から治療期開始日までの日数	4 週以上 12 週未満	51 (23.6)	59 (27.4)	61 (27.4)	171 (26.1)
	12 週以上 26 週未満	36 (16.7)	25 (11.6)	27 (12.1)	88 (13.5)
	26 週以上 52 週未満	23 (10.6)	19 (8.8)	21 (9.4)	63 (9.6)
	52 週以上	106 (49.1)	112 (52.1)	114 (51.1)	332 (50.8)

n (%)、SD: standard deviation, CAS: carotid artery stenting, CEA: carotid endarterectomy
Source: 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 14.1-6、Table 14.1-15.1

表 2.7.3.3-9　被験者背景（FAS）：J304 試験（2/3）

		CS-747S 3.75 mg 群	CS-747S 2.5 mg 群	クロピドグレル 50 mg 群	全体
		N = 216	N = 215	N = 223	N = 654
脳梗塞の最終発作の病型	大血管のアテローム硬化	64 (29.6)	70 (32.6)	78 (35.0)	212 (32.4)
	小血管の閉塞	82 (38.0)	84 (39.1)	69 (30.9)	235 (35.9)
	他の病因によるもの	1 (0.5)	3 (1.4)	2 (0.9)	6 (0.9)
	病因が明らかでないもの	69 (31.9)	58 (27.0)	74 (33.2)	201 (30.7)
	BAD	42 (60.9)	34 (58.6)	44 (59.5)	120 (59.7)
	not BAD	27 (39.1)	24 (41.4)	30 (40.5)	81 (40.3)
Modified Rankin Scale	Grade 0	52 (24.1)	63 (29.3)	72 (32.3)	187 (28.6)
	Grade 1	113 (52.3)	108 (50.2)	106 (47.5)	327 (50.0)
	Grade 2	31 (14.4)	26 (12.1)	32 (14.3)	89 (13.6)
	Grade 3	13 (6.0)	17 (7.9)	10 (4.5)	40 (6.1)
	Grade 4 以上	7 (3.2)	1 (0.5)	3 (1.3)	11 (1.7)
動脈硬化性疾患の既往歴	無	169 (78.2)	163 (75.8)	178 (79.8)	510 (78.0)
	有	47 (21.8)	52 (24.2)	45 (20.2)	144 (22.0)
	脳梗塞の既往	30 (13.9)	36 (16.7)	29 (13.0)	95 (14.5)
	TIA の既往	16 (7.4)	16 (7.4)	13 (5.8)	45 (6.9)
	急性心筋梗塞の既往	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.3)
	不安定狭心症の既往	1 (0.5)	4 (1.9)	2 (0.9)	7 (1.1)
	慢性閉塞性動脈硬化症の既往	5 (2.3)	2 (0.9)	5 (2.2)	12 (1.8)
合併症	無	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
	有	215 (99.5)	215 (100.0)	222 (99.6)	652 (99.7)
	高血圧症	177 (81.9)	176 (81.9)	175 (78.5)	528 (80.7)
	脂質異常症	141 (65.3)	121 (56.3)	131 (58.7)	393 (60.1)
	慢性腎臓病	16 (7.4)	8 (3.7)	7 (3.1)	31 (4.7)
	糖尿病	66 (30.6)	71 (33.0)	66 (29.6)	203 (31.0)
投与前 CLcr（mL/min）	N_t	216	215	222	653
	> 80	24 (11.1)	20 (9.3)	29 (13.1)	73 (11.2)
	> 50, ≤ 80	147 (68.1)	145 (67.4)	151 (68.0)	443 (67.8)
	≥ 30, ≤ 50	39 (18.1)	48 (22.3)	40 (18.0)	127 (19.4)
	< 30	6 (2.8)	2 (0.9)	2 (0.9)	10 (1.5)

n (%)、N_t: 解析可能な被験者数
BAD: branch atheromatous disease, BMI: body mass index, TIA: transient ischemic attacks, CLcr: creatinine clearance
Source: 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 14.1-6、Table 14.1-15.1

表 2.7.3.3-9　被験者背景（FAS）：J304 試験（3/3）

		CS-747S 3.75 mg 群	CS-747S 2.5 mg 群	クロピドグレル 50 mg 群	全体
		N = 216	N = 215	N = 223	N = 654
投与開始時併用薬	プロトンポンプ阻害薬	59 (27.3)	66 (30.7)	74 (33.2)	199 (30.4)
	Ca 拮抗薬	115 (53.2)	116 (54.0)	121 (54.3)	352 (53.8)
	HMG-CoA 還元酵素阻害薬	92 (42.6)	79 (36.7)	87 (39.0)	258 (39.4)
	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	107 (49.5)	113 (52.6)	116 (52.0)	336 (51.4)
	インスリン	10 (4.6)	6 (2.8)	4 (1.8)	20 (3.1)
CYP2C19 表現型	N_1	196	195	195	586
	EM	66 (33.7)	58 (29.7)	62 (31.8)	186 (31.7)
	IM	94 (48.0)	106 (54.4)	97 (49.7)	297 (50.7)
	PM	36 (18.4)	31 (15.9)	36 (18.5)	103 (17.6)
	IM + PM	130 (66.3)	137 (70.3)	133 (68.2)	400 (68.3)
特定集団解析（併合解析対象）	抽出パターン 1 該当	146	NA	147	293
	抽出パターン 2 該当	136	NA	138	274
	抽出パターン 3 該当	107	NA	99	206

n (%)、N_1: 解析可能な被験者数
EM: extensive metabolizer, IM: intermediate metabolizer, PM: poor metabolizer, NA: not applicable
Source: 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 14.1-6、Table 14.1-15.1

3.2　全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1　J305 試験

3.2.1.1　脳心血管系イベント発現率

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及びクロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比を表 2.7.3.3-10 に、Kaplan-Meier プロットによる脳心血管系イベントの累積発現率を図 2.7.3.3-1 に示す。また、PPS 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及びクロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比を表 2.7.3.7-5 に、副次評価項目である治験薬投与開始から追跡終了までに認められた有効性イベントの発現率及びリスク比を表 2.7.3.7-6 に示す。

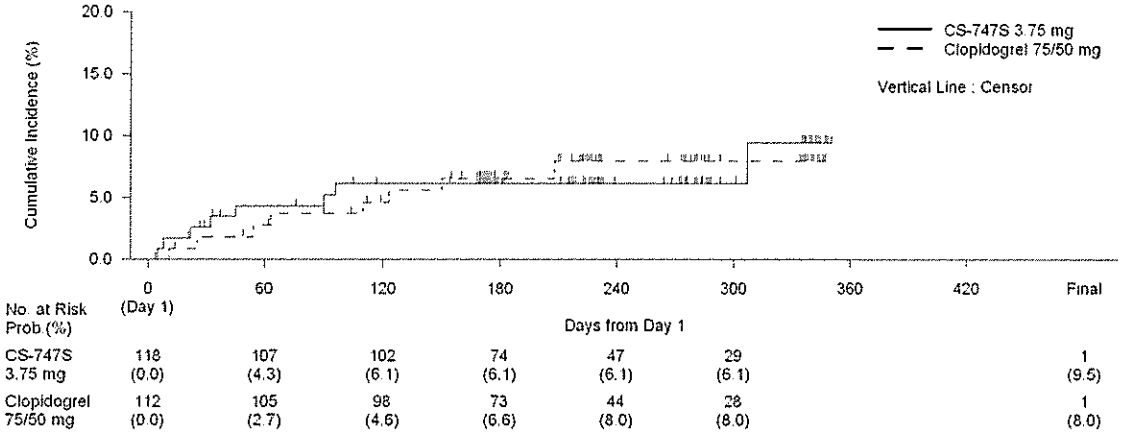
治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベントの発現率は CS-747S 群 6.8%（8/118）、クロピドグレル群 7.1%（8/112）であった。クロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比（95%信頼区間）は 0.949（0.369～2.443）であった。これらの結果は PPS 解析集団でも同様であった。脳心血管系イベントの累積発現率の推移は、CS-747S 群及びクロピドグレル群の間で大きな差はなかった。また、治験薬投与開始から追跡終了までに認められた脳心血管系イベントの発現率は、治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた発現率と同じであった。

表 2.7.3.3-10　脳心血管系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

	CS-747S 群		クロピドグレル群		リスク比 CS-747S / クロピドグレル	
	N = 118		N = 112			
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI
脳心血管系イベント	8 (6.8)	3.0, 12.9	8 (7.1)	3.1, 13.6	0.949	0.369, 2.443
脳梗塞	7 (5.9)	2.4, 11.8	8 (7.1)	3.1, 13.6	0.831	0.311, 2.215
心筋梗塞	1 (0.8)	0.0, 4.6	0 (0.0)	0.0, 3.2	-	-, -
その他の血管死	0 (0.0)	0.0, 3.1	0 (0.0)	0.0, 3.2	-	-, -

CI: confidence interval.
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.2-1

図 2.7.3.3-1　脳心血管系イベントの累積発現率
（治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日まで、FAS）：J305 試験



No. at Risk Prob (%)	0 (Day 1)	60	120	180	240	300	360	420	Final
CS-747S 3.75 mg	118 (0.0)	107 (4.3)	102 (6.1)	74 (6.1)	47 (6.1)	29 (6.1)			1 (9.5)
Clopidogrel 75/50 mg	112 (0.0)	105 (2.7)	98 (4.6)	73 (6.6)	44 (8.0)	28 (8.0)			1 (8.0)

Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Figure 14.2-1

3.2.1.2　その他の有効性イベント

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有効性イベント（虚血性脳血管イベント、全虚血性イベント、脳卒中、及び脳心血管性事故）の発現率及びクロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比を表 2.7.3.3-11 に示す。また、治験薬投与開始から追跡終了までに認められた有効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 群のリスク比を表 2.7.3.7-6 に示す。

副次評価項目の有効性イベントのうち、リスク比を算出できた評価項目すべてで、クロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比は 1 未満であった。虚血性脳血管イベント（脳梗塞及び TIA）で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）が 0.664（0.262～1.685）と低かった。

表 2.7.3.3-11　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

	CS-747S 群		クロピドグレル群		リスク比 CS-747S / クロピドグレル	
	N = 118		N = 112			
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI
脳梗塞	7 (5.9)	2.4, 11.8	8 (7.1)	3.1, 13.6	0.831	0.311, 2.215
心筋梗塞	1 (0.8)	0.0, 4.6	0 (0.0)	0.0, 3.2	-	-, -
その他の血管死	0 (0.0)	0.0, 3.1	0 (0.0)	0.0, 3.2	-	-, -
虚血性脳血管イベント[a]	7 (5.9)	2.4, 11.8	10 (8.9)	4.4, 15.8	0.664	0.262, 1.685
全虚血性イベント[b]	9 (7.6)	3.5, 14.0	10 (8.9)	4.4, 15.8	0.854	0.361, 2.024
脳卒中	7 (5.9)	2.4, 11.8	8 (7.1)	3.1, 13.6	0.831	0.311, 2.215
脳心血管死	0 (0.0)	0.0, 3.1	0 (0.0)	0.0, 3.2	-	-, -
全死亡	0 (0.0)	0.0, 3.1	1 (0.9)	0.0, 4.9	-	-, -
脳心血管性事故[c]	8 (6.8)	3.0, 12.9	8 (7.1)	3.1, 13.6	0.949	0.369, 2.443

a: 脳梗塞、TIA
b: 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
c: 脳心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞
CI: confidence interval.
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.2-1

3.2.1.3　脳心血管系イベント発現率のサブグループ解析

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について、病型別及び再発リスク因子別の発現率及びクロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比を表 2.7.3.3-12 に示す。また、併合解析に含まれる抽出パターン 2 及び抽出パターン 3 に該当する被験者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及びクロピドグレル群に対する CS-747S 群のハザード比をそれぞれ表 2.7.3.7-7 及び表 2.7.3.7-8 に示す。

脳梗塞最終発作の病型別の脳心血管系イベントの発現率は、大血管のアテローム硬化（アテローム血栓性脳梗塞）では CS-747S 群 10.8%（7/65）、クロピドグレル群 6.8%（5/73）であり、小血管の閉塞（ラクナ梗塞）では CS-747S 群 1.9%（1/53）、クロピドグレル群 7.7%（3/39）であった。

再発リスク因子別の脳心血管系イベントの発現率は、高血圧症では CS-747S 群 4.5%（4/89）、クロピドグレル群 9.3%（7/75）、糖尿病では CS-747S 群 13.2%（5/38）、クロピドグレル群 9.8%（4/41）、脳梗塞の既往では、CS-747S 群 19.0%（4/21）、クロピドグレル群 15.8%（3/19）であった。慢性腎臓病、脂質異常症、及び 2 つ以上の再発リスク因子を有する被験者では、該当する被験者数が少なかったため、CS-747S 群の慢性腎臓病を有する被験者 1 名（1/7）で脳心血管系イベントが認められたのみであった。

表 2.7.3.3-12　病型別及び再発リスク因子別の脳心血管系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

	CS-747S 群 N = 118			クロピドグレル群 N = 112			リスク比 CS-747S / クロピドグレル	
	N_I	n (%)	95% CI	N_I	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI
病型								
大血管のアテローム硬化	65	7 (10.8)	4.4, 20.9	73	5 (6.8)	2.3, 15.3	1.572	0.524, 4.713
小血管の閉塞	53	1 (1.9)	0.0, 10.1	39	3 (7.7)	1.6, 20.9	0.245	0.027, 2.270
リスク因子								
高血圧症 [a]	89	4 (4.5)	1.2, 11.1	75	7 (9.3)	3.8, 18.3	0.482	0.147, 1.582
糖尿病 [b]	38	5 (13.2)	4.4, 28.1	41	4 (9.8)	2.7, 23.1	1.349	0.391, 4.654
慢性腎臓病 [c]	7	1 (14.3)	0.4, 57.9	11	0 (0.0)	0.0, 28.5	-	-, -
脂質異常症 [d]	5	0 (0.0)	0.0, 52.2	3	0 (0.0)	0.0, 70.8	-	-, -
2 つ以上のリスク因子 [e]	7	0 (0.0)	0.0, 41.0	13	0 (0.0)	0.0, 24.7	-	-, -
脳梗塞の既往	21	4 (19.0)	5.4, 41.9	19	3 (15.8)	3.4, 39.6	1.206	0. 309, 4.711

N_I: 解析可能な被験者数
a: 収縮期血圧 140 mmHg かつ拡張期血圧 90 mmHg 以上
b: HbA1c 6.5%以上
c: eGFR 60 mL／分／1.73 m2 未満又は尿蛋白 1+以上
d: 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
e: 薬物治療等により a～d 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
CI: confidence interval.
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.2-8

3.2.2　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脳心血管系イベントの発現率

3.2.2.1　J303 試験

3.2.2.1.1　特定集団解析

J303 試験の FAS のうちアテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞で、かつ高血圧症、糖尿病、慢性腎臓病、脂質異常症、及び脳梗塞の既往の再発リスク因子を有する被験者（表 2.7.3.1-6 に示す抽出パターン 2 に該当）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有効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 群のリスク比を表 2.7.3.3-13 に示す。また、J305 試験と同様に、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被験者に対して検査値基準を設定して抽出した被験者（表 2.7.3.1-6 に示す抽出パターン 3 に該当）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有効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 群のリスク比を表 2.7.3.3-14 に示す。さらに、抽出パターン 2 での Kaplan-Meier プロットによる脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）の累積発現率を図 2.7.3.3-2 に示す。

抽出パターン 2 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、CS-747S 群 3.4%（37/1083）、クロピドグレル群 4.2%（46/1101）で、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 0.818（0.535～1.250）であった。抽出パターン 3 での脳心血管系イベントの発現率は、CS-747S 群 3.7%（32/863）、

クロピドグレル群 4.6% (40/877) で、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 0.813 (0.516～1.282) であった。抽出パターン 2 と抽出パターン 3 で同様の結果であった。

脳心血管系イベントの累積発現率は、投与初期では両群で同様に推移し、投与開始 240 日以降ではクロピドグレル群に比べて CS-747S 群で低下傾向が認められた。

表 2.7.3.3-13　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) : J303 試験 (抽出パターン 2)

	CS-747S 群 N = 1083		クロピドグレル群 N = 1101		リスク比 CS-747S / クロピドグレル	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI
脳心血管系イベント[a]	37 (3.4)	2.4, 4.7	46 (4.2)	3.1, 5.5	0.818	0.535, 1.250
脳梗塞	34 (3.1)	2.2, 4.4	44 (4.0)	2.9, 5.3	0.786	0.506, 1.219
心筋梗塞	3 (0.3)	0.1, 0.8	2 (0.2)	0.0, 0.7	1.525	0.255, 9.108
その他の血管死	0 (0.0)	0.0, 0.3	0 (0.0)	0.0, 0.3	-	-, -
虚血性脳血管イベント[b]	44 (4.1)	3.0, 5.4	53 (4.8)	3.6, 6.2	0.844	0.571, 1.248
全虚血性イベント[c]	47 (4.3)	3.2, 5.7	56 (5.1)	3.9, 6.6	0.853	0.584, 1.246
脳卒中	38 (3.5)	2.5, 4.8	48 (4.4)	3.2, 5.7	0.805	0.530, 1.222
脳心血管性事故[d]	41 (3.8)	2.7, 5.1	51 (4.6)	3.5, 6.0	0.817	0.546, 1.222

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
CI: confidence interval.
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.2.1-1.2

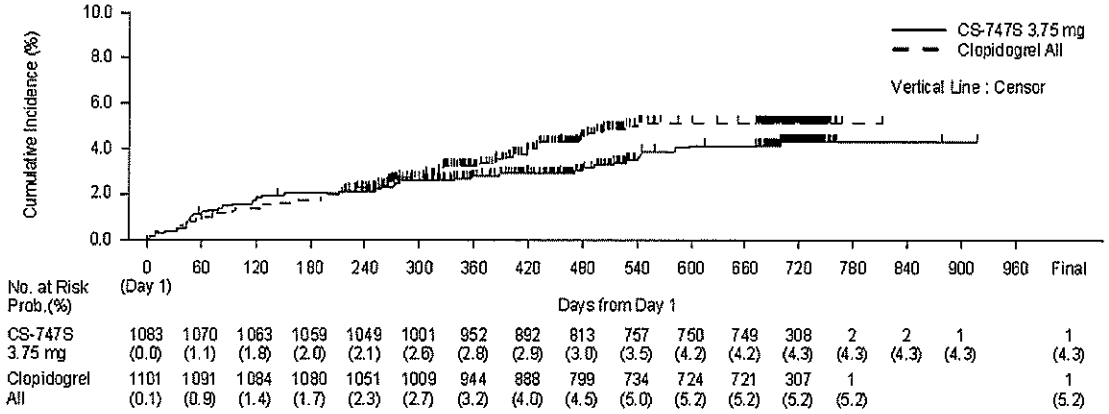
表 2.7.3.3-14　アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞で再発リスク因子を有する被験者での有効性イベントの発現率及びリスク比

(治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日まで、FAS) : J303 試験 (抽出パターン 3)

	CS-747S 群 N = 863		クロピドグレル群 N = 877		リスク比 CS-747S / クロピドグレル	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI
脳心血管系イベント[a]	32 (3.7)	2.5, 5.2	40 (4.6)	3.3, 6.2	0.813	0.516, 1.282
脳梗塞	29 (3.4)	2.3, 4.8	39 (4.4)	3.2, 6.0	0.756	0.472, 1.211
心筋梗塞	3 (0.3)	0.1, 1.0	1 (0.1)	0.0, 0.6	3.049	0.318, 29.251
その他の血管死	0 (0.0)	0.0, 0.4	0 (0.0)	0.0, 0.4	-	-, -
虚血性脳血管イベント[b]	38 (4.4)	3.1, 6.0	46 (5.2)	3.9, 6.9	0.839	0.552, 1.277
全虚血性イベント[c]	41 (4.8)	3.4, 6.4	48 (5.5)	4.1, 7.2	0.868	0.578, 1.303
脳卒中	31 (3.6)	2.5, 5.1	42 (4.8)	3.5, 6.4	0.750	0.476, 1.182
脳心血管性事故[d]	34 (3.9)	2.7, 5.5	44 (5.0)	3.7, 6.7	0.785	0.507, 1.216

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
CI: confidence interval.
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.2.1-1.3

図 2.7.3.3-2　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脳心血管系イベントの累積発現率
（治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日まで、FAS）：J303 試験（抽出パターン 2）



No. at Risk Prob.(%)	0 (Day 1)	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720	780	840	900	960	Final
CS-747S 3.75 mg	1083 (0.0)	1070 (1.1)	1063 (1.8)	1059 (2.0)	1049 (2.1)	1001 (2.6)	952 (2.8)	892 (2.9)	813 (3.0)	757 (3.5)	750 (4.2)	749 (4.2)	308 (4.3)	2 (4.3)	2 (4.3)	1 (4.3)		1 (4.3)
Clopidogrel All	1101 (0.1)	1091 (0.9)	1084 (1.4)	1080 (1.7)	1051 (2.3)	1009 (2.7)	944 (3.2)	888 (4.0)	799 (4.5)	734 (5.0)	724 (5.2)	721 (5.2)	307 (5.2)	1 (5.2)				1 (5.2)

Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Figure 15.2.1-5.2

3.2.2.1.2　部分集団

J303 試験での特定集団解析対象集団の抽出パターン 2 及び抽出パターン 3 での再発リスク因子及び再発リスク因子数別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 2.7.3.3-15 及び表 2.7.3.3-16 に示す。

リスク因子別の脳心血管系イベントの発現率は、いずれの再発リスク因子も抽出パターンに関係なく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、再発リスク因子数別の発現率では、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、又は CS-747S 群でイベントは認められなかった。

表 2.7.3.3-15　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）：J303 試験（抽出パターン 2）

	CS-747S 群 N = 1083			クロピドグレル群 N = 1011			ハザード比 CS-747S / クロピドグレル	
	N_I	n (%)	95% CI	N_I	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI
高血圧症	918	31 (3.4)	2.3, 4.8	938	40 (4.3)	3.1, 5.8	0.777	0.486, 1.242
糖尿病	381	18 (4.7)	2.8, 7.4	399	25 (6.3)	4.1, 9.1	0.740	0.404, 1.356
慢性腎臓病	52	3 (5.8)	1.2, 15.9	55	4 (7.3)	2.0, 17.6	0.703	0.157, 3.150
脂質異常症	782	27 (3.5)	2.3, 5.0	810	29 (3.6)	2.4, 5.1	0.959	0.568, 1.620
脳梗塞の既往	155	10 (6.5)	3.1, 11.5	153	14 (9.2)	5.1, 14.9	0.706	0.313, 1.588
リスク因子数								
1	264	5 (1.9)	0.6, 4.4	261	8 (3.1)	1.3, 5.9	0.571	0.187, 1.747
2	494	16 (3.2)	1.9, 5.2	486	16 (3.3)	1.9, 5.3	0.985	0.492, 1.969
3	267	12 (4.5)	2.3, 7.7	298	16 (5.4)	3.1, 8.6	0.829	0.392, 1.753
4	55	4 (7.3)	2.0, 17.6	52	6 (11.5)	4.4, 23.4	0.599	0.169, 2.123
5	3	0 (0.0)	0.0, 70.8	4	0 (0.0)	0.0, 60.2	-	-, -
2 つ以上	819	32 (3.9)	2.7, 5.5	840	38 (4.5)	3.2, 6.2	0.859	0.537, 1.375
3 つ以上	325	16 (4.9)	2.8, 7.9	354	22 (6.2)	3.9, 9.3	0.778	0.409, 1.482

N_I: 解析可能な被験者数
CI: confidence interval.
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.2.1-21

表 2.7.3.3-16　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）：J303 試験（抽出パターン 3）

	CS-747S 群 N = 863			クロピドグレル群 N = 877			ハザード比 CS-747S／クロピドグレル	
	N_I	n (%)	95% CI	N_I	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI
高血圧症	166	5 (3.0)	1.0, 6.9	143	7 (4.9)	2.0, 9.8	0.567	0.180, 1.790
糖尿病	124	3 (2.4)	0.5, 6.9	122	4 (3.3)	0.9, 8.2	0.707	0.158, 3.161
慢性腎臓病	40	2 (5.0)	0.6, 16.9	40	4 (10.0)	2.8, 23.7	0.396	0.072, 2.179
脂質異常症	42	1 (2.4)	0.1, 12.6	68	2 (2.9)	0.4, 10.2	0.884	0.080, 9.752
脳梗塞の既往	155	10 (6.5)	3.1, 11.5	153	14 (9.2)	5.1, 14.9	0.706	0.313, 1.588
合併症が 2 つ以上 [a]	494	21 (4.3)	2.7, 6.4	518	25 (4.8)	3.1, 7.0	0.885	0.495, 1.581
再発リスク因子数 [b]								
1	368	13 (3.5)	1.9, 6.0	343	18 (5.2)	3.1, 8.2	0.668	0.327, 1.363
2	67	4 (6.0)	1.7, 14.6	75	5 (6.7)	2.2, 14.9	0.864	0.232, 3.221
3	7	0 (0.0)	0.0, 41.0	11	1 (9.1)	0.2, 41.3	-	-, -
4	1	0 (0.0)	0.0, 97.5	0	0 (-)	-, -	-	-, -
5	0	0 (-)	-, -	0	0 (-)	-, -	-	-, -
2 以上	75	4 (5.3)	1.5, 13.1	86	6 (7.0)	2.6, 14.6	0.722	0.203, 2.563
3 以上	8	0 (0.0)	0.0, 36.9	11	1 (9.1)	0.2, 41.3	-	-, -

N_I: 解析可能な被験者数
a: 高血圧症、糖尿病、慢性腎臓病、脂質異常症のうち 2 つ以上の合併症あり
b: 数値基準を満たした高血圧症、糖尿病、慢性腎臓病、又は脂質異常症の合併及び脳梗塞の既往を再発リスク因子とし、そのリスク因子数
CI: confidence interval.
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.2.1-24

3.2.2.2　J304 試験

J304 試験の FAS のうちアテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞で、かつ高血圧症、糖尿病、

慢性腎臓病、脂質異常症、及び脳梗塞の既往の再発リスク因子を有する被験者（表 2.7.3.1-6 に示す抽出パターン 2 に該当）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有効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 群のリスク比を表 2.7.3.3-17 に示す。また、J305 試験と同様に、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被験者に対して検査値基準を設定して抽出した被験者（表 2.7.3.1-6 に示す抽出パターン 3 に該当）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有効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 群のリスク比を表 2.7.3.3-18 示す。

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及び再発リスク因子数別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 2.7.3.7-9 及び表 2.7.3.7-10 に示す。

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 では CS-747S 3.75 mg 群では発現はなく、クロピドグレル 50 mg 群 2.9%（4/138）であった。CS-747S 3.75 mg 群では脳卒中及び脳心血管性事故が各 1 名（各 0.7%）認められたが、いずれのイベントもクロピドグレル 50 mg 群に対するリスク比は 1 未満であった。また、抽出パターン 3 でも同様の結果であった。

表 2.7.3.3-17　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）：J304 試験（抽出パターン 2）

	CS-747S 3.75 mg 群		クロピドグレル 50 mg 群		リスク比 CS-747S / クロピドグレル	
	N = 136		N = 138			
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI
脳心血管系イベント[a]	0 (0.0)	0.0, 2.7	4 (2.9)	0.8, 7.3	-	-, -
脳梗塞	0 (0.0)	0.0, 2.7	3 (2.2)	0.5, 6.2	-	-, -
心筋梗塞	0 (0.0)	0.0, 2.7	1 (0.7)	0.0, 4.0	-	-, -
その他の血管死	0 (0.0)	0.0, 2.7	0 (0.0)	0.0, 2.6	-	-, -
虚血性脳血管イベント[b]	0 (0.0)	0.0, 2.7	3 (2.2)	0.5, 6.2	-	-, -
全虚血性イベント[c]	0 (0.0)	0.0, 2.7	4 (2.9)	0.8, 7.3	-	-, -
脳卒中	1 (0.7)	0.0, 4.0	3 (2.2)	0.5, 6.2	0.338	0.036, 3.211
脳心血管性事故[d]	1 (0.7)	0.0, 4.0	4 (2.9)	0.8, 7.3	0.254	0.029, 2.241

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
CI: confidence interval.
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.2.1-2.2

表 2.7.3.3-18　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）：J304 試験（抽出パターン 3）

	CS-747S 3.75 mg 群		クロピドグレル 50 mg 群		リスク比 CS-747S / クロピドグレル	
	N = 107		N = 99			
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI
脳心血管系イベント[a]	0 (0.0)	0.0, 3.4	3 (3.0)	0.6, 8.6	-	-, -
脳梗塞	0 (0.0)	0.0, 3.4	2 (2.0)	0.2, 7.1	-	-, -
心筋梗塞	0 (0.0)	0.0, 3.4	1 (1.0)	0.0, 5.5	-	-, -
その他の血管死	0 (0.0)	0.0, 3.4	0 (0.0)	0.0, 3.7	-	-, -
虚血性脳血管イベント[b]	0 (0.0)	0.0, 3.4	2 (2.0)	0.2, 7.1	-	-, -
全虚血性イベント[c]	0 (0.0)	0.0, 3.4	3 (3.0)	0.6, 8.6	-	-, -
脳卒中	1 (0.9)	0.0, 5.1	2 (2.0)	0.2, 7.1	0.463	0.043, 5.023
脳心血管性事故[d]	1 (0.9)	0.0, 5.1	3 (3.0)	0.6, 8.6	0.308	0.033, 2.916

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
CI: confidence interval.
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.2.1-2.3

3.2.3　併合解析

3.2.3.1　脳心血管系イベント発現率

J303 試験及び J304 試験で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。併合解析は 1.5.6 で示した被験者集団で実施し、投与開始日から投与終了・中止の翌日までの有効性イベントの発現率、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を算出した。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。

1.5.6 で述べた抽出パターン 2 及び抽出パターン 3 での治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までの有効性イベントの発現率、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を表 2.7.3.3-19 及び表 2.7.3.3-20 に示す。また、Kaplan-Meier 法による脳心血管系イベントの累積発現率を図 2.7.3.3-3 及び図 2.7.3.3-4 に示す。

併合解析の抽出パターン 2 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、CS-747S 群 3.4%（45/1337）、クロピドグレル群 4.3%（58/1351）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 0.784（0.535～1.149）、ハザード比は 0.771（0.522～1.138）で、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では、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。脳心血管系イベントの累積発現率は、投与初期では両群で同様に推移し、投与開始 240 日以降ではクロピドグレル群に比べて CS-747S 群で低

下傾向が認められた。

抽出パターン3での各有効性イベント発現率及びクロピドグレル群に対するCS-747S群のリスク比は、抽出パターン2と同様の傾向を示した。特に、J305試験での主要評価項目であった脳心血管系イベントでは、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は抽出パターン2と抽出パターン3でほぼ同じであった。

表 2.7.3.3-19　有効性イベントの発現率、リスク比、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		リスク比 CS-747S / クロピドグレル		ハザード比 CS-747S / クロピドグレル	
	N = 1337		N = 1351					
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI
脳心血管系イベント[a]	45 (3.4)	2.5, 4.5	58 (4.3)	3.3, 5.5	0.784	0.535, 1.149	0.771	0.522 1.138
脳梗塞	41 (3.1)	2.2, 41	55 (4.1)	3.1, 5.3	0.753	0.506, 1.121	0.741	0.494, 1.110
心筋梗塞	4 (0.3)	0.1, 0.8	3 (0.2)	0.0, 0.6	1.347	0.302, 6.008	1.323	0.296 5.914
その他の血管死	0 (0.0)	0.0, 0.3	0 (0.0)	0.0, 0.3	-	-, -	-	-, -
虚血性脳血管イベント[b]	51 (3.8)	2.9, 5.0	66 (4.9)	3.8, 6.2	0.781	0.546, 1.116	0.767	0.532 1.106
全虚血性イベント[c]	56 (4.2)	3.2, 5.4	70 (5.2)	4.1, 6.5	0.808	0.574, 1.139	0.794	0.559, 1.129
脳卒中	46 (3.4)	2.5, 4.6	59 (4.4)	3.3, 5.6	0.788	0.540, 1.150	0.774	0.526 1.138
脳心血管性事故[d]	50 (3.7)	2.8 4.9	63 (4.7)	3.6, 5.9	0.802	0.558, 1.153	0.788	0.543 1.142

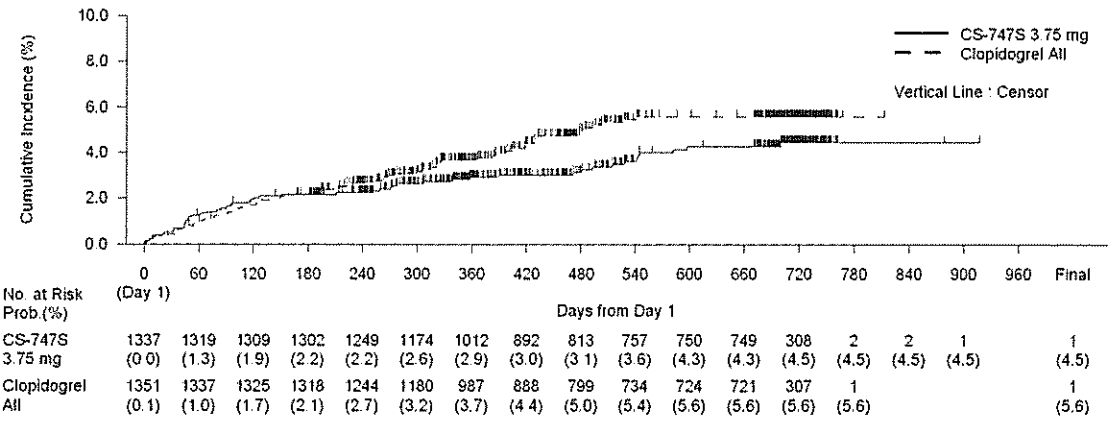
a: 脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死
b: 脳梗塞、TIA
c: 脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）、TIA、不安定狭心症、末梢動脈閉塞症
d: 脳心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞
CI: confidence interval.
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.2.1-4.2

表 2.7.3.3-20　有効性イベントの発現率、リスク比、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 3）

	CS-747S 群		クロピドグレル群		リスク比 CS-747S / クロピドグレル		ハザード比 CS-747S / クロピドグレル	
	N = 1088		N = 1088					
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI
脳心血管系イベント[a]	40 (3.7)	2.6, 5.0	51 (4.7)	3.5, 6.1	0.784	0.523, 1.176	0.778	0.515, 1.178
脳梗塞	36 (3.3)	2.3, 4.6	49 (4.5)	3.4, 5.9	0.735	0.482, 1.120	0.729	0.474, 1.121
心筋梗塞	4 (0.4)	0.1, 0.9	2 (0.2)	0.0, 0.7	2.000	0.367, 10.897	1.981	0.363, 10.818
その他の血管死	0 (0.0)	0.0, 0.3	0 (0.0)	0.0, 0.3	-	-, -	-	-, -
虚血性脳血管イベント[b]	45 (4.1)	3.0, 5.5	58 (5.3)	4.1, 6.8	0.776	0.530, 1.135	0.770	0.521, 1.136
全虚血性イベント[c]	50 (4.6)	3.4, 6.0	61 (5.6)	4.3, 7.1	0.820	0.569, 1.180	0.813	0.560, 1.182
脳卒中	39 (3.6)	2.6, 4.9	52 (4.8)	3.6, 6.2	0.750	0.499, 1.126	0.744	0.491, 1.127
脳心血管性事故[d]	43 (4.0)	2.9, 5.3	55 (5.1)	3.8, 6.5	0.782	0.529, 1.155	0.775	0.520, 1.155

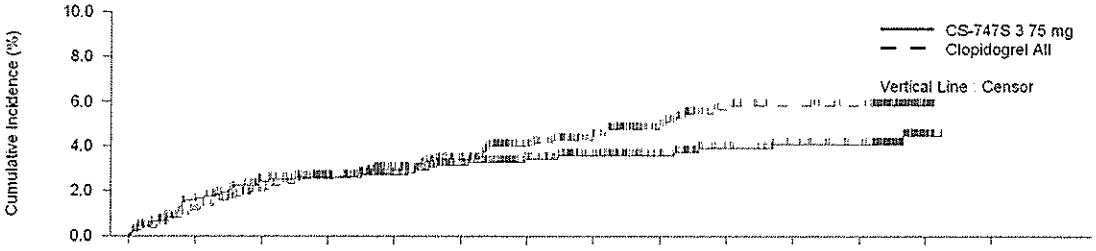
a: 脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死
b: 脳梗塞、TIA
c: 脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）、TIA、不安定狭心症、末梢動脈閉塞症
d: 脳心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞
CI: confidence interval.
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.2.1-4.3

図 2.7.3.3-3　脳心血管系イベントの累積発現率
（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）



Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Figure 15.2.1-8.2

図 2.7.3.3-4　脳心血管系イベントの累積発現率
（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 3）



No. at Risk Prob.(%)	0 (Day 1)	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720	780	Final
	Days from Day 1														
CS-747S 3.75 mg	1088 (0.0)	1048 (1.6)	1016 (2.4)	970 (2.6)	907 (2.7)	849 (3.2)	679 (3.4)	632 (3.6)	566 (3.6)	525 (3.9)	514 (4.1)	506 (4.1)	91 (4.5)		1 (4.5)
Clopidogrel All	1088 (0.1)	1048 (1.1)	1017 (2.0)	974 (2.6)	897 (3.0)	842 (3.4)	672 (4.0)	624 (4.4)	554 (4.9)	506 (5.6)	498 (5.8)	492 (5.8)	96 (5.8)		15 (5.8)

Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Figure 15.2.1-4.3

抽出パターン 2 について、実臨床での対象患者の背景因子分布をもとに重み付け解析を行った。重みとして、「年齢」と「体重」の実臨床の被験者の比をそれぞれ設定した。「年齢及び体重」の比は、「年齢」と「体重」の分布に相関が無いと仮定して算出した。年齢及び体重の因子で重み付けをした場合の治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までの有効性イベントの発現率、並びにクロピドグレル群に対する CS-747S 群のハザード比を表 2.7.3.3-21 に示す。また、抽出パターン 3 で重み付け解析をした場合の治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までの有効性イベントの発現率、並びにクロピドグレル群に対する CS-747S 群のハザード比を表 2.7.3.7-11 に示す。

抽出パターン 2 で重み付け解析した場合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、CS-747S 群 2.5%（33.5/1342.4）、クロピドグレル群 3.8%（51.1/1345.6）であり、ハザード比は 0.638（0.413～0.987）であった。さらに、イベント発現がなかった「その他の血管死」を除く有効性イベントのすべてで、ハザード比は 1 未満を示した。重み付け解析により、クロピドグレル群に対する CS-747S 群の有効性が示唆された。また、抽出パターン 3 での重み付け解析での各有効性イベント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、抽出パターン 2 と同様の傾向を示した。

表 2.7.3.3-21　有効性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：年齢及び体重による重み付けあり）

	CS-747S 群		クロピドグレル群		ハザード比	
	N = 1342.4		N = 1345.6		CS-747S / クロピドグレル	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI
脳心血管系イベント[a]	33.5 (2.5)	1.7, 3.3	51.1 (3.8)	2.8, 4.8	0.638	0.413, 0.987
脳梗塞	28.3 (2.1)	1.3, 2.9	44.9 (3.3)	2.4, 4.3	0.612	0.382, 0.980
心筋梗塞	5.3 (0.4)	0.1, 0.7	6.2 (0.5)	0.1, 0.8	0.830	0.260, 2.654
その他の血管死	0.0 (0.0)	0.0, 0.0	0.0 (0.0)	0.0, 0.0	-	-, -
虚血性脳血管イベント[b]	33.6 (2.5)	1.7, 3.3	54.1 (4.0)	3.0, 5.1	0.603	0.392, 0.927
全虚血性イベント[c]	39.4 (2.9)	2.0, 3.8	60.8 (4.5)	3.4, 5.6	0.629	0.421, 0.939
脳卒中	35.5 (2.6)	1.8, 3.5	47.0 (3.5)	2.5, 4.5	0.734	0.475, 1.135
脳心血管性事故[d]	40.8 (3.0)	2.1, 4.0	53.7 (4.0)	2.9, 5.0	0.738	0.491, 1.109

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
CI: confidence interval.
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.2.1-16.3

3.2.3.2　再発リスク因子別の脳心血管系イベント発現率

抽出パターン 2 及び抽出パターン 3 について、再発リスク因子及び再発リスク因子数別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、並びにクロピドグレル群に対する CS-747S 群のハザード比を表 2.7.3.3-22 及び表 2.7.3.3-23 に示す。

再発リスク因子別の脳心血管系イベントの発現率は、いずれの再発リスク因子も抽出パターンに関係なく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、再発リスク因子数別の発現率では、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、又は CS-747S 群でイベントは認められなかった。

表 2.7.3.3-22　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 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	
	N_I	n (%)	95% CI	N_I	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_I: 解析可能な被験者数
CI: confidence interval.
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.2.1-10

表 2.7.3.3-23　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 3）

	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	
	N_I	n (%)	95% CI	N_I	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI
高血圧症	261	9 (3.4)	1.6, 6.4	232	14 (6.0)	3.3, 9.9	0.539	0.233, 1.245
糖尿病	190	8 (4.2)	1.8, 8.1	200	10 (5.0)	2.4, 9.0	0.821	0.324, 2.079
慢性腎臓病	59	3 (5.1)	1.1, 14.1	55	4 (7.3)	2.0, 17.6	0.570	0.127, 2.557
脂質異常症	51	1 (2.0)	0.0, 10.4	77	2 (2.6)	0.3, 9.1	0.860	0.078, 9.506
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
合併症が 2 つ以上 [a]	558	21 (3.8)	2.3, 5.7	569	26 (4.6)	3.0, 6.6	0.828	0.466, 1.472
再発リスク因子数 [b]								
1	494	17 (3.4)	2.0, 5.5	452	23 (5.1)	3.3, 7.5	0.673	0.359, 1.259
2	102	6 (5.9)	2.2, 12.4	122	8 (6.6)	2.9, 12.5	0.870	0.302, 2.510
3	17	2 (11.8)	1.5, 36.4	20	3 (15.0)	3.2, 37.9	0.819	0.137, 4.904
4	3	0 (0.0)	0.0, 70.8	0	0 (-)	-, -	-	-, -
5	0	0 (-)	-, -	0	0 (-)	-, -	-	-, -
2 以上	122	8 (6.6)	2.9, 12.5	142	11 (7.7)	3.9, 13.4	0.827	0.332, 2.057
3 以上	20	2 (10.0)	1.2, 31.7	20	3 (15.0)	3.2, 37.9	0.700	0.117, 4.189

N_I: 解析可能な被験者数
a: 高血圧症、糖尿病、慢性腎臓病、脂質異常症のうち 2 つ以上の合併症あり
b: 数値基準を満たした高血圧症、糖尿病、慢性腎臓病、又は脂質異常症の合併及び脳梗塞の既往を再発リスク因子とし、そのリスク因子数
CI: confidence interval.
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.2.1-11

3.2.4　部分集団における結果の比較

併合解析での抽出パターン 2 をもとに、内因性要因及び外因性要因の影響を検討した。

3.2.4.1　内因性要因

併合解析における抽出パターン2について、内因性要因別の治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までの脳心血管系イベントの発現率、及びハザード比を表2.7.3.3-24に示す。

内因性要因として、年齢（75 歳未満、75 歳以上）、体重（50 kg 以下、50 kg 超）、性別、BMI（25 未満、25 以上）、腎機能（クレアチニンクリアランス）、及び CYP2C19 の表現型に着目した。

年齢及び体重の各サブグループでの 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。性別では、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%）、明らかな差は認められなかった。BMI 及び腎機能の程度の違いによる CS-747S の有効性への影響は認められなかった。

血栓性脳梗塞の病型では、アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞のいずれもクロピドグレル群と比較して CS-747S 群での脳心血管系イベントの発現率が低く、ハザード比が 1 未満であった。

CS-747S 群では、CYP2C19 表現型の違いによる脳心血管系イベントの発現率の差異は認められなかった。特に、CYP2C19 の PM では、脳心血管系イベント発現率が CS-747S 群 2.8%、クロピドグレル群 7.1%で、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。

表 2.7.3.3-24　内因性要因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 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	
	N_I	n (%)	95% CI	N_I	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI
年齢								
75 歳未満	1192	42 (3.5)	2.6, 4.7	1207	53 (4.4)	3.3, 5.7	0.792	0.528, 1.187
75 歳以上	145	3 (2.1)	0.4, 5.9	144	5 (3.5)	1.1, 7.9	0.557	0.133, 2.333
体重								
50 kg 以下	72	1 (1.4)	0.0, 7.5	67	1 (1.5)	0.0, 8.0	0.837	0.052, 13.380
50 kg 超	1265	44 (3.5)	2.5, 4.6	1284	57 (4.4)	3.4, 5.7	0.771	0. 520, 1.142
性別								
男性	1035	38 (3.7)	2.6, 5.0	1046	52 (5.0)	3.7, 6.5	0.728	0.479, 1.106
女性	302	7 (2.3)	0.9, 4.7	305	6 (2.0)	0.7, 4.2	1.157	0.389, 3.441
BMI								
25 未満	814	29 (3.6)	2.4, 5.1	840	34 (4.0)	2.8, 5.6	0.866	0.528, 1.421
25 以上	523	16 (3.1)	1.8, 4.9	511	24 (4.7)	3.0, 6.9	0.644	0.342, 1.212
腎機能（CLcr）								
正常: 80 超	715	21 (2.9)	1.8, 4.5	716	27 (3.8)	2.5, 5.4	0.766	0.433, 1.354
軽度: 50 超 80 以下	541	21 (3.9)	2.4, 5.9	557	25 (4.5)	2.9, 6.6	0.862	0.482, 1.539
中等度: 30～50	70	3 (4.3)	0.9, 12.0	65	6 (9.2)	3.5, 19.0	0.379	0.094, 1.522
重度: 30 未満	8	0 (0.0)	0.0, 36.9	9	0 (0.0)	0.0, 33.6	-	-, -
血栓性脳梗塞の病型								
アテロームの脳梗塞	654	27 (4.1)	2.7, 6.0	672	32 (4.8)	3.3, 6.7	0.855	0.512, 1.427
小血管の閉塞	683	18 (2.6)	1.6, 4.1	679	26 (3.8)	2.5, 5.6	0.675	0.370, 1.231
CYP2C19 表現型								
EM	418	13 (3.1)	1.7, 5.3	423	14 (3.3)	1.8, 5.5	0.924	0.434, 1.967
IM	589	18 (3.1)	1.8, 4.8	597	19 (3.2)	1.9, 4.9	0.930	0.488, 1.772
PM	217	6 (2.8)	1.0, 5.9	210	15 (7.1)	4.1, 11.5	0.396	0.153, 1.020
IM + PM	806	24 (3.0)	1.9, 4.4	807	34 (4.2)	2.9, 5.8	0.694	0.411, 1.170
Missing	113	8 (7.1)	3.1, 13.5	121	10 (8.3)	4.0, 14.7	0.856	0.338, 2.170

N_I: 解析可能な被験者数
CI: confidence interval. CLcr: creatinine clearance, BMI body mass index. CYP: cytochrome P450, EM: extensive metabolizer, IM: intermediate metabolizer, PM: poor metabolizer
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.2.1-10

3.2.4.2　外因性要因

併合解析の抽出パターン 2 について、外因性要因別の治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までの脳心血管系イベントの発現率、及びハザード比を表 2.7.3.3-25 に示す。

外因性要因として、発現日から治療期開始日までの日数、併用薬（プロトンポンプ阻害薬、Ca 拮抗薬、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬［angiotensin II receptor blocker: ARB］、及びインスリン）に着目した。

発現日から治療期開始日までの日数では、CS-747S 群間内では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。クロピドグレル群に対するハザード比は試験期間を通して概

ね 1 を下回り、4～12 週では 1 を超えたがその差は大きくなかった。

併用薬では、プロトンポンプ阻害薬、Ca 拮抗薬、ARB、及びインスリンのいずれも併用の有無に関係なく、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。HMG-CoA 還元酵素阻害薬は併用ありで、クロピドグレル群に対する CS-747S 群のハザード比が 1 を超えたが、CS-747S 群とクロピドグレル群で発現率の差は小さかった（CS-747S 群 3.3%、クロピドグレル群 2.9%）。また、CS-747S 群間内では HMG-CoA 還元酵素阻害薬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。

表 2.7.3.3-25　外因性要因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 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	
	N_1	n (%)	95% CI	N_1	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI
発現日から治療期開始日までの日数								
4 週未満	279	11 (3.9)	2.0, 6.9	294	23 (7.8)	5.0, 11.5	0.491	0.239, 1.007
4 週以上 12 週未満	613	23 (3.8)	2.4, 5.6	643	20 (3.1)	1.9, 4.8	1.182	0.649, 2.152
12 週以上	444	11 (2.5)	1.2, 4.4	414	15 (3.6)	2.0, 5.9	0.679	0.312, 1.479
投与開始時併用薬								
プロトンポンプ阻害薬								
有	454	18 (4.0)	2.4, 6.2	482	22 (4.6)	2.9, 6.8	0.842	0.452, 1.571
無	883	27 (3.1)	2.0, 4.4	869	36 (4.1)	2.9, 5.7	0.732	0.445, 1.206
Ca 拮抗薬								
有	662	22 (3.3)	2.1, 5.0	628	26 (4.1)	2.7, 6.0	0.788	0.447, 1.390
無	675	23 (3.4)	2.2, 5.1	723	32 (4.4)	3.0, 6.2	0.758	0.443, 1.295
HMG-CoA 還元酵素阻害薬								
有	663	22 (3.3)	2.1, 5.0	685	20 (2.9)	1.8, 4.5	1.153	0.629, 2.113
無	674	23 (3.4)	2.2, 5.1	666	38 (5.7)	4.1, 7.7	0.567	0.338, 0.952
ARB								
有	676	27 (4.0)	2.6, 5.8	675	31 (4.6)	3.1, 6.5	0.868	0.518, 1.454
無	661	18 (2.7)	1.6, 4.3	676	27 (4.0)	2.6, 5.8	0.659	0.363, 1.197
インスリン								
有	52	4 (7.7)	2.1, 18.5	52	6 (11.5)	4.4, 23.4	0.614	0.173, 2.178
無	1285	41 (3.2)	2.3, 4.3	1299	52 (4.0)	3.0, 5.2	0.785	0.521, 1.181

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. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

アテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞で脳梗塞再発リスク因子を有する被験者を対象に、クロピドグレル硫酸塩を対照として実施した J305 試験から、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（3.2.1.1）。また、J303 試験及び J304 試験の FAS のうち、脳梗塞の病型がアテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞に該当し、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（抽出パターン 2 及び抽出パターン 3）で、CS-747S 3.75 mg 1 日 1 回経口投与での CS-747S の脳

心血管系イベント再発抑制効果が認められた（3.2.2）。さらに、CS-747S が有効と考えられる患者集団での有効性の確認を目的に実施した J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の併合解析（抽出パターン 2 及び抽出パターン 3: CS-747S 3.75 mg、クロピドグレル硫酸塩 75 及び 50 mg）でも、クロピドグレル群に劣らない CS-747S による脳心血管系イベント再発抑制効果が示された（3.2.3.1）。この併合解析集団（抽出パターン 2）を用いた部分集団解析から、特に有効性が劣る部分集団はなかった（3.2.4）。一方、J304 試験において 2.5 mg 1 日 1 回経口投与における高齢又は低体重の虚血性脳血管障害患者での脳心血管系イベント再発抑制効果は、クロピドグレル 50 mg 群と同程度であった（2.3）。

血小板凝集抑制効果では、J303 試験から、CS-747S 3.75 mg 1 日 1 回経口投与での 4 週目以降の PRU 値は、クロピドグレル硫酸塩 75 mg 1 日 1 回経口投与と比較して一貫して低値を示し、投与 4 週、24 週、48 週目、及び投与終了時とほぼ一定に推移した（2.7.2.2.4）。同様な成績は、J305 試験での薬力学評価でも認められた（2.7.2.2.6）。また、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 試験から、CS-747S 3.75 mg 1 日 1 回経口投与の 4 週目以降の PRU 値は、クロピドグレル硫酸塩 50 mg 1 日 1 回経口投与と比較して一貫して低値を示し、投与 4 週、24 週、48 週目とほぼ一定に推移した（2.7.2.2.5）。母集団薬物動態／薬力学解析では、脳血管障害患者に対する用量として通常は 3.75 mg が妥当であることが示された（2.7.2.3.3）。また、J304 試験での CS-747S 2.5 mg 1 日 1 回経口投与の血小板凝集抑制効果において、4 週目以降の PRU 値はクロピドグレル 50 mg 1 日 1 回経口投与より一貫して低値を示し、投与 4 週、24 週、48 週目とほぼ一定に推移した（2.7.2.2.5）。

安全性面では、J305 試験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、CS-747S 3.75 mg 1 日 1 回経口投与で 5.0%（6/120）、クロピドグレル硫酸塩 75 mg（年齢、体重、症状により 50 mg を設定したが、50 mg を投与された被験者はいなかった）1 日 1 回経口投与で 3.5%（4/114）であった。その内訳は、生命を脅かす出血はいずれの投与群でも認められず、大出血は CS-747S 群で網膜裂孔が 1 名に認められ、臨床的に重要な出血は CS-747S 群で 5 名、クロピドグレル群 4 名に認められた。CS-747S 群で大出血として認められた網膜裂孔は、中等度で非重篤であった（2.7.4.2.1.1.1.1）。J303 試験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、CS-747S 3.75 mg 1 日 1 回経口投与で 6.1%（115/1885）、クロピドグレル硫酸塩 75 mg 1 日 1 回経口投与で 5.9%（110/1862）であった（2.7.4.2.1.1.1.2）。また、対照薬としてクロピドグレル硫酸塩 50 mg を投与した J304 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は、CS-747S 3.75 mg 1 日 1 回経口投与で 4.2%（9/216）、CS-747S 2.5 mg 1 日 1 回経口投与で 1.9%（4/215）、クロピドグレル 50 mg 1 日 1 回経口投与で 3.6%（8/223）であった（2.7.4.2.1.1.1.3）。有効性評価と同様に、アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞で、かつ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: CS-747S 3.75 mg、クロピドグレル硫酸塩 75 及び 50 mg）での併合解析では、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（2.7.4.5.1）。いずれの試験及び解析においても、CS-747S 3.75 mg 1 日 1 回経口投与

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、クロピドグレル硫酸塩投与と大きな差異はなかった。

5. 効果の持続、耐薬性

J303 試験では、CS-747S（投与量は 3.75 mg）が投与された被験者の 81.4%（1534/1885）が CS-747S を 48 週以上投与し、最長の投与期間は 735 日であった。J303 試験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累積発現率から、脳心血管系イベントの発現率が投与期間に伴って高まっていく等の、効果の減弱を示唆する傾向は見られなかった（図 2.7.3.3-2）。

J303 試験及び J304 試験での薬力学評価において、CS-747S を投与した被験者群での 4 週目以降の PRU 値は、クロピドグレル硫酸塩を投与した被験者群より一貫して低値を示し、投与 4 週、24 週、48 週目、及び投与終了時とほぼ一定に推移した。

6. 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. 峰松一夫, 矢坂正弘, 米原敏郎, 他.; 若年者脳卒中共同調査グループ（SASSY-JAPAN）. 若年者脳卒中診療の現状に関する共同調査研究. 脳卒中. 2004;26(2):331-9.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

11. パナルジン®錠 100 mg／パナルジン®細粒 10% <1g 分包品>／パナルジン®細粒 10% <100g 分包品> [添付文書]. サノフィ株式会社; 2018 Aug.
12. Shinohara Y, Nishimaru K, Sawada T, et al. Sarpogrelate-aspirin comparative clinical study for efficacy and safety in secondary prevention of cerebral infarction (S-ACCESS): a randomized, double-blind, aspirin-controlled trial. Stroke. 2008;39(6):1827-33.
13. 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.
14. 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.
15. 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.

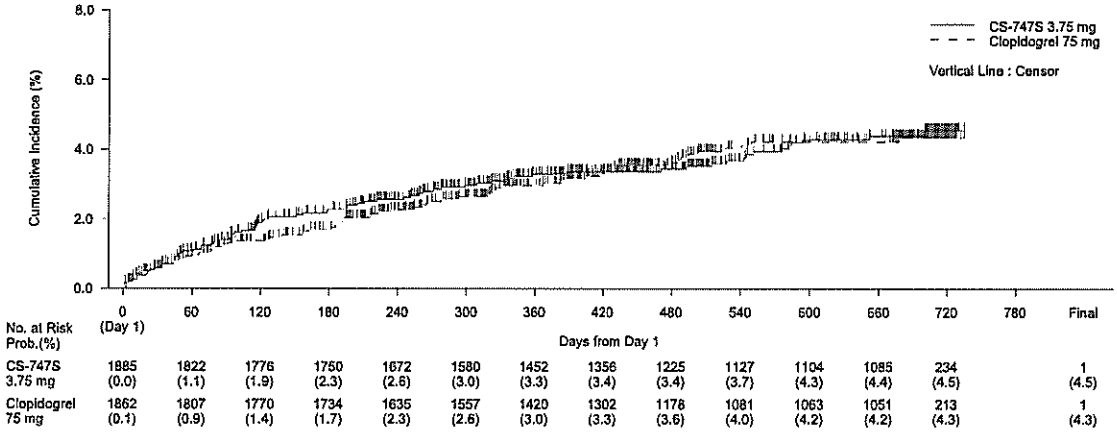
7. 付録

表 2.7.3.7-1　脳心血管系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）：J303 試験

	CS-747S 群		クロピドグレル群		リスク比 CS-747S / クロピドグレル	
	N = 1885		N = 1862			
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI
脳心血管系イベント	73 (3.9)	3.0, 4.8	69 (3.7)[a]	2.9, 4.7	1.045	0.757, 1.443
脳梗塞	69 (3.7)	2.9, 4.6	64 (3.4)	2.7, 4.4	1.065	0.763, 1.487
心筋梗塞	4 (0.2)	0.1, 0.5	6 (0.3)	0.1, 0.7	0.659	0.186, 2.330
その他の血管死	0 (0.0)	0.0, 0.2	0 (0.0)	0.0, 0.2	-	-, -

a: 69 名のうち 1 名で脳梗塞と心筋梗塞の両方が発現
CI: confidence interval.
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.2.1-1、Table 15.2.1-5

図 2.7.3.7-1　脳心血管系イベントの累積発現率
（治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日まで、FAS）：J303 試験



Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Figure 15.2.1-1

表 2.7.3.7-2　病型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）：J303 試験

	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
大血管のアテローム硬化	553	21 (3.8)	2.4, 5.7	546	26 (4.8)	3.1, 6.9	0.793	0.446, 1.409
小血管の閉塞	583	19 (3.3)	2.0, 5.0	593	23 (3.9)	2.5, 5.8	0.818	0.445, 1.502
他の病因によるもの	35	0 (0.0)	0.0, 10.0	49	0 (0.0)	0.0, 7.3	-	-, -
病因が明らかでないもの	714	33 (4.6)	3.2, 6.4	674	20 (3.0)	1.8, 4.5	1.563	0.897, 2.724
BAD	453	16 (3.5)	2.0, 5.7	427	12 (2.8)	1.5, 4.9	1.248	0.590, 2.637
not BAD	261	17 (6.5)	3.8, 10.2	247	8 (3.2)	1.4, 6.3	2.045	0.883, 4.739

CI: confidence interval. BAD: branch atheromatous disease
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.2.1-17、Table 15.2.1-21

表 2.7.3.7-3　脳心血管系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）：J304 試験

	CS-747S 3.75 mg 群		CS-747S 2.5 mg 群		クロピドグレル 50 mg 群		リスク比	
							CS-747S 3.75 mg / クロピドグレル 50 mg	CS-747S 2.5 mg / クロピドグレル 50 mg
	N = 216		N = 215		N = 223			
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)
脳心血管系イベント	0 (0.0)	0.0, 1.7	7 (3.3)	1.3, 6.6	8 (3.6)	1.6, 6.9	- (-, -)	0.908 (0.335, 2.459)
脳梗塞	0 (0.0)	0.0, 1.7	7 (3.3)	1.3, 6.6	6 (2.7)	1.0, 5.8	- (-, -)	1.210 (0.413, 3.543)
心筋梗塞	0 (0.0)	0.0, 1.7	0 (0.0)	0.0, 1.7	2 (0.9)	0.1, 3.2	- (-, -)	- (-, -)
その他の血管死	0 (0.0)	0.0, 1.7	0 (0.0)	0.0, 1.7	0 (0.0)	0.0, 1.6	- (-, -)	- (-, -)

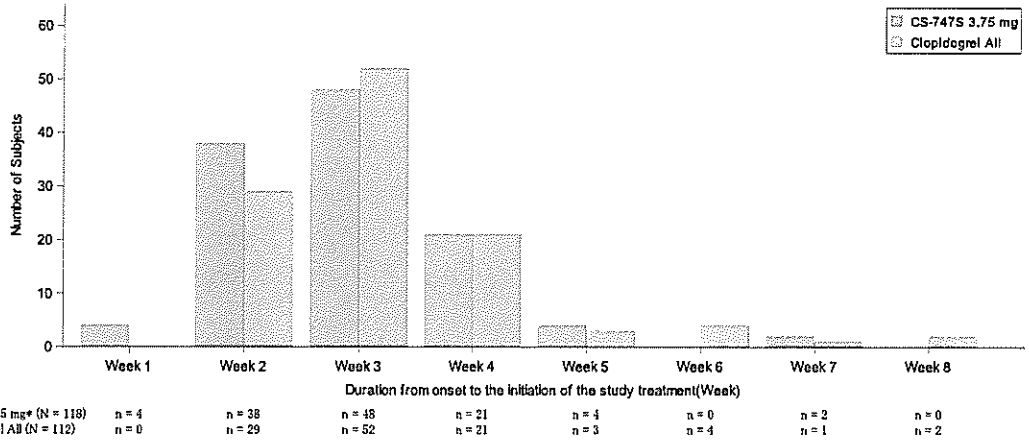
CI: confidence interval.
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.2.1-1、Table 15.2.1-5

表 2.7.3.7-4　病型別の脳心血管系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）：J304 試験

	CS-747S 3.75 mg 群			CS-747S 2.5 mg 群			クロピドグレル 50 mg 群			リスク比	
										CS-747S 3.75 mg / クロピドグレル 50 mg	CS-747S 2.5 mg / クロピドグレル 50 mg
	N = 216			N = 215			N = 223				
	N_I	n (%)	95% CI	N_I	n (%)	95% CI	N_I	n (%)	95% CI	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)
大血管のアテローム硬化	64	0 (0.0)	0.0, 5.6	70	3 (4.3)	0.9, 12.0	78	3 (3.8)	0.8, 10.8	- (-, -)	1.114 (0.232, 5.342)
小血管の閉塞	82	0 (0.0)	0.0, 4.4	84	3 (3.6)	0.7, 10.1	69	1 (1.4)	0.0, 7.8	- (-, -)	2.464 (0.262, 23.163)
他の病因によるもの	1	0 (0.0)	0.0, 97.5	3	0 (0.0)	0.0, 70.8	2	0 (0.0)	0.0, 84.2	- (-, -)	- (-, -)
病因が明らかでないもの	69	0 (0.0)	0.0, 5.2	58	1 (1.7)	0.0, 9.2	74	4 (5.4)	1.5, 13.3	- (-, -)	0.319 (0.037, 2.777)
BAD	42	0 (0.0)	0.0, 8.4	34	0 (0.0)	0.0, 10.3	44	3 (6.8)	1.4, 18.7	- (-, -)	- (-, -)
not BAD	27	0 (0.0)	0.0, 12.8	24	1 (4.2)	0.1, 21.1	30	1 (3.3)	0.1, 17.2	- (-, -)	1.250 (0.082, 18.963)

N_I: 解析可能な被験者数
CI: confidence interval. BAD: branch atheromatous disease
Source: M5.3.5.1-3（CS0747S-A-J304) Table 15.2.1-13、Table 15.2.1-17

図 2.7.3.7-2　脳梗塞発症から治験薬投与までの期間内訳（FAS）:J305 試験



*: 1 subject is excluded from calculation.
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Lisitng 16.2.4-1.2、Lisitng 16.2.5

表 2.7.3.7-5　脳心血管系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、PPS）：J305 試験

	CS-747S 群 N = 117		クロピドグレル群 N = 109		リスク比 CS-747S / クロピドグレル	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI
脳心血管系イベント	8 (6.8)	3.0, 13.0	8 (7.3)	3.2, 14.0	0.932	0.362, 2.396
脳梗塞	7 (6.0)	2.4, 11.9	8 (7.3)	3.2, 14.0	0.815	0.306, 2.173
心筋梗塞	1 (0.9)	0.0, 4.7	0 (0.0)	0.0, 3.3	-	-, -
その他の血管死	0 (0.0)	0.0, 3.1	0 (0.0)	0.0, 3.3	-	-, -

CI: confidence interval.
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.2-3

表 2.7.3.7-6　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追跡終了まで、FAS）：J305 試験

	CS-747S 群 N = 118		クロピドグレル群 N = 112		リスク比 CS-747S / クロピドグレル	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI
脳心血管系イベント[a]	8 (6.8)	3.0, 12.9	8 (7.1)	3.1, 13.6	0.949	0.369, 2.443
脳梗塞	7 (5.9)	2.4, 11.8	8 (7.1)	3.1, 13.6	0.831	0.311, 2.215
心筋梗塞	1 (0.8)	0.0, 4.6	0 (0.0)	0.0, 3.2	-	-, -
その他の血管死	0 (0.0)	0.0, 3.1	0 (0.0)	0.0, 3.2	-	-, -
虚血性脳血管イベント[b]	7 (5.9)	2.4, 11.8	10 (8.9)	4.4, 15.8	0.664	0.262, 1.685
全虚血性イベント[c]	9 (7.6)	3.5, 14.0	10 (8.9)	4.4, 15.8	0.854	0.361, 2.024
脳卒中	7 (5.9)	2.4, 11.8	8 (7.1)	3.1, 13.6	0.831	0.311, 2.215
脳心血管死	0 (0.0)	0.0, 3.1	0 (0.0)	0.0, 3.2	-	-, -
全死亡	1 (0.8)	0.0, 4.6	1 (0.9)	0.0, 4.9	0.949	0.060, 14.992
脳心血管性事故[d]	8 (6.8)	3.0, 12.9	8 (7.1)	3.1, 13.6	0.949	0.369, 2.443

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
CI: confidence interval.
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.2-2

表 2.7.3.7-7　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）：
J305 試験（抽出パターン 2）

	CS-747S 群 N = 118			クロピドグレル群 N = 112			ハザード比 CS-747S／クロピドグレル	
	N_I	n (%)	95% CI	N_I	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI
高血圧症	103	7 (6.8)	2.8, 13.5	100	8 (8.0)	3.5, 15.2	0.853	0.309, 2.352
糖尿病	47	5 (10.6)	3.5, 23.1	51	4 (7.8)	2.2, 18.9	1.428	0.383, 5.317
慢性腎臓病	8	1 (12.5)	0.3, 52.7	14	0 (0.0)	0.0, 23.2	-	-, -
脂質異常症	55	5 (9.1)	3.0, 20.0	58	3 (5.2)	1.1, 14.4	1.876	0.448, 7.859
脳梗塞の既往	21	4 (19.0)	5.4, 41.9	19	3 (15.8)	3.4, 39.6	1.340	0.300, 5.991
再発リスク因子数								
1	40	0 (0.0)	0.0, 8.8	35	2 (5.7)	0.7, 19.2	-	-, -
2	47	4 (8.5)	2.4, 20.4	38	4 (10.5)	2.9, 24.8	0.865	0.216, 3.460
3	25	2 (8.0)	1.0, 26.0	26	0 (0.0)	0.0, 13.2	-	-, -
4	5	2 (40.0)	5.3, 85.3	12	2 (16.7)	2.1, 48.4	2.700	0.377, 19.345
5	1	0 (0.0)	0.0, 97.5	1	0 (0.0)	0.0, 97.5	-	-, -
2 以上	78	8 (10.3)	4.5, 19.2	77	6 (7.8)	2.9, 16.2	1.405	0.487, 4.052
3 以上	31	4 (12.9)	3.6, 29.8	39	2 (5.1)	0.6, 17.3	2.636	0.483, 14.395

N_I: 解析可能な被験者数
CI: confidence interval.
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.2.1-23

表 2.7.3.7-8　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）：J305 試験（抽出パターン 3）

	CS-747S 群 N = 118			クロピドグレル群 N = 112			ハザード比 CS-747S／クロピドグレル	
	N_I	n (%)	95% CI	N_I	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI
高血圧症	89	4 (4.5)	1.2, 11.1	75	7 (9.3)	3.8, 18.3	0.469	0.137, 1.604
糖尿病	38	5 (13.2)	4.4, 28.1	41	4 (9.8)	2.7, 23.1	1.401	0.376, 5.217
慢性腎臓病	7	1 (14.3)	0.4, 57.9	11	0 (0.0)	0.0, 28.5	-	-, -
脂質異常症	5	0 (0.0)	0.0, 52.2	3	0 (0.0)	0.0, 70.8	-	-, -
脳梗塞の既往	21	4 (19.0)	5.4, 41.9	19	3 (15.8)	3.4, 39.6	1.340	0.300, 5.991
合併症が 2 つ以上 [a]	7	0 (0.0)	0.0, 41.0	13	0 (0.0)	0.0, 24.7	-	-, -
再発リスク因子数 [b]								
1	78	4 (5.1)	1.4, 12.6	61	4 (6.6)	1.8, 15.9	0.745	0.186, 2.986
2	27	2 (7.4)	0.9, 24.3	32	2 (6.3)	0.8, 20.8	1.163	0.164, 8.260
3	8	2 (25.0)	3.2, 65.1	8	2 (25.0)	3.2, 65.1	1.075	0.151, 7.639
4	1	0 (0.0)	0.0, 97.5	0	0 (-)	-, -	-	-, -
5	0	0 (-)	-, -	0	0 (-)	-, -	-	-, -
2 以上	36	4 (11.1)	3.1, 26.1	40	4 (10.0)	2.8, 23.7	1.108	0.277, 4.430
3 以上	9	2 (22.2)	2.8, 60.0	8	2 (25.0)	3.2, 65.1	0.939	0.132, 6.673

N_I: 解析可能な被験者数
a: 高血圧症、糖尿病、慢性腎臓病、脂質異常症のうち 2 つ以上の合併症あり
b: 数値基準を満たした高血圧症、糖尿病、慢性腎臓病、又は脂質異常症の合併及び脳梗塞の既往を再発リスク因子とし、そのリスク因子数
CI: confidence interval.
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.2.1-26

表 2.7.3.7-9　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）：J304 試験（抽出パターン 2）

	CS-747S 3.75 mg 群 N = 136			クロピドグレル 50 mg 群 N = 138			ハザード比 CS-747S / クロピドグレル	
	N_I	n (%)	95% CI	N_I	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI
高血圧症	120	0 (0.0)	0.0, 3.0	116	3 (2.6)	0.5, 7.4	-	-, -
糖尿病	45	0 (0.0)	0.0, 7.9	47	2 (4.3)	0.5, 14.5	-	-, -
慢性腎臓病	13	0 (0.0)	0.0, 24.7	4	0 (0.0)	0.0, 60.2	-	-, -
脂質異常症	95	0 (0.0)	0.0, 3.8	85	2 (2.4)	0.3, 8.2	-	-, -
脳梗塞の既往	24	0 (0.0)	0.0, 14.2	20	1 (5.0)	0.1, 24.9	-	-, -
リスク因子数								
1	33	0 (0.0)	0.0, 10.6	49	2 (4.1)	0.5, 14.0	-	-, -
2	61	0 (0.0)	0.0, 5.9	53	1 (1.9)	0.0, 10.1	-	-, -
3	30	0 (0.0)	0.0, 11.6	27	0 (0.0)	0.0, 12.8	-	-, -
4	8	0 (0.0)	0.0, 36.9	9	1 (11.1)	0.3, 48.2	-	-, -
5	4	0 (0.0)	0.0, 60.2	0	0 (-)	-, -	-	-, -
2 つ以上	103	0 (0.0)	0.0, 3.5	89	2 (2.2)	0.3, 7.9	-	-, -
3 つ以上	42	0 (0.0)	0.0, 8.4	36	1 (2.8)	0.1, 14.5	-	-, -

CI: confidence interval.
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.2.1-22

表 2.7.3.7-10　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）：J304 試験（抽出パターン 3）

	CS-747S 3.75 mg 群 N = 107			クロピドグレル 50 mg 群 N = 99			ハザード比 CS-747S／クロピドグレル	
	N_1	n (%)	95% CI	N_1	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI
高血圧症	6	0 (0.0)	0.0, 45.9	14	0 (0.0)	0.0, 23.2	-	-, -
糖尿病	28	0 (0.0)	0.0, 12.3	37	2 (5.4)	0.7, 18.2	-	-, -
慢性腎臓病	12	0 (0.0)	0.0, 26.5	4	0 (0.0)	0.0, 60.2	-	-, -
脂質異常症	4	0 (0.0)	0.0, 60.2	6	0 (0.0)	0.0, 45.9	-	-, -
脳梗塞の既往	24	0 (0.0)	0.0, 14.2	20	1 (5.0)	0.1, 24.9	-	-, -
合併症が 2 つ以上 [a]	57	0 (0.0)	0.0, 6.3	38	1 (2.6)	0.1, 13.8	-	-, -
再発リスク因子数 [b]								
1	48	0 (0.0)	0.0, 7.4	48	1 (2.1)	0.1, 11.1	-	-, -
2	8	0 (0.0)	0.0, 36.9	15	1 (6.7)	0.2, 31.9	-	-, -
3	2	0 (0.0)	0.0, 84.2	1	0 (0.0)	0.0, 97.5	-	-, -
4	1	0 (0.0)	0.0, 97.5	0	0 (-)	-, -	-	-, -
5	0	0 (-)	-, -	0	0 (-)	-, -	-	-, -
2 以上	11	0 (0.0)	0.0, 28.5	16	1 (6.3)	0.2, 30.2	-	-, -
3 以上	3	0 (0.0)	0.0, 70.8	1	0 (0.0)	0.0, 97.5	-	-, -

N_1: 解析可能な被験者数
a: 高血圧症、糖尿病、慢性腎臓病、脂質異常症のうち 2 つ以上の合併症あり
b: 数値基準を満たした高血圧症、糖尿病、慢性腎臓病、又は脂質異常症の合併及び脳梗塞の既往を再発リスク因子とし、そのリスク因子数
CI: confidence interval.
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.2.1-25

表 2.7.3.7-11　有効性イベントの発現率、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 3：年齢及び体重による重み付けあり）

	CS-747S 群 N = 1109.8		クロピドグレル群 N = 1066.2		ハザード比 CS-747S / クロピドグレル	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI
脳心血管系イベント [a]	30.9 (2.8)	1.8, 3.7	44.1 (4.1)	2.9, 5.3	0.660	0.417, 1.046
脳梗塞	25.6 (2.3)	1.4, 3.2	38.4 (3.6)	2.5, 4.7	0.629	0.381, 1.036
心筋梗塞	5.2 (0.5)	0.1, 0.9	5.6 (0.5)	0.1, 1.0	0.847	0.266, 2.872
その他の血管死	0.0 (0.0)	0.0, 0.0	0.0 (0.0)	0.0, 0.0	-	-, -
虚血性脳血管イベント [b]	30.4 (2.7)	1.8, 3.7	46.6 (4.4)	3.1, 5.6	0.615	0.389, 0.971
全虚血性イベント [c]	36.2 (3.3)	2.2, 4.3	52.8 (5.0)	3.7, 6.3	0.646	0.423, 0.986
脳卒中	31.8 (2.9)	1.9, 3.8	40.0 (3.8)	2.6, 4.9	0.749	0.470, 1.193
脳心血管性事故 [d]	37.0 (3.3)	2.3, 4.4	46.2 (4.3)	3.1, 5.6	0.756	0.491, 1.165

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
CI: confidence interval.
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.2.1-17.3