目次

1. 医薬品への曝露 11
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 11
1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観 11
1.1.2 安全性の評価方法 14
1.1.2.1 有害事象 14
1.1.2.2 出血性イベント 16
1.1.2.3 出血性有害事象 17
1.1.2.4 肝機能関連の有害事象 18
1.1.2.5 臨床検査及びバイタルサイン 18
1.1.3 データの提示方法 18
1.1.4 統計解析 18
1.1.4.1 安全性解析対象集団の定義 18
1.1.4.2 データの取り扱い 19
1.1.4.3 統計解析手法 19
1.1.4.4 特定集団解析及び併合解析 19
1.2 全般的な曝露状況 20
1.2.1 J305 試験 20
1.2.2 J303 試験 21
1.2.3 J304 試験 22
1.2.4 J201 試験 23
1.2.5 J106 試験 23
1.2.6 J203 試験 23
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 23
1.3.1 J305 試験 23
1.3.2 J303 試験 26
1.3.3 J304 試験 28
1.3.4 J201 試験 31
1.3.5 J106 試験 32
1.3.6 J203 試験 33
2. 有害事象 35
2.1 有害事象の解析 35
2.1.1 比較的よく見られる有害事象 35
2.1.1.1 出血性イベント 35
2.1.1.2 出血性有害事象 45
2.1.1.3 治験で認められたすべての有害事象 58

2.1.2 死亡 115
2.1.2.1 J305 試験 115
2.1.2.2 J303 試験 116
2.1.2.3 J304 試験 116
2.1.3 その他の重篤な有害事象 116
2.1.3.1 J305 試験 116
2.1.3.2 J303 試験 119
2.1.3.3 J304 試験 121
2.1.3.4 J201 試験 125
2.1.3.5 J203 試験 126
2.1.4 その他の重要な有害事象 126
2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 126
2.1.4.2 重要な特定されたリスク／重要な潜在的リスクに相当する有害事象 134
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 134
2.1.5.1 器官別大分類別の有害事象発現状況 134
2.1.5.2 肝機能関連の有害事象 135
2.2 個別有害事象の文章による説明 136
3. 臨床検査値の評価 138
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 138
4.1 バイタルサイン 138
4.2 心電図 138
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 138
5.1 リスク因子を有する大血管のアテローム硬化又は小血管の閉塞被験者での出血性イベント 138
5.1.1 出血性イベント（抽出パターン 2） 138
5.1.2 出血性イベント（抽出パターン 3） 141
5.1.3 リスク因子ごとの出血性イベント 144
5.1.4 内因性要因 146
5.1.4.1 脳梗塞の病型 146
5.1.4.2 年齢 146
5.1.4.3 体重 147
5.1.4.4 性別 148
5.1.4.5 BMI 149
5.1.4.6 腎機能 150
5.1.4.7 CYP2C19 の表現型 151
5.1.5 外因性要因 152
5.1.5.1 治験薬投与開始までの日数 152

5.1.5.2　併用薬 154
5.2　薬物相互作用 158
5.3　妊娠及び授乳時の使用 158
5.4　過量投与 158
5.5　薬物乱用 159
5.6　離脱症状及び反跳現象 159
5.7　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 159
6.　市販後データ 159
6.1　経皮的冠動脈形成術が適用される虚血性心疾患に対する国内市販後安全性情報 159
6.1.1　通常の医薬品安全性監視活動 159
6.1.2　追加の医薬品安全性監視活動 160
6.1.2.1　急性冠症候群患者に対する投与初期の使用実態に関する調査 160
6.1.2.2　虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査 161
6.1.3　調査結果を踏まえた今後の安全対策 162
6.2　海外市販後安全性情報（経皮的冠動脈形成術が適用される虚血性心疾患） 162
7.　参考文献 165
8.　付録 166

表の目次

表 2.7.4.1-1　安全性の評価対象試験一覧 12
表 2.7.4.1-2　安全性評価対象の臨床試験の試験デザイン及び安全性評価方法（第 III 相試験） 13
表 2.7.4.1-3　安全性評価対象の臨床試験の試験デザイン及び安全性評価方法 （第 II 相及び臨床薬理試験） 14
表 2.7.4.1-4　重症度の判定基準 15
表 2.7.4.1-5　因果関係の判定基準 16
表 2.7.4.1-6　出血性イベントの分類 17
表 2.7.4.1-7　出血性有害事象の定義 18
表 2.7.4.1-8　有害事象名の読み替えに用いた MedDRA/J のバージョン 18
表 2.7.4.1-9　投与群別期間別の安全性解析対象被験者数: J305 試験 21
表 2.7.4.1-10　投与群別期間別の安全性解析対象被験者数: J303 試験 22
表 2.7.4.1-11　投与群別期間別の安全性解析対象被験者数: J304 試験 23
表 2.7.4.1-12　安全性解析対象集団の被験者背景: J305 試験 25
表 2.7.4.1-13　安全性解析対象集団の被験者背景: J303 試験 27
表 2.7.4.1-14　安全性解析対象集団の被験者背景: J304 試験 30
表 2.7.4.1-15　安全性解析対象集団の被験者背景: J201 試験 32
表 2.7.4.1-16　安全性解析対象集団の被験者背景: J106 試験 33
表 2.7.4.1-17　安全性解析対象集団の被験者背景: J203 試験 34
表 2.7.4.2-1　出血性イベントの発現率、リスク比（安全性解析対象集団）: J305 試験 36
表 2.7.4.2-2　出血部位別の出血性イベントの発現状況: J305 試験 37
表 2.7.4.2-3　出血性イベントの発現率、ハザード比（安全性解析対象集団）: J303 試験 39
表 2.7.4.2-4　出血部位別の出血性イベントの発現状況: J303 試験 41
表 2.7.4.2-5　出血性イベントの発現率、ハザード比（安全性解析対象集団）: J304 試験 43
表 2.7.4.2-6　出血部位別の出血性イベントの発現状況: J304 試験 45
表 2.7.4.2-7　出血性有害事象の発現状況（投与開始から後観察終了時まで）: J305 試験 46
表 2.7.4.2-8　出血分類別の出血性有害事象の発現被験者数: J305 試験 47
表 2.7.4.2-9　出血性有害事象の発現状況（投与開始から後観察終了時まで）: J303 試験 49
表 2.7.4.2-10　出血分類別の出血性有害事象の発現被験者数（いずれかの投与群で 2 名以上に発現）: J303 試験 50
表 2.7.4.2-11　出血性有害事象の発現状況（投与開始から後観察終了時まで）: J304 試験 53
表 2.7.4.2-12　出血分類別の出血性有害事象発現被験者数: J304 試験 54
表 2.7.4.2-13　出血分類別の出血性有害事象発現被験者数: J201 試験 57
表 2.7.4.2-14　有害事象の発現状況: J305 試験 59

表 2.7.4.2-15　事象別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群での発現率 2%以上）：J305 試験 60
表 2.7.4.2-16　事象別の有害事象発現被験者数（関連あり）：J305 試験 62
表 2.7.4.2-17　重症度別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上又は重度が認められた有害事象）：J305 試験 64
表 2.7.4.2-18　治験薬投与期間別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上）：J305 試験 69
表 2.7.4.2-19　有害事象の発現状況: J303 試験 73
表 2.7.4.2-20　事象別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上）：J303 試験 74
表 2.7.4.2-21　事象別の有害事象発現被験者数（関連あり：いずれかの投与群で発現率 0.5%以上）：J303 試験 76
表 2.7.4.2-22　重症度別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上又は重度が 2 名以上だった有害事象）：J303 試験 78
表 2.7.4.2-23　治験薬投与期間別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上、48 週目まで）：J303 試験 84
表 2.7.4.2-24　治験薬投与期間別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上、48 週目～96 週目超まで）：J303 試験 87
表 2.7.4.2-25　有害事象の発現状況: J304 試験 90
表 2.7.4.2-26　事象別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上）：J304 試験 91
表 2.7.4.2-27　事象別の有害事象発現被験者数（関連あり：いずれかの投与群で発現率 1%以上）：J304 試験 93
表 2.7.4.2-28　重症度別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上又は重度が認められた有害事象）：J304 試験 94
表 2.7.4.2-29　治験薬投与期間別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上）：J304 試験 100
表 2.7.4.2-30　有害事象の発現状況: J201 試験 103
表 2.7.4.2-31　事象別の有害事象発現被験者数: J201 試験 104
表 2.7.4.2-32　事象別の有害事象発現被験者数（関連あり）：J201 試験 107
表 2.7.4.2-33　有害事象の発現状況: J106 試験 108
表 2.7.4.2-34　事象別の有害事象発現被験者数: J106 試験 109
表 2.7.4.2-35　事象別の有害事象発現被験者数（関連あり）：J106 試験 111
表 2.7.4.2-36　有害事象の発現状況: J203 試験 112
表 2.7.4.2-37　事象別の有害事象発現被験者数: J203 試験 113
表 2.7.4.2-38　事象別の有害事象発現被験者数（関連あり）：J203 試験 115
表 2.7.4.2-39　事象別重篤な有害事象の発現被験者数: J305 試験 118

表 2.7.4.2-40　事象別重篤な有害事象の発現被験者数（いずれかの群で発現率 0.2%以上）：J303 試験 120
表 2.7.4.2-41　事象別の重篤な有害事象発現被験者数: J304 試験 123
表 2.7.4.2-42　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現被験者数: J305 試験 127
表 2.7.4.2-43　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現被験者数（いずれかの群で 2 名以上発現）: J303 試験 129
表 2.7.4.2-44　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現被験者数: J304 試験 132
表 2.7.4.2-45　肝機能関連の有害事象の発現状況: J305 試験 135
表 2.7.4.2-46　肝機能関連の有害事象の発現状況: J303 試験 136
表 2.7.4.2-47　肝機能関連の有害事象の発現状況: J304 試験 136
表 2.7.4.2-48　死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述に関する総括報告書中の記載箇所 137
表 2.7.4.5-1　出血性イベントの発現率、ハザード比: J305 試験、J303 試験、J304 試験、及び併合（抽出パターン 2） 140
表 2.7.4.5-2　出血性イベントの発現率、ハザード比: J305 試験、J303 試験、J304 試験、及び併合（抽出パターン 3） 143
表 2.7.4.5-3　リスク因子ごとの出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率、ハザード比: 併合（抽出パターン 2 及び抽出パターン 3） 145
表 2.7.4.5-4　出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率、ハザード比（脳梗塞の病型）：併合（抽出パターン 2） 146
表 2.7.4.5-5　出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率、ハザード比（年齢）：併合（抽出パターン 2） 147
表 2.7.4.5-6　出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率、ハザード比（体重）：併合（抽出パターン 2） 148
表 2.7.4.5-7　出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率、ハザード比（性別）：併合（抽出パターン 2） 149
表 2.7.4.5-8　出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率、ハザード比（BMI）：併合（抽出パターン 2） 150
表 2.7.4.5-9　出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率、ハザード比（腎機能）：併合（抽出パターン 2） 151
表 2.7.4.5-10　出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率、ハザード比（CYP2C19 表現型）：併合（抽出パターン 2） 152
表 2.7.4.5-11　出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率、ハザード比（治験薬投与開始までの日数）：併合（抽出パターン 2） .153

表 2.7.4.5-12　出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率、ハザード比（プロトンポンプ阻害薬の併用）：併合（抽出パターン 2）... 155
表 2.7.4.5-13　出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率、ハザード比（HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用）：併合（抽出パターン 2）... 156
表 2.7.4.5-14　出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率、ハザード比（降圧薬の併用）：併合（抽出パターン 2）... 157
表 2.7.4.5-15　出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率、ハザード比（インスリンの併用）：併合（抽出パターン 2）... 158
表 2.7.4.6-1　特定使用成績調査（投与初期の使用実態）での因果関係が「関連あり」の重篤な有害事象の発現状況（2 件以上発現）... 161
表 2.7.4.6-2　特定使用成績調査（長期使用に関する調査）での因果関係が「関連あり」の重篤な有害事象の発現状況（4 件以上発現）... 162
表 2.7.4.6-3　市販後自発報告及び市販後試験での副作用発現状況（PSUR-PBRER より）164

図の目次

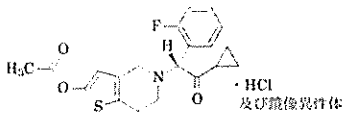
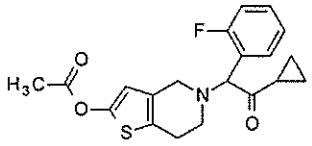
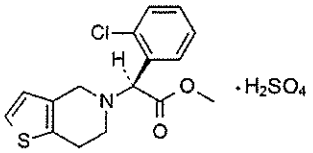
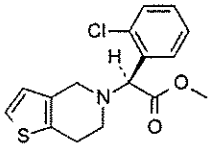
図 2.7.4.2-1　生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血の発現率の累積発現数（Kaplan-Meier プロット）：J305 試験 36
図 2.7.4.2-2　生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血の発現率の累積発現数（Kaplan-Meier プロット）：J303 試験 39
図 2.7.4.2-3　臨床上重要な出血性イベントの累積発現数（Kaplan-Meier プロット）：J304 試験 44
図 2.7.4.5-1　生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血の発現率の累積発現数（Kaplan-Meier プロット）：併合（抽出パターン 2） 141

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
BAD	branch atheromatous disease	－
BMI	body mass index	－
CI	confidence interval	信頼区間
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
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
IM	intermediate metabolizer	－
LDL	low density lipoprotein	低密度リポタンパク質
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬品用語集
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション
PM	poor metabolizer	－
PBRER	periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
TIA	transient ischemic attacks	一過性脳虚血発作
TOAST	trial of org 10172 in acute stroke treatment	－
TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病

－: 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. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観

安全性評価の対象試験を表 2.7.4.1-1 に示す。血栓性脳梗塞患者を対象とした CS0747S-A-J305 試験（以下、J305 試験）、並びに虚血性脳血管障害患者を対象とした CS0747S-A-J303 試験（以下、J303 試験）及び CS0747S-A-J304 試験（以下、J304 試験）を主要な成績として評価し、慢性期脳梗塞症患者を対象とした CS0747S-A-J201 試験（以下、J201 試験）、CS0747S-A-J106 試験（以下、J106 試験）、及び CS0747S-A-J203 試験（以下、J203 試験）を副次的に評価した。いずれの試験も日本で実施した。

安全性評価に使用した臨床試験の試験デザイン及び安全性評価方法を表 2.7.4.1-2 及び表 2.7.4.1-3 に示す。なお、以下、CS-747S 及びクロピドグレル硫酸塩の投与量は、CS-747（プラスグレル）及びクロピドグレルとしての投与量を示す。

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

J303 試験は、虚血性脳血管障害患者を対象にクロピドグレル硫酸塩を対照とした二重盲検 2 群並行群間比較の event-driven 試験であり、割り付けられた被験薬を 96～104 週間投与した。なお、主要評価項目の脳心血管系イベント数が終了基準に到達した後は、治験薬が 24 週以上投与されていれば、投与期間が 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とした。CS-747S は 3.75 mg 1 日 1 回、クロピドグレル硫酸塩は 75 mg 1 日 1 回投与とした。安全性評価項目は、出血性イベント、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、及び 12 誘導心電図とした。安全性評価の対象期間は、出血性イベントは治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目まで、有害事象は治験薬投与開始から後観察期終了日までとした。

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

J201 試験、J106 試験、及び J203 試験では、安全性評価項目として、有害事象、出血性有害事象、臨床検査、バイタルサイン、及び 12 誘導心電図を評価した。いずれの試験も安全性の評価期間は、治験薬投与開始から投与終了あるいは中止後 14 日目までとした。

表 2.7.4.1-1　安全性の評価対象試験一覧

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験略名	対象被験者	実施国	資料区分
CS0747S-A-J305 5.3.5.1-1	J305 試験	血栓性脳梗塞患者	日本	評価
CS0747S-A-J303 5.3.5.1-2	J303 試験	虚血性脳血管障害患者	日本	評価
CS0747S-A-J304 5.3.5.1-3	J304 試験	虚血性脳血管障害患者	日本	評価
CS0747S-A-J201 5.3.5.2-1	J201 試験	慢性期脳梗塞症患者	日本	評価
CS0747S-A-J106 5.3.4.2-1	J106 試験	慢性期脳梗塞症患者	日本	評価
CS0747S-A-J203 5.3.4.2-2	J203 試験	慢性期脳梗塞症患者	日本	評価

表 2.7.4.1-2　安全性評価対象の臨床試験の試験デザイン及び安全性評価方法（第 III 相試験）

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

表 2.7.4.1-3　安全性評価対象の臨床試験の試験デザイン及び安全性評価方法
（第 II 相及び臨床薬理試験）

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

1.1.2　安全性の評価方法

1.1.2.1　有害事象

1.1.2.1.1　有害事象の定義及び収集方法

CS-747S の安全性評価対象試験（表 2.7.4.1-1）での有害事象は、治験薬投与開始から後観察終了時までに被験者に起こったあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値、バイタルサインの異常を含む）、症状、又は病気と定義した。治験薬投与前から発現している症状や疾病は合併症として収集し、有害事象とはしなかったが、治験薬投与中に合併症が悪化した場合は有害事象とした。有害事象の収集期間は、J305 試験、J303 試験、及び J304 試験では、後観察期終了日まで、J201 試験、J106 試験、及び J203 試験では、投与終了又は投与中止後 14 日までとした。なお、J305 試験では、重篤な有害事象の収集期間を被験者の同意取得日から後観察期終了時までとした。

有害事象を収集するにあたり、いずれの試験でも症状を特定した質問は行わず、被験者の自覚症状、他覚所見、及び検査結果の異常のうち、治験担当医師が有害事象と判定したものを有害事象とした。

各有害事象は、回復又は軽快するまで可能な限り（規定の観察期間終了後も）経過を観察した。ただし、医学的根拠に基づき被験者が回復しない（有害事象が消失しない）と予想された場合は、被験者に説明した上で治験としての観察を終了（当該症状に対する治療は継続）することとした。

1.1.2.1.2　有害事象評価項目の判定基準

1.1.2.1.2.1　重症度

個々の有害事象の重症度の判定基準を表 2.7.4.1-4 に示す。本申請に用いた試験では、治験担当医師が個々の有害事象について判定基準をもとに軽度、中等度、及び重度の 3 段階で判定した。

表 2.7.4.1-4　重症度の判定基準

	判定基準	
重症度	J305 試験 J303 試験 J304 試験 J203 試験	J201 試験 J106 試験
軽度	日常活動に支障なく、耐え得る程度	無処置で容易に耐えられる程度
中等度	日常活動に支障を生じる程度	処置により治験が継続可能な程度
重度	日常活動を不可能にする程度	治験を中止すべき程度

1.1.2.1.2.2　因果関係

治験薬との因果関係の判定基準を表 2.7.4.1-5 に示す。本申請に用いた試験では、治験担当医師が判定基準をもとに「関連あり」及び「関連なし」の 2 段階で判定した。

表 2.7.4.1-5　因果関係の判定基準

因果関係	判定基準	
	J305 試験 J303 試験 J304 試験 J203 試験	J201 試験 J106 試験
関連あり	• 有害事象発現と治験薬投与に合理的な時間的相関があり、患者の状態や治験薬以外の要因（原疾患、合併症、併用薬など）によると判断することが妥当ではなく、治験薬との関連性を否定できない場合 • 有害事象発現と治験薬投与に合理的な時間的相関があり、治験薬又は類似化合物で知られている反応ないし、薬理作用として説明できる場合	• 治験薬の薬理作用・毒性に基づくものと考えられる。 • 治験薬の薬理作用・毒性以外の原因となり得る他の要因（被験者の原疾患、合併症、既往歴、併用薬、併用療法、環境因子など）が特定できない。 • 治験薬投与と有害事象発現との時間的な関連性（投与中止後の経過及び再投与した場合の再現性を含む）が否定できない。
関連なし	• 有害事象発現と治験薬投与に合理的な時間的相関がない場合、又は有害事象発現が患者の状態や治験薬以外の要因（原疾患、合併症、併用薬など）によると判断することが妥当であり、治験薬との関連性を否定できる場合 • 治験薬の効果が不十分のため発現したと思われる場合 [a]	• 被験者の原疾患、合併症、既往歴、併用薬、併用療法、環境因子など、治験薬以外の要因によるものと考えられる。 • 治験薬投与と有害事象発現との時間的な関連性（投与中止後の経過及び再投与した場合の再現性を含む）が否定できる。

a: J305 試験、J203 試験では規定せず

1.1.2.2　出血性イベント

1.1.2.2.1　出血性イベントの定義

J305 試験、J303 試験、及び J304 試験では、治験責任医師又は治験分担医師は、診察・問診及び検査結果などにより、治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までの出血性イベントを以下の定義に従って分類した。出血性イベントの分類を、表 2.7.4.1-6 に示す。本定義は、虚血性脳卒中又は一過性脳虚血発作（transient ischemic attacks: TIA）患者にて、クロピドグレル硫酸塩及びアスピリンの併用投与と、クロピドグレル硫酸塩単独投与の虚血性血管イベント再発抑制効果を比較した、無作為化二重盲検試験である MATCH 試験[1]の出血基準を参考として設定した。

表 2.7.4.1-6　出血性イベントの分類

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

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

1.1.2.2.2　出血性イベント評価方法

J305 試験、J303 試験、及び J304 試験では、出血性イベント評価委員会が、別途定める手順に基づき、治験責任医師又は治験分担医師の評価とは別に出血性イベントの妥当性を評価した。また、出血性イベント評価委員会は、当該出血性イベントに対する外的要因の有無を判定した。出血性イベントは、出血性イベント評価委員会の評価を最終評価として採用した。

1.1.2.3　出血性有害事象

J305 試験、J303 試験、及び J304 試験では、出血性イベント評価委員会で判定対象となった「出血性イベント」に関連した有害事象を出血性有害事象とした。

J201 試験、J106 試験、及び J203 試験では、表 2.7.4.1-7 の定義に従い、出血性有害事象を分類し、評価した。

表 2.7.4.1-7　出血性有害事象の定義

分類	定義
大出血	• 致死的な出血 • 頭蓋内出血
臨床的に重要な出血	大出血には該当しないが、治験責任医師等が治験薬の投与を中止する必要があると判断した出血
その他の出血	大出血にも臨床的に重要な出血にも該当しない出血性有害事象

1.1.2.4　肝機能関連の有害事象

J305 試験、J303 試験、及び J304 試験では、ICH 国際医薬品用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA）標準検索式（Standardised MedDRA Queries: SMQ）の「肝障害（SMQ コード: 20000005）」の下位 SMQ より、広域検索で抽出した PT コードと一致した事象を肝機能関連有害事象と定義し、評価した。

1.1.2.5　臨床検査及びバイタルサイン

J305 試験、J303 試験、J304 試験、及び J203 試験では、臨床検査として血液学的検査、生化学的検査、及び尿検査を実施した。J201 試験及び J106 試験では、臨床検査として血液学的検査、生化学的検査、尿検査、及び便潜血検査を実施した。

バイタルサインの評価では、すべての安全性評価対象試験で血圧（座位）と脈拍数を測定した。心電図の評価は、12 誘導心電図をもとに異常の有無を評価した。

1.1.3　データの提示方法

臨床試験で報告された有害事象は、各試験の解析時点で規定した ICH 国際医薬用語 MedDRA/J を用いてコーディングした。各試験で用いた MedDRA/J のバージョンを表 2.7.4.1-8 に示す。

表 2.7.4.1-8　有害事象名の読み替えに用いた MedDRA/J のバージョン

治験略名	MedDRA/J のバージョン
J305 試験	MedDRA/J ver. 23.0
J303 試験	MedDRA/J ver. 19.0
J304 試験	MedDRA/J ver. 17.1
J201 試験	MedDRA/J ver. 10.0
J106 試験	MedDRA/J ver. 10.0
J203 試験	MedDRA/J ver. 13.0

1.1.4　統計解析

1.1.4.1　安全性解析対象集団の定義

J305 試験、J303 試験、及び J304 試験では、無作為化された被験者のうち、治験薬が 1 回も投与されなかった被験者及び重大な GCP 違反（同意取得違反、契約期間外の実施など治

験手続き上の重大な違反）に該当する被験者を除外した集団を安全性解析対象集団とした。

J201 試験、J106 試験、及び J203 試験では、治験薬を少なくとも 1 回服薬した被験者集団を安全性解析対象集団とした。

1.1.4.2　データの取り扱い

解析にあたって脱落又は欠側値は補完しなかった。

有害事象の重症度別集計では、同一被験者で重症度の異なる同一の有害事象が複数回発現した場合、重症度が重い事象を集計対象とした。

1.1.4.3　統計解析手法

J303 試験及び J304 試験での出血性イベントについては、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出血性イベントの発現率及び信頼区間を投与群ごとに算出し、クロピドグレル群に対する CS-747S 各群のハザード比とその 95%信頼区間を算出した。J305 試験での出血性イベントについては、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出血性イベントの発現率及び信頼区間を投与群ごとに算出し、クロピドグレル群に対する CS-747S 各群のリスク比とその 95%信頼区間を算出した。また、いずれの試験も Kaplan-Meier 法を用いて投与群ごとにイベントの累積発現率を推定した。

1.1.4.4　特定集団解析及び併合解析

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安全性を評価し、CS-747S が適用可能な患者集団の一般化を図る目的で、特定集団解析として J305 試験の被験者と同様の患者集団で出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）のデータを解析した。さらに、特定集団解析をふまえ、CS-747S が適用可能な患者集団で安全性が一貫していることを確認する目的で、J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の併合解析を実施した。有効性での解析（2.7.3.1.5.5、2.7.3.1.5.6）と同様に、各試験の各統計解析計画書で定義した安全性解析対象集団のうち、脳梗塞の病型が大血管のアテローム硬化（アテローム血栓性脳梗塞）又は小血管の閉塞（ラクナ梗塞）に該当する集団を抽出し（抽出パターン 1）、さらに脳梗塞の再発リスク因子（糖尿病、脂質異常症、高血圧症、慢性腎臓病、又は脳梗塞の既往）を有する被験者を考慮して抽出した（抽出パターン 2 及び 3）。出血性イベントは、抽出パターン 2 及び 3 の被験者で解析した。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。抽出パターン 2 及び 3 の抽出方法を以下に示す。

1)　抽出パターン 2

J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の各試験の安全性解析対象集団の中で、脳梗塞の病型が大血管のアテローム硬化又は小血管の閉塞に該当する被験者のうち、リスク因子に該当

する合併症（糖尿病、脂質異常症、高血圧症、又は慢性腎臓病）を少なくとも 1 つ有する又は最終発作発現より前の脳梗塞の既往のある被験者の集団。

2)　抽出パターン 3

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

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

1.2　全般的な曝露状況

1.2.1　J305 試験

安全性解析対象集団は 234 名であり、内訳は CS-747S 群 120 名、クロピドグレル群 114 名であった。

治験薬が投与された期間別の安全性解析対象被験者数を表 2.7.4.1-9 に示す。安全性解析対象集団で治験薬が投与された期間の算術平均値は、CS-747S 群で 224.9 日、クロピドグレル群 222.9 日であり、投与群間で顕著な差はなかった。また、投与期間が 48 週以上の被験者は、CS-747S 群で 16.7%（20/120）、クロピドグレル群 18.4%（21/114）であった。

表 2.7.4.1-9　投与群別期間別の安全性解析対象被験者数: J305 試験

	CS-747S 群		クロピドグレル群		全体	
被験者数	120		114		234	
期間の算術平均値（日）	224.9		222.9		223.9	
SD	93.97		93.49		93.54	
最小値	4		3		3	
中央値	226.0		224.5		225.0	
最大値	350		347		350	
≥48 週	20	(16.7)	21	(18.4)	41	(17.5)
≥40 週	38	(31.7)	37	(32.5)	75	(32.1)
≥32 週	62	(51.7)	57	(50.0)	119	(50.9)
≥24 週	101	(84.2)	94	(82.5)	195	(83.3)
≥16 週	105	(87.5)	100	(87.7)	205	(87.6)
≥8 週	109	(90.8)	105	(92.1)	214	(91.5)
≥6 週	110	(91.7)	107	(93.9)	217	(92.7)
≥4 週	115	(95.8)	108	(94.7)	223	(95.3)
≥2 週	117	(97.5)	109	(95.6)	226	(96.6)

n（%）
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.1-26、Table 14.1-27

1.2.2　J303 試験

安全性解析対象集団は 3747 名であり、内訳は CS-747S 群 1885 名、クロピドグレル群 1862 名であった。

治験薬が投与された期間別の安全性解析対象被験者数を表 2.7.4.1-10 に示す。安全性解析対象集団で治験薬が投与された期間の算術平均値は、CS-747S 群で 545.1 日、クロピドグレル群 537.6 日であり、投与群間で顕著な差はなかった。投与期間が 48 週以上の被験者は、CS-747S 群で 81.4%（1534/1885）、クロピドグレル群 79.4%（1479/1862）、投与期間が 96 週以上の被験者は、CS-747S 群で 58.0%（1094/1885）、クロピドグレル群 56.6%（1053/1862）であった。

表 2.7.4.1-10　投与群別期間別の安全性解析対象被験者数: J303 試験

	CS-747S 群 N = 1885		クロピドグレル群 N = 1862		全体 N = 3747	
n	1885		1862		3747	
Mean (day)	545.1		537.6		541.4	
SD	205.44		206.91		206.18	
Min	3		1		1	
Median	673.0		672.0		673.0	
Max	735		735		735	
≥104 weeks	37	(2.0)	35	(1.9)	72	(1.9)
≥96 weeks	1094	(58.0)	1053	(56.6)	2147	(57.3)
≥88 weeks	1110	(58.9)	1065	(57.2)	2175	(58.0)
≥80 weeks	1128	(59.8)	1076	(57.8)	2204	(58.8)
≥72 weeks	1199	(63.6)	1146	(61.5)	2345	(62.6)
≥64 weeks	1286	(68.2)	1248	(67.0)	2534	(67.6)
≥56 weeks	1418	(75.2)	1380	(74.1)	2798	(74.7)
≥48 weeks	1534	(81.4)	1479	(79.4)	3013	(80.4)
≥44 weeks	1576	(83.6)	1553	(83.4)	3129	(83.5)
≥40 weeks	1626	(86.3)	1587	(85.2)	3213	(85.7)
≥36 weeks	1672	(88.7)	1629	(87.5)	3301	(88.1)
≥32 weeks	1728	(91.7)	1698	(91.2)	3426	(91.4)
≥28 weeks	1752	(92.9)	1733	(93.1)	3485	(93.0)
≥24 weeks	1762	(93.5)	1747	(93.8)	3509	(93.6)
≥20 weeks	1774	(94.1)	1764	(94.7)	3538	(94.4)
≥16 weeks	1793	(95.1)	1775	(95.3)	3568	(95.2)

n (%)
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.1-59、Table 15.1-60

1.2.3　J304 試験

安全性解析対象集団は 654 名であり、内訳は CS-747S 3.75 mg 群 216 名、CS-747S 2.5 mg 群 215 名、クロピドグレル 50 mg 群 223 名であった。

治験薬が投与された期間別の安全性解析対象被験者数を表 2.7.4.1-11 に示す。安全性解析対象集団で治験薬が投与された期間の算術平均値は、CS-747S 3.75 mg 群 316.6 日、CS-747S 2.5 mg 群 310.6 日、クロピドグレル 50 mg 群 306.3 日であり、投与群間で顕著な差はなかった。また、投与期間が 48 週以上の被験者は、CS-747S 3.75 mg 群で 64.8%（140/216）、CS-747S 2.5 mg 群で 62.3%（134/215）、クロピドグレル 50 mg 群 59.2%（132/223）であった。

表 2.7.4.1-11　投与群別期間別の安全性解析対象被験者数: 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	
被験者数	216		215		223		654	
期間の算術平均値（日）	316.6		310.6		306.3		311.1	
SD	65.45		74.99		83.82		75.23	
最小値	13		13		7		7	
中央値	336.0		336.0		336.0		336.0	
最大値	364		364		364		364	
≥48 週	140	(64.8)	134	(62.3)	132	(59.2)	406	(62.1)
≥44 週	189	(87.5)	183	(85.1)	191	(85.7)	563	(86.1)
≥40 週	191	(88.4)	188	(87.4)	193	(86.5)	572	(87.5)
≥32 週	198	(91.7)	191	(88.8)	199	(89.2)	588	(89.9)
≥24 週	200	(92.6)	198	(92.1)	203	(91.0)	601	(91.9)
≥16 週	210	(97.2)	204	(94.9)	205	(91.9)	619	(94.6)
≥8 週	213	(98.6)	209	(97.2)	212	(95.1)	634	(96.9)
≥4 週	213	(98.6)	213	(99.1)	216	(96.9)	642	(98.2)
≥2 週	215	(99.5)	214	(99.5)	221	(99.1)	650	(99.4)

n (%)
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.1-54、Table 15.1-55

1.2.4　J201 試験

安全性解析対象集団は 115 名であり、内訳は CS-747S 2.5 mg 群 56 名、CS-747S 5 mg 群 59 名であった。両投与群ともに、平均投与期間は 11.5 週、投与期間の中央値は 12.0 週であった。

1.2.5　J106 試験

安全性解析対象集団は 66 名であり、内訳は CS-747S 2.5 mg 群 15 名、CS-747S 5 mg 群 17 名、CS-747S 7.5 mg 群 18 名、クロピドグレル群 16 名であった。CS-747S 5 mg 群及びクロピドグレル群での各 1 名ずつを除いたすべての被験者が、規定の投与（14 日間）を完了した。

1.2.6　J203 試験

安全性解析対象集団は 133 名であり、CS-747S 2.5 mg が投与された被験者は 132 名、CS-747S 3.75 mg が投与された被験者は 133 名であった。いずれの投与においても、平均投与期間は約 28 日であり、投与期間の中央値は 28 日であった。

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1　J305 試験

J305 試験での安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.4.1-12 に示す。J305 試験での安全性解析対象集団の平均年齢は 70.3 歳、平均体重は 63.40 kg、男性は 70.5%であった。脳梗

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

表 2.7.4.1-12　安全性解析対象集団の被験者背景: J305 試験（1/2）

		CS-747S 群 N = 120	クロピドグレル群 N = 114	全体 N = 234
年齢（歳）	Mean （SD）	70.6 （9.32）	70.0 （9.47）	70.3 （9.38）
	Median	70.0	71.0	70.5
	min, max	50, 91	50, 89	50, 91
	75 歳未満	77 (64.2)	74 (64.9)	151 (64.5)
	75 歳以上	43 (35.8)	40 (35.1)	83 (35.5)
体重（kg）	Mean （SD）	62.71 （10.891）	64.13 （11.386）	63.40 （11.133）
	Median	62.00	63.80	62.95
	min, max	35.8, 86.8	40.1, 99.4	35.8, 99.4
	50 kg 以下	16 (13.3)	12 (10.5)	28 (12.0)
	50 kg 超	104 (86.7)	102 (89.5)	206 (88.0)
BMI	Mean （SD）	23.99 （3.087）	24.43 （3.417）	24.20 （3.252）
	Median	24.20	24.20	24.20
	min, max	17.2, 33.3	17.3, 34.3	17.2, 34.3
	25 未満	76 (63.3)	63 (55.3)	139 (59.4)
	25 以上	44 (36.7)	51 (44.7)	95 (40.6)
性別	男性	86 (71.7)	79 (69.3)	165 (70.5)
	女性	34 (28.3)	35 (30.7)	69 (29.5)
喫煙習慣	喫煙習慣なし	44 (36.7)	39 (34.2)	83 (35.5)
	過去に喫煙習慣あり	50 (41.7)	52 (45.6)	102 (43.6)
	喫煙習慣あり	26 (21.7)	23 (20.2)	49 (20.9)
脳梗塞症の最終発作から治療開始までの日数	N_1	119	114	233
	7 日以上 4 週未満	107 (89.9)	103 (90.4)	210 (90.1)
	4 週以上 8 週未満	12 (10.1)	11 (9.6)	23 (9.9)
	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)
脳梗塞症の最終発作の病型	大血管のアテローム硬化	65 (54.2)	73 (64.0)	138 (59.0)
	小血管の閉塞	53 (44.2)	39 (34.2)	92 (39.3)
	他の病因によるもの	2 (1.7)	2 (1.8)	4 (1.7)
動脈硬化性疾患の既往歴	無	91 (75.8)	87 (76.3)	178 (76.1)
	有	29 (24.2)	27 (23.7)	56 (23.9)
	脳梗塞症の既往	22 (18.3)	20 (17.5)	42 (17.9)
	TIA の既往	4 (3.3)	5 (4.4)	9 (3.8)
	急性心筋梗塞症の既往	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)

n （%）
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.1-18、Table 14.1-19

表 2.7.4.1-12　安全性解析対象集団の被験者背景: J305 試験（2/2）

		CS-747S 群 N = 120		クロピドグレル群 N = 114		全体 N = 234	
合併症	無	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	有	120	(100.0)	114	(100.0)	234	(100.0)
	高血圧症	105	(87.5)	102	(89.5)	207	(88.5)
	脂質異常症	55	(45.8)	60	(52.6)	115	(49.1)
	慢性腎臓病	8	(6.7)	14	(12.3)	22	(9.4)
	糖尿病	48	(40.0)	53	(46.5)	101	(43.2)
リスク因子	高血圧 [a]	91	(75.8)	76	(66.7)	167	(71.4)
	糖尿病 [b]	39	(32.5)	42	(36.8)	81	(34.6)
	慢性腎臓病 [c]	7	(5.8)	11	(9.6)	18	(7.7)
	脂質異常症 [d]	5	(4.2)	3	(2.6)	8	(3.4)
	2 つ以上のリスク [e]	7	(5.8)	14	(12.3)	21	(9.0)
	脳梗塞の既往 [f]	22	(18.3)	20	(17.5)	42	(17.9)
投与前 CLcr (mL/min)	>80	37	(30.8)	40	(35.1)	77	(32.9)
	>50, ≤80	67	(55.8)	50	(43.9)	117	(50.0)
	≥30, ≤50	14	(11.7)	18	(15.8)	32	(13.7)
	<30	2	(1.7)	6	(5.3)	8	(3.4)
投与開始時併用薬	プロトンポンプ阻害薬	73	(60.8)	83	(72.8)	156	(66.7)
	Ca 拮抗薬	53	(44.2)	55	(48.2)	108	(46.2)
	HMG-CoA 還元酵素阻害薬	83	(69.2)	79	(69.3)	162	(69.2)
	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	41	(34.2)	44	(38.6)	85	(36.3)
	インスリン	7	(5.8)	9	(7.9)	16	(6.8)
CYP2C19 表現型	N_1	100		98		198	
	EM	38	(38.0)	34	(34.7)	72	(36.4)
	IM	43	(43.0)	49	(50.0)	92	(46.5)
	PM	19	(19.0)	15	(15.3)	34	(17.2)
	IM + PM	62	(62.0)	64	(65.3)	126	(63.6)

n（%）、N_1: データがある被験者数
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.1-18、Table 14.1-19
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

1.3.2　J303 試験

J303 試験での安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.4.1-13 に示す。J303 試験での安全性解析対象集団の平均年齢は 62.1 歳、平均体重は 65.59 kg、男性は 78.7%であった。脳梗塞の最終発作の病型のうち、大血管のアテローム硬化は 29.3%、小血管の閉塞は 31.4%であった。脳梗塞の最終発作の病型に、投与群間の明らかな不均衡は認められなかった。高血圧

症を合併した被験者は 80.5%、脂質異常症を合併した被験者は 69.4%、慢性腎臓病を合併した被験者は 4.1%、糖尿病を合併した被験者は 33.3%であった。動脈硬化性疾患の既往歴ありの被験者は 17.4%であり、脳梗塞症 11.4%、TIA 5.1%であった。脳梗塞症の最終発作から治療期開始日までの日数は 4 週以上 12 週未満が 55.2%と最も多かった。主な被験者背景に投与群間の明らかな不均衡は認められなかった。

表 2.7.4.1-13　安全性解析対象集団の被験者背景: J303 試験（1/2）

		CS-747S 群 N = 1885		クロピドグレル群 N = 1862		全体 N = 3747	
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)
性別	男性	1499	(79.5)	1451	(77.9)	2950	(78.7)
	女性	386	(20.5)	411	(22.1)	797	(21.3)
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)
脳梗塞症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)
脳梗塞症の最終発作の病型	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						
	BAD 該当	453	(24.0)	427	(22.9)	880	(23.5)
	BAD 非該当	261	(13.8)	247	(13.3)	508	(13.6)

n（%）、N_1: データがある被験者数
安全性解析対象集団の被験者背景は FAS と同じ
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.1-28、Table 15.1-29

表 2.7.4.1-13　安全性解析対象集団の被験者背景: J303 試験（2/2）

		CS-747S 群 N = 1885		クロピドグレル群 N = 1862		全体 N = 3747	
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)
	脳梗塞症の既往	218	(11.6)	211	(11.3)	429	(11.4)
	TIA の既往	99	(5.3)	93	(5.0)	192	(5.1)
	急性心筋梗塞症の既往	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_1	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_1	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)

n (%)、N_1: データがある被験者数
安全性解析対象集団の被験者背景は FAS と同じ
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.1-28、Table 15.1-29

1.3.3　J304 試験

J304 試験での安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.4.1-14 に示す。J304 試験での安全性解析対象集団の平均年齢は 76.4 歳で、75 歳以上の被験者は CS-747S 3.75 mg 群 79.6%、CS-747S 2.5 mg 群 83.3%、クロピドグレル 50 mg 群 76.7%であった。対象被験者全体の 56.1%が男性であり、平均体重は 55.62 kg で、50 kg 以下の被験者は CS-747S 3.75 mg 群 39.4%、CS-747S 2.5 mg 群 34.4%、クロピドグレル 50 mg 群 39.0%であった。また、75 歳以上かつ 50 kg 以下の被験者は CS-747S 3.75 mg 群 19.0%、CS-747S 2.5 mg 群 17.7%、クロピド

グレル 50 mg 群 15.7%であった。脳梗塞の最終発作の病型のうち、大血管のアテローム硬化は 32.4%、小血管の閉塞は 35.9%であった。脳梗塞の最終発作の病型に、投与群間の明らかな不均衡は認められなかった。

高血圧症を合併した被験者は 80.7%、脂質異常症を合併した被験者は 60.1%、慢性腎臓病を合併した被験者は 4.7%、糖尿病を合併した被験者は 31.0%であった。動脈硬化性疾患の既往歴ありの被験者は 22.0%であり、脳梗塞症 14.5%、TIA 6.9%であった。脳梗塞症の最終発作から治療開始までの日数は 52 週以上が 50.8%と最も多かった。主な被験者背景に投与群間の明らかな不均衡は認められなかった。

表 2.7.4.1-14　安全性解析対象集団の被験者背景: J304 試験（1/2）

		CS-747S 3.75 mg 群 N＝216	CS-747S 2.5 mg 群 N＝215	クロピドグレル 50 mg 群 N＝223	全体 N＝654
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）
年齢及び体重	75 歳以上 50 kg 超	131 （60.6）	141 （65.6）	136 （61.0）	408 （62.4）
	75 歳未満 50 kg 以下	44 （20.4）	36 （16.7）	52 （23.3）	132 （20.2）
	75 歳以上 50 kg 以下	41 （19.0）	38 （17.7）	35 （15.7）	114 （17.4）
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）
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）
脳梗塞症の最終発作から治療開始までの日数	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）
脳梗塞症の最終発作の病型	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）

n （%）
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.1-25、Table 15.1-26

表 2.7.4.1-14　安全性解析対象集団の被験者背景: J304 試験（2/2）

		CS-747S 3.75 mg 群 N = 216		CS-747S 2.5 mg 群 N = 215		クロピドグレル 50 mg 群 N = 223		全体 N = 654	
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)
	脳梗塞症の既往	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)
	急性心筋梗塞症の既往	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_1	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)
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)

n（%）、N_1: データがある被験者数
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.1-25、Table 15.1-26

1.3.4　J201 試験

J201 試験での安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.4.1-15 に示す。年齢については、65 歳以上が被験者全体の約 74%であり、CS-747S 2.5 mg 群と比較して CS-747S 5 mg 群でその割合がやや高かった。体重 50 kg 以下の被験者は全体の約 15%であり、男性の被験者は全体の約 72%であった。また、合併症の数が 5 個以上の被験者は、CS-747S 5 mg 群でやや多かった。その他の人口統計学的及び他の基準値の特性に関しては、投与群間の偏りは認めら

れなかった。

表 2.7.4.1-15　安全性解析対象集団の被験者背景: J201 試験

		CS-747S 2.5 mg 群 N = 56	CS-747S 5 mg 群 N = 59	全体 N = 115
年齢（歳）	Mean （SD）	67.4 (7.6)	69.3 (6.8)	68.3 (7.2)
	Median	68.0	71.0	70.0
	min, max	48, 79	48, 80	48, 80
	55 歳未満	5 (8.9)	3 (5.1)	8 (7.0)
	55 歳以上 65 歳未満	15 (26.8)	7 (11.9)	22 (19.1)
	65 歳以上 75 歳未満	28 (50.0)	36 (61.0)	64 (55.7)
	75 歳以上	8 (14.3)	13 (22.0)	21 (18.3)
体重（kg）	Mean （SD）	60.78 (9.06)	62.81 (10.61)	61.82 (9.89)
	Median	61.00	62.00	61.10
	min, max	39.0, 79.0	45.0, 86.8	39.0, 86.8
	50 kg 以下	7 (12.5)	10 (16.9)	17 (14.8)
	50 kg 超	49 (87.5)	49 (83.1)	98 (85.2)
BMI (kg/m^2)	Mean （SD）	23.99 (2.38)	24.51 (2.82)	24.26 (2.62)
	Median	24.10	24.50	24.30
	min, max	18.3, 30.7	17.6, 30.7	17.6, 30.7
性別	男性	38 (67.9)	45 (76.3)	83 (72.2)
	女性	18 (32.1)	14 (23.7)	32 (27.8)
脳梗塞症の最終発作から治療開始までの日数（週）	Mean （SD）	246.2 (220.2)	165.4 (159.3)	204.7 (194.8)
	Median	182.0	109.0	118.0
	min, max	7, 951	6, 695	6, 951
脳梗塞症の最終発作の病型	アテローム血栓性	13 (23.2)	17 (28.8)	30 (26.1)
	ラクナ梗塞	42 (75.0)	40 (67.8)	82 (71.3)
	病型不明	1 (1.8)	2 (3.4)	3 (2.6)
合併症の数	5 個未満	48 (85.7)	45 (76.3)	93 (80.9)
	5 個以上	8 (14.3)	14 (23.7)	22 (19.1)

n （%）
Source: M5.3.5.2-1 (CS0747S-A-J201) 表 14.1-2、表 14.1-4

1.3.5　J106 試験

J106 試験での安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.4.1-16 に示す。被験者の年齢については、65 歳以上の被験者の割合が CS-747S の各投与群（60.0%～64.7%）と比較してクロピドグレル群（81.3%）で高かったが、平均年齢は投与群間で差は認められなかった。体重は、いずれの投与群でも 60 kg 以上の割合が多く（64.7%～72.2%）、投与群間に差は認められなかった。性別は、男性の割合が CS-747S 2.5 mg 群及び CS-747S 5 mg 群（66.7%及び 52.9%）と比較して、CS-747S 7.5 mg（83.3%）及びクロピドグレル群（81.3%）で多かった。また、脳梗塞の最終発作の病型は、ラクナ梗塞が CS-747S の各投与群では 76.5%～80.0%を占めたが、クロピドグレル群では 62.5%であり、一方で、アテローム血栓性がクロ

ピドグレル群で 37.5%と CS-747S の各投与群より多かった。上記以外の人口統計学的及び他の基準値の特性では、投与群間で、大きな偏りは認められなかった。

表 2.7.4.1-16　安全性解析対象集団の被験者背景: J106 試験

		CS-747S 2.5 mg 群 N = 15	CS-747S 5 mg 群 N = 17	CS-747S 7.5 mg 群 N = 18	クロピドグレル群 N = 16
年齢（歳）	Mean （SD）	63.7 (8.5)	64.5 (9.1)	62.3 (9.6)	65.8 (9.2)
	Median	65.0	68.0	66.0	67.5
	min, max	49, 73	38, 73	37, 74	42, 74
	65 歳未満	6 (40.0)	6 (35.3)	7 (38.9)	3 (18.8)
	65 歳以上	9 (60.0)	11 (64.7)	11 (61.1)	13 (81.3)
体重（kg）	Mean （SD）	63.97 (8.60)	64.07 (11.03)	68.73 (12.18)	62.00 (7.84)
	Median	61.50	62.50	66.05	61.75
	min, max	52.7, 80.2	51.0, 98.0	52.5, 99.8	50.5, 78.5
	60 kg 未満	5 (33.3)	6 (35.3)	5 (27.8)	5 31.3
	60 kg 以上	10 (66.7)	11 (64.7)	13 (72.2)	11 68.8
BMI (kg/m^2)	Mean （SD）	25.18 (2.49)	24.88 (3.01)	25.49 (3.66)	23.53 (2.38)
	Median	24.99	24.02	24.56	22.79
	min, max	20.7, 30.0	20.9, 33.1	20.2, 34.7	20.4, 28.5
性別	男性	10 (66.7)	9 (52.9)	15 (83.3)	13 (81.3)
	女性	5 (33.3)	8 (47.1)	3 (16.7)	3 (18.8)
脳梗塞症の最終発作から治療開始までの日数（日）	Mean （SD）	1504.1 (1622.0)	2107.3 (2036.3)	1769.2 (1728.0)	1794.0 (1895.6)
	Median	773.0	1259.0	1244.5	1378.5
	min, max	56, 4845	238, 7106	112, 6503	67, 7380
脳梗塞症の最終発作の病型	アテローム血栓性	2 (13.3)	3 (17.6)	3 (16.7)	6 (37.5)
	ラクナ梗塞	12 (80.0)	13 (76.5)	14 (77.8)	10 (62.5)
	病型不明	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.6)	0 (0.0)
合併症の数	5 個未満	11 (73.3)	10 (58.8)	11 (61.1)	11 (68.8)
	5 個以上	4 (26.7)	7 (41.2)	7 (38.9)	5 (31.3)

n （%）
Source: M5.3.4.2-1 (CS0747S-A-J106) 表 14.1-15、表 14.1-16

1.3.6　J203 試験

J203 試験での安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.4.1-17 に示す。年齢については、65 歳以上の被験者が約 52%であり、B 群（第一期 CS-747S 2.5 mg、第二期 CS-747S 3.75 mg）での割合が A 群（第一期 CS-747S 3.75 mg、第二期 CS-747S 2.5 mg）よりやや高かった。体重は 50.1～87.6 kg であり、CS-747S A 群、B 群の投与群間でほぼ均等な分布を示した。性別は、いずれの投与群も男性の割合が女性の割合よりも高く、男女の割合は投与群間で同様の傾向であった。その他の人口統計学的及び他の基準値の特性に関しては、投与群間の偏りは認められなかった。

表 2.7.4.1-17　安全性解析対象集団の被験者背景: J203 試験

		A 群 第一期 3.75 mg 第二期 2.5 mg N = 66	B 群 第一期 2.5 mg 第二期 3.75 mg N = 67	全体 N = 133
年齢（歳）	Mean （SD）	63.1 (8.11)	67 (64.4)	63.8 (7.64)
	Median	63.5	66.0	65.0
	min, max	41, 74	49, 74	41, 74
	55 歳未満	11 (16.7)	10 (14.9)	21 (15.8)
	55 歳以上 65 歳未満	24 (36.4)	19 (28.4)	43 (32.2)
	65 歳以上	31 (47.0)	38 (56.7)	69 (51.9)
体重（kg）	Mean （SD）	66.24 (9.785)	66.51 (9.702)	66.38 (9.707)
	Median	63.85	65.00	64.20
	min, max	50.4, 86.0	50.1, 87.6	50.1, 87.6
BMI (kg/m^2)	Mean （SD）	25.04 (3.042)	25.32 (3.371)	25.18 (3.203)
	Median	24.95	25.20	25.00
	min, max	18.0, 33.4	19.6, 36.2	18.0, 36.2
性別	男性	50 (75.8)	47 (70.1)	97 (72.9)
	女性	16 (24.2)	20 (29.9)	36 (27.1)
脳梗塞症の最終発作から治療開始までの日数 （日）	Mean （SD）	1426.8 (1627.40)	1333.6 (1607.86)	1379.8 (1612.12)
	Median	765.0	712.0	739.0
	min, max	59, 8854	56, 8899	56, 8899
脳梗塞症の最終発作の病型	アテローム血栓性	19 (28.8)	20 (29.9)	39 (29.3)
	ラクナ梗塞	47 (71.2)	46 (68.7)	93 (69.9)
	病型不明	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.8)
合併症の数	5 個未満	45 (68.2)	41 (61.2)	86 (64.7)
	5 個以上	21 (31.8)	26 (38.8)	47 (35.3)

n （%）
Source: 5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) 表 14.1-15、表 14.1-16

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1 出血性イベント

2.1.1.1.1 J305 試験

治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた出血性イベントの発現率、信頼区間、及びクロピドグレル群に対する CS-747S 各群のリスク比を表 2.7.4.2-1 に示す。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。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。治験薬投与中止後に軽快したものの、当該被験者には網膜裂孔の既往があり、再発性の事象であるため治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。CS-747S 群で認められた臨床的に重要な出血は、血尿が 2 名、鼻出血、点状出血、及びくも膜下出血が各 1 名であり、いずれも軽度で非重篤であった。クロピドグレル群では、虚血性大腸炎、胃腸出血、硝子体出血が各 1 名、鼻出血及び結膜出血が同一被験者 1 名に認められた。重症度別では軽症が 1 名、中等度が 2 名（うち 1 名は中等度 2 件）、及び重度が 1 名に認められた。重篤な出血性有害事象は虚血性大腸炎の 1 名であった。CS-747S 群及びクロピドグレル群で認められた、生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血の詳細を表 2.7.4.8-1 に示す。

CS-747S 群では、生命を脅かす出血及び大出血が 0.8%（1/120）、大出血が 0.8%（1/120）、臨床的に重要な出血が 4.2%（5/120）、その他の出血が 16.7%（20/120）、投与中止に至る出血性イベントが 1.7%（2/120）、すべての出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血、及びその他の出血の複合）が 19.2%（23/120）に発現した。クロピドグレル群では、臨床的に重要な出血が 3.5%（4/114）、その他の出血が 21.9%（25/114）、すべての出血性イベントが 24.6%（28/114）に発現した。

治験薬投与開始から投与終了・中止日までに認められた各出血性イベント発現率及びリスク比は、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各出血性イベントと同様の結果であった（表 2.7.4.8-4）。

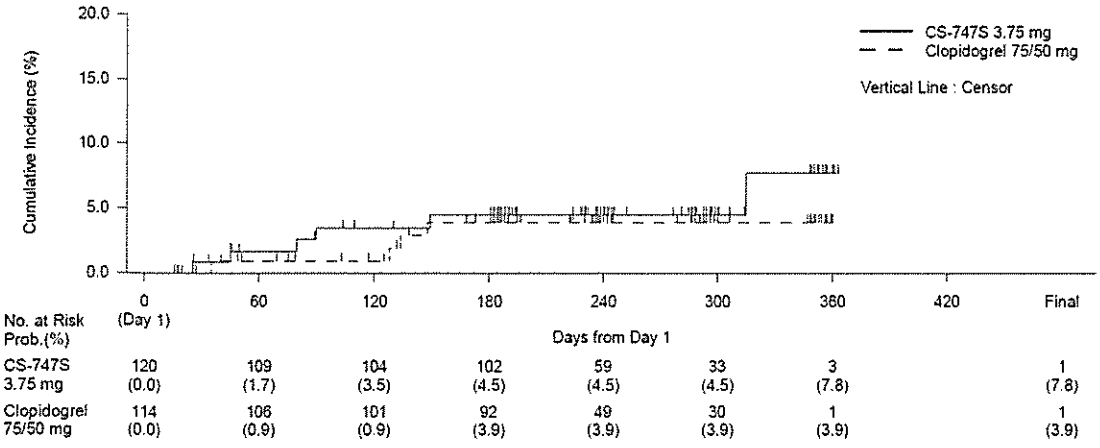
表 2.7.4.2-1　出血性イベントの発現率、リスク比（安全性解析対象集団）：J305 試験

	CS-747S 群 N = 120				クロピドグレル群 N = 114		
	n	%	95% CI	リスク比 (95% CI)	n	%	95% CI
生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血	6	5.0	1.9, 10.6	1.425 (0.413, 4.919)	4	3.5	1.0, 8.7
生命を脅かす出血及び大出血	1	0.8	0.0, 4.6	—	0	0.0	0.0, 3.2
生命を脅かす出血	0	0.0	0.0, 3.0	—	0	0.0	0.0, 3.2
大出血	1	0.8	0.0, 4.6	—	0	0.0	0.0, 3.2
臨床的に重要な出血	5	4.2	1.4, 9.5	1.188 (0.327, 4.312)	4	3.5	1.0, 8.7
その他の出血	20	16.7	10.5, 24.6	0.760 (0.448, 1.290)	25	21.9	14.7, 30.6
投与中止に至る出血性イベント	2	1.7	0.2, 5.9	—	0	0.0	0.0, 3.2
すべての出血性イベント [a]	23	19.2	12.6, 27.4	0.780 (0.479, 1.272)	28	24.6	17.0, 33.5

Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.3.1-2
a: 生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血、及びその他の出血の複合

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累積発現率（Kaplan-Meier プロット）を図 2.7.4.2-1 に示す。生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血性イベントの発現率は、治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までの期間で、クロピドグレル群と比較して CS-747S 群でやや高く推移したが、大きな違いはなかった。

図 2.7.4.2-1　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の累積発現数（Kaplan-Meier プロット）：J305 試験



Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Figure 14.3.1-1

出血部位及び重症度別の出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現状況を表 2.7.4.2-2 に示す。脳での出血の発現は認められなかった。頭蓋内での出血の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群で 0.8%（1/120）であり（軽度のくも膜下出血）、クロピドグレル群では発現がなかった。消化管での出血の発現率は、CS-747S 群では発現がなく、クロピドグレル群で 1.8%（2/114）であった。クロピドグレル群で 0.9%（1/114）に重度の消化管での出血が発現した。

泌尿器関連の出血の発現率は CS-747S 群で 1.7%（2/120）、クロピドグレル群で発現なし、鼻での出血の発現率は CS-747S 群で 0.8%（1/120）、クロピドグレル群で 0.9%（1/114）、眼での出血の発現率は CS-747S 群で 0.8%（1/120）、クロピドグレル群で 1.8%（2/114）であった。CS-747S 群で中等度の眼での出血が 1 名、クロピドグレル群で中等度の鼻の出血及び眼の出血が各 1 名に認められた。他の事象はすべて軽度であった。

その他の部位での出血の発現率は、CS-747S 群で 0.8%（1/120）、クロピドグレル群では発現しなかった。各投与群で重症度の偏りは認められなかった。

以上より、出血部位別の出血性イベントの発現状況に投与群間で大きな偏りは認められなかった。

表 2.7.4.2-2　出血部位別の出血性イベントの発現状況: J305 試験

出血部位	CS-747S 群 N = 120								クロピドグレル群 N = 114							
	合計		軽度		中等度		重度		合計		軽度		中等度		重度	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
脳	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頭蓋内（脳出血を含まない）	1	0.8	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
消化管	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.8	0	0.0	1	0.9	1	0.9
泌尿器関連	2	1.7	2	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻	1	0.8	1	0.8	0	0.0	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.9	0	0.0
眼	1	0.8	0	0.0	1	0.8	0	0.0	2	1.8	1	0.9	1	0.9	0	0.0
その他	1	0.8	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

各出血部位の出血性イベントには下記の MedDRA/J version 23.0 の基本語を含む。
同一被験者で、同じ出血部位の有害事象が存在した場合、重症度が重い方を集計対象とした。
頭蓋内:　くも膜下出血
消化管:　虚血性大腸炎、胃腸出血
泌尿器関連: 血尿
鼻:　鼻出血
眼:　網膜裂孔、硝子体出血、結膜出血
その他:　点状出血
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) 付録 16.2.7-2、付録 16.2.7-4

2.1.1.1.2　J303 試験

治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた出血性イベントの発現率、信頼区間、並びにクロピドグレル群に対する CS-747S 各群のハザード比を表 2.7.4.2-3 に示す。治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに CS-747S 群及びクロピドグレル群で認められた、生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血の一覧を表 2.7.4.8-2 に示す。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。CS-747S 群では、生命を脅かす出血及び大出血が 1.1%（20/1885）、生命を脅かす出血が 1.0%（18/1885）、大出血が 0.1%（2/1885）、臨床的に重要な出血が 5.2%（98/1885）、その他の出血が 28.3%（533/1885）、投与中止に至る出血性イベントが 1.6%（30/1885）、すべての出血性イベントが 32.4%（610/1885）に発現した。クロピドグレル群では、生命を脅かす出血及び大出血が 1.5%（27/1862）、生命を脅かす出血が 1.2%（23/1862）、大出血が 0.2%（4/1862）、臨床的に重要な出血が 4.5%（83/1862）、その他の出血が 25.6%（476/1862）、投与中止に至る出血性イベントが 1.8%（33/1862）、すべての出血性イベントが 29.5%（549/1862）に発現した。

CS-747S 群 1885 名で発現した出血性イベントの重症度別の事象数は、生命を脅かす出血（18 名）では、重度 8 件、中等度 9 件、軽度 1 件、大出血（2 名）では、重度 1 件、中等度 1 件、軽度は発現なし、臨床的に重要な出血（98 名）では、重度 3 件、中等度 28 件、軽度 68 件であった。クロピドグレル群 1862 名で発現した出血性イベントの重症度別の事象数は、生命を脅かす出血（23 名）では、重度 9 件、中等度 12 件、軽度 2 件、大出血（4 名）では、重度 2 件、中等度 2 件、軽度は発現なし、臨床的に重要な出血（83 名）では、重度 3 件、中等度 15 件、軽度 67 件であった。

生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血のクロピドグレル群に対するハザード比（95%信頼区間）は、CS-747S 群 1.021（0.786～1.327）であり、生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血の発現率に投与群間で明らかな差はなかった。治験薬投与開始から投与終了・中止日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及びハザード比も同様の結果であった（表 2.7.4.8-5）。

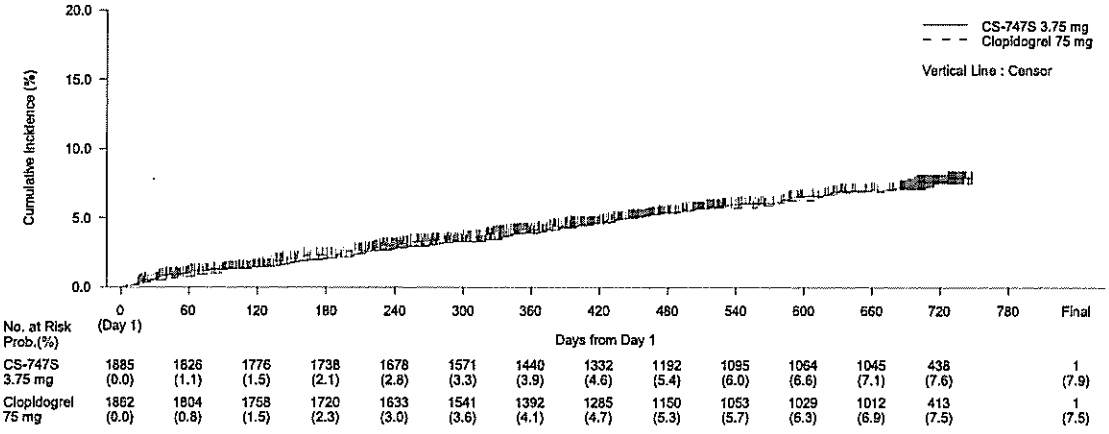
表 2.7.4.2-3　出血性イベントの発現率、ハザード比（安全性解析対象集団）：J303 試験

	CS-747S 群 N = 1885				クロピドグレル群 N = 1862		
	n	%	95% CI	ハザード比 (95% CI)	n	%	95% CI
生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血	115	6.1	5.1, 7.3	1.021 (0.786, 1.327)	110	5.9	4.9, 7.1
生命を脅かす出血及び大出血	20	1.1	0.6, 1.6	0.724 (0.406, 1.290)	27	1.5	1.0, 2.1
生命を脅かす出血	18	1.0	0.6, 1.5	0.765 (0.413, 1.417)	23	1.2	0.8, 1.8
大出血	2	0.1	0.0, 0.4	0.488 (0.089, 2.664)	4	0.2	0.1, 0.5
臨床的に重要な出血	98	5.2	4.2, 6.3	1.154 (0.862, 1.546)	83	4.5	3.6, 5.5
その他の出血	533	28.3	26.3, 30.4	1.118 (0.988, 1.266)	476	25.6	23.6, 27.6
投与中止に至る出血性イベント	30	1.6	1.1, 2.3	0.889 (0.542, 1.458)	33	1.8	1.2, 2.5
すべての出血性イベント[a]	610	32.4	30.3, 34.5	1.110 (0.989, 1.246)	549	29.5	27.4, 31.6

Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.3.1-1.1
a: 生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血、及びその他の出血の複合

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累積発現率（Kaplan-Meier プロット）を図 2.7.4.2-2 に示す。生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血性イベントの発現率は、治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までの期間で、CS-747S 群とクロピドグレル群とで同様に推移した。

図 2.7.4.2-2　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の累積発現数（Kaplan-Meier プロット）：J303 試験



Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Figure 15.3.1-1

出血部位及び重症度別の出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現状況を表 2.7.4.2-4 に示す。脳での出血の発現率は、CS-747S 群で 0.4%（8/1885）、クロピドグレル群で 0.5%（10/1862）であった。重度の脳での出血の発現率は、CS-747S 群で 0.1%（2/1885）、クロピドグレル群で 0.3%（6/1862）であった。頭蓋内での出血の発現率は、CS-747S 群で 0.3%（6/1885）、クロピドグレル群で 0.3%（6/1862）であった。重度の頭蓋内での出血の発現率は、CS-747S 群で 0.1%（1/1885）、クロピドグレル群で 0.1%（2/1862）であった。消化管での出血の発現率は、CS-747S 群で 1.8%（34/1885）、クロピドグレル群で 2.1%（40/1862）であった。重度の消化管での出血の発現率は、CS-747S 群で 0.3%（6/1885）、クロピドグレル群で 0.2%（3/1862）であった。

泌尿器関連の出血の発現率は CS-747S 群で 1.0%（19/1885）、クロピドグレル群で 0.8%（15/1862）、鼻での出血の発現率は CS-747S 群で 0.7%（13/1885）、クロピドグレル群で 0.5%（9/1862）、眼での出血の発現率は CS-747S 群で 0.7%（14/1885）、クロピドグレル群で 0.7%（13/1862）であった。泌尿器関連の出血で CS-747S 群及びクロピドグレル群の各 1 名に重度の血尿が認められたが、ほとんどの事象が軽度であり、泌尿器関連、鼻、及び眼での出血の重症度に投与群間で大きな差はなかった。

その他の部位での出血の発現率は、CS-747S 群で 1.2%（22/1885）、クロピドグレル群で 1.0%（19/1862）であった。各投与群で重症度の偏りは認められなかった。

以上より、出血部位別の出血性イベントの発現状況に投与群間で大きな偏りは認められなかった。

表 2.7.4.2-4　出血部位別の出血性イベントの発現状況: J303 試験

出血部位	CS-747S 群 N = 1885								クロピドグレル群 N = 1862							
	合計		軽度		中等度		重度		合計		軽度		中等度		重度	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
脳	8	0.4	4	0.2	2	0.1	2	0.1	10	0.5	1	0.1	3	0.2	6	0.3
頭蓋内（脳出血を含まない）	6	0.3	3	0.2	2	0.1	1	0.1	6	0.3	3	0.2	1	0.1	2	0.1
消化管	34	1.8	13	0.7	15	0.8	6	0.3	40	2.1	20	1.1	17	0.9	3	0.2
泌尿器関連	19	1.0	16	0.8	2	0.1	1	0.1	15	0.8	13	0.7	1	0.1	1	0.1
鼻	13	0.7	9	0.5	4	0.2	0	0.0	9	0.5	8	0.4	1	0.1	0	0.0
眼	14	0.7	8	0.4	6	0.3	0	0.0	13	0.7	11	0.6	2	0.1	0	0.0
その他	22	1.2	14	0.7	6	0.3	2	0.1	19	1.0	13	0.7	4	0.2	2	0.1

各出血部位の出血性イベントには下記の MedDRA/J version 19.0 の基本語を含む。
同一被験者で、同じ出血部位の有害事象が存在した場合、重症度が重い方を集計対象とした。
脳:　脳出血、小脳出血、被殻出血、脳幹出血、視床出血、脳室内出血、脳挫傷、大脳基底核出血、及び腫瘍出血（聴神経腫瘍内の出血であるため、[脳] に分類して集計）
頭蓋内:　外傷性頭蓋内出血、硬膜下血腫、硬膜外血腫、頭蓋内出血
消化管:　出血性十二指腸潰瘍、出血性胃潰瘍、胃出血、大腸出血、胃腸出血、小腸出血、食道潰瘍出血、胃十二指腸出血、上部消化管出血、食道静脈瘤出血、便潜血陽性、下部消化管出血、出血性胃腸潰瘍、変色便、血便排泄、出血性びらん性胃炎、便潜血、メレナ、腸出血、直腸出血、マロリー・ワイス症候群、出血性腸憩室、及び処置後出血（直腸内視鏡的粘膜切除術後に切除部位より認められた出血であるため、[消化管] に分類して集計）
泌尿器関連:　血尿、膀胱出血
鼻:　鼻出血
眼:　網膜出血、硝子体出血、結膜出血、前房出血
その他:　血胸、心タンポナーデ、処置による出血、出血性ショック、歯肉出血、不正子宮出血、血精液症、性器出血、出血性関節症、皮下出血、処置後出血、創傷出血、痔出血、喀血、筋肉内出血、月経過多、外傷性出血、肛門出血、脊髄硬膜外血腫
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) 付録 16.2.7-2、付録 16.2.7-3

2.1.1.1.3　J304 試験

J304 試験では、主要評価項目として、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）を評価した。治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた出血性イベントの発現率、信頼区間、及びクロピドグレル 50 mg 群に対する CS-747S 各群のハザード比を表 2.7.4.2-5 に示す。CS-747S 群及びクロピドグレル群で認められた、生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血の詳細を表 2.7.4.8-3 に示す。

主要評価項目である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 4.2%（9/216）、CS-747S 2.5 mg 群 1.9%（4/215）、クロピドグレル 50 mg 群 3.6%（8/223）であった。

CS-747S 3.75 mg 群では、生命を脅かす出血及び大出血が 1.4%（3/216）、生命を脅かす出血が 1.4%（3/216）、臨床的に重要な出血が 2.8%（6/216）、その他の出血が 30.1%

（65/216）、投与中止に至る出血性イベントが 2.3%（5/216）、すべての出血性イベントが 31.9%（69/216）に発現した。CS-747S 2.5 mg 群では、生命を脅かす出血及び大出血が 0.9%（2/215）、生命を脅かす出血が 0.5%（1/215）、大出血が 0.5%（1/215）、臨床的に重要な出血が 0.9%（2/215）、その他の出血が 23.7%（51/215）、投与中止に至る出血性イベントが 0.9%（2/215）、すべての出血性イベントが 24.7%（53/215）に発現した。クロピドグレル 50 mg 群では、臨床的に重要な出血が 3.6%（8/223）、その他の出血が 21.5%（48/223）、投与中止に至る出血性イベントが 2.2%（5/223）、すべての出血性イベントが 23.3%（52/223）に発現した。

CS-747S 3.75 mg 群 216 名で発現した出血性イベントの重症度別の事象数は、生命を脅かす出血（3 名）では、重度 1 件、中等度 2 件、軽度は発現なし、臨床的に重要な出血（6 名）では、重度は発現なし、中等度 2 件、軽度 4 件、であった。CS-747S 2.5 mg 群 215 名で発現した出血性イベントの重症度別の事象数は、生命を脅かす出血（1 名）では、重度 1 件、中等度と軽度は発現なし、大出血（1 名）では重度 1 件、中等度と軽度は発現なし、臨床的に重要な出血（2 名）では、重度及び中等度は発現なし、軽度 2 件であった。クロピドグレル群で発現した出血性イベントの重症度別の事象数は、臨床的に重要な出血（8 名）では、重度 2 件、中等度 3 件、軽度 6 件であった。

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）のクロピドグレル 50 mg 群に対するハザード比（95%信頼区間）は、CS-747S 3.75 mg 群 1.128（0.435～2.925）、CS-747S 2.5 mg 群 0.510（0.154～1.694）であり、クロピドグレル 50 mg 群と比較して、CS-747S 3.75 mg 群での臨床上重要な出血性イベント発現率は同程度であり、CS-747S 2.5 mg 群での発現率はクロピドグレル 50 mg 群より低かった。治験薬投与開始から投与終了・中止日までに認められた臨床上重要な出血性イベント発現率及びハザード比も同様の結果であった（表 2.7.4.8-6）。

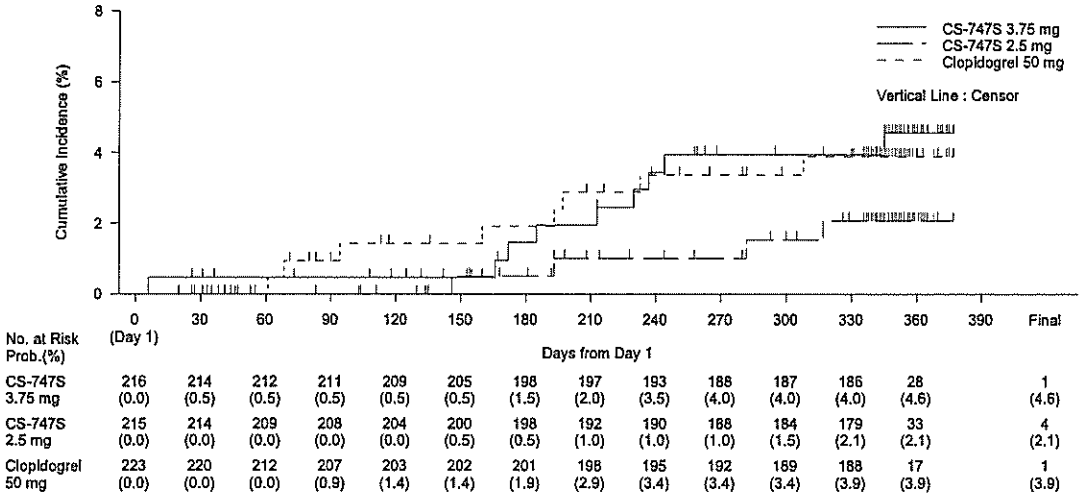
表 2.7.4.2-5　出血性イベントの発現率、ハザード比（安全性解析対象集団）：J304 試験

	CS-747S 3.75 mg 群 N = 216				CS-747S 2.5 mg 群 N = 215				クロピドグレル 50 mg 群 N = 223		
	n	%	95% CI	ハザード比 (95% CI)	n	%	95% CI	ハザード比 (95% CI)	n	%	95% CI
臨床上重要な出血性イベント[a]	9	4.2	1.9, 7.8	1.128 (0.435, 2.925)	4	1.9	0.5, 4.7	0.510 (0.154, 1.694)	8	3.6	1.6, 6.9
生命を脅かす出血及び大出血	3	1.4	0.3, 4.0	—	2	0.9	0.1, 3.3	—	0	0.0	0.0, 1.6
生命を脅かす出血	3	1.4	0.3, 4.0	—	1	0.5	0.0, 2.6	—	0	0.0	0.0, 1.6
大出血	0	0.0	0.0, 1.7	—	1	0.5	0.0, 2.6	—	0	0.0	0.0, 1.6
臨床的に重要な出血	6	2.8	1.0, 5.9	0.755 (0.262, 2.176)	2	0.9	0.1, 3.3	0.255 (0.054, 1.203)	8	3.6	1.6, 6.9
その他の出血	65	30.1	24.1, 36.7	1.421 (0.978, 2.063)	51	23.7	18.2, 30.0	1.090 (0.735, 1.617)	48	21.5	16.3, 27.5
投与中止に至る出血性イベント	5	2.3	0.8, 5.3	1.006 (0.291, 3.476)	2	0.9	0.1, 3.3	0.410 (0.080, 2.115)	5	2.2	0.7, 5.2
すべての出血性イベント[b]	69	31.9	25.8, 38.6	1.397 (0.975, 2.003)	53	24.7	19.0, 31.0	1.041 (0.710, 1.526)	52	23.3	17.9, 29.4

Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.3.1-2、Table 15.3.1-6、Table 15.3.1-4、Table 15.3.1-8
a: 生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血の複合
b: 生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血、及びその他の出血の複合

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の累積発現率（Kaplan-Meier プロット）を図 2.7.4.2-3 に示す。臨床上重要な出血性イベントの発現は治験薬投与開始早期には認められず、その発現率は、治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までの期間で、クロピドグレル 50 mg 群と比較して CS-747S 3.75 mg 群で同程度に推移し、CS-747S 2.5 mg では低く推移する傾向だった。

図 2.7.4.2-3　臨床上重要な出血性イベントの累積発現数（Kaplan-Meier プロット）：J304 試験



No. at Risk Prob.(%)	0 (Day 1)	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	Final
CS-747S 3.75 mg	216 (0.0)	214 (0.5)	212 (0.5)	211 (0.5)	209 (0.5)	205 (0.5)	198 (1.5)	197 (2.0)	193 (3.5)	188 (4.0)	187 (4.0)	186 (4.0)	28 (4.6)		1 (4.6)
CS-747S 2.5 mg	215 (0.0)	214 (0.0)	209 (0.0)	208 (0.0)	204 (0.0)	200 (0.5)	198 (0.5)	192 (1.0)	190 (1.0)	188 (1.0)	184 (1.5)	179 (2.1)	33 (2.1)		4 (2.1)
Clopidogrel 50 mg	223 (0.0)	220 (0.0)	212 (0.0)	207 (0.9)	203 (1.4)	202 (1.4)	201 (1.9)	198 (2.9)	195 (3.4)	192 (3.4)	189 (3.4)	188 (3.9)	17 (3.9)		1 (3.9)

Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Figure 15.3.1-1

出血部位及び重症度別の出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現状況を表 2.7.4.2-6 に示す。脳での出血の発現は認められなかった。頭蓋内での出血の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群で 1.4%（3/216）、CS-747S 2.5 mg 群では発現なし、クロピドグレル群で 1.3%（2/223）であった。重度の頭蓋内での出血の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群で 0.5%（1/216）、クロピドグレル群で 0.9%（2/223）であった。消化管での出血の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群で 0.9%（2/216）、CS-747S 2.5 mg 群で 0.9%（2/215）、クロピドグレル群で 1.3%（3/223）であった。重度の消化管での出血の発現率は CS-747S 2.5 mg 群で 0.5%（1/215）であった。

泌尿器関連、鼻、及び眼での出血の発現率は、いずれも CS-747S 3.75 mg 群で 0.5%（1/216）及びクロピドグレル群で 0.4%（1/223）であった。CS-747S 3.75 mg 群の 1 名に中等度の血尿が認められたが、他の事象はいずれも軽度であった。CS-747S 2.5 mg 群ではこれらの部位の出血は発現しなかった。

その他の部位での出血の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群で 0.5%（1/216）、CS-747S 2.5 mg 群で 0.9%（2/215）、クロピドグレル群で 0.9%（2/223）であった。各投与群で重症度の偏りは認められなかった。

以上より、出血部位別の出血性イベントの発現状況に投与群間で大きな偏りは認められな

かった。

表 2.7.4.2-6　出血部位別の出血性イベントの発現状況: J304 試験

出血部位	CS-747S 3.75 mg 群 N = 216								CS-747S 2.5 mg 群 N = 215								クロピドグレル群 N = 223							
	合計		軽度		中等度		重度		合計		軽度		中等度		重度		合計		軽度		中等度		重度	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
脳	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頭蓋内（脳出血を含まない）	3	1.4	0	0.0	2	0.9	1	0.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	1.3	0	0.0	1	0.4	2	0.9
消化管	2	0.9	1	0.5	1	0.5	0	0.0	2	0.9	1	0.5	0	0.0	1	0.5	3	1.3	2	0.9	1	0.4	0	0.0
泌尿器関連	1	0.5	0	0.0	1	0.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.4	1	0.4	0	0.0	0	0.0
鼻	1	0.5	1	0.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.4	1	0.4	0	0.0	0	0.0
眼	1	0.5	1	0.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.4	1	0.4	0	0.0	0	0.0
その他	1	0.5	1	0.5	0	0.0	0	0.0	2	0.9	1	0.5	0	0.0	1	0.5	2	0.9	1	0.4	1	0.4	0	0.0

各出血部位の出血性イベントには下記の MedDRA/J version 17.1 の基本語を含む。
同一被験者で、同じ出血部位の有害事象が存在した場合、重症度が重い方を集計対象とした。
頭蓋内:　くも膜下出血、硬膜下血腫、外傷性頭蓋内出血
消化管:　出血性胃潰瘍、出血性腸憩室、変色便、メレナ、大腸出血
泌尿器関連:　血尿、尿路出血
鼻:　鼻出血
眼:　結膜出血、網膜出血
その他:　心タンポナーデ、外傷性出血、皮下出血、不正子宮出血、創傷出血
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) 付録 16.2.7-2、付録 16.2.7-3

2.1.1.2　出血性有害事象

2.1.1.2.1　J305 試験

出血性有害事象発現状況を表 2.7.4.2-7 に示す。出血分類別の出血性有害事象発現被験者数、及び治験薬との因果関係が「関連あり」の出血分類別の出血性有害事象発現被験者数をそれぞれ表 2.7.4.2-8 及び表 2.7.4.8-7 に示す。また、治験薬投与期間別の事象別出血性有害事象発現被験者数を表 2.7.4.8-10 に示す。

治験薬投与開始から後観察期終了日までに認められた出血性有害事象の発現率は、CS-747S 群 19.2%（23/120）、クロピドグレル群 24.6%（28/114）であり、クロピドグレル群と比較して、CS-747S 群で低かった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された出血性有害事象の発現率は、CS-747S 群 6.7%（8/120）、クロピドグレル群 7.0%（8/114）であり、投与群間で明らかな差はなかった。出血性有害事象の発現は、いずれの投与群でも 12 週以内に多く認められた。

主な出血性有害事象（いずれかの投与群での発現率が 2%以上）とその発現率は、鼻出血（CS-747S 群 5.8%、クロピドグレル群 1.8%、以下同順）、歯肉出血（0.0%、3.5%）、皮下出血（3.3%、0.0%）、血尿（3.3%、0.0%）、創傷（0.0%、4.4%）であった。主な治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された主な出血性有害事象（いずれかの投与群で発現率が 2%以上）とその発現率は、鼻出血（3.3%、0.0%）及び皮下出血（2.5%、0.0%）であった。こ

のうち、鼻出血 1 件及び皮下出血 1 件は同一被験者に発現した。

重度の出血性有害事象は、クロピドグレル群のみに 1 名（胃腸出血）で認められ、治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

表 2.7.4.2-7　出血性有害事象の発現状況（投与開始から後観察終了時まで）：J305 試験

	CS-747S 群 N = 120		クロピドグレル群 N = 114	
出血性有害事象（すべて）	23	(19.2)	28	(24.6)
出血性有害事象（関連あり）	8	(6.7)	8	(7.0)
重篤な出血性有害事象（すべて）	0	(0.0)	1	(0.9)
死亡（すべて）	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡以外の重篤な出血性有害事象（すべて）	0	(0.0)	1	(0.9)
重篤な出血性有害事象（関連あり）	0	(0.0)	1	(0.9)
死亡（関連あり）	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡以外の重篤な出血性有害事象（関連あり）	0	(0.0)	1	(0.9)
重度の出血性有害事象（すべて）	0	(0.0)	1	(0.9)
重度の出血性有害事象（関連あり）	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った出血性有害事象（すべて）	2	(1.7)	0	(0.0)
投与中止に至った出血性有害事象（関連あり）	1	(0.8)	0	(0.0)

n（%）
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.3.1-6

表 2.7.4.2-8　出血分類別の出血性有害事象の発現被験者数: J305 試験（1/2）

出血分類 器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N = 120 被験者数（%）		クロピドグレル群 N = 114 被験者数（%）	
生命を脅かす出血	0	(0.0)	0	(0.0)
大出血	1	(0.8)	0	(0.0)
眼障害	1	(0.8)	0	(0.0)
網膜裂孔	1	(0.8)	0	(0.0)
臨床的に重要な出血	5	(4.2)	4	(3.5)
神経系障害	1	(0.8)	0	(0.0)
くも膜下出血	1	(0.8)	0	(0.0)
眼障害	0	(0.0)	2	(1.8)
結膜出血	0	(0.0)	1	(0.9)
硝子体出血	0	(0.0)	1	(0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.8)	1	(0.9)
鼻出血	1	(0.8)	1	(0.9)
胃腸障害	0	(0.0)	2	(1.8)
虚血性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.9)
胃腸出血	0	(0.0)	1	(0.9)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.8)	0	(0.0)
点状出血	1	(0.8)	0	(0.0)
腎および尿路障害	2	(1.7)	0	(0.0)
血尿	2	(1.7)	0	(0.0)
その他の出血	20	(16.7)	25	(21.9)
眼障害	1	(0.8)	0	(0.0)
結膜出血	1	(0.8)	0	(0.0)
血管障害	1	(0.8)	1	(0.9)
血腫	0	(0.0)	1	(0.9)
内出血	1	(0.8)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(5.0)	1	(0.9)
鼻出血	6	(5.0)	1	(0.9)
胃腸障害	1	(0.8)	7	(6.1)
歯肉出血	0	(0.0)	4	(3.5)
痔出血	1	(0.8)	2	(1.8)
裂肛	0	(0.0)	1	(0.9)
肛門出血	0	(0.0)	1	(0.9)
皮膚および皮下組織障害	8	(6.7)	0	(0.0)
皮下出血	4	(3.3)	0	(0.0)
紫斑	2	(1.7)	0	(0.0)
痂皮	1	(0.8)	0	(0.0)
皮膚剥脱	1	(0.8)	0	(0.0)
腎および尿路障害	2	(1.7)	0	(0.0)
血尿	2	(1.7)	0	(0.0)

MedDRA/J Ver. 23.0
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.3.1-17.1

表 2.7.4.2-8　出血分類別の出血性有害事象の発現被験者数: J305 試験（2/2）

出血分類 器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N = 120 被験者数	(%)	クロピドグレル群 N = 114 被験者数	(%)
その他の出血（続き）				
生殖系および乳房障害	1	(0.8)	3	(2.6)
性器出血	0	(0.0)	1	(0.9)
月経過多	0	(0.0)	1	(0.9)
陰嚢出血	0	(0.0)	1	(0.9)
子宮出血	1	(0.8)	0	(0.0)
臨床検査	2	(1.7)	4	(3.5)
尿中血陽性	2	(1.7)	2	(1.8)
便潜血陽性	0	(0.0)	2	(1.8)
傷害、中毒および処置合併症	5	(4.2)	11	(9.6)
創傷	0	(0.0)	5	(4.4)
皮膚擦過傷	2	(1.7)	2	(1.8)
挫傷	1	(0.8)	1	(0.9)
皮下血腫	1	(0.8)	1	(0.9)
前房出血	1	(0.8)	0	(0.0)
四肢損傷	0	(0.0)	1	(0.9)
鼻部損傷	0	(0.0)	1	(0.9)

MedDRA/J Ver. 23.0
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.3.1-17.1

2.1.1.2.2　J303 試験

出血性有害事象発現状況を表 2.7.4.2-9 に示す。出血分類別の出血性有害事象発現被験者数（生命を脅かす出血、臨床的に重要な出血、及びその他の出血、いずれかの投与群で 2 名以上に発現）、及び治験薬との因果関係が「関連あり」の出血分類別の出血性有害事象発現被験者数をそれぞれ表 2.7.4.2-10 及び表 2.7.4.8-8 に示す。また、治験薬投与期間別の事象別出血性有害事象発現被験者数を表 2.7.4.8-11 に示す。

治験薬投与開始から後観察期終了日までに認められた出血性有害事象の発現率は、CS-747S 群 32.4%（610/1885）、クロピドグレル群 29.5%（549/1862）であり、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された出血性有害事象の発現率は、CS-747S 群 22.5%（424/1885）、クロピドグレル群 18.5%（344/1862）であった。出血性有害事象の発現率は、クロピドグレル群と比較して、CS-747S 群で高かった。出血性有害事象の発現は、いずれの投与群でも 12 週以内に多く認められた。

主な出血性有害事象（いずれかの投与群での発現率が 2%以上）とその発現率は、皮下出血（CS-747S 群 9.5%、クロピドグレル群 5.3%、以下同順）、創傷出血（7.8%、6.4%）、鼻出血（6.3%、4.3%）、結膜出血（2.1%、2.3%）であった。主な治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された出血性有害事象（いずれかの投与群で発現率が 2%以上）とその発現率は、鼻出血（4.7%、3.2%）、皮下出血（7.2%、3.4%）、及び創傷出血（3.5%、2.6%）であっ

た。

重度の出血性有害事象は、CS-747S 群 12 名（0.6%）、クロピドグレル群 14 名（0.8%）で認められ、クロピドグレル群の 1 件を除き、治験薬との因果関係が「関連あり」であった。重度の出血性有害事象の発現率に投与群間で差はなかった。

表 2.7.4.2-9　出血性有害事象の発現状況（投与開始から後観察終了時まで）：J303 試験

	CS-747S 群 N = 1885		クロピドグレル群 N = 1862	
出血性有害事象（すべて）	610	(32.4)	549	(29.5)
出血性有害事象（関連あり）	424	(22.5)	344	(18.5)
重篤な出血性有害事象（すべて）	25	(1.3)	31	(1.7)
死亡（すべて）	2	(0.1)	3	(0.2)
死亡以外の重篤な出血性有害事象（すべて）	23	(1.2)	28	(1.5)
重篤な出血性有害事象（関連あり）	24	(1.3)	29	(1.6)
死亡（関連あり）	2	(0.1)	3	(0.2)
死亡以外の重篤な出血性有害事象（関連あり）	22	(1.2)	26	(1.4)
重度の出血性有害事象（すべて）	12	(0.6)	14	(0.8)
重度の出血性有害事象（関連あり）	12	(0.6)	13	(0.7)
投与中止に至った出血性有害事象（すべて）	30	(1.6)	33	(1.8)
投与中止に至った出血性有害事象（関連あり）	30	(1.6)	32	(1.7)

n（%）
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.3.1-13

表 2.7.4.2-10　出血分類別の出血性有害事象の発現被験者数（いずれかの投与群で 2 名以上に発現）：J303 試験（1/3）

出血分類 器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N = 1885 被験者数	(%)	クロピドグレル群 N = 1862 被験者数	(%)
生命を脅かす出血	18	(1.0)	23	(1.2)
神経系障害	4	(0.2)	9	(0.5)
脳幹出血	1	(0.1)	2	(0.1)
脳出血	1	(0.1)	2	(0.1)
視床出血	0	(0.0)	2	(0.1)
胃腸障害	10	(0.5)	12	(0.6)
出血性胃潰瘍	2	(0.1)	5	(0.3)
出血性十二指腸潰瘍	3	(0.2)	2	(0.1)
胃腸出血	0	(0.0)	2	(0.1)
傷害、中毒および処置合併症	3	(0.2)	1	(0.1)
硬膜下血腫	2	(0.1)	0	(0.0)
臨床的に重要な出血	98	(5.2)	83	(4.5)
神経系障害	6	(0.3)	0	(0.0)
大脳基底核出血	2	(0.1)	0	(0.0)
頭蓋内出血	2	(0.1)	0	(0.0)
眼障害	14	(0.7)	13	(0.7)
網膜出血	7	(0.4)	7	(0.4)
硝子体出血	6	(0.3)	4	(0.2)
結膜出血	0	(0.0)	2	(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17	(0.9)	11	(0.6)
鼻出血	13	(0.7)	9	(0.5)
喀血	3	(0.2)	0	(0.0)
血胸	1	(0.1)	2	(0.1)
胃腸障害	22	(1.2)	21	(1.1)
大腸出血	5	(0.3)	2	(0.1)
下部消化管出血	2	(0.1)	3	(0.2)
出血性十二指腸潰瘍	3	(0.2)	1	(0.1)
血便排泄	1	(0.1)	3	(0.2)
胃出血	1	(0.1)	2	(0.1)
胃腸出血	1	(0.1)	2	(0.1)
メレナ	2	(0.1)	1	(0.1)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	2	(0.1)
皮下出血	0	(0.0)	2	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.1)	3	(0.2)
出血性関節症	0	(0.0)	3	(0.2)
腎および尿路障害	19	(1.0)	14	(0.8)
血尿	19	(1.0)	13	(0.7)

MedDRA/J Ver. 19.0
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.3.1-22.1

表 2.7.4.2-10　出血分類別の出血性有害事象の発現被験者数（いずれかの投与群で 2 名以上に発現）：J303 試験（2/3）

出血分類 器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N = 1885 被験者数	(%)	クロピドグレル群 N = 1862 被験者数	(%)
臨床的に重要な出血（続き）				
生殖系および乳房障害	8	(0.4)	5	(0.3)
不正子宮出血	6	(0.3)	2	(0.1)
血精液症	0	(0.0)	2	(0.1)
臨床検査	3	(0.2)	7	(0.4)
便潜血陽性	3	(0.2)	5	(0.3)
便潜血	0	(0.0)	2	(0.1)
傷害、中毒および処置合併症	8	(0.4)	9	(0.5)
創傷出血	4	(0.2)	1	(0.1)
硬膜下血腫	1	(0.1)	3	(0.2)
処置後出血	1	(0.1)	2	(0.1)
その他の出血	533	(28.3)	476	(25.6)
眼障害	60	(3.2)	69	(3.7)
結膜出血	39	(2.1)	40	(2.1)
網膜出血	19	(1.0)	27	(1.5)
耳および迷路障害	2	(0.1)	1	(0.1)
耳出血	2	(0.1)	1	(0.1)
血管障害	3	(0.2)	1	(0.1)
血性分泌物	2	(0.1)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	116	(6.2)	77	(4.1)
鼻出血	108	(5.7)	73	(3.9)
喀血	10	(0.5)	4	(0.2)
胃腸障害	76	(4.0)	96	(5.2)
歯肉出血	35	(1.9)	34	(1.8)
痔出血	20	(1.1)	24	(1.3)
肛門出血	9	(0.5)	20	(1.1)
血便排泄	6	(0.3)	4	(0.2)
口腔内出血	2	(0.1)	4	(0.2)
メレナ	2	(0.1)	2	(0.1)
胃出血	0	(0.0)	3	(0.2)
舌出血	1	(0.1)	2	(0.1)
変色便	0	(0.0)	2	(0.1)
マロリー・ワイス症候群	2	(0.1)	0	(0.0)

MedDRA/J Ver. 19.0
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.3.1-22.1

表 2.7.4.2-10　出血分類別の出血性有害事象の発現被験者数（いずれかの投与群で 2 名以上に発現）：J303 試験（3/3）

出血分類 器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N = 1885 被験者数（%）		クロピドグレル群 N = 1862 被験者数（%）	
その他の出血（続き）				
皮膚および皮下組織障害	186	(9.9)	105	(5.6)
皮下出血	180	(9.5)	98	(5.3)
紫斑	2	(0.1)	3	(0.2)
爪床出血	1	(0.1)	3	(0.2)
皮膚出血	3	(0.2)	1	(0.1)
点状出血	0	(0.0)	2	(0.1)
腎および尿路障害	13	(0.7)	21	(1.1)
血尿	11	(0.6)	18	(1.0)
尿道出血	1	(0.1)	2	(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(0.3)	6	(0.3)
血管穿刺部位出血	4	(0.2)	1	(0.1)
注入部位出血	0	(0.0)	2	(0.1)
潰瘍性出血	0	(0.0)	2	(0.1)
臨床検査	7	(0.4)	11	(0.6)
尿中血陽性	5	(0.3)	9	(0.5)
便潜血陽性	2	(0.1)	2	(0.1)
傷害、中毒および処置合併症	189	(10.0)	176	(9.5)
創傷出血	144	(7.6)	118	(6.3)
皮下血腫	23	(1.2)	21	(1.1)
外傷性出血	20	(1.1)	18	(1.0)
処置後出血	5	(0.3)	10	(0.5)
眼挫傷	1	(0.1)	6	(0.3)
外傷性血腫	3	(0.2)	4	(0.2)
処置による出血	1	(0.1)	2	(0.1)
外傷性血尿	0	(0.0)	2	(0.1)

MedDRA/J Ver. 19.0
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.3.1-22.1

2.1.1.2.3　J304 試験

出血性有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-11 に示す。出血分類別の出血性有害事象発現被験者数、及び治験薬との因果関係が「関連あり」の出血分類別の出血性有害事象発現被験者数を表 2.7.4.2-12 及び表 2.7.4.8-9 に示す。また、治験薬投与期間別の事象別出血性有害事象発現被験者数を表 2.7.4.8-12 に示す。

治験薬投与開始から後観察終了日までに認められた出血性有害事象（出血性イベント評価委員会判定）の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群 31.9%（69/216）、CS-747S 2.5 mg 群 24.7%（53/215）、クロピドグレル 50 mg 群 23.3%（52/223）であった。また、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された出血性有害事象の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群 24.5%

（53/216）、CS-747S 2.5 mg 群 16.3%（35/215）、クロピドグレル 50 mg 群 14.3%（32/223）であった。出血性有害事象の発現率は、クロピドグレル 50 mg 群と比較して、CS-747S 3.75 mg 群で高く、CS-747S 2.5 mg 群で同程度であった。出血性有害事象の発現は、CS-747S 3.75 mg 群では 8 週以内、CS-747S 2.5 mg 群及びクロピドグレル 50 mg 群では 24 週以内に多く認められた。

主な出血性有害事象（いずれかの投与群での発現率が 2%以上）は、皮下出血（CS-747S 3.75 mg 群 12.0%、CS-747S 2.5 mg 群 9.8%、クロピドグレル 50 mg 群 8.5%、以下同順）、創傷出血（6.9%、3.7%、1.3%）、鼻出血（5.6%、3.3%、2.7%）、皮下血腫（2.3%、2.8%、2.7%）、結膜出血（2.3%、1.4%、0.9%）、血尿（1.9%、0.0%、2.2%）であった。主な治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された出血性有害事象（いずれかの投与群で発現率が 2%以上）とその発現率は、結膜出血（2.3%、1.4%、0.4%）、鼻出血（3.7%、2.8%、0.9%）、皮下出血（10.2%、5.6%、4.9%）、創傷出血（3.7%、2.3%、0.4%）、及び皮下血腫（0.9%、1.9%、2.2%）であった。

重度の出血性有害事象は、CS-747S 3.75 mg 群 1 名（0.5%）、CS-747S 2.5 mg 群 3 名（1.4%）、クロピドグレル 50 mg 群 2 名（0.9%）で認められた。

表 2.7.4.2-11　出血性有害事象の発現状況（投与開始から後観察終了時まで）：J304 試験

	CS-747S 3.75 mg 群 N = 216		CS-747S 2.5 mg 群 N = 215		クロピドグレル 50 mg 群 N = 223	
出血性有害事象（すべて）	69	(31.9)	53	(24.7)	52	(23.3)
出血性有害事象（関連あり）	53	(24.5)	35	(16.3)	32	(14.3)
重篤な出血性有害事象（すべて）	4	(1.9)	4	(1.9)	4	(1.8)
死亡（すべて）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡以外の重篤な出血性有害事象（すべて）	4	(1.9)	4	(1.9)	4	(1.8)
重篤な出血性有害事象（関連あり）	4	(1.9)	3	(1.4)	4	(1.8)
死亡（関連あり）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡以外の重篤な出血性有害事象（関連あり）	4	(1.9)	3	(1.4)	4	(1.8)
重度の出血性有害事象（すべて）	1	(0.5)	3	(1.4)	2	(0.9)
重度の出血性有害事象（関連あり）	1	(0.5)	3	(1.4)	2	(0.9)
投与中止に至った出血性有害事象（すべて）	5	(2.3)	2	(0.9)	5	(2.2)
投与中止に至った出血性有害事象（関連あり）	5	(2.3)	2	(0.9)	4	(1.8)

n（%）
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.3.1-27

表 2.7.4.2-12　出血分類別の出血性有害事象発現被験者数: J304 試験（1/2）

出血分類	CS-747S 3.75 mg 群 N＝216		CS-747S 2.5 mg 群 N＝215		クロピドグレル 50 mg 群 N＝223	
器官別大分類 基本語	被験者数（%）					
生命を脅かす出血	3	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)
神経系障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
くも膜下出血	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
心タンポナーデ	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
胃腸障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
出血性胃潰瘍	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
硬膜下血腫	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
大出血	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
胃腸障害	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
出血性腸憩室	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
臨床的に重要な出血	6	(2.8)	2	(0.9)	8	(3.6)
眼障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
結膜出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
網膜出血	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
鼻出血	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃腸障害	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(1.3)
メレナ	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
変色便	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
出血性胃潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
大腸出血	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮下出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
腎および尿路障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
尿路出血	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
不正子宮出血	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(1.3)
硬膜下血腫	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.9)
外傷性出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
外傷性頭蓋内出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
創傷出血	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)

MedDRA/J Ver.17.1
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.3.1-38.1

表 2.7.4.2-12　出血分類別の出血性有害事象発現被験者数: J304 試験 (2/2)

出血分類	CS-747S 3.75 mg 群 N＝216		CS-747S 2.5 mg 群 N＝215		クロピドグレル 50 mg 群 N＝223	
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)					
その他の出血	65	(30.1)	51	(23.7)	48	(21.5)
眼障害	7	(3.2)	4	(1.9)	3	(1.3)
結膜出血	5	(2.3)	3	(1.4)	1	(0.4)
網膜出血	2	(0.9)	1	(0.5)	1	(0.4)
眼瞼出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
耳出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	(5.1)	7	(3.3)	5	(2.2)
鼻出血	11	(5.1)	7	(3.3)	5	(2.2)
胃腸障害	6	(2.8)	8	(3.7)	8	(3.6)
痔出血	2	(0.9)	2	(0.9)	4	(1.8)
歯肉出血	1	(0.5)	2	(0.9)	1	(0.4)
血便排泄	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.4)
胃出血	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
口腔内出血	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
肛門出血	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
大腸出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
メレナ	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
歯槽出血	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	26	(12.0)	21	(9.8)	19	(8.5)
皮下出血	26	(12.0)	21	(9.8)	18	(8.1)
爪床出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
腎および尿路障害	4	(1.9)	0	(0.0)	4	(1.8)
血尿	4	(1.9)	0	(0.0)	4	(1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.9)
注入部位出血	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)
血管穿刺部位出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
臨床検査	1	(0.5)	3	(1.4)	3	(1.3)
尿中血陽性	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.9)
出血時間延長	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
便潜血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
便潜血陽性	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	25	(11.6)	16	(7.4)	9	(4.0)
創傷出血	15	(6.9)	7	(3.3)	3	(1.3)
皮下血腫	5	(2.3)	6	(2.8)	6	(2.7)
外傷性出血	3	(1.4)	3	(1.4)	0	(0.0)
処置後出血	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
処置による出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

MedDRA/J Ver.17.1
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.3.1-38.1

2.1.1.2.4　J201 試験

出血分類別の出血性有害事象発現被験者数を表 2.7.4.2-13 に示す。

出血性有害事象は、CS-747S 投与群全体で 24.3%（28/115）に、投与量別では、CS-747S 2.5 mg 群で 17.9%（10/56）、CS-747S 5 mg 群で 30.5%（18/59）に発現し、CS-747S 2.5 mg 群と比較して CS-747S 5 mg 群に多く見られた。治験薬との因果関係が「関連あり」の出血性有害事象は、CS-747S 投与群全体で 20.0%（23/115）に、投与量別では、CS-747S 2.5 mg 群で 10.7%（6/56）、5 mg 群で 28.8%（17/59）に発現し、CS-747S 2.5 mg 群と比較して CS-747S 5 mg 群に多く見られた。CS-747S 投与群全体での主な出血性有害事象は、尿中血陽性、潜血陽性、創傷、鼻出血、皮下出血、及び皮下血腫であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の主な出血性有害事象も全体での主な出血性有害事象と同様であった。

主な出血性有害事象のうち、尿中血陽性は、CS-747S 2.5 mg 群と比較して CS-747S 5 mg 群で多く認められ、治験薬との因果関係は CS-747S 5 mg 群の 1 名以外はすべて「関連あり」であったが、いずれも軽度又は中等度であり、ほとんどの被験者（CS-747S 2.5 mg 群: 1 名中 1 名、CS-747S 5 mg 群: 8 名中 5 名）で、治験薬投与期間中に無処置で回復（軽快を含む）した。潜血陽性（CS-747S 2.5 mg 群: 4 名、CS-747S 5 mg 群: 5 名）は、いずれも治療薬の投薬なしで、治験薬投与期間中又は投与終了後に回復（軽快を含む）した。

「大出血」、「臨床的に重要な出血」に分類される出血性有害事象は認められず、すべて「その他の出血」に分類される事象であった。また、出血性有害事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度であり、重度のものはなかった。治験薬の投与中止に至った出血性有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-13　出血分類別の出血性有害事象発現被験者数: J201 試験

出血分類	投与群	CS-747S 2.5 mg 群		CS-747S 5 mg 群		全体	
	N	56		59		115	
器官別大分類	基本語	n	%	n	%	n	%
大出血	(該当事象なし)						
臨床的に重要な出血	(該当事象なし)						
その他の出血							
胃腸障害	痔出血	1	1.8	0	0.0	1	0.9
感染症および寄生虫症	口腔ヘルペス	0	0.0	1	1.7	1	0.9
傷害、中毒および処置合併症	引っかき傷	0	0.0	1	1.7	1	0.9
	皮下血腫	1	1.8	1	1.7	2	1.7
	擦過傷	0	0.0	1	1.7	1	0.9
	処置後出血	0	0.0	1	1.7	1	0.9
	創傷	3	5.4	2	3.4	5	4.3
臨床検査	尿中血陽性	1	1.8	8	13.6	9	7.8
	潜血陽性	4	7.1	5	8.5	9	7.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	2	3.6	2	3.4	4	3.5
皮膚および皮下組織障害	皮下出血	1	1.8	1	1.7	2	1.7

MedDRA / J ver. 10.0
Source: M5.3.5.2-1 (CS0747S-A-J201) 表 14.3.1-10

2.1.1.2.5　J106 試験

出血性有害事象は CS-747S 2.5 mg 群で 13.3% (2/15)、CS-747S 5 mg 群で 11.8% (2/17)、CS-747S 7.5 mg 群で 11.1% (2/18)、クロピドグレル群で 6.3% (1/16) に発現し、その内訳は、歯肉出血、皮下血腫、擦過傷、及び尿中血陽性が各 1 名、潜血陽性が 3 名であった。いずれも「その他の出血」に分類され、「大出血」又は「臨床的に重要な出血」に分類された事象はなかった。

治験薬との因果関係が「関連あり」の出血性有害事象は、CS-747S 2.5 mg 群で 13.3% (2/15)、CS-747S 5 mg 群で 5.9% (1/17)、CS-747S 7.5 mg 群で 11.1% (2/18)、クロピドグレル群で 6.3% (1/16) に発現した。それらの内訳は、歯肉出血、皮下血腫、及び尿中血陽性が各 1 名、潜血陽性 3 名であった。

2.1.1.2.6　J203 試験

すべての出血性有害事象は、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。出血性有害事象の内訳は、鼻出血 (3.75 mg 投与時 2 名)、尿中血陽性 (2.5 mg 投与時及び 3.75 mg 投与時、各 1 名)、歯肉出血、痔出血、及び穿刺部位出血 (いずれも 2.5 mg 投与時、各 1 名)、尿中赤血球陽性、擦過傷、及び虚血性大腸炎 (擦過傷及び虚血性大腸炎は同一被験者に発現) (いずれも 3.75 mg 投与時、各 1 名) であった。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。

治験薬との因果関係が「関連あり」の出血性有害事象（出血性副作用）は、CS-747S 全体で 3.8%（5/133）に、投与量別では 2.5 mg 投与時で 0.8%（1/132）、3.75 mg 投与時で 3.0%（4/133）に発現した。

投与期別では、第一期に 2.3%（3/133）、第二期に 5.3%（7/132）に出血性有害事象が認められた。重度に該当する出血性有害事象は認められず、中等度の出血性有害事象として虚血性大腸炎が、第二期で 3.75 mg を投与した 1 名に認められた。それ以外の出血性有害事象はいずれも軽度であった。

2.1.1.3　治験で認められたすべての有害事象

2.1.1.3.1　J305 試験

有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-14 に示す。事象別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群での発現率が 2%以上）及び治験薬との因果関係が「関連あり」の事象別の有害事象発現被験者数をそれぞれ表 2.7.4.2-15 及び表 2.7.4.2-16 に示す。また、全事象別の有害事象発現被験者数を表 2.7.4.8-13 に示す。

治験薬投与開始から後観察期終了日までに認められた有害事象の発現率は、CS-747S 群 76.7%（92/120）、クロピドグレル群 82.5%（94/114）であり、投与群間で差はなかった。出血性有害事象以外の主な有害事象（いずれかの投与群での発現率が 5%以上）とその発現率は、上咽頭炎（CS-747S 群 23.3%、クロピドグレル群 9.6%、以下同順）、糖尿病（1.7%、6.1%）、脳梗塞（7.5%、7.0%）、便秘（7.5%、5.3%）、肝機能異常（2.5%、5.3%）、発疹（2.5%、5.3%）であった。有害事象の発現は、いずれの投与群でも 12 週以内に多く認められた。

治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象の発現率は、CS-747S 群 11.7%（14/120）、クロピドグレル群 14.9%（17/114）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された出血性有害事象以外の主な有害事象（いずれかの投与群での発現率が 1%以上）とその発現率は、肝機能異常（CS-747S 群 0.8%、クロピドグレル群 2.6%）であった。

表 2.7.4.2-14　有害事象の発現状況: J305 試験

	CS-747S 群 N = 120		クロピドグレル群 N = 114	
有害事象（すべて）	92	(76.7)	94	(82.5)
有害事象（関連あり）	14	(11.7)	17	(14.9)
重篤な有害事象（すべて）	22	(18.3)	19	(16.7)
死亡（すべて）	1	(0.8)	1	(0.9)
死亡以外の重篤な有害事象（すべて）	21	(17.5)	18	(15.8)
重篤な有害事象（関連あり）	0	(0.0)	4	(3.5)
死亡（関連あり）	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡以外の重篤な有害事象（関連あり）	0	(0.0)	4	(3.5)
重度の有害事象（すべて）	4	(3.3)	5	(4.4)
重度の有害事象（関連あり）	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象（すべて）	16	(13.3)	17	(14.9)
投与中止に至った有害事象（関連あり）	2	(1.7)	2	(1.8)

n（%）
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.3.1-6.1

表 2.7.4.2-15　事象別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群での発現率 2%以上）：J305 試験（1/2）

器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N = 120		クロピドグレル群 N = 114	
	被験者数（%）			
感染症および寄生虫症	43	(35.8)	26	(22.8)
上咽頭炎	28	(23.3)	11	(9.6)
結膜炎	3	(2.5)	1	(0.9)
胃腸炎	1	(0.8)	3	(2.6)
肺炎	1	(0.8)	3	(2.6)
鼻炎	3	(2.5)	1	(0.9)
尿路感染	3	(2.5)	1	(0.9)
帯状疱疹	3	(2.5)	0	(0.0)
インフルエンザ	3	(2.5)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	7	(5.8)	13	(11.4)
糖尿病	2	(1.7)	7	(6.1)
脱水	0	(0.0)	3	(2.6)
精神障害	5	(4.2)	6	(5.3)
うつ病	1	(0.8)	3	(2.6)
神経系障害	21	(17.5)	23	(20.2)
脳梗塞	9	(7.5)	8	(7.0)
頭痛	1	(0.8)	5	(4.4)
浮動性めまい	3	(2.5)	2	(1.8)
一過性脳虚血発作	0	(0.0)	3	(2.6)
耳および迷路障害	3	(2.5)	7	(6.1)
回転性めまい	2	(1.7)	5	(4.4)
心臓障害	6	(5.0)	6	(5.3)
心房細動	1	(0.8)	3	(2.6)
血管障害	9	(7.5)	5	(4.4)
高血圧	5	(4.2)	3	(2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16	(13.3)	9	(7.9)
鼻出血	8	(6.7)	2	(1.8)
咳嗽	3	(2.5)	0	(0.0)
胃腸障害	23	(19.2)	30	(26.3)
便秘	9	(7.5)	6	(5.3)
下痢	4	(3.3)	4	(3.5)
歯肉出血	0	(0.0)	4	(3.5)
口内炎	0	(0.0)	3	(2.6)
肝胆道系障害	6	(5.0)	6	(5.3)
肝機能異常	3	(2.5)	6	(5.3)

MedDRA/J Ver. 23.0
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.3.1-7.1

表 2.7.4.2-15　事象別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群での発現率 2%以上）：J305 試験（2/2）

器官別大分類	CS-747S 群 N = 120		クロピドグレル群 N = 114	
基本語	被験者数（%）			
皮膚および皮下組織障害	17	(14.2)	23	(20.2)
発疹	3	(2.5)	6	(5.3)
湿疹	1	(0.8)	4	(3.5)
紅斑	0	(0.0)	4	(3.5)
皮下出血	4	(3.3)	0	(0.0)
皮膚乾燥	0	(0.0)	3	(2.6)
筋骨格系および結合組織障害	17	(14.2)	19	(16.7)
四肢痛	4	(3.3)	3	(2.6)
関節痛	3	(2.5)	2	(1.8)
背部痛	3	(2.5)	2	(1.8)
筋骨格痛	1	(0.8)	3	(2.6)
腎および尿路障害	8	(6.7)	6	(5.3)
血尿	4	(3.3)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	8	(6.7)	6	(5.3)
発熱	4	(3.3)	1	(0.9)
臨床検査	10	(8.3)	18	(15.8)
尿中血陽性	2	(1.7)	3	(2.6)
便潜血陽性	0	(0.0)	3	(2.6)
傷害、中毒および処置合併症	11	(9.2)	15	(13.2)
転倒	3	(2.5)	4	(3.5)
皮膚擦過傷	3	(2.5)	2	(1.8)
創傷	0	(0.0)	5	(4.4)
挫傷	3	(2.5)	1	(0.9)

MedDRA/J Ver. 23.0
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.3.1-7.1

表 2.7.4.2-16　事象別の有害事象発現被験者数（関連あり）：J305 試験

器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N = 120 被験者数	(%)	クロピドグレル群 N = 114 被験者数	(%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	2	(1.8)
Ｂ細胞性リンパ腫	0	(0.0)	1	(0.9)
慢性骨髄単球性白血病	0	(0.0)	1	(0.9)
神経系障害	1	(0.8)	1	(0.9)
味覚減退	1	(0.8)	0	(0.0)
ラクナ梗塞	0	(0.0)	1	(0.9)
眼障害	1	(0.8)	1	(0.9)
結膜出血	1	(0.8)	0	(0.0)
硝子体出血	0	(0.0)	1	(0.9)
血管障害	0	(0.0)	1	(0.9)
血腫	0	(0.0)	1	(0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(3.3)	0	(0.0)
鼻出血	4	(3.3)	0	(0.0)
胃腸障害	0	(0.0)	6	(5.3)
歯肉出血	0	(0.0)	2	(1.8)
腹部不快感	0	(0.0)	1	(0.9)
裂肛	0	(0.0)	1	(0.9)
肛門出血	0	(0.0)	1	(0.9)
虚血性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.9)
大腸ポリープ	0	(0.0)	1	(0.9)
肝胆道系障害	1	(0.8)	3	(2.6)
肝機能異常	1	(0.8)	3	(2.6)
皮膚および皮下組織障害	5	(4.2)	2	(1.8)
皮下出血	3	(2.5)	0	(0.0)
発疹	1	(0.8)	1	(0.9)
脱毛症	0	(0.0)	1	(0.9)
点状出血	1	(0.8)	0	(0.0)
紫斑	1	(0.8)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	2	(1.8)
尿路結石	0	(0.0)	1	(0.9)
腎機能障害	0	(0.0)	1	(0.9)
臨床検査	3	(2.5)	3	(2.6)
尿中血陽性	0	(0.0)	2	(1.8)
血中ビリルビン増加	1	(0.8)	0	(0.0)
好酸球数増加	0	(0.0)	1	(0.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.8)	0	(0.0)
グリコヘモグロビン増加	1	(0.8)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	1	(0.9)
皮下血腫	0	(0.0)	1	(0.9)

MedDRA/J Ver. 23.0
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.3.1-8.1

重症度別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上又は重度が認められた有害事象）を表 2.7.4.2-17 に示す。また、すべての重症度別の有害事象発現被験者数を表 2.7.4.8-18 に、治験薬との因果関係が「関連あり」の重症度別の有害事象発現被験者数を表 2.7.4.8-21 に、治験薬投与開始から後観察期終了日までに認められた重度の有害事象の累積発現率（Kaplan-Meier プロット）を図 2.7.4.8-1 に示す。

重度の有害事象の発現率は、CS-747S 群 3.3%（4/120）、クロピドグレル群 4.4%（5/114）であり、投与群間で明らかな差はなかった。CS-747S 群で発現した重度の有害事象（各 1 名）は、胃癌、膵癌、末梢動脈閉塞性疾患、及び誤嚥性肺炎であり、クロピドグレル群で発現した重度の有害事象（各 1 名）は、肺炎、低ナトリウム血症、自殺既遂、胃腸出血、変形性関節症、急性腎障害、及び脊椎圧迫骨折であった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された重度の有害事象の発現はなかった。重度の有害事象が好発する時期はなかった。

表 2.7.4.2-17　重症度別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上又は重度が認められた有害事象）：J305 試験（1/4）

器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N = 120 n (%)						クロピドグレル群 N = 114 n (%)					
	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
Subjects with adverse events	64	(53.3)	24	(20.0)	4	(3.3)	64	(56.1)	25	(21.9)	5	(4.4)
感染症および寄生虫症	36	(30.0)	7	(5.8)	0	(0.0)	22	(19.3)	3	(2.6)	1	(0.9)
上咽頭炎	25	(20.8)	3	(2.5)	0	(0.0)	11	(9.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
結膜炎	3	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺炎	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)
鼻炎	3	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿路感染	3	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸炎	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	1	(0.9)	0	(0.0)
インフルエンザ	1	(0.8)	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
帯状疱疹	2	(1.7)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
膵癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	5	(4.2)	2	(1.7)	0	(0.0)	10	(8.8)	2	(1.8)	1	(0.9)
糖尿病	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	6	(5.3)	1	(0.9)	0	(0.0)
脱水	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	1	(0.9)	0	(0.0)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)

MedDRA/J version 23.0
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.3.1-11.1

表 2.7.4.2-17　重症度別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上又は重度が認められた有害事象）：J305 試験（2/4）

器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N = 120 n (%)						クロピドグレル群 N = 114 n (%)					
	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
精神障害	5	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(3.5)	1	(0.9)	1	(0.9)
うつ病	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	1	(0.9)	0	(0.0)
自殺既遂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
神経系障害	14	(11.7)	7	(5.8)	0	(0.0)	14	(12.3)	9	(7.9)	0	(0.0)
脳梗塞	4	(3.3)	5	(4.2)	0	(0.0)	3	(2.6)	5	(4.4)	0	(0.0)
頭痛	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(3.5)	1	(0.9)	0	(0.0)
浮動性めまい	3	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
一過性脳虚血発作	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	1	(0.9)	0	(0.0)
耳および迷路障害	2	(1.7)	1	(0.8)	0	(0.0)	7	(6.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
回転性めまい	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	5	(4.2)	1	(0.8)	0	(0.0)	6	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
心房細動	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害	8	(6.7)	0	(0.0)	1	(0.8)	4	(3.5)	1	(0.9)	0	(0.0)
高血圧	5	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14	(11.7)	1	(0.8)	1	(0.8)	6	(5.3)	3	(2.6)	0	(0.0)
鼻出血	8	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)
咳嗽	2	(1.7)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
誤嚥性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)

MedDRA/J version 23.0
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.3.1-11.1

表 2.7.4.2-17　重症度別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上又は重度が認められた有害事象）：J305 試験（3/4）

器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N = 120 n (%)						クロピドグレル群 N = 114 n (%)					
	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
胃腸障害	20	(16.7)	3	(2.5)	0	(0.0)	23	(20.2)	6	(5.3)	1	(0.9)
便秘	9	(7.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
下痢	3	(2.5)	1	(0.8)	0	(0.0)	3	(2.6)	1	(0.9)	0	(0.0)
歯肉出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(3.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
肝胆道系障害	5	(4.2)	1	(0.8)	0	(0.0)	5	(4.4)	1	(0.9)	0	(0.0)
肝機能異常	3	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(4.4)	1	(0.9)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	12	(10.0)	5	(4.2)	0	(0.0)	20	(17.5)	3	(2.6)	0	(0.0)
発疹	0	(0.0)	3	(2.5)	0	(0.0)	4	(3.5)	2	(1.8)	0	(0.0)
湿疹	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(3.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(3.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮下出血	4	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	17	(14.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	16	(14.0)	2	(1.8)	1	(0.9)
四肢痛	4	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節痛	3	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
背部痛	3	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)
筋骨格痛	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
変形性関節症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)

MedDRA/J version 23.0
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.3.1-11.1

表 2.7.4.2-17　重症度別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上又は重度が認められた有害事象）：J305 試験（4/4）

器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N = 120 n (%)						クロピドグレル群 N = 114 n (%)					
	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
腎および尿路障害	7	(5.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	5	(4.4)	0	(0.0)	1	(0.9)
血尿	4	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
急性腎障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(5.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	6	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
発熱	4	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	10	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	18	(15.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿中血陽性	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
便潜血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	10	(8.3)	1	(0.8)	0	(0.0)	12	(10.5)	2	(1.8)	1	(0.9)
転倒	3	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(3.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚擦過傷	3	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
創傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
挫傷	3	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
脊椎圧迫骨折	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)

MedDRA/J version 23.0
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.3.1-11.1

治験薬の投与期間別の事象別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上）を表 2.7.4.2-18 に示す。また、すべての治験薬の投与期間別の事象別の有害事象発現被験者数を表 2.7.4.8-24 に、治験薬との因果関係が「関連あり」の治験薬の投与期間別の有害事象発現被験者数を表 2.7.4.8-27 に示す。

有害事象は、CS-747S 群及びクロピドグレル群のいずれも投与後 12 週以内に多く発現した。治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象もいずれの投与群で投与後 12 週以内に多く発現した。投与 12 週目以後は、有害事象及び治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象ともに、各期間での発現率に投与群間で明らかな差はなかった。また、特定の期間に特定の事象が好発する傾向はなかった。

表 2.7.4.2-18　治験薬投与期間別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上）：J305 試験（1/4）

器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N = 120							クロピドグレル群 N = 114						
	Total		≤ 12 w	> 12 w, ≤ 24 w	> 24 w, ≤ 35 w	> 36 w, ≤ 48 w	> 48 w	Total		≤ 12 w	> 12 w, ≤ 24 w	> 24 w, ≤ 35 w	> 36 w, ≤ 48 w	> 48 w
	n	(%)	n	n	n	n	n	n	(%)	n	n	n	n	n
期間開始時の被験者数	120		120	120	119	60	32	114		114	113	113	57	31
有害事象発現数	92	(76.7)	63	17	9	3	0	94	(82.5)	67	16	9	2	0
感染症および寄生虫症	43	(35.8)	26	9	7	0	1	26	(22.8)	14	6	1	4	1
上咽頭炎	28	(23.3)	16	9	3	0	0	11	(9.6)	3	4	0	4	0
結膜炎	3	(2.5)	2	0	1	0	0	1	(0.9)	1	0	0	0	0
胃腸炎	1	(0.8)	0	0	1	0	0	3	(2.6)	1	1	1	0	0
肺炎	1	(0.8)	0	0	1	0	0	3	(2.6)	2	1	0	0	0
鼻炎	3	(2.5)	2	0	0	0	1	1	(0.9)	1	0	0	0	0
尿路感染	3	(2.5)	2	0	1	0	0	1	(0.9)	1	0	0	0	0
帯状疱疹	3	(2.5)	1	2	0	0	0	0	(0.0)	0	0	0	0	0
インフルエンザ	3	(2.5)	2	1	0	0	0	0	(0.0)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	7	(5.8)	5	1	0	1	0	13	(11.4)	7	3	2	1	0
糖尿病	2	(1.7)	1	1	0	0	0	7	(6.1)	2	2	2	1	0
脱水	0	(0.0)	0	0	0	0	0	3	(2.6)	1	1	1	0	0
精神障害	5	(4.2)	3	1	1	0	0	6	(5.3)	3	2	1	0	0
うつ病	1	(0.8)	0	0	1	0	0	3	(2.6)	1	1	1	0	0
神経系障害	21	(17.5)	11	4	2	2	2	23	(20.2)	13	8	1	0	1
脳梗塞	9	(7.5)	4	1	1	1	2	8	(7.0)	5	2	1	0	0
頭痛	1	(0.8)	1	0	0	0	0	5	(4.4)	1	3	0	0	1
浮動性めまい	3	(2.5)	1	1	0	1	0	2	(1.8)	2	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	0	(0.0)	0	0	0	0	0	3	(2.6)	2	1	0	0	0

MedDRA/J version 23.0
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.3.1-21.1

表 2.7.4.2-18　治験薬投与期間別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上）：J305 試験（2/4）

器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N = 120							クロピドグレル群 N = 114						
	Total		≤ 12 w	> 12 w, ≤ 24 w	> 24 w, ≤ 35 w	> 36 w, ≤ 48 w	> 48 w	Total		≤ 12 w	> 12 w, ≤ 24 w	> 24 w, ≤ 35 w	> 36 w, ≤ 48 w	> 48 w
	n	(%)	n	n	n	n	n	n	(%)	n	n	n	n	n
耳および迷路障害	3	(2.5)	1	1	0	0	1	7	(6.1)	5	2	0	0	0
回転性めまい	2	(1.7)	1	0	0	0	1	5	(4.4)	3	2	0	0	0
心臓障害	6	(5.0)	3	0	1	2	0	6	(5.3)	1	2	2	0	1
心房細動	1	(0.8)	0	0	1	0	0	3	(2.6)	0	1	2	0	0
血管障害	9	(7.5)	5	1	2	1	0	5	(4.4)	0	0	3	1	1
高血圧	5	(4.2)	2	0	2	1	0	3	(2.6)	0	0	3	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16	(13.3)	8	4	2	1	1	9	(7.9)	3	3	2	1	0
鼻出血	8	(6.7)	4	1	1	1	1	2	(1.8)	0	2	0	0	0
咳嗽	3	(2.5)	2	0	1	0	0	0	(0.0)	0	0	0	0	0
胃腸障害	23	(19.2)	17	4	2	0	0	30	(26.3)	19	6	3	0	2
便秘	9	(7.5)	7	1	1	0	0	6	(5.3)	5	0	1	0	0
下痢	4	(3.3)	3	1	0	0	0	4	(3.5)	3	1	0	0	0
歯肉出血	0	(0.0)	0	0	0	0	0	4	(3.5)	4	0	0	0	0
口内炎	0	(0.0)	0	0	0	0	0	3	(2.6)	1	1	1	0	0
肝胆道系障害	6	(5.0)	3	1	1	1	0	6	(5.3)	5	0	0	0	1
肝機能異常	3	(2.5)	1	0	1	1	0	6	(5.3)	5	0	0	0	1

MedDRA/J version 23.0
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.3.1-21.1

表 2.7.4.2-18　治験薬投与期間別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上）：J305 試験（3/4）

器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N = 120							クロピドグレル群 N = 114						
	Total		≤ 12 w	> 12 w, ≤ 24 w	> 24 w, ≤ 35 w	> 36 w, ≤ 48 w	> 48 w	Total		≤ 12 w	> 12 w, ≤ 24 w	> 24 w, ≤ 35 w	> 36 w, ≤ 48 w	> 48 w
	n	(%)	n	n	n	n	n	n	(%)	n	n	n	n	n
皮膚および皮下組織障害	17	(14.2)	12	3	1	1	0	23	(20.2)	11	6	5	1	0
発疹	3	(2.5)	2	1	0	0	0	6	(5.3)	6	0	0	0	0
湿疹	1	(0.8)	1	0	0	0	0	4	(3.5)	0	1	3	0	0
紅斑	0	(0.0)	0	0	0	0	0	4	(3.5)	2	2	0	0	0
皮下出血	4	(3.3)	1	1	2	0	0	0	(0.0)	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	(0.0)	0	0	0	0	0	3	(2.6)	1	1	0	1	0
筋骨格系および結合組織障害	17	(14.2)	5	8	4	0	0	19	(16.7)	11	4	1	2	1
四肢痛	4	(3.3)	1	2	1	0	0	3	(2.6)	0	2	0	0	1
関節痛	3	(2.5)	1	1	1	0	0	2	(1.8)	1	1	0	0	0
背部痛	3	(2.5)	1	2	0	0	0	2	(1.8)	1	0	0	1	0
筋骨格痛	1	(0.8)	0	0	1	0	0	3	(2.6)	1	1	0	1	0
腎および尿路障害	8	(6.7)	5	1	2	0	0	6	(5.3)	3	3	0	0	0
血尿	4	(3.3)	1	1	2	0	0	0	(0.0)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8	(6.7)	2	3	0	3	0	6	(5.3)	2	2	1	1	0
発熱	4	(3.3)	2	1	0	1	0	1	(0.9)	1	0	0	0	0
臨床検査	10	(8.3)	4	2	3	0	1	18	(15.8)	12	2	2	0	2
尿中血陽性	2	(1.7)	1	0	1	0	0	3	(2.6)	2	0	0	0	1
便潜血陽性	0	(0.0)	0	0	0	0	0	3	(2.6)	2	0	0	0	1

MedDRA/J version 23.0
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.3.1-21.1

表 2.7.4.2-18　治験薬投与期間別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上）：J305 試験（4/4）

器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N = 120							クロピドグレル群 N = 114						
	Total		≤ 12 w	> 12 w, ≤ 24 w	> 24 w, ≤ 35 w	> 36 w, ≤ 48 w	> 48 w	Total		≤ 12 w	> 12 w, ≤ 24 w	> 24 w, ≤ 35 w	> 36 w, ≤ 48 w	> 48 w
	n	(%)	n	n	n	n	n	n	(%)	n	n	n	n	n
傷害、中毒および処置合併症	11	(9.2)	3	3	3	2	0	15	(13.2)	3	7	3	2	0
転倒	3	(2.5)	1	1	1	0	0	4	(3.5)	0	2	1	1	0
皮膚擦過傷	3	(2.5)	2	1	0	0	0	2	(1.8)	1	0	1	0	0
創傷	0	(0.0)	0	0	0	0	0	5	(4.4)	2	2	0	1	0
挫傷	3	(2.5)	0	1	1	1	0	1	(0.9)	0	1	0	0	0

MedDRA/J version 23.0
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.3.1-21.1

2.1.1.3.2　J303 試験

有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-19 に示す。事象別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群での発現率が 2%以上）及び治験薬との因果関係が「関連あり」の事象別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群での発現率が 0.5%以上）をそれぞれ表 2.7.4.2-20 及び表 2.7.4.2-21 に示す。また、全事象別の有害事象発現被験者数及び治験薬との因果関係が「関連あり」の全事象別の有害事象発現被験者数をそれぞれ表 2.7.4.8-14 及び表 2.7.4.8-16 に示す。

治験薬投与開始から後観察期終了日までに認められた有害事象の発現率は、CS-747S 群 89.0%（1677/1885）、クロピドグレル群 90.2%（1680/1862）であり、投与群間で差はなかった。出血性有害事象以外の主な有害事象（いずれかの投与群での発現率が 5%以上）とその発現率は、鼻咽頭炎（CS-747S 群 35.5%、クロピドグレル群 33.1%、以下同順）、背部痛（7.1%、6.9%）、齲歯（5.5%、4.9%）、便秘（4.8%、5.6%）であった。有害事象の発現は、いずれの投与群でも 12 週以内に多く認められた。

治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象の発現率は、CS-747S 群 32.7%（617/1885）、クロピドグレル群 31.4%（584/1862）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された出血性有害事象以外の主な有害事象（いずれかの投与群での発現率が 1%以上）とその発現率は、肝機能異常（CS-747S 群 0.7%、クロピドグレル群 1.2%）であった。

表 2.7.4.2-19　有害事象の発現状況: J303 試験

	CS-747S 群 N = 1885		クロピドグレル群 N = 1862	
有害事象（すべて）	1677	(89.0)	1680	(90.2)
有害事象（関連あり）	617	(32.7)	584	(31.4)
重篤な有害事象（すべて）	347	(18.4)	337	(18.1)
死亡（すべて）	10	(0.5)	11	(0.6)
死亡以外の重篤な有害事象（すべて）	342	(18.1)	330	(17.7)
重篤な有害事象（関連あり）	45	(2.4)	62	(3.3)
死亡（関連あり）	3	(0.2)	9	(0.5)
死亡以外の重篤な有害事象（関連あり）	43	(2.3)	54	(2.9)
重度の有害事象（すべて）	89	(4.7)	82	(4.4)
重度の有害事象（関連あり）	20	(1.1)	23	(1.2)
投与中止に至った有害事象（すべて）	221	(11.7)	247	(13.3)
投与中止に至った有害事象（関連あり）	62	(3.3)	89	(4.8)

n（%）
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.3.1-12

表 2.7.4.2-20　事象別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上）：J303 試験（1/2）

器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N = 1885		クロピドグレル群 N = 1862	
	被験者数（%）			
感染症および寄生虫症	935	(49.6)	887	(47.6)
鼻咽頭炎	669	(35.5)	617	(33.1)
歯周炎	83	(4.4)	71	(3.8)
胃腸炎	57	(3.0)	47	(2.5)
インフルエンザ	48	(2.5)	42	(2.3)
咽頭炎	38	(2.0)	28	(1.5)
代謝および栄養障害	238	(12.6)	196	(10.5)
糖尿病	79	(4.2)	71	(3.8)
脂質異常症	45	(2.4)	45	(2.4)
高尿酸血症	51	(2.7)	22	(1.2)
精神障害	70	(3.7)	76	(4.1)
不眠症	44	(2.3)	44	(2.4)
神経系障害	436	(23.1)	420	(22.6)
頭痛	80	(4.2)	85	(4.6)
脳梗塞	87	(4.6)	77	(4.1)
浮動性めまい	45	(2.4)	40	(2.1)
感覚鈍麻	39	(2.1)	23	(1.2)
眼障害	214	(11.4)	200	(10.7)
結膜出血	40	(2.1)	43	(2.3)
白内障	43	(2.3)	36	(1.9)
耳および迷路障害	80	(4.2)	112	(6.0)
回転性めまい	33	(1.8)	56	(3.0)
血管障害	125	(6.6)	108	(5.8)
高血圧	84	(4.5)	65	(3.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	293	(15.5)	278	(14.9)
鼻出血	119	(6.3)	81	(4.4)
上気道の炎症	72	(3.8)	76	(4.1)
咳嗽	19	(1.0)	38	(2.0)
胃腸障害	576	(30.6)	635	(34.1)
齲歯	104	(5.5)	92	(4.9)
便秘	91	(4.8)	104	(5.6)
下痢	79	(4.2)	91	(4.9)
口内炎	37	(2.0)	51	(2.7)
胃食道逆流性疾患	38	(2.0)	32	(1.7)
大腸ポリープ	31	(1.6)	38	(2.0)
肝胆道系障害	82	(4.4)	95	(5.1)
肝機能異常	32	(1.7)	47	(2.5)

MedDRA/J Ver. 19.0
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.3.1-14.1

表 2.7.4.2-20　事象別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上）：J303 試験（2/2）

器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N = 1885		クロピドグレル群 N = 1862	
	被験者数（%）			
皮膚および皮下組織障害	461	(24.5)	437	(23.5)
皮下出血	185	(9.8)	104	(5.6)
湿疹	68	(3.6)	90	(4.8)
発疹	42	(2.2)	55	(3.0)
接触性皮膚炎	37	(2.0)	37	(2.0)
筋骨格系および結合組織障害	505	(26.8)	504	(27.1)
背部痛	134	(7.1)	128	(6.9)
関節痛	67	(3.6)	74	(4.0)
関節周囲炎	61	(3.2)	55	(3.0)
変形性関節症	37	(2.0)	42	(2.3)
筋肉痛	31	(1.6)	41	(2.2)
傷害、中毒および処置合併症	459	(24.4)	393	(21.1)
創傷出血	147	(7.8)	123	(6.6)
挫傷	162	(8.6)	107	(5.7)
創傷	62	(3.3)	57	(3.1)
擦過傷	44	(2.3)	32	(1.7)

MedDRA/J Ver. 19.0
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.3.1-14.1

表 2.7.4.2-21　事象別の有害事象発現被験者数（関連あり: いずれかの投与群で発現率 0.5%以上）: J303 試験

器官別大分類	CS-747S 群 N = 1885		クロピドグレル群 N = 1862	
基本語	被験者数（%）			
代謝および栄養障害	19	(1.0)	13	(0.7)
高尿酸血症	10	(0.5)	3	(0.2)
眼障害	61	(3.2)	58	(3.1)
結膜出血	32	(1.7)	31	(1.7)
網膜出血	13	(0.7)	20	(1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	101	(5.4)	68	(3.7)
鼻出血	89	(4.7)	59	(3.2)
喀血	9	(0.5)	2	(0.1)
胃腸障害	132	(7.0)	161	(8.6)
歯肉出血	23	(1.2)	22	(1.2)
痔出血	9	(0.5)	14	(0.8)
便秘	10	(0.5)	12	(0.6)
胃食道逆流性疾患	11	(0.6)	10	(0.5)
下痢	6	(0.3)	11	(0.6)
腹部不快感	6	(0.3)	10	(0.5)
肝胆道系障害	19	(1.0)	32	(1.7)
肝機能異常	13	(0.7)	22	(1.2)
皮膚および皮下組織障害	167	(8.9)	110	(5.9)
皮下出血	140	(7.4)	68	(3.7)
湿疹	5	(0.3)	10	(0.5)
発疹	5	(0.3)	9	(0.5)
腎および尿路障害	22	(1.2)	27	(1.5)
血尿	13	(0.7)	20	(1.1)
臨床検査	79	(4.2)	97	(5.2)
尿中血陽性	14	(0.7)	22	(1.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	13	(0.7)	14	(0.8)
肝機能検査値上昇	11	(0.6)	13	(0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	(0.6)	8	(0.4)
肝機能検査異常	6	(0.3)	9	(0.5)
傷害、中毒および処置合併症	103	(5.5)	83	(4.5)
創傷出血	66	(3.5)	49	(2.6)
皮下血腫	19	(1.0)	12	(0.6)
外傷性出血	13	(0.7)	8	(0.4)

MedDRA/J Ver. 19.0
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.3.1-15.1

重症度別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上又は重度が 2 名以上）を表 2.7.4.2-22 に示す。また、すべての重症度別の有害事象発現被験者数を表 2.7.4.8-19 に、治験薬との因果関係が「関連あり」の重症度別の有害事象発現被験者数を表 2.7.4.8-22 に、治験薬投与開始から後観察期終了日までに認められた重度の有害事象の累積発現被

験者数（Kaplan-Meier プロット）を図 2.7.4.8-2 に示す。

重度の有害事象の発現率は、CS-747S 群 4.7%（89/1885）、クロピドグレル群 4.4%（82/1862）であり、投与群間で明らかな差はなかった。出血性有害事象以外の主な重度の有害事象（いずれかの投与群で 5 名以上に発現）とその発現率は、脳梗塞（CS-747S 群 0.7%、クロピドグレル群 0.7%、以下同順）、急性心筋梗塞（0.3%、0.1%）、結腸癌（0.1%、0.3%）、胃癌（0.1%、0.3%）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された重度の有害事象の発現率は、CS-747S 群 1.1%（20/1885）、クロピドグレル群 1.2%（23/1862）であった。主な「関連あり」の重度の有害事象（いずれかの投与群で 2 名以上に発現）は、いずれも出血性有害事象であった。CS-747S 群で認められた「関連あり」の重度の有害事象のうち、心タンポナーデ、肺炎、及び脳出血を発現した被験者各 1 名は、いずれも死亡した。重度の有害事象が好発する時期はなかった。

表 2.7.4.2-22　重症度別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上又は重度が 2 名以上だった有害事象）：J303 試験

(1/5)

器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N=1885 n (%)						クロピドグレル群 N=1862 n (%)					
	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
Subjects with adverse events	1244	(66.0)	344	(18.2)	89	(4.7)	1257	(67.5)	341	(18.3)	82	(4.4)
感染症および寄生虫症	859	(45.6)	70	(3.7)	6	(0.3)	820	(44.0)	62	(3.3)	5	(0.3)
鼻咽頭炎	662	(35.1)	7	(0.4)	0	(0.0)	609	(32.7)	8	(0.4)	0	(0.0)
歯周炎	78	(4.1)	5	(0.3)	0	(0.0)	64	(3.4)	7	(0.4)	0	(0.0)
胃腸炎	47	(2.5)	10	(0.5)	0	(0.0)	43	(2.3)	4	(0.2)	0	(0.0)
インフルエンザ	43	(2.3)	5	(0.3)	0	(0.0)	37	(2.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
咽頭炎	35	(1.9)	3	(0.2)	0	(0.0)	28	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	32	(1.7)	21	(1.1)	16	(0.8)	37	(2.0)	21	(1.1)	22	(1.2)
結腸癌	3	(0.2)	5	(0.3)	2	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	6	(0.3)
胃癌	3	(0.2)	2	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.2)	6	(0.3)
膀胱癌	0	(0.0)	3	(0.2)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺の悪性新生物	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)
肝転移	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
リンパ腫	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
膵癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)

MedDRA/J version 19.0
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.3.1-16.1

表 2.7.4.2-22　重症度別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上又は重度が 2 名以上だった有害事象）：J303 試験

(2/5)

器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N=1885 n (%)						クロピドグレル群 N=1862 n (%)					
	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
代謝および栄養障害	226	(12.0)	10	(0.5)	2	(0.1)	186	(10.0)	8	(0.4)	2	(0.1)
糖尿病	76	(4.0)	3	(0.2)	0	(0.0)	66	(3.5)	4	(0.2)	1	(0.1)
脂質異常症	45	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	45	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
高尿酸血症	49	(2.6)	2	(0.1)	0	(0.0)	22	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
精神障害	59	(3.1)	8	(0.4)	3	(0.2)	68	(3.7)	7	(0.4)	1	(0.1)
不眠症	43	(2.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	42	(2.3)	2	(0.1)	0	(0.0)
自殺既遂	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	335	(17.8)	78	(4.1)	23	(1.2)	315	(16.9)	81	(4.4)	24	(1.3)
頭痛	79	(4.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	83	(4.5)	2	(0.1)	0	(0.0)
脳梗塞	40	(2.1)	33	(1.8)	14	(0.7)	30	(1.6)	34	(1.8)	13	(0.7)
浮動性めまい	41	(2.2)	4	(0.2)	0	(0.0)	39	(2.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
感覚鈍麻	37	(2.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	23	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
てんかん	2	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)	2	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)
脳幹出血	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
眼障害	191	(10.1)	23	(1.2)	0	(0.0)	189	(10.2)	9	(0.5)	2	(0.1)
結膜出血	40	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	43	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
白内障	37	(2.0)	6	(0.3)	0	(0.0)	32	(1.7)	3	(0.2)	1	(0.1)
耳および迷路障害	68	(3.6)	12	(0.6)	0	(0.0)	100	(5.4)	12	(0.6)	0	(0.0)
回転性めまい	26	(1.4)	7	(0.4)	0	(0.0)	50	(2.7)	6	(0.3)	0	(0.0)

MedDRA/J version 19.0
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.3.1-16.1

表 2.7.4.2-22　重症度別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上又は重度が 2 名以上だった有害事象）：J303 試験

(3/5)

器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N=1885 n (%)						クロピドグレル群 N=1862 n (%)					
	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
心臓障害	50	(2.7)	12	(0.6)	16	(0.8)	64	(3.4)	15	(0.8)	6	(0.3)
狭心症	3	(0.2)	3	(0.2)	3	(0.2)	3	(0.2)	7	(0.4)	0	(0.0)
急性心筋梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)
プリンツメタル狭心症	2	(0.1)	2	(0.1)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
不安定狭心症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
血管障害	109	(5.8)	14	(0.7)	2	(0.1)	97	(5.2)	9	(0.5)	2	(0.1)
高血圧	77	(4.1)	7	(0.4)	0	(0.0)	64	(3.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	270	(14.3)	18	(1.0)	5	(0.3)	254	(13.6)	21	(1.1)	3	(0.2)
鼻出血	115	(6.1)	4	(0.2)	0	(0.0)	80	(4.3)	1	(0.1)	0	(0.0)
上気道の炎症	70	(3.7)	2	(0.1)	0	(0.0)	72	(3.9)	4	(0.2)	0	(0.0)
咳嗽	18	(1.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	34	(1.8)	4	(0.2)	0	(0.0)
血胸	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
胃腸障害	533	(28.3)	36	(1.9)	7	(0.4)	577	(31.0)	48	(2.6)	10	(0.5)
齲歯	101	(5.4)	3	(0.2)	0	(0.0)	91	(4.9)	1	(0.1)	0	(0.0)
便秘	90	(4.8)	1	(0.1)	0	(0.0)	102	(5.5)	2	(0.1)	0	(0.0)
下痢	77	(4.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	85	(4.6)	6	(0.3)	0	(0.0)
口内炎	37	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	49	(2.6)	2	(0.1)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	37	(2.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	32	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)

MedDRA/J version 19.0
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.3.1-16.1

表 2.7.4.2-22　重症度別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上又は重度が 2 名以上だった有害事象）：J303 試験

(4/5)

器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N=1885 n (%)						クロピドグレル群 N=1862 n (%)					
	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
胃腸障害（続き）												
大腸ポリープ	29	(1.5)	1	(0.1)	1	(0.1)	32	(1.7)	4	(0.2)	2	(0.1)
出血性胃潰瘍	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	4	(0.2)	1	(0.1)
肝胆道系障害	67	(3.6)	10	(0.5)	5	(0.3)	74	(4.0)	17	(0.9)	4	(0.2)
肝機能異常	28	(1.5)	4	(0.2)	0	(0.0)	42	(2.3)	5	(0.3)	0	(0.0)
胆管結石	2	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
胆嚢炎	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	4	(0.2)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	448	(23.8)	13	(0.7)	0	(0.0)	416	(22.3)	20	(1.1)	1	(0.1)
皮下出血	181	(9.6)	4	(0.2)	0	(0.0)	101	(5.4)	3	(0.2)	0	(0.0)
湿疹	67	(3.6)	1	(0.1)	0	(0.0)	90	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹	41	(2.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	53	(2.8)	2	(0.1)	0	(0.0)
接触性皮膚炎	37	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	36	(1.9)	1	(0.1)	0	(0.0)

MedDRA/J version 19.0
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.3.1-16.1

表 2.7.4.2-22　重症度別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上又は重度が 2 名以上だった有害事象）：J303 試験

(5/5)

器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N=1885 n (%)						クロピドグレル群 N=1862 n (%)					
	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
筋骨格系および結合組織障害	464	(24.6)	40	(2.1)	1	(0.1)	456	(24.5)	48	(2.6)	0	(0.0)
背部痛	132	(7.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	116	(6.2)	12	(0.6)	0	(0.0)
関節痛	65	(3.4)	2	(0.1)	0	(0.0)	71	(3.8)	3	(0.2)	0	(0.0)
関節周囲炎	60	(3.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	53	(2.8)	2	(0.1)	0	(0.0)
変形性関節症	32	(1.7)	5	(0.3)	0	(0.0)	38	(2.0)	4	(0.2)	0	(0.0)
筋肉痛	30	(1.6)	1	(0.1)	0	(0.0)	40	(2.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	391	(20.7)	60	(3.2)	8	(0.4)	342	(18.4)	43	(2.3)	8	(0.4)
創傷出血	142	(7.5)	5	(0.3)	0	(0.0)	119	(6.4)	4	(0.2)	0	(0.0)
挫傷	156	(8.3)	6	(0.3)	0	(0.0)	103	(5.5)	4	(0.2)	0	(0.0)
創傷	58	(3.1)	4	(0.2)	0	(0.0)	55	(3.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
擦過傷	44	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	32	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
大腿骨骨折	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)
外傷性頭蓋内出血	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
外科および内科処置	12	(0.6)	12	(0.6)	5	(0.3)	10	(0.5)	12	(0.6)	1	(0.1)
白内障手術	1	(0.1)	5	(0.3)	2	(0.1)	3	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.1)

MedDRA/J version 19.0
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.3.1-16.1

治験薬の投与期間別の事象別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上）を表 2.7.4.2-23 及び表 2.7.4.2-24 に示す。また、すべての治験薬の投与期間別の有害事象の発現被験者数を表 2.7.4.8-25 に、治験薬との因果関係が「関連あり」の治験薬の投与期間別の有害事象発現被験者数を表 2.7.4.8-28 に示す。

有害事象は、CS-747S 群及びクロピドグレル群のいずれも投与後 24 週以内に多く発現した。治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象もいずれの投与群で投与後 24 週以内に多く発現した。投与 24 週目以後は、有害事象及び治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象も含めて、各期間での発現率に投与群間で明らかな差はなかった。また、特定の期間に特定の事象が好発する傾向はなかった。

表 2.7.4.2-23　治験薬投与期間別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上、48 週目まで）：J303 試験（1/3）

器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N=1885						クロピドグレル群 N=1862					
	Total		≤ 12 w	> 12 w, ≤ 24 w	> 24 w, ≤ 36 w	> 36 w, ≤ 48 w	Total		≤ 12 w	> 12 w, ≤ 24 w	> 24 w, ≤ 36 w	> 36 w, ≤ 48 w
	n	(%)	n	n	n	n	n	(%)	n	n	n	n
期間開始時の被験者数	1885		1885	1883	1877	1825	1862		1862	1858	1857	1795
有害事象発現数	1677	(89.0)	925	334	184	96	1680	(90.2)	918	337	172	113
感染症および寄生虫症	935	(49.6)	308	189	134	107	887	(47.6)	250	168	138	128
鼻咽頭炎	669	(35.5)	204	130	101	74	617	(33.1)	160	117	98	87
歯周炎	83	(4.4)	14	21	13	16	71	(3.8)	15	11	11	11
胃腸炎	57	(3.0)	13	7	11	9	47	(2.5)	10	8	5	4
インフルエンザ	48	(2.5)	6	8	4	4	42	(2.3)	7	11	4	3
咽頭炎	38	(2.0)	10	3	4	6	28	(1.5)	3	4	4	9
代謝および栄養障害	238	(12.6)	71	47	34	24	196	(10.5)	59	44	26	23
糖尿病	79	(4.2)	16	17	13	9	71	(3.8)	20	14	6	10
脂質異常症	45	(2.4)	19	3	5	6	45	(2.4)	24	6	5	5
高尿酸血症	51	(2.7)	17	15	8	3	22	(1.2)	6	7	2	3
精神障害	70	(3.7)	23	15	4	5	76	(4.1)	29	8	12	8
不眠症	44	(2.3)	16	11	3	2	44	(2.4)	17	5	7	5
神経系障害	436	(23.1)	110	79	50	65	420	(22.6)	102	68	58	58
頭痛	80	(4.2)	16	13	7	12	85	(4.6)	22	17	9	10
脳梗塞	87	(4.6)	21	14	12	20	77	(4.1)	21	9	11	14
浮動性めまい	45	(2.4)	14	7	2	6	40	(2.1)	12	5	6	5
感覚鈍麻	39	(2.1)	9	7	9	6	23	(1.2)	5	6	2	1

MedDRA/J version 19.0
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.3.1-26.1

表 2.7.4.2-23　治験薬投与期間別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上、48 週目まで）：J303 試験（2/3）

器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N=1885						クロピドグレル群 N=1862					
	Total		≤ 12 w	> 12 w, ≤ 24 w	> 24 w, ≤ 36 w	> 36 w, ≤ 48 w	Total		≤ 12 w	> 12 w, ≤ 24 w	> 24 w, ≤ 36 w	> 36 w, ≤ 48 w
	n	(%)	n	n	n	n	n	(%)	n	n	n	n
眼障害	214	(11.4)	45	42	38	28	200	(10.7)	54	29	20	25
結膜出血	40	(2.1)	8	11	3	6	43	(2.3)	13	3	4	6
白内障	43	(2.3)	8	7	4	7	36	(1.9)	4	6	4	5
耳および迷路障害	80	(4.2)	21	8	9	14	112	(6.0)	31	13	17	17
回転性めまい	33	(1.8)	7	3	4	4	56	(3.0)	14	9	8	7
血管障害	125	(6.6)	28	27	23	14	108	(5.8)	34	23	14	8
高血圧	84	(4.5)	22	16	14	8	65	(3.5)	24	15	10	6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	293	(15.5)	81	52	52	33	278	(14.9)	72	55	40	37
鼻出血	119	(6.3)	34	24	18	12	81	(4.4)	25	13	12	11
上気道の炎症	72	(3.8)	16	10	15	9	76	(4.1)	19	16	7	11
咳嗽	19	(1.0)	3	5	4	3	38	(2.0)	7	9	5	4
胃腸障害	576	(30.6)	179	100	78	69	635	(34.1)	210	118	88	66
齲歯	104	(5.5)	16	28	12	15	92	(4.9)	22	15	14	14
便秘	91	(4.8)	37	13	13	10	104	(5.6)	35	14	21	11
下痢	79	(4.2)	25	16	11	12	91	(4.9)	36	13	8	10
口内炎	37	(2.0)	11	3	2	7	51	(2.7)	15	13	6	6
胃食道逆流性疾患	38	(2.0)	7	2	7	7	32	(1.7)	3	7	6	7
大腸ポリープ	31	(1.6)	2	6	2	5	38	(2.0)	0	7	9	2
肝胆道系障害	82	(4.4)	28	13	13	14	95	(5.1)	30	19	18	10
肝機能異常	32	(1.7)	16	4	5	3	47	(2.5)	20	10	9	3

MedDRA/J version 19.0
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.3.1-26.1

表 2.7.4.2-23　治験薬投与期間別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上、48 週目まで）：J303 試験（3/3）

器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N=1885						クロピドグレル群 N=1862					
	Total		≤ 12 w	> 12 w, ≤ 24 w	> 24 w, ≤ 36 w	> 36 w, ≤ 48 w	Total		≤ 12 w	> 12 w, ≤ 24 w	> 24 w, ≤ 36 w	> 36 w, ≤ 48 w
	n	(%)	n	n	n	n	n	(%)	n	n	n	n
皮膚および皮下組織障害	461	(24.5)	132	82	66	52	437	(23.5)	151	80	55	56
皮下出血	185	(9.8)	53	32	33	20	104	(5.6)	34	16	13	15
湿疹	68	(3.6)	15	9	9	12	90	(4.8)	23	20	16	9
発疹	42	(2.2)	15	5	5	4	55	(3.0)	26	8	6	6
接触性皮膚炎	37	(2.0)	10	11	3	2	37	(2.0)	6	8	8	5
筋骨格系および結合組織障害	505	(26.8)	107	106	81	71	504	(27.1)	131	100	80	59
背部痛	134	(7.1)	17	18	14	26	128	(6.9)	25	22	23	18
関節痛	67	(3.6)	7	13	16	7	74	(4.0)	16	15	13	5
関節周囲炎	61	(3.2)	13	13	16	6	55	(3.0)	15	14	5	7
変形性関節症	37	(2.0)	11	7	3	3	42	(2.3)	6	7	5	7
筋肉痛	31	(1.6)	12	6	6	2	41	(2.2)	15	10	6	2
傷害、中毒および処置合併症	459	(24.4)	116	76	71	57	393	(21.1)	83	78	55	57
創傷出血	147	(7.8)	44	20	24	22	123	(6.6)	27	16	18	21
挫傷	162	(8.6)	41	25	29	16	107	(5.7)	19	18	13	16
創傷	62	(3.3)	16	10	8	9	57	(3.1)	19	9	6	6
擦過傷	44	(2.3)	7	3	10	5	32	(1.7)	4	2	5	12

MedDRA/J version 19.0
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.3.1-26.1

表 2.7.4.2-24　治験薬投与期間別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上、48 週目～96 週目超まで）：J303 試験

(1/3)

器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N=1885							クロピドグレル群 N=1862						
	Total		> 48 w, ≤ 60 w	> 60 w, ≤ 72 w	> 72 w, ≤ 84 w	> 84 w, ≤ 96 w	> 96 w	Total		> 48 w, ≤ 60 w	> 60 w, ≤ 72 w	> 72 w, ≤ 84 w	> 84 w, ≤ 96 w	> 96 w
	n	(%)	n	n	n	n	n	n	(%)	n	n	n	n	n
期間開始時の被験者数	1885		1719	1559	1390	1304	1282	1862		1684	1530	1380	1286	1256
有害事象発現数	1677	(89.0)	50	37	20	20	11	1680	(90.2)	61	32	17	20	10
感染症および寄生虫症	935	(49.6)	56	49	41	36	15	887	(47.6)	69	52	41	28	13
鼻咽頭炎	669	(35.5)	42	34	30	40	14	617	(33.1)	47	40	29	28	11
歯周炎	83	(4.4)	2	7	6	3	1	71	(3.8)	7	4	6	4	2
胃腸炎	57	(3.0)	4	6	4	1	2	47	(2.5)	8	4	2	3	3
インフルエンザ	48	(2.5)	8	7	4	6	1	42	(2.3)	2	5	2	5	3
咽頭炎	38	(2.0)	4	5	3	1	2	28	(1.5)	2	1	4	1	0
代謝および栄養障害	238	(12.6)	18	14	15	10	5	196	(10.5)	15	10	9	6	4
糖尿病	79	(4.2)	6	8	3	5	2	71	(3.8)	10	5	1	3	2
脂質異常症	45	(2.4)	4	5	2	1	0	45	(2.4)	2	0	0	1	2
高尿酸血症	51	(2.7)	2	2	2	2	0	22	(1.2)	0	1	2	1	0
精神障害	70	(3.7)	2	6	7	4	4	76	(4.1)	8	4	4	3	0
不眠症	44	(2.3)	1	5	2	2	2	44	(2.4)	5	1	3	1	0
神経系障害	436	(23.1)	48	23	26	13	22	420	(22.6)	41	32	24	17	20
頭痛	80	(4.2)	11	7	4	3	7	85	(4.6)	8	5	5	4	5
脳梗塞	87	(4.6)	8	2	7	2	1	77	(4.1)	9	5	2	0	6
浮動性めまい	45	(2.4)	2	5	6	1	2	40	(2.1)	2	4	2	2	2
感覚鈍麻	39	(2.1)	1	3	1	2	1	23	(1.2)	2	2	2	2	1

MedDRA/J version 19.0
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.3.1-26.1

表 2.7.4.2-24　治験薬投与期間別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上、48 週目～96 週目超まで）：J303 試験

(2/3)

器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N=1885							クロピドグレル群 N=1862						
	Total		> 48 w, ≤ 60 w	> 60 w, ≤ 72 w	> 72 w, ≤ 84 w	> 84 w, ≤ 96 w	> 96 w	Total		> 48 w, ≤ 60 w	> 60 w, ≤ 72 w	> 72 w, ≤ 84 w	> 84 w, ≤ 96 w	> 96 w
	n	(%)	n	n	n	n	n	n	(%)	n	n	n	n	n
眼障害	214	(11.4)	14	18	12	11	6	200	(10.7)	23	17	9	18	5
結膜出血	40	(2.1)	3	4	0	4	1	43	(2.3)	4	4	4	3	2
白内障	43	(2.3)	5	2	5	3	2	36	(1.9)	5	4	1	6	1
耳および迷路障害	80	(4.2)	5	7	5	10	1	112	(6.0)	11	9	6	6	2
回転性めまい	33	(1.8)	4	1	4	6	0	56	(3.0)	6	3	3	4	2
血管障害	125	(6.6)	13	4	4	5	7	108	(5.8)	8	6	5	6	4
高血圧	84	(4.5)	9	2	2	5	6	65	(3.5)	3	0	3	2	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	293	(15.5)	18	29	14	9	5	278	(14.9)	23	20	13	13	5
鼻出血	119	(6.3)	6	11	5	6	3	81	(4.4)	6	8	2	3	1
上気道の炎症	72	(3.8)	8	5	4	2	3	76	(4.1)	8	6	2	4	3
咳嗽	19	(1.0)	1	0	1	2	0	38	(2.0)	4	4	1	4	0
胃腸障害	576	(30.6)	35	44	34	25	12	635	(34.1)	43	44	33	18	15
齲歯	104	(5.5)	8	7	11	6	1	92	(4.9)	6	11	3	5	2
便秘	91	(4.8)	6	4	7	1	0	104	(5.6)	6	7	6	3	1
下痢	79	(4.2)	4	3	5	2	1	91	(4.9)	3	3	9	7	2
口内炎	37	(2.0)	2	5	2	3	2	51	(2.7)	3	4	0	3	1
胃食道逆流性疾患	38	(2.0)	4	2	3	3	3	32	(1.7)	3	3	0	2	1
大腸ポリープ	31	(1.6)	0	5	4	4	3	38	(2.0)	7	3	5	0	5

MedDRA/J version 19.0
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.3.1-26.1

表 2.7.4.2-24　治験薬投与期間別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上、48 週目～96 週目超まで）：J303 試験

(3/3)

器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N=1885							クロピドグレル群 N=1862						
	Total		> 48 w, ≤ 60 w	> 60 w, ≤ 72 w	> 72 w, ≤ 84 w	> 84 w, ≤ 96 w	> 96 w	Total		> 48 w, ≤ 60 w	> 60 w, ≤ 72 w	> 72 w, ≤ 84 w	> 84 w, ≤ 96 w	> 96 w
	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
肝胆道系障害	82	(4.4)	5	2	1	3	3	95	(5.1)	6	6	2	2	2
肝機能異常	32	(1.7)	2	1	0	0	1	47	(2.5)	2	1	0	1	1
皮膚および皮下組織障害	461	(24.5)	31	30	34	15	19	437	(23.5)	22	23	20	13	17
皮下出血	185	(9.8)	7	13	16	5	6	104	(5.6)	5	1	9	8	3
湿疹	68	(3.6)	3	8	4	7	1	90	(4.8)	7	6	4	1	4
発疹	42	(2.2)	2	1	4	2	4	55	(3.0)	1	4	2	1	1
接触性皮膚炎	37	(2.0)	7	0	3	1	0	37	(2.0)	2	2	3	2	1
筋骨格系および結合組織障害	505	(26.8)	53	34	26	19	8	504	(27.1)	39	33	31	24	7
背部痛	134	(7.1)	20	17	9	8	5	128	(6.9)	8	13	7	9	3
関節痛	67	(3.6)	6	6	4	5	3	74	(4.0)	12	3	5	4	1
関節周囲炎	61	(3.2)	7	3	2	1	0	55	(3.0)	2	6	4	2	0
変形性関節症	37	(2.0)	6	2	2	2	1	42	(2.3)	6	5	3	3	0
筋肉痛	31	(1.6)	1	1	2	1	0	41	(2.2)	2	3	2	1	0
傷害、中毒および処置合併症	459	(24.4)	37	34	29	27	12	393	(21.1)	48	24	21	19	8
創傷出血	147	(7.8)	12	7	10	4	4	123	(6.6)	17	9	6	7	2
挫傷	162	(8.6)	14	15	12	5	5	107	(5.7)	11	4	12	9	5
創傷	62	(3.3)	6	2	7	1	3	57	(3.1)	4	7	3	2	1
擦過傷	44	(2.3)	3	5	6	3	2	32	(1.7)	4	1	1	3	0

MedDRA/J version 19.0
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.3.1-26.1

2.1.1.3.3　J304 試験

有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-25 に示す。事象別の有害事象の発現被験者数（いずれかの投与群での発現率が 2%以上）、及び治験薬との因果関係が「関連あり」の事象別の有害事象の発現被験者数（いずれかの投与群での発現率が 1%以上）をそれぞれ表 2.7.4.2-26 及び表 2.7.4.2-27 に示す。また、事象別の有害事象発現被験者数及び治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象発現被験者数をそれぞれ表 2.7.4.8-15 及び表 2.7.4.8-17 に示す。

治験薬投与開始から後観察終了日までに認められた有害事象の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群 83.3%（180/216）、CS-747S 2.5 mg 群 83.7%（180/215）、クロピドグレル 50 mg 群 85.2%（190/223）であり、投与群間で差はなかった。出血性有害事象以外の主な有害事象（いずれかの投与群での発現率が 5%以上）は、鼻咽頭炎（CS-747S 3.75 mg 群 32.9%、CS-747S 2.5 mg 群 24.7%、クロピドグレル 50 mg 群 22.9%、以下同順）、便秘（7.4%、7.4%、5.8%）、下痢（5.6%、4.2%、5.4%）、背部痛（3.2%、7.4%、4.5%）、高血圧（1.9%、2.3%、5.4%）であった。有害事象の発現は、いずれの投与群でも 16 週以内に多く認められた。

治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群 30.6%（66/216）、CS-747S 2.5 mg 群 22.3%（48/215）、クロピドグレル 50 mg 群 24.7%（55/223）であり、クロピドグレル 50 mg 群と比較して、CS-747S 3.75 mg 群で高く、CS-747S 2.5 mg 群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された出血性有害事象以外の主な有害事象（いずれかの投与群での発現率が 1%以上）は、血中アルカリホスファターゼ増加（CS-747S 3.75 mg 群 0.0%、CS-747S 2.5 mg 群 0.9%、クロピドグレル 50 mg 群 1.8%、以下同順）及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（1.4%、0.0%、0.9%）であった。その他の有害事象で発現率が高いものはなかった。

表 2.7.4.2-25　有害事象の発現状況: J304 試験

	CS-747S 3.75 mg 群 N = 216		CS-747S 2.5 mg 群 N = 215		クロピドグレル 50 mg 群 N = 223	
有害事象（すべて）	180	(83.3)	180	(83.7)	190	(85.2)
有害事象（関連あり）	66	(30.6)	48	(22.3)	55	(24.7)
重篤な有害事象（すべて）	35	(16.2)	36	(16.7)	36	(16.1)
死亡（すべて）	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
死亡以外の重篤な有害事象（すべて）	35	(16.2)	36	(16.7)	36	(16.1)
重篤な有害事象（関連あり）	8	(3.7)	6	(2.8)	7	(3.1)
死亡（関連あり）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡以外の重篤な有害事象（関連あり）	8	(3.7)	6	(2.8)	7	(3.1)
重度の有害事象（すべて）	6	(2.8)	13	(6.0)	14	(6.3)
重度の有害事象（関連あり）	1	(0.5)	5	(2.3)	2	(0.9)
投与中止に至った有害事象（すべて）	16	(7.4)	23	(10.7)	30	(13.5)
投与中止に至った有害事象（関連あり）	6	(2.8)	8	(3.7)	15	(6.7)

n（%）
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J303) Table 15.3.1-26

表 2.7.4.2-26　事象別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上）：J304 試験（1/2）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg 群 N = 216		CS-747S 2.5 mg 群 N = 215		クロピドグレル 50 mg 群 N = 223	
	被験者数（%）					
感染症および寄生虫症	105	(48.6)	85	(39.5)	77	(34.5)
鼻咽頭炎	71	(32.9)	53	(24.7)	51	(22.9)
歯周炎	8	(3.7)	4	(1.9)	2	(0.9)
肺炎	6	(2.8)	4	(1.9)	4	(1.8)
膀胱炎	3	(1.4)	6	(2.8)	4	(1.8)
帯状疱疹	6	(2.8)	4	(1.9)	3	(1.3)
胃腸炎	6	(2.8)	2	(0.9)	3	(1.3)
気管支炎	5	(2.3)	4	(1.9)	1	(0.4)
代謝および栄養障害	16	(7.4)	6	(2.8)	17	(7.6)
高尿酸血症	2	(0.9)	0	(0.0)	6	(2.7)
精神障害	10	(4.6)	5	(2.3)	10	(4.5)
不眠症	6	(2.8)	4	(1.9)	9	(4.0)
神経系障害	22	(10.2)	41	(19.1)	32	(14.3)
頭痛	5	(2.3)	8	(3.7)	8	(3.6)
脳梗塞	1	(0.5)	7	(3.3)	8	(3.6)
浮動性めまい	4	(1.9)	5	(2.3)	4	(1.8)
眼障害	16	(7.4)	18	(8.4)	13	(5.8)
結膜出血	5	(2.3)	3	(1.4)	2	(0.9)
耳および迷路障害	10	(4.6)	9	(4.2)	9	(4.0)
回転性めまい	4	(1.9)	5	(2.3)	2	(0.9)
頭位性回転性めまい	2	(0.9)	2	(0.9)	6	(2.7)
血管障害	7	(3.2)	10	(4.7)	19	(8.5)
高血圧	4	(1.9)	5	(2.3)	12	(5.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	31	(14.4)	24	(11.2)	14	(6.3)
鼻出血	12	(5.6)	7	(3.3)	6	(2.7)
上気道の炎症	6	(2.8)	10	(4.7)	7	(3.1)
胃腸障害	63	(29.2)	62	(28.8)	68	(30.5)
便秘	16	(7.4)	16	(7.4)	13	(5.8)
下痢	12	(5.6)	9	(4.2)	12	(5.4)
齲歯	7	(3.2)	10	(4.7)	8	(3.6)
歯周病	3	(1.4)	7	(3.3)	6	(2.7)
嘔吐	5	(2.3)	5	(2.3)	6	(2.7)
口内炎	5	(2.3)	5	(2.3)	5	(2.2)
悪心	5	(2.3)	3	(1.4)	4	(1.8)
皮膚および皮下組織障害	51	(23.6)	45	(20.9)	57	(25.6)
皮下出血	28	(13.0)	21	(9.8)	20	(9.0)
湿疹	6	(2.8)	5	(2.3)	9	(4.0)
そう痒症	4	(1.9)	4	(1.9)	8	(3.6)

MedDRA/J Ver.17.1
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.3.1-30.1

表 2.7.4.2-26　事象別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上）：J304 試験（2/2）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg 群 N＝216		CS-747S 2.5 mg 群 N＝215		クロピドグレル 50 mg 群 N＝223	
	被験者数（%）					
筋骨格系および結合組織障害	45	(20.8)	48	(22.3)	40	(17.9)
背部痛	7	(3.2)	16	(7.4)	10	(4.5)
四肢痛	2	(0.9)	4	(1.9)	5	(2.2)
筋肉痛	5	(2.3)	2	(0.9)	3	(1.3)
変形性脊椎症	5	(2.3)	1	(0.5)	4	(1.8)
変形性関節症	1	(0.5)	1	(0.5)	6	(2.7)
腎および尿路障害	11	(5.1)	10	(4.7)	11	(4.9)
血尿	4	(1.9)	0	(0.0)	5	(2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	17	(7.9)	14	(6.5)	17	(7.6)
末梢性浮腫	2	(0.9)	5	(2.3)	6	(2.7)
臨床検査	30	(13.9)	20	(9.3)	23	(10.3)
肝機能検査異常	4	(1.9)	1	(0.5)	6	(2.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	(2.3)	1	(0.5)	3	(1.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	2	(0.9)	6	(2.7)
傷害、中毒および処置合併症	46	(21.3)	58	(27.0)	45	(20.2)
挫傷	18	(8.3)	22	(10.2)	16	(7.2)
創傷出血	16	(7.4)	8	(3.7)	3	(1.3)
皮下血腫	6	(2.8)	6	(2.8)	6	(2.7)

MedDRA/J Ver.17.1
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.3.1-30.1

表 2.7.4.2-27　事象別の有害事象発現被験者数（関連あり: いずれかの投与群で発現率 1%以上）: J304 試験

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg 群 N = 216		CS-747S 2.5 mg 群 N = 215		クロピドグレル 50 mg 群 N = 223	
	被験者数（%）					
関連ありの被験者数	66	(30.6)	48	(22.3)	55	(24.7)
眼障害	6	(2.8)	4	(1.9)	3	(1.3)
結膜出血	5	(2.3)	3	(1.4)	1	(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	(4.2)	6	(2.8)	3	(1.3)
鼻出血	8	(3.7)	6	(2.8)	2	(0.9)
胃腸障害	9	(4.2)	8	(3.7)	15	(6.7)
痔出血	2	(0.9)	1	(0.5)	3	(1.3)
皮膚および皮下組織障害	23	(10.6)	14	(6.5)	14	(6.3)
皮下出血	23	(10.6)	12	(5.6)	11	(4.9)
腎および尿路障害	4	(1.9)	1	(0.5)	3	(1.3)
血尿	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.3)
臨床検査	6	(2.8)	7	(3.3)	9	(4.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	2	(0.9)	4	(1.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)
傷害、中毒および処置合併症	16	(7.4)	11	(5.1)	8	(3.6)
創傷出血	9	(4.2)	5	(2.3)	1	(0.4)
皮下血腫	2	(0.9)	4	(1.9)	5	(2.2)

MedDRA/J Ver.17.1
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.3.1-31.1

重症度別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上又は重度が認められた事象）を表 2.7.4.2-28 に示す。また、すべての重症度別の有害事象発現被験者数を表 2.7.4.8-20 に、治験薬との因果関係が「関連あり」の重症度別の有害事象発現被験者数を表 2.7.4.8-23 に、治験薬投与開始から後観察期終了日までに認められた重度の有害事象の累積発現率（Kaplan-Meier プロット）を図 2.7.4.8-3 に示す。

重度の有害事象の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群 2.8%（6/216）、CS-747S 2.5 mg 群 6.0%（13/215）、クロピドグレル 50 mg 群 6.3%（14/223）であった。出血性有害事象以外の主な重度の有害事象（いずれかの投与群で 2 名以上に発現）とその発現率は、大腿骨頚部骨折（CS-747S 3.75 mg 群 0.5%、CS-747S 2.5 mg 群 0.9%、クロピドグレル 50 mg 群 0.4%、以下同順）、胃癌（0.9%、0.0%、0.0%）、脳梗塞（0.0%、0.5%、1.3%）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された重度の有害事象は、CS-747S 3.75 mg 群ではくも膜下出血が 1 名、CS-747S 2.5 mg 群では、心タンポナーデ、大動脈瘤、出血性腸憩室、急性腎不全、出血時間延長が各 1 名、クロピドグレル 50 mg 群では硬膜下血腫が 2 名で認められた。CS-747S 2.5 mg 群で認められた「関連あり」の重度の有害事象のうち、心タンポナーデを発現した被験者は別の原因（大動脈解離、治験薬との因果関係は［関連なし］）により死亡した（2.7.4.2.1.2.3）。重度の有害事象が好発する時期はなかった。

表 2.7.4.2-28　重症度別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上又は重度が認められた有害事象）：J304 試験（1/5）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg 群 N = 216 n (%)						CS-747S 2.5 mg 群 N = 215 n (%)						クロピドグレル 50 mg 群 N = 223 n (%)					
	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
有害事象発現数	141	(65.3)	33	(15.3)	6	(2.8)	143	(66.5)	24	(11.2)	13	(6.0)	144	(64.6)	32	(14.3)	14	(6.3)
感染症および寄生虫症	97	(44.9)	6	(2.8)	2	(0.9)	76	(35.3)	9	(4.2)	0	(0.0)	69	(30.9)	7	(3.1)	1	(0.4)
鼻咽頭炎	71	(32.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	53	(24.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	51	(22.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯周炎	8	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺炎	1	(0.5)	4	(1.9)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	1	(0.4)
膀胱炎	3	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.3)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
帯状疱疹	5	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	4	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸炎	5	(2.3)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支炎	5	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿路感染	3	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4	(1.9)	2	(0.9)	2	(0.9)	5	(2.3)	1	(0.5)	1	(0.5)	4	(1.8)	2	(0.9)	2	(0.9)
結腸癌	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃癌	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
B細胞性リンパ腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
遠隔転移を伴う肺癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
代謝および栄養障害	13	(6.0)	3	(1.4)	0	(0.0)	6	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	16	(7.2)	1	(0.4)	0	(0.0)
高尿酸血症	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
精神障害	8	(3.7)	2	(0.9)	0	(0.0)	5	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(4.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
不眠症	6	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(3.6)	1	(0.4)	0	(0.0)

MedDRA/J Ver.17.1
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.3.1-36.1

表 2.7.4.2-28　重症度別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上又は重度が認められた有害事象）：J304 試験（2/5）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg 群 N = 216 n (%)						CS-747S 2.5 mg 群 N = 215 n (%)						クロピドグレル 50 mg 群 N = 223 n (%)					
	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
神経系障害	14	(6.5)	7	(3.2)	1	(0.5)	32	(14.9)	5	(2.3)	4	(1.9)	24	(10.8)	5	(2.2)	3	(1.3)
頭痛	5	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(3.1)	1	(0.4)	0	(0.0)
脳梗塞	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	4	(1.9)	1	(0.5)	2	(0.9)	3	(1.3)	3	(1.3)
浮動性めまい	4	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
認知症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
失神寸前の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
大脳動脈塞栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
くも膜下出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害	15	(6.9)	1	(0.5)	0	(0.0)	18	(8.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	12	(5.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
結膜出血	5	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害	9	(4.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	8	(3.7)	1	(0.5)	0	(0.0)	8	(3.6)	1	(0.4)	0	(0.0)
回転性めまい	3	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.9)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭位性回転性めまい	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.2)	1	(0.4)	0	(0.0)
心臓障害	6	(2.8)	3	(1.4)	0	(0.0)	4	(1.9)	1	(0.5)	2	(0.9)	4	(1.8)	4	(1.8)	2	(0.9)
急性心筋梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
第二度房室ブロック	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
急性心不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
心タンポナーデ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害	7	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(3.3)	1	(0.5)	2	(0.9)	17	(7.6)	2	(0.9)	0	(0.0)
高血圧	4	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(4.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
大動脈瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
大動脈解離	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

MedDRA/J Ver.17.1
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.3.1-36.1

表 2.7.4.2-28　重症度別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上又は重度が認められた有害事象）：J304 試験（3/5）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg 群 N = 216 n (%)						CS-747S 2.5 mg 群 N = 215 n (%)						クロピドグレル 50 mg 群 N = 223 n (%)					
	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29	(13.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	24	(11.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(5.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
鼻出血	12	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道の炎症	5	(2.3)	1	(0.5)	0	(0.0)	10	(4.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
胃腸障害	61	(28.2)	2	(0.9)	0	(0.0)	59	(27.4)	2	(0.9)	1	(0.5)	64	(28.7)	3	(1.3)	1	(0.4)
便秘	16	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	16	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(5.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
下痢	12	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	12	(5.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
齲歯	7	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(4.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯周病	3	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	5	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
口内炎	5	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	5	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
出血性腸憩室	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腸間膜動脈閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝胆道系障害	2	(0.9)	4	(1.9)	0	(0.0)	5	(2.3)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝機能異常	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮膚および皮下組織障害	51	(23.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	44	(20.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	57	(25.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮下出血	28	(13.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	20	(9.3)	1	(0.5)	0	(0.0)	20	(9.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
湿疹	6	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(4.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒症	4	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)

MedDRA/J Ver.17.1
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.3.1-36.1

表 2.7.4.2-28　重症度別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上又は重度が認められた有害事象）：J304 試験（4/5）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg 群 N = 216 n (%)						CS-747S 2.5 mg 群 N = 215 n (%)						クロピドグレル 50 mg 群 N = 223 n (%)					
	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
筋骨格系および結合組織障害	42	(19.4)	2	(0.9)	1	(0.5)	46	(21.4)	1	(0.5)	1	(0.5)	38	(17.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
背部痛	7	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	16	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
四肢痛	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
筋肉痛	5	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
変形性脊椎症	5	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
変形性関節症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
腰部脊柱管狭窄症	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
恥骨結合開離症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎および尿路障害	10	(4.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	8	(3.7)	1	(0.5)	1	(0.5)	10	(4.5)	1	(0.4)	0	(0.0)
血尿	4	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
急性腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	16	(7.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	13	(6.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	17	(7.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	29	(13.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	19	(8.8)	0	(0.0)	1	(0.5)	22	(9.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
肝機能検査異常	4	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
出血時間延長	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

MedDRA/J Ver.17.1
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.3.1-36.1

表 2.7.4.2-28　重症度別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上又は重度が認められた有害事象）：J304 試験（5/5）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg 群 N = 216 n (%)						CS-747S 2.5 mg 群 N = 215 n (%)						クロピドグレル 50 mg 群 N = 223 n (%)					
	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
傷害、中毒および処置合併症	38	(17.6)	7	(3.2)	1	(0.5)	46	(21.4)	10	(4.7)	2	(0.9)	32	(14.3)	8	(3.6)	5	(2.2)
挫傷	18	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	21	(9.8)	1	(0.5)	0	(0.0)	15	(6.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
創傷出血	16	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮下血腫	6	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
脊椎圧迫骨折	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)
大腿骨頚部骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
硬膜下血腫	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)
大腿骨骨折	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
恥骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
外科および内科処置	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
白内障手術	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

MedDRA/J Ver.17.1
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.3.1-36.1

治験薬の投与期間別の事象別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上）を表 2.7.4.2-29 に示す。また、すべての治験薬の投与期間別の有害事象の発現被験者数を表 2.7.4.8-26 に、治験薬との因果関係が「関連あり」の治験薬の投与期間別の有害事象発現被験者数を表 2.7.4.8-29 に示す。

有害事象は、CS-747S 各投与群及びクロピドグレル 50 mg 群のいずれも投与後 24 週以内に多く発現した。治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象もいずれの投与群で投与後 24 週以内に多く発現した。投与 24 週目以後は、有害事象及び治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象ともに、各期間での発現率に投与群間で明らかな差はなかった。

表 2.7.4.2-29　治験薬投与期間別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上）：J304 試験（1/3）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg 群 N = 216					CS-747S 2.5 mg 群 N = 215					クロピドグレル 50 mg 群 N = 223				
	Total		≤24w	>24w ≤48w	>48w	Total		≤24w	>24w ≤48w	>48w	Total		≤24w	>24w ≤48w	>48w
	n	(%)	n	n	n	n	(%)	n	n	n	n	(%)	n	n	n
期間開始時の被験者数	216		216	216	209	215		215	213	205	223		223	223	215
有害事象発現数	180	(83.3)	156	23	1	180	(83.7)	141	37	2	190	(85.2)	153	33	4
感染症および寄生虫症	105	(48.6)	67	34	4	85	(39.5)	51	32	2	77	(34.5)	52	25	0
鼻咽頭炎	71	(32.9)	43	25	3	53	(24.7)	29	21	3	51	(22.9)	30	21	0
歯周炎	8	(3.7)	6	2	0	4	(1.9)	2	2	0	2	(0.9)	2	0	0
肺炎	6	(2.8)	0	6	0	4	(1.9)	2	2	0	4	(1.8)	2	2	0
膀胱炎	3	(1.4)	2	1	0	6	(2.8)	4	2	0	4	(1.8)	3	1	0
帯状疱疹	6	(2.8)	1	4	1	4	(1.9)	1	3	0	3	(1.3)	3	0	0
胃腸炎	6	(2.8)	3	3	0	2	(0.9)	1	1	0	3	(1.3)	2	1	0
気管支炎	5	(2.3)	1	3	1	4	(1.9)	2	2	0	1	(0.4)	1	0	0
代謝および栄養障害	16	(7.4)	10	6	0	6	(2.8)	4	2	0	17	(7.6)	14	2	1
高尿酸血症	2	(0.9)	1	1	0	0	(0.0)	0	0	0	6	(2.7)	6	0	0
精神障害	10	(4.6)	5	5	0	5	(2.3)	5	0	0	10	(4.5)	4	5	1
不眠症	6	(2.8)	4	2	0	4	(1.9)	4	0	0	9	(4.0)	4	4	1
神経系障害	22	(10.2)	14	7	1	41	(19.1)	26	15	0	32	(14.3)	12	17	3
頭痛	5	(2.3)	5	0	0	8	(3.7)	4	4	0	8	(3.6)	3	3	2
脳梗塞	1	(0.5)	1	0	0	7	(3.3)	4	3	0	8	(3.6)	3	4	1
浮動性めまい	4	(1.9)	2	2	0	5	(2.3)	3	2	0	4	(1.8)	3	1	0
眼障害	16	(7.4)	10	5	1	18	(8.4)	11	6	1	13	(5.8)	8	5	0
結膜出血	5	(2.3)	4	0	1	3	(1.4)	2	0	1	2	(0.9)	1	1	0
耳および迷路障害	10	(4.6)	6	4	0	9	(4.2)	8	1	0	9	(4.0)	3	6	0
回転性めまい	4	(1.9)	1	3	0	5	(2.3)	4	1	0	2	(0.9)	0	2	0
頭位性回転性めまい	2	(0.9)	1	1	0	2	(0.9)	2	0	0	6	(2.7)	3	3	0

MedDRA/J Ver.17.1
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.3.1-48.1

表 2.7.4.2-29　治験薬投与期間別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上）：J304 試験（2/3）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg 群 N＝216					CS-747S 2.5 mg 群 N＝215					クロピドグレル 50 mg 群 N＝223				
	Total		≤24w	>24w ≤48w	>48w	Total		≤24w	>24w ≤48w	>48w	Total		≤24w	>24w ≤48w	>48w
	n	(%)	n	n	n	n	(%)	n	n	n	n	(%)	n	n	n
血管障害	7	(3.2)	1	6	0	10	(4.7)	7	3	0	19	(8.5)	13	6	0
高血圧	4	(1.9)	1	3	0	5	(2.3)	5	0	0	12	(5.4)	9	3	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	31	(14.4)	22	8	1	24	(11.2)	11	13	0	14	(6.3)	9	5	0
鼻出血	12	(5.6)	11	1	0	7	(3.3)	4	3	0	6	(2.7)	5	1	0
上気道の炎症	6	(2.8)	5	1	0	10	(4.7)	4	6	0	7	(3.1)	3	4	0
胃腸障害	63	(29.2)	38	24	1	62	(28.8)	43	17	2	68	(30.5)	44	21	3
便秘	16	(7.4)	7	8	1	16	(7.4)	10	6	0	13	(5.8)	9	2	2
下痢	12	(5.6)	6	6	0	9	(4.2)	6	2	1	12	(5.4)	7	4	1
齲歯	7	(3.2)	3	4	0	10	(4.7)	7	3	0	8	(3.6)	4	4	0
歯周病	3	(1.4)	2	1	0	7	(3.3)	6	1	0	6	(2.7)	4	2	0
嘔吐	5	(2.3)	3	1	1	5	(2.3)	4	0	1	6	(2.7)	6	0	0
口内炎	5	(2.3)	3	2	0	5	(2.3)	3	2	0	5	(2.2)	3	2	0
悪心	5	(2.3)	2	3	0	3	(1.4)	1	1	1	4	(1.8)	2	1	1
皮膚および皮下組織障害	51	(23.6)	37	14	0	45	(20.9)	29	13	3	57	(25.6)	35	19	3
皮下出血	28	(13.0)	22	6	0	21	(9.8)	17	4	0	20	(9.0)	15	5	0
湿疹	6	(2.8)	4	2	0	5	(2.3)	1	4	0	9	(4.0)	1	8	0
そう痒症	4	(1.9)	1	3	0	4	(1.9)	2	1	1	8	(3.6)	4	4	0

MedDRA/J Ver.17.1
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.3.1-48.1

表 2.7.4.2-29　治験薬投与期間別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で発現率 2%以上）：J304 試験（3/3）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg 群 N＝216					CS-747S 2.5 mg 群 N＝215					クロピドグレル 50 mg 群 N＝223				
	Total		≤24w	>24w ≤48w	>48w	Total		≤24w	>24w ≤48w	>48w	Total		≤24w	>24w ≤48w	>48w
	n	(%)	n	n	n	n	(%)	n	n	n	n	(%)	n	n	n
筋骨格系および結合組織障害	45	(20.8)	23	20	2	48	(22.3)	29	19	0	40	(17.9)	21	17	2
背部痛	7	(3.2)	4	2	1	16	(7.4)	11	5	0	10	(4.5)	4	5	1
四肢痛	2	(0.9)	0	2	0	4	(1.9)	2	2	0	5	(2.2)	2	3	0
筋肉痛	5	(2.3)	4	1	0	2	(0.9)	2	0	0	3	(1.3)	2	1	0
変形性脊椎症	5	(2.3)	2	2	1	1	(0.5)	1	0	0	4	(1.8)	3	1	0
変形性関節症	1	(0.5)	1	0	0	1	(0.5)	1	0	0	6	(2.7)	4	2	0
腎および尿路障害	11	(5.1)	2	9	0	10	(4.7)	6	4	0	11	(4.9)	7	4	0
血尿	4	(1.9)	0	4	0	0	(0.0)	0	0	0	5	(2.2)	4	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	17	(7.9)	7	9	1	14	(6.5)	8	5	1	17	(7.6)	12	3	2
末梢性浮腫	2	(0.9)	1	1	0	5	(2.3)	2	2	1	6	(2.7)	4	1	1
臨床検査	30	(13.9)	14	15	1	20	(9.3)	13	6	1	23	(10.3)	18	4	1
肝機能検査異常	4	(1.9)	1	3	0	1	(0.5)	1	0	0	6	(2.7)	4	1	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	(2.3)	2	2	1	1	(0.5)	0	1	0	3	(1.3)	2	1	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	0	0	2	(0.9)	2	0	0	6	(2.7)	5	1	0
傷害、中毒および処置合併症	46	(21.3)	27	19	0	58	(27.0)	32	24	2	45	(20.2)	30	13	2
挫傷	18	(8.3)	13	5	0	22	(10.2)	13	8	1	16	(7.2)	7	8	1
創傷出血	16	(7.4)	9	7	0	8	(3.7)	4	4	0	3	(1.3)	3	0	0
皮下血腫	6	(2.8)	4	2	0	6	(2.8)	4	2	0	6	(2.7)	4	2	0

MedDRA/J Ver.17.1

2.1.1.3.4　J201 試験

有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-30 に示す。また、事象別の有害事象発現被験者数及び治験薬との因果関係が「関連あり」の事象別の有害事象発現被験者数をそれぞれ表 2.7.4.2-31 及び表 2.7.4.2-32 に示す。

有害事象は、CS-747S 投与群全体で 62.6%（72/115）に、投与量別では、CS-747S 2.5 mg 群で 60.7%（34/56）、CS-747S 5 mg 群で 64.4%（38/59）に発現し、投与群による大きな差は認められなかった。治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象は、CS-747S 投与群全体で 27.0%（31/115）に、投与量別では、CS-747S 2.5 mg 群で 21.4%（12/56）、CS-747S 5 mg 群で 32.2%（19/59）に発現し、CS-747S 2.5 mg 群と比較して CS-747S 5 mg 群で発現率が高い傾向が認められた。

主な有害事象（CS-747S 投与群全体での発現被験者数 2 名以上、以下同様）は、鼻咽頭炎、創傷、アレルギー性鼻炎、背部痛、鼻出血、血圧上昇、筋骨格硬直、回転性めまい、便秘、下痢、皮下血腫、頚部痛、第 3 脳神経麻痺、皮下出血、そう痒症、尿中血陽性、潜血陽性、血中尿素増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中尿酸増加、及び尿中ブドウ糖陽性であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」の主な有害事象は、皮下血腫、創傷、皮下出血、鼻出血、潜血陽性、尿中血陽性、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。

重度と判断された有害事象は CS-747S 2.5 mg 群の 1 名に認められた左動眼神経麻痺、及び CS-747S 5 mg 群の 1 名に認められた右動眼神経麻痺であった。

表 2.7.4.2-30　有害事象の発現状況: J201 試験

項目	投与群	CS-747S 2.5 mg 群		CS-747S 5 mg 群		全体	
		被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
評価被験者数		56	-	59	-	115	-
有害事象（全体）[a]		34	60.7	38	64.4	72	62.6
有害事象（関連あり）[a]		12	21.4	19	32.2	31	27.0
重篤な有害事象（全体）		1	1.8	1	1.7	2	1.7
重篤な有害事象（関連あり）		0	0.0	0	0.0	0	0.0
重度の有害事象（全体）		1	1.8	1	1.7	2	1.7
重度の有害事象（関連あり）		0	0.0	0	0.0	0	0.0
有害事象発現による中止（全体）		1	1.8	1	1.7	2	1.7

a: 開鍵後の追加解析
Source: M5.3.5.2-1 (CS0747S-A-J201) 表 14.3.1-2

表 2.7.4.2-31　事象別の有害事象発現被験者数: J201 試験（1/3）

器官別大分類 基本語	CS-747S 2.5 mg 群 N = 56		CS-747S 5 mg 群 N = 59		全体 N = 115	
	被験者数（%）					
心臓障害						
狭心症	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
心房細動	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
心房頻脈	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
動悸	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
耳および迷路障害						
回転性めまい	0	(0.0)	2	(3.4)	2	(1.7)
眼障害						
白内障	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
緑内障	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
後天性涙道狭窄	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
胃腸障害						
口唇炎	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
便秘	2	(3.6)	0	(0.0)	2	(1.7)
下痢	0	(0.0)	2	(3.4)	2	(1.7)
歯肉痛	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
胃不快感	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
痔出血	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
弛緩歯	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
全身障害および投与局所様態						
冷感	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
免疫系障害						
季節性アレルギー	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
感染症および寄生虫症						
ネコ引っかき病	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
膀胱炎	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
鼻咽頭炎	9	(16.1)	6	(10.2)	15	(13.0)
皮膚細菌感染	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
傷害、中毒および処置合併症						
医療機器破損	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
肋骨骨折	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
引っかき傷	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
皮下血腫	1	(1.8)	1	(1.7)	2	(1.7)
擦過傷	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
挫傷	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
処置後出血	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
創傷	3	(5.4)	2	(3.4)	5	(4.3)
頚部損傷	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)

MedDRA / J ver. 10.0
Source: M5.3.5.2-1 (CS0747S-A-J201) 表 14.3.1-3、表 14.3.1-5

表 2.7.4.2-31　事象別の有害事象発現被験者数: J201 試験（2/3）

器官別大分類 基本語	CS-747S 2.5 mg 群 N = 56		CS-747S 5 mg 群 N = 59		全体 N = 115	
	被験者数（%）					
臨床検査						
血圧上昇	2	(3.6)	1	(1.7)	3	(2.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	(3.6)	0	(0.0)	2	(1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(3.6)	0	(0.0)	2	(1.7)
血中クレアチニン増加	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
血中ブドウ糖増加	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
血中カリウム減少	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
血中尿素増加	1	(1.8)	3	(5.1)	4	(3.5)
血中尿酸増加	0	(0.0)	2	(3.4)	2	(1.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
尿中ブドウ糖陽性	2	(3.6)	0	(0.0)	2	(1.7)
尿中血陽性	1	(1.8)	8	(13.6)	9	(7.8)
白血球数増加	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
好塩基球百分率増加	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
好酸球百分率増加	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
好中球百分率増加	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
骨髄球百分率増加	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
潜血陽性	4	(7.1)	5	(8.5)	9	(7.8)
リンパ球形態異常	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
後骨髄球百分率増加	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
背部痛	2	(3.6)	2	(3.4)	4	(3.5)
筋痛	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
頚部痛	2	(3.6)	0	(0.0)	2	(1.7)
四肢痛	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
関節周囲炎	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
変形性脊椎炎	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
椎間板突出	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
筋骨格硬直	1	(1.8)	2	(3.4)	3	(2.6)
神経系障害						
浮動性めまい	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
体位性めまい	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
頭痛	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
第 3 脳神経麻痺	1	(1.8)	1	(1.7)	2	(1.7)
末梢性ニューロパシー	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)

MedDRA / J ver. 10.0
Source: M5.3.5.2-1 (CS0747S-A-J201) 表 14.3.1-3、表 14.3.1-5

表 2.7.4.2-31　事象別の有害事象発現被験者数: J201 試験（3/3）

器官別大分類 基本語	CS-747S 2.5 mg 群 N = 56		CS-747S 5 mg 群 N = 59		全体 N = 115	
	被験者数（%）					
精神障害						
不眠症	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
発声障害	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
鼻出血	2	(3.6)	2	(3.4)	4	(3.5)
咽喉頭疼痛	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
アレルギー性鼻炎	1	(1.8)	4	(6.8)	5	(4.3)
皮膚および皮下組織障害						
湿疹	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
紅斑	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
皮下出血	1	(1.8)	1	(1.7)	2	(1.7)
そう痒症	2	(3.6)	0	(0.0)	2	(1.7)
脂漏性皮膚炎	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
蕁麻疹	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
血管障害						
充血	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
高血圧	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
間欠性跛行	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
ほてり	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)

MedDRA / J ver. 10.0
Source: M5.3.5.2-1 (CS0747S-A-J201) 表 14.3.1-3、表 14.3.1-5

表 2.7.4.2-32　事象別の有害事象発現被験者数（関連あり）：J201 試験

器官別大分類 基本語	CS-747S 2.5 mg 群 N = 56		CS-747S 5 mg 群 N = 59		全体 N = 115	
	被験者数（%）					
心臓障害						
心房細動	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
心房頻脈	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
動悸	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
胃腸障害						
下痢	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
痔出血	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
全身障害および投与局所様態						
冷感	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
傷害、中毒および処置合併症						
皮下血腫	1	(1.8)	1	(1.7)	2	(1.7)
擦過傷	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
処置後出血	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
創傷	1	(1.8)	1	(1.7)	2	(1.7)
臨床検査						
血圧上昇	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	(3.6)	0	(0.0)	2	(1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(3.6)	0	(0.0)	2	(1.7)
血中尿素増加	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
尿中血陽性	1	(1.8)	7	(11.9)	8	(7.0)
好塩基球百分率増加	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
好酸球百分率増加	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.9)
潜血陽性	4	(7.1)	5	(8.5)	9	(7.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
鼻出血	0	(0.0)	2	(3.4)	2	(1.7)
皮膚および皮下組織障害						
皮下出血	1	(1.8)	1	(1.7)	2	(1.7)
血管障害						
ほてり	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)

MedDRA / J ver. 10.0
Source: M5.3.5.2-1 (CS0747S-A-J201) 表 14.3.1-4、表 14.3.1-6

2.1.1.3.5　J106 試験

有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-33 に示す。また、事象別の有害事象発現被験者数及び治験薬との因果関係が「関連あり」の事象別の有害事象発現被験者数をそれぞれ表 2.7.4.2-34 及び表 2.7.4.2-35 に示す。

有害事象は、CS-747S 2.5 mg 群で 53.3%（8/15）、CS-747S 5 mg 群で 35.3%（6/17）、CS-747S 7.5 mg 群で 44.4%（8/18）、クロピドグレル群で 25.0%（4/16）に発現した。また、治

験薬と「関連あり」の有害事象は、CS-747S 2.5 mg 群で 26.7%（4/15）、CS-747S 5 mg 群で 5.9%（1/17）、CS-747S 7.5 mg 群で 22.2%（4/18）、クロピドグレル群で 6.3%（1/16）に発現した。CS-747S の各投与群では、クロピドグレル群と比較して有害事象の発現割合が高かったが、CS-747S の用量増加に伴って特定の有害事象の発現例数が増加する傾向はなかった。

2 名以上に認められた有害事象では、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、潜血陽性、及び関節痛であった。治験薬と「関連あり」の有害事象は、歯肉出血、皮下血腫、潜血陽性、血中カリウム減少、血中カリウム増加、潜血陽性、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、尿中血陽性、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。

有害事象は、いずれも軽度又は中等度で、重度はなかった。

表 2.7.4.2-33　有害事象の発現状況: J106 試験

投与群	CS-747S 2.5 mg 群		CS-747S 5 mg 群		CS-747S 7.5 mg 群		クロピドグレル群	
項目	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
評価被験者数	15	-	17	-	18	-	16	-
有害事象（すべて）[a]	8	53.3	6	35.3	8	44.4	4	25.0
有害事象（関連あり）[a]	4	26.7	1	5.9	4	22.2	1	6.3
重篤な有害事象（すべて）	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0.0
重篤な有害事象（関連あり）	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0.0
重度の有害事象（すべて）	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0.0
重度の有害事象（関連あり）	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0.0
有害事象発現による中止（すべて）	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0.0

a: 開鍵後の追加解析
Source: M5.3.4.2-1 (CS0747S-A-J106) 表 14.3.1-1

表 2.7.4.2-34　事象別の有害事象発現被験者数: J106 試験（1/2）

器官別大分類 基本語	CS-747S 2.5 mg 群 N = 15		CS-747S 5 mg 群 N = 17		CS-747S 7.5 mg 群 N = 18		クロピドグレル 75 mg 群 N = 16	
	被験者数（%）							
眼障害								
視覚障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	5.6	0	(0.0)
胃腸障害								
上腹部痛	1	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
歯肉出血	1	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
全身障害および投与局所様態								
胸部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症								
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
膀胱炎	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症								
皮下血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
擦過傷	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査								
血圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中アルブミン減少	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	1	(6.7)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
血中ブドウ糖増加	1	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中カリウム減少	1	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中カリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
血中トリグリセリド増加	1	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中尿素増加	1	(6.7)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
C-反応性蛋白増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)

MedDRA / J ver. 10.0
Source: M5.3.4.2-1 (CS0747S-A-J106) 表 14.3.1-4、表 14.3.1-8

表 2.7.4.2-34　事象別の有害事象発現被験者数: J106 試験（2/2）

器官別大分類 基本語	CS-747S 2.5 mg 群 N = 15		CS-747S 5 mg 群 N = 17		CS-747S 7.5 mg 群 N = 18		クロピドグレル 75 mg 群 N = 16	
	被験者数（%）							
臨床検査								
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
尿中ブドウ糖陽性	1	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿中血陽性	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
潜血陽性	1	(6.7)	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(6.3)
代謝および栄養障害								
脱水	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(6.3)
神経系障害								
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
上気道の炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
皮膚および皮下組織障害								
接触性皮膚炎	1	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)

MedDRA / J ver. 10.0
Source: M5.3.4.2-1 (CS0747S-A-J106) 表 14.3.1-4、表 14.3.1-8

表 2.7.4.2-35　事象別の有害事象発現被験者数（関連あり）：J106 試験

器官別大分類 基本語	CS-747S 2.5 mg 群 N = 15		CS-747S 5 mg 群 N = 17		CS-747S 7.5 mg 群 N = 18		クロピドグレル 75 mg 群 N = 16	
	被験者数（%）							
胃腸障害								
歯肉出血	1	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症								
皮下血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
臨床検査								
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中カリウム減少	1	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中カリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
尿中血陽性	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
潜血陽性	1	(6.7)	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(6.3)

MedDRA / J ver. 10.0
Source: M5.3.4.2-1 (CS0747S-A-J106) 表 14.3.1-5、表 14.3.1-9

2.1.1.3.6　J203 試験

有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-36 に示す。また、事象別の有害事象発現被験者数及び治験薬との因果関係が「関連あり」の事象別の有害事象発現被験者数をそれぞれ表 2.7.4.2-37 及び表 2.7.4.2-38 に示す。

有害事象は、CS-747S 投与時全体で 41.4%（55/133）に認められ、投与量別では 2.5 mg 投与時で 22.7%（30/132）、3.75 mg 投与時で 23.3%（31/133）に発現し、投与量による大きな違いはなかった。治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象は CS-747S 投与時全体で 16.5%（22/133）に認められ、投与量別では 2.5 mg 投与時で 7.6%（10/132）、3.75 mg 投与時で 9.0%（12/133）に発現し、投与量による大きな違いはなかった。

主な有害事象（CS-747S 投与時全体で発現率 1%以上のもの）は、鼻咽頭炎、尿中蛋白陽性、浮動性めまい、頭痛、鼻出血、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中尿酸増加、心電図異常、尿中血陽性、血中アルカリホスファターゼ増加であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」の主な有害事象（主な副作用）（CS-747S 投与時全体で発現率 1%以上のもの）は、尿中蛋白陽性、心電図異常、鼻出血、血中尿酸増加、及び血中アルカリホスファターゼ増加、尿中血陽性であった。

発現した有害事象の程度は、ほとんどが軽度であり、重度のものは認められなかった。ま

た、各投与期の有害事象の発現率及び発現状況を見た場合、第一期と第二期とで大きな差は認められなかった。

表 2.7.4.2-36　有害事象の発現状況: J203 試験

	投与量					
	CS-747S 3.75 mg		CS-747S 2.5 mg		CS-747S	
	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
評価被験者数	133	-	132	-	133	-
有害事象（すべて）	31	23.3	30	22.7	55	41.4
有害事象（関連あり）	12	9.0	10	7.6	22	16.5
重篤な有害事象（すべて）	1	0.8	1	0.8	2	1.5
重篤な有害事象（関連あり）	0	0.0	0	0.0	0	0.0
重度の有害事象（すべて）	0	0.0	0	0.0	0	0.0
重度の有害事象（関連あり）	0	0.0	0	0.0	0	0.0
有害事象発現による中止（すべて）	0	0.0	1	0.8	1	0.8

Source: 5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) 表 14.3.1-4

表 2.7.4.2-37　事象別の有害事象発現被験者数: J203 試験（1/2）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N =133		CS-747S 2.5 mg N =132		CS-747S N =133	
	被験者数（%）					
感染症および寄生虫症	13	(9.8)	6	(4.5)	18	(13.5)
帯状疱疹	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
麦粒腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
鼻咽頭炎	10	(7.5)	4	(3.0)	13	(9.8)
咽頭炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
足部白癬	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
尿路感染	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
免疫系障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
季節性アレルギー	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
神経系障害	3	(2.3)	1	(0.8)	4	(3.0)
浮動性めまい	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.5)
頭痛	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(1.5)
眼障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
角膜炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
心臓障害	0	(0.0)	2	(1.5)	2	(1.5)
狭心症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
第二度房室ブロック	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(2.3)	0	(0.0)	3	(2.3)
鼻出血	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.5)
胸膜炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
胃腸障害	3	(2.3)	5	(3.8)	7	(5.3)
腹部不快感	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
腹痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
口唇炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
虚血性大腸炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
結腸ポリープ	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
齲歯	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
下痢	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
歯肉出血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
痔出血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.8)	2	(1.5)	3	(2.3)
水疱	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
発汗障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
爪肥厚	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
そう痒症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
発疹	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.8)	3	(2.3)	4	(3.0)
関節痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
背部痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
四肢痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
関節周囲炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)

MedDRA / J ver. 13.0
Source: 5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) 表 14.3.1-5

表 2.7.4.2-37　事象別の有害事象発現被験者数: J203 試験（2/2）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N =133		CS-747S 2.5 mg N =132		CS-747S N =133	
	被験者数（%）					
全身障害および投与局所様態	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(1.5)
倦怠感	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
穿刺部位出血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
臨床検査	8	(6.0)	11	(8.3)	19	(14.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	2	(1.5)	2	(1.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
血中カリウム増加	1	(0.8)	0	(0.8)	1	(0.8)
血中尿酸増加	2	(1.5)	0	(0.8)	2	(1.5)
心電図異常	0	(0.0)	2	(1.5)	2	(1.5)
尿中ブドウ糖陽性	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
尿中血陽性	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(1.5)
血小板数減少	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
尿中赤血球陽性	1	(0.8)	0	(0.8)	1	(0.8)
白血球数増加	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
心電図異常Q波	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
好酸球百分率増加	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
好中球百分率増加	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
尿中蛋白陽性	1	(0.8)	2	(1.5)	3	(2.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.5)
傷害、中毒および処置合併症	2	(1.5)	2	(1.5)	4	(3.0)
凍傷	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
関節捻挫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
擦過傷	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
歯牙破折	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)

MedDRA / J ver. 13.0
Source: 5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) 表 14.3.1-5

表 2.7.4.2-38　事象別の有害事象発現被験者数（関連あり）：J203 試験

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N =133		CS-747S 2.5 mg N =132		CS-747S N =133	
	被験者数（%）					
神経系障害	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.5)
浮動性めまい	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
頭痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
心臓障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
第二度房室ブロック	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.5)
鼻出血	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.5)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
そう痒症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
発疹	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
全身障害および投与局所様態	1	(0.8)	0	0.0	1	(0.8)
倦怠感	1	(0.8)	0	0.0	1	(0.8)
臨床検査	8	(6.0)	8	(6.1)	16	(12.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
血中カリウム増加	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
血中尿酸増加	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.5)
心電図異常	0	(0.0)	2	(1.5)	2	(1.5)
尿中ブドウ糖陽性	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
尿中血陽性	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(1.5)
尿中赤血球陽性	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
心電図異常Q波	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
好酸球百分率増加	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
尿中蛋白陽性	1	(0.8)	2	(1.5)	3	(2.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.5)

MedDRA / J ver. 13.0
Source: 5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) 表 14.3.1-6

2.1.2　死亡

死亡は、J305 試験で 2 名（CS-747S 群 1 名、クロピドグレル群 1 名）、J303 試験で 21 名（CS-747S 群 10 名、クロピドグレル群 11 名）、J304 試験で 1 名（CS-747S 2.5 mg 群）に認められた。J201 試験、J106 試験、及び J203 試験では死亡は認められなかった。死亡した被験者の一覧を表 2.7.4.8-30～32 に示す。

2.1.2.1　J305 試験

死亡被験者の割合は、CS-747S 群 0.8%（1/120）、クロピドグレル群 0.9%（1/114）であり、投与群間で差はなかった。死亡に至った有害事象は、CS-747S 群では膵癌が 1 名、クロピドグレル群では自殺既遂が 1 名であった。治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」であった。

2.1.2.2　J303 試験

死亡被験者の割合は、CS-747S 群 0.5%（10/1885）、クロピドグレル群 0.6%（11/1862）であり、投与群間で差はなかった。死亡に至った有害事象は、CS-747S 群では自殺既遂が 2 名、心筋虚血、急性心不全、心タンポナーデ、溺死、肺炎、心筋梗塞、脳出血、POEMS 症候群が各 1 名、クロピドグレル群ではリンパ腫が 1 名 2 件、転倒、血胸、肺の悪性新生物、肝癌、肺腺癌、外傷性頭蓋内出血、脳幹出血、心室細動、胃癌、死亡（症例報告書の記載名: 死亡［原因不明］）、肝内胆管癌、原発巣不明の悪性新生物が各 1 名（転倒及び血胸、リンパ腫 2 件及び肺腺癌は、それぞれ同一被験者）であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された死亡は、CS-747S 群 3 名（0.2%）、クロピドグレル群 9 名（0.5%）で認められた。死亡に至った治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象は、CS-747S 群では心タンポナーデ、肺炎、脳出血が各 1 名、クロピドグレル群ではリンパ腫が 1 名 2 件、血胸、肺の悪性新生物、肝癌、肺腺癌、外傷性頭蓋内出血、脳幹出血、心室細動、死亡、肝内胆管癌が各 1 名（リンパ腫 2 件及び肺腺癌は同一被験者）であった。

死亡に至った有害事象のうち、出血性有害事象は CS-747S 群 2 名（0.1%）、クロピドグレル群 3 名（0.2%）で認められた。CS-747S 群では、心タンポナーデ及び脳出血、クロピドグレル群では、血胸、外傷性頭蓋内出血、及び脳幹出血が出血性有害事象であり、いずれも治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。

2.1.2.3　J304 試験

CS-747S 2.5 mg 群の 1 名が死亡（大動脈解離）したが、治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

2.1.3　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、J305 試験、J303 試験、J304 試験、J201 試験、及び J203 試験で認められた。

2.1.3.1　J305 試験

事象別の重篤な有害事象発現被験者数を表 2.7.4.2-39 に、治験薬との因果関係が「関連あり」の事象別の重篤な有害事象発現被験者数を表 2.7.4.8-33 に、重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4.8-36 に示す。また、治験薬投与開始から後観察期終了日までに認められた重篤な有害事象の累積発現率（Kaplan-Meier プロット）を図 2.7.4.8-4 に示す。

死亡以外の重篤な有害事象の発現率は、CS-747S 群 18.3%（22/120）、クロピドグレル群 16.7%（19/114）であり、投与群間で明らかな差はなかった。主な重篤な有害事象（いずれかの投与群での発現率が 1%以上）とその発現率は、肺炎（CS-747S 群 0.0%、クロピドグレル群 2.6%、以下同順）、脳梗塞（5.0%、5.3%）、ラクナ梗塞（0.0%、1.8%）であった。重篤

な有害事象が好発する時期はなかった。

重篤な出血性有害事象は、クロピドグレル群の１名（0.9% [1/114]）に発現した虚血性大腸炎であり、治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。

治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された、死亡以外の重篤な有害事象の発現率は、クロピドグレル群のみで４名（3.5% [4/114]）に発現した。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された重篤な有害事象（各１名に発現）は、虚血性大腸炎、ラクナ梗塞、B細胞性リンパ腫、及び慢性骨髄単球性白血病であった。

表 2.7.4.2-39　事象別重篤な有害事象の発現被験者数: J305 試験（1/2）

器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N = 120 被験者数	(%)	クロピドグレル群 N = 114 被験者数	(%)
感染症および寄生虫症	1	(0.8)	3	(2.6)
肺炎	0	(0.0)	3	(2.6)
皮下組織膿瘍	1	(0.8)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	(2.5)	2	(1.8)
B細胞性リンパ腫	0	(0.0)	1	(0.9)
慢性骨髄単球性白血病	0	(0.0)	1	(0.9)
胃癌	1	(0.8)	0	(0.0)
膵癌	1	(0.8)	0	(0.0)
前立腺癌	1	(0.8)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	2	(1.7)	1	(0.9)
糖尿病	1	(0.8)	0	(0.0)
低カリウム血症	1	(0.8)	0	(0.0)
2型糖尿病	0	(0.0)	1	(0.9)
精神障害	0	(0.0)	2	(1.8)
自殺既遂	0	(0.0)	1	(0.9)
うつ病	0	(0.0)	1	(0.9)
神経系障害	9	(7.5)	8	(7.0)
脳梗塞	6	(5.0)	6	(5.3)
ラクナ梗塞	0	(0.0)	2	(1.8)
小脳梗塞	1	(0.8)	0	(0.0)
大脳動脈狭窄	1	(0.8)	0	(0.0)
血栓性脳梗塞	1	(0.8)	0	(0.0)
心臓障害	2	(1.7)	0	(0.0)
冠動脈硬化症	1	(0.8)	0	(0.0)
心筋梗塞	1	(0.8)	0	(0.0)
血管障害	1	(0.8)	0	(0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	1	(0.8)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.8)	0	(0.0)
誤嚥性肺炎	1	(0.8)	0	(0.0)
胃腸障害	0	(0.0)	1	(0.9)
虚血性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.9)
肝胆道系障害	1	(0.8)	0	(0.0)
胆嚢炎	1	(0.8)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(0.9)
変形性関節症	0	(0.0)	1	(0.9)
腎および尿路障害	1	(0.8)	1	(0.9)
急性腎障害	0	(0.0)	1	(0.9)
腎機能障害	1	(0.8)	0	(0.0)

MedDRA/J version 23.0
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.3.1-9.1

表 2.7.4.2-39　事象別重篤な有害事象の発現被験者数: J305 試験（2/2）

器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N = 120		クロピドグレル群 N = 114	
	被験者数（%）			
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	1	(0.9)
発熱	0	(0.0)	1	(0.9)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.8)	1	(0.9)
脊椎圧迫骨折	1	(0.8)	1	(0.9)
外科および内科処置	1	(0.8)	0	(0.0)
白内障手術	1	(0.8)	0	(0.0)

MedDRA/J version 23.0
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.3.1-9.1

2.1.3.2　J303 試験

事象別の重篤な有害事象発現被験者数（いずれかの群での発現率が 0.2%以上）を表 2.7.4.2-40 に、治験薬との因果関係が「関連あり」の事象別の重篤な有害事象発現被験者数を表 2.7.4.8-34 に、重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4.8-37 に示す。また、治験薬投与開始から後観察期終了日までに認められた重篤な有害事象の累積発現率（Kaplan-Meier プロット）を図 2.7.4.8-5 に示す。

死亡以外の重篤な有害事象の発現率は、CS-747S 群 18.1%（342/1885）、クロピドグレル群 17.7%（330/1862）であり、投与群間で明らかな差はなかった。主な重篤な有害事象（いずれかの投与群での発現率が 0.5%以上）とその発現率は、脳梗塞（CS-747S 群 2.9%、クロピドグレル群 2.7%、以下同順）、大腸ポリープ（0.5%、0.7%）、結腸癌（0.5%、0.4%）、一過性脳虚血発作（0.5%、0.4%）、狭心症（0.5%、0.4%）、蜂巣炎（0.5%、0.0%）、胃癌（0.3%、0.6%）、頚動脈狭窄（0.3%、0.6%）であった。重篤な有害事象が好発する時期はなかった。

重篤な出血性有害事象の発現率は、CS-747S 群 1.3%（25/1885）、クロピドグレル群 1.7%（31/1862）であり、投与群間で差はなかった。いずれかの投与群で 3 名以上に認められた重篤な出血性有害事象は、出血性十二指腸潰瘍（CS-747S 群 3 名、クロピドグレル群 3 名、以下同順）、出血性胃潰瘍（3 名、3 名）、下部消化管出血（1 名、3 名）であった。CS-747S 群で発現した硝子体出血 1 件、並びにクロピドグレル群で発現した胃出血及び外傷性頭蓋内出血の各 1 件を除き、いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。

治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された、死亡以外の重篤な有害事象の発現率は、CS-747S 群 2.3%（43/1885）、クロピドグレル群 2.9%（54/1862）であり、クロピドグレル群と比較して CS-747S 群で低かった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された、主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で 3 名以上に発現）は、出血性十二指腸潰瘍（CS-747S 群 0.2%、クロピドグレル群 0.2%、以下同順）、出血性胃潰瘍（0.2%、0.2%）、脳梗塞（0.1%、0.2%）、下部消化管出血（0.1%、0.2%）であり、脳梗塞を除き、いずれも出血性有害事象であった。

表 2.7.4.2-40　事象別重篤な有害事象の発現被験者数（いずれかの群で発現率 0.2%以上）：J303 試験（1/2）

器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N = 1885		クロピドグレル群 N = 1862	
	被験者数（%）			
感染症および寄生虫症	37	(2.0)	27	(1.5)
肺炎	6	(0.3)	8	(0.4)
蜂巣炎	9	(0.5)	0	(0.0)
胃腸炎	3	(0.2)	1	(0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	46	(2.4)	54	(2.9)
結腸癌	10	(0.5)	8	(0.4)
胃癌	6	(0.3)	12	(0.6)
前立腺癌	4	(0.2)	5	(0.3)
膀胱癌	5	(0.3)	1	(0.1)
肺の悪性新生物	3	(0.2)	3	(0.2)
肝転移	1	(0.1)	4	(0.2)
大腸腺腫	3	(0.2)	1	(0.1)
膵癌	0	(0.0)	4	(0.2)
代謝および栄養障害	7	(0.4)	9	(0.5)
糖尿病	2	(0.1)	6	(0.3)
神経系障害	108	(5.7)	108	(5.8)
脳梗塞	55	(2.9)	51	(2.7)
一過性脳虚血発作	9	(0.5)	8	(0.4)
頚動脈狭窄	5	(0.3)	11	(0.6)
血栓性脳梗塞	7	(0.4)	5	(0.3)
ラクナ梗塞	3	(0.2)	8	(0.4)
てんかん	5	(0.3)	2	(0.1)
大脳動脈狭窄	0	(0.0)	5	(0.3)
眼障害	11	(0.6)	14	(0.8)
白内障	2	(0.1)	8	(0.4)
網膜剥離	3	(0.2)	0	(0.0)
耳および迷路障害	3	(0.2)	6	(0.3)
回転性めまい	2	(0.1)	3	(0.2)
心臓障害	29	(1.5)	20	(1.1)
狭心症	9	(0.5)	8	(0.4)
急性心筋梗塞	5	(0.3)	3	(0.2)
プリンツメタル狭心症	5	(0.3)	0	(0.0)
不安定狭心症	1	(0.1)	3	(0.2)
血管障害	10	(0.5)	9	(0.5)
末梢動脈閉塞性疾患	4	(0.2)	2	(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14	(0.7)	8	(0.4)
誤嚥性肺炎	4	(0.2)	1	(0.1)

MedDRA/J version 19.0
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.3.1-18

表 2.7.4.2-40　事象別重篤な有害事象の発現被験者数（いずれかの群で発現率 0.2%以上）：J303 試験（2/2）

器官別大分類 基本語	CS-747S 群 N = 1885		クロピドグレル群 N = 1862	
	被験者数（%）			
胃腸障害	33	(1.8)	43	(2.3)
大腸ポリープ	10	(0.5)	13	(0.7)
出血性十二指腸潰瘍	3	(0.2)	3	(0.2)
出血性胃潰瘍	3	(0.2)	3	(0.2)
鼠径ヘルニア	3	(0.2)	3	(0.2)
虚血性大腸炎	0	(0.0)	4	(0.2)
下部消化管出血	1	(0.1)	3	(0.2)
肝胆道系障害	12	(0.6)	16	(0.9)
胆嚢炎	3	(0.2)	4	(0.2)
胆管結石	3	(0.2)	3	(0.2)
胆石症	2	(0.1)	3	(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	14	(0.7)	8	(0.4)
変形性関節症	3	(0.2)	1	(0.1)
腎および尿路障害	9	(0.5)	6	(0.3)
尿管結石症	3	(0.2)	3	(0.2)
傷害、中毒および処置合併症	31	(1.6)	21	(1.1)
大腿骨骨折	1	(0.1)	3	(0.2)
外科および内科処置	21	(1.1)	20	(1.1)
白内障手術	8	(0.4)	7	(0.4)
経頭蓋磁気刺激	0	(0.0)	3	(0.2)

MedDRA/J version 19.0
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.3.1-18

2.1.3.3　J304 試験

事象別の重篤な有害事象発現被験者数を表 2.7.4.2-41 に、治験薬との因果関係が「関連あり」の事象別の重篤な有害事象発現被験者数を表 2.7.4.8-35 に、重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4.8-38 に示す。また、治験薬投与開始から後観察期終了日までに認められた重篤な有害事象の累積発現率（Kaplan-Meier プロット）を図 2.7.4.8-6 に示す。

死亡以外の重篤な有害事象の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群 16.2%（35/216）、CS-747S 2.5 mg 群 16.7%（36/215）、クロピドグレル 50 mg 群 16.1%（36/223）であり、投与群間で差はなかった。主な重篤な有害事象（いずれかの投与群での発現率が 1%以上）は、肺炎（CS-747S 3.75 mg 群 2.3%、CS-747S 2.5 mg 群 1.9%、クロピドグレル 50 mg 群 1.3%、以下同順）、脳梗塞（0.5%、2.8%、2.7%）、急性胆嚢炎（1.4%、0.0%、0.0%）、脊椎圧迫骨折（0.5%、0.5%、1.3%）であった。重篤な有害事象が好発する時期はなかった。

死亡以外の重篤な有害事象のうち、出血性有害事象は、CS-747S 3.75 mg 群 4 名（1.9%）、CS-747S 2.5 mg 群 4 名（1.9%）、クロピドグレル 50 mg 群 4 名（1.8%）で認められ、投与群間で発現率に差はなかった。死亡以外の重篤な出血性有害事象の内訳は、CS-747S 3.75 mg

群で、硬膜下血腫が 2 名、くも膜下出血及び出血性胃潰瘍が各 1 名、CS-747S 2.5 mg 群で、心タンポナーデ、出血性腸憩室、大腸出血、出血時間延長が各 1 名で認められた。クロピドグレル 50 mg 群では、硬膜下血腫が 2 名、メレナ、外傷性出血、外傷性頭蓋内出血が各 1 名（外傷性出血及び外傷性頭蓋内出血は同一被験者）で認められた。CS-747S 2.5 mg 群で 1 名に発現した大腸出血を除き、いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。

治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された重篤な有害事象は、CS-747S 3.75 mg 群 8 名（3.7%）、CS-747S 2.5 mg 群 6 名（2.8%）、クロピドグレル 50 mg 群 7 名（3.1%）で発現した。CS-747S 3.75 mg 群では、硬膜下血腫が 2 名、肺炎、膀胱癌、てんかん、くも膜下出血、失神、狭心症、出血性胃潰瘍が各 1 名（てんかん及び出血性胃潰瘍は同一被験者）、CS-747S 2.5 mg 群では、巨赤芽球性貧血、心タンポナーデ、大動脈瘤、出血性腸憩室、急性腎不全、出血時間延長が各 1 名で認められた。クロピドグレル 50 mg 群では、硬膜下血腫が 2 名、腎盂の悪性新生物、狭心症、心房細動、メレナ、外傷性出血、外傷性頭蓋内出血が各 1 名で認められた（外傷性出血及び外傷性頭蓋内出血は同一被験者）。

表 2.7.4.2-41　事象別の重篤な有害事象発現被験者数: J304 試験（1/3）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg 群 N = 216		CS-747S 2.5 mg 群 N = 215		クロピドグレル 50 mg 群 N = 223	
	被験者数（%）					
感染症および寄生虫症	7	(3.2)	6	(2.8)	4	(1.8)
肺炎	5	(2.3)	4	(1.9)	3	(1.3)
穿孔性虫垂炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
蜂巣炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
膀胱炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
帯状疱疹	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
慢性腎盂腎炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
扁桃炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
尿路感染	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6	(2.8)	5	(2.3)	6	(2.7)
結腸癌	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.9)
胃癌	2	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
B細胞性リンパ腫	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
膀胱癌	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
乳癌	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
遠隔転移を伴う肺癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肺の悪性新生物	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
悪性黒色腫	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎盂の悪性新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
形質細胞性骨髄腫	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
前立腺癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
直腸癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
子宮平滑筋腫	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
巨赤芽球性貧血	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
低カリウム血症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	4	(1.9)	8	(3.7)	6	(2.7)
脳梗塞	1	(0.5)	6	(2.8)	6	(2.7)
大脳動脈塞栓症	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
塞栓性脳梗塞	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
てんかん	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
くも膜下出血	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
失神	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)

MedDRA/J Ver.17.1
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.3.1-32.1

表 2.7.4.2-41　事象別の重篤な有害事象発現被験者数: J304 試験（2/3）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg 群 N = 216		CS-747S 2.5 mg 群 N = 215		クロピドグレル 50 mg 群 N = 223	
	被験者数（%）					
眼障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
白内障	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
頭位性回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
心臓障害	4	(1.9)	3	(1.4)	5	(2.2)
狭心症	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)
心不全	1	(0.5)	2	(0.9)	0	(0.0)
心房細動	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
急性心筋梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
不安定狭心症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
第二度房室ブロック	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
急性心不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
心タンポナーデ	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
心筋梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
血管障害	0	(0.0)	3	(1.4)	1	(0.4)
大動脈瘤	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)
大動脈解離	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
上気道の炎症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
喘息	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
気胸	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺サルコイドーシス	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	2	(0.9)	5	(2.3)	2	(0.9)
単径ヘルニア	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)
大腸ポリープ	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
出血性腸憩室	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
出血性胃潰瘍	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
大腸出血	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
メレナ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
腸間膜動脈閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝胆道系障害	4	(1.9)	1	(0.5)	1	(0.4)
急性胆嚢炎	3	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
胆石症	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
急性胆管炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

MedDRA/J Ver.17.1
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.3.1-32.1

表 2.7.4.2-41　事象別の重篤な有害事象発現被験者数: J304 試験（3/3）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg 群 N＝216		CS-747S 2.5 mg 群 N＝215		クロピドグレル 50 mg 群 N＝223	
	被験者数（%）					
筋骨格系および結合組織障害	2	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
椎間板突出	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
腰部脊柱管狭窄症	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
四肢痛	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
恥骨結合開離症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
水腎症	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
神経因性膀胱	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
急性腎不全	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
発熱	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)
出血時間延長	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
血圧低下	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
傷害、中毒および処置合併症	7	(3.2)	5	(2.3)	9	(4.0)
脊椎圧迫骨折	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(1.3)
大腿骨頸部骨折	1	(0.5)	2	(0.9)	1	(0.4)
硬膜下血腫	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.9)
大腿骨骨折	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
上腕骨骨折	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)
第 3 度熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
頭部損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
腰椎骨折	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
恥骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
脊髄損傷	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
外傷性出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
外傷性頭蓋内出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
外科および内科処置	1	(0.5)	2	(0.9)	2	(0.9)
白内障手術	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
胆石摘出	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼓室形成	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

MedDRA/J Ver.17.1
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.3.1-32.1

2.1.3.4　J201 試験

重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4.8-39 に示す。重篤有害事象は、CS-747S 2.5 mg 群及び CS-747S 5 mg 群の各 1 名に認められた。CS-747S 2.5 mg 群の 1 名に認められた事象は左動眼神経麻痺で、CS-747S 5 mg 群の 1 名に認められた事象は右動眼神経麻痺であり、いずれ

の事象も治験薬との因果関係を「関連なし」と判定された。

2.1.3.5　J203 試験

重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4.8-40 に示す。重篤有害事象は 2 名に 3 件認められ、第二期の 2.5 mg 投与時に発現した狭心症、並びに第二期の 3.75 mg 投与終了後の後観察期に発現した虚血性大腸炎及び結腸ポリープ（同一被験者に発現）であった。いずれの事象も治験薬との因果関係を「関連なし」と判定された。

2.1.4　その他の重要な有害事象

2.1.4.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、J305 試験、J303 試験、J304 試験、J201 試験、及び J203 試験で認められた。

2.1.4.1.1　J305 試験

事象別の治験薬の投与中止に至った有害事象発現被験者数を表 2.7.4.2-42 に、治験薬との因果関係が「関連あり」の事象別の治験薬の投与中止に至った有害事象発現被験者数を表 2.7.4.8-41 に示す。また、治験薬投与開始から後観察期終了日までに認められた事象別の治験薬の投与中止に至った有害事象の累積発現率（Kaplan-Meier プロット）を図 2.7.4.8-7 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、CS-747S 群 13.3%（16/120）、クロピドグレル群 14.9%（17/114）であり、投与群間で差がなかった。主な治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群での発現率が 1%以上）は、脳梗塞（CS-747S 群 5.0%、クロピドグレル群 6.1%、以下同順）、ラクナ梗塞（0.0%、1.8%）、心房細動（0.0%、1.8%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象が好発する時期はなかった。治験薬の投与中止に至った出血性有害事象は、CS-747S 群のみで 2 名（1.7% [2/120]）に発現した。CS-747S 群での累積発現率は、治験薬投与開始から後観察期終了日までの期間を通して、クロピドグレル群と同様に推移した。

治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、CS-747S 群 1.7%（2/120）、クロピドグレル群 1.8%（2/114）であり、投与群間で明らかな差はなかった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された治験薬の投与中止に至った有害事象は、発疹（CS-747S 群 0.8%、クロピドグレル群 0.9%、以下同順）、点状出血（0.8%、0.0%）、ラクナ梗塞（0.0%、0.9%）であり、CS-747S 群で 1 名に発現した点状出血のみ出血性有害事象であった。

表 2.7.4.2-42　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現被験者数: J305 試験

器官別大分類 基本語	CS-747S N = 120		クロピドグレル群 N = 114	
	被験者数（%）			
治験薬の投与中止に至った有害事象の発現被験者数	16	(13.3)	17	(14.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	(2.5)	0	(0.0)
胃癌	1	(0.8)	0	(0.0)
膵癌	1	(0.8)	0	(0.0)
前立腺癌	1	(0.8)	0	(0.0)
精神障害	0	(0.0)	2	(1.8)
自殺既遂	0	(0.0)	1	(0.9)
うつ病	0	(0.0)	1	(0.9)
神経系障害	8	(6.7)	9	(7.9)
脳梗塞	6	(5.0)	7	(6.1)
ラクナ梗塞	0	(0.0)	2	(1.8)
小脳梗塞	1	(0.8)	0	(0.0)
血栓性脳梗塞	1	(0.8)	0	(0.0)
眼障害	1	(0.8)	0	(0.0)
網膜裂孔	1	(0.8)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	2	(1.8)
心房細動	0	(0.0)	2	(1.8)
血管障害	1	(0.8)	0	(0.0)
深部静脈血栓症	1	(0.8)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.8)	0	(0.0)
誤嚥性肺炎	1	(0.8)	0	(0.0)
胃腸障害	0	(0.0)	1	(0.9)
嚥下障害	0	(0.0)	1	(0.9)
皮膚および皮下組織障害	2	(1.7)	2	(1.8)
発疹	1	(0.8)	1	(0.9)
紅斑	0	(0.0)	1	(0.9)
点状出血	1	(0.8)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	1	(0.9)
脊椎圧迫骨折	0	(0.0)	1	(0.9)

MedDRA/J version 23.0
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.3.1-13.1

2.1.4.1.2　J303 試験

事象別の治験薬の投与中止に至った有害事象発現被験者数（いずれかの群で 2 名以上に発現）を表 2.7.4.2-43 に、治験薬との因果関係が「関連あり」の事象別の治験薬の投与中止に至った有害事象発現被験者数を表 2.7.4.8-42 に示す。また、治験薬投与開始から後観察期終了日までに認められた事象別の治験薬の投与中止に至った有害事象の累積発現率（Kaplan-Meier プロット）を図 2.7.4.8-8 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、CS-747S 群 11.7%（221/1885）、クロピド

グレル群 13.3%（247/1862）であった。主な治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群での発現率が 0.5%以上）とその発現率は、脳梗塞（CS-747S 群 2.7%、クロピドグレル群 2.8%、以下同順）、心房細動（0.7%、0.6%）、胃癌（0.2%、0.5%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象が好発する時期はなかった。治験薬の投与中止に至った出血性有害事象の発現率は、CS-747S 群 1.6%（30/1885）、クロピドグレル群 1.8%（33/1862）であり、投与群間で差はなかった。CS-747S 群での累積発現率は、治験薬投与開始から後観察期終了日までの期間を通して、クロピドグレル群よりも低い値で推移した。

治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、CS-747S 群 3.3%（62/1885）、クロピドグレル群 4.8%（89/1862）であり、クロピドグレル群と比較して CS-747S 群で低かった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された、主な治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で 3 名以上に発現）とその発現率は、肝機能異常（CS-747S 群 0.3%、クロピドグレル群 0.3%、以下同順）、心房細動（0.1%、0.3%）、出血性胃潰瘍（0.1%、0.2%）、脳梗塞（0.1%、0.2%）、胃腸出血（0.1%、0.2%）、肝機能検査異常（0.0%、0.2%）であった。

表 2.7.4.2-43　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現被験者数（いずれかの群で 2 名以上発現）：J303 試験（1/2）

器官別大分類 基本語	CS-747S N = 1885		クロピドグレル群 N = 1862	
	被験者数（%）			
治験薬の投与中止に至った有害事象の発現被験者数	221	(11.7)	247	(13.3)
感染症および寄生虫症	5	(0.3)	5	(0.3)
肺結核	2	(0.1)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	28	(1.5)	38	(2.0)
胃癌	4	(0.2)	10	(0.5)
結腸癌	8	(0.4)	4	(0.2)
肺の悪性新生物	2	(0.1)	3	(0.2)
前立腺癌	2	(0.1)	3	(0.2)
胆管癌	2	(0.1)	1	(0.1)
肝転移	0	(0.0)	3	(0.2)
膵癌	0	(0.0)	3	(0.2)
大腸腺腫	2	(0.1)	0	(0.0)
精神障害	4	(0.2)	3	(0.2)
うつ病	1	(0.1)	2	(0.1)
神経系障害	88	(4.7)	98	(5.3)
脳梗塞	50	(2.7)	52	(2.8)
ラクナ梗塞	3	(0.2)	8	(0.4)
血栓性脳梗塞	6	(0.3)	5	(0.3)
頚動脈狭窄	5	(0.3)	3	(0.2)
一過性脳虚血発作	4	(0.2)	4	(0.2)
大脳動脈狭窄	1	(0.1)	5	(0.3)
脳幹出血	1	(0.1)	2	(0.1)
小脳梗塞	1	(0.1)	2	(0.1)
脳出血	1	(0.1)	2	(0.1)
視床出血	0	(0.0)	2	(0.1)
心臓障害	33	(1.8)	26	(1.4)
心房細動	13	(0.7)	11	(0.6)
狭心症	8	(0.4)	6	(0.3)
急性心筋梗塞	5	(0.3)	3	(0.2)
不安定狭心症	1	(0.1)	3	(0.2)
急性心不全	2	(0.1)	0	(0.0)
プリンツメタル狭心症	2	(0.1)	0	(0.0)
血管障害	10	(0.5)	5	(0.3)
高血圧	4	(0.2)	0	(0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	3	(0.2)	1	(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	(0.4)	2	(0.1)
鼻出血	2	(0.1)	0	(0.0)

MedDRA/J version 19.0
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.3.1-20.1

表 2.7.4.2-43　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現被験者数（いずれかの群で 2 名以上発現）：J303 試験（2/2）

器官別大分類 基本語	CS-747S N = 1885		クロピドグレル群 N = 1862	
	被験者数（%）			
胃腸障害	17	(0.9)	23	(1.2)
出血性胃潰瘍	2	(0.1)	4	(0.2)
出血性十二指腸潰瘍	2	(0.1)	2	(0.1)
胃腸出血	1	(0.1)	3	(0.2)
大腸ポリープ	2	(0.1)	2	(0.1)
虚血性大腸炎	0	(0.0)	2	(0.1)
下痢	0	(0.0)	2	(0.1)
胃潰瘍	0	(0.0)	2	(0.1)
下部消化管出血	2	(0.1)	0	(0.0)
肝胆道系障害	12	(0.6)	9	(0.5)
肝機能異常	5	(0.3)	5	(0.3)
薬物性肝障害	2	(0.1)	2	(0.1)
胆石症	1	(0.1)	2	(0.1)
胆嚢炎	2	(0.1)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	3	(0.2)	14	(0.8)
痒疹	1	(0.1)	2	(0.1)
薬疹	0	(0.0)	2	(0.1)
皮下出血	0	(0.0)	2	(0.1)
全身性皮疹	0	(0.0)	2	(0.1)
腎および尿路障害	5	(0.3)	5	(0.3)
尿管結石症	2	(0.1)	2	(0.1)
血尿	0	(0.0)	2	(0.1)
臨床検査	4	(0.2)	11	(0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.1)	2	(0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.1)	2	(0.1)
肝機能検査異常	0	(0.0)	3	(0.2)
血圧上昇	0	(0.0)	2	(0.1)
肝機能検査値上昇	2	(0.1)	0	(0.0)
血小板数減少	0	(0.0)	2	(0.1)
傷害、中毒および処置合併症	8	(0.4)	5	(0.3)
硬膜下血腫	2	(0.1)	1	(0.1)
外傷性頭蓋内出血	1	(0.1)	2	(0.1)

MedDRA/J version 19.0
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.3.1-20.1

2.1.4.1.3　J304 試験

事象別の治験薬の投与中止に至った有害事象発現被験者数及び治験薬との因果関係が「関連あり」の事象別の治験薬の投与中止に至った有害事象発現被験者数をそれぞれ表 2.7.4.2-44 及び表 2.7.4.8-43 に示す。また、治験薬投与開始から後観察期終了日までに認められた事象別の治験薬の投与中止に至った有害事象の累積発現率（Kaplan-Meier プロット）を図

2.7.4.8-9 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群 7.4%（16/216）、CS-747S 2.5 mg 群 10.7%（23/215）、クロピドグレル 50 mg 群 13.5%（30/223）であり、クロピドグレル 50 mg 群と比較して CS-747S 群で低かった。主な治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で 2 名以上に発現）とその発現率は、脳梗塞（CS-747S 3.75 mg 群 0.0%、CS-747S 2.5 mg 群 2.3%、クロピドグレル 50 mg 群 1.8%、以下同順）、胃癌（0.9%、0.5%、0.0%）、硬膜下血腫（0.9%、0.0%、0.9%）、狭心症（0.9%、0.0%、0.4%）、心房細動（0.5%、0.0%、0.9%）、結腸癌（0.0%、0.0%、0.9%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象が好発する時期はなかった。CS-747S 群での累積発現率は、治験薬投与開始から後観察終了日までの期間を通してクロピドグレル 50 mg 群よりも低い値で推移した。

治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、出血性有害事象は、CS-747S 3.75 mg 群 5 名（2.3%）、CS-747S 2.5 mg 群 2 名（0.9%）、クロピドグレル 50 mg 群 5 名（2.2%）で認められた。

治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群 2.8%（6/216）、CS-747S 2.5 mg 群 3.7%（8/215）、クロピドグレル 50 mg 群 6.7%（15/223）であり、クロピドグレル 50 mg 群と比較して CS-747S 群で低かった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された、治験薬の投与中止に至った有害事象は、CS-747S 3.75 mg 群では硬膜下血腫が 2 名、膀胱癌、くも膜下出血、狭心症、鼻出血、尿路出血が各 1 名（膀胱癌及び尿路出血は同一被験者）、CS-747S 2.5 mg 群では、回転性めまい、心タンポナーデ、出血性腸憩室、薬物性肝障害、皮脂欠乏性湿疹、そう痒症、急性腎不全、白血球数減少が各 1 名であった。

表 2.7.4.2-44　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現被験者数: J304 試験（1/2）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg 群 N＝216		CS-747S 2.5 mg 群 N＝215		クロピドグレル 50 mg 群 N＝223	
	被験者数（%）					
治験薬の投与中止に至った有害事象の発現被験者数	16	(7.4)	23	(10.7)	30	(13.5)
感染症および寄生虫症	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)
帯状疱疹	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5	(2.3)	3	(1.4)	3	(1.3)
胃癌	2	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
結腸癌	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)
Ｂ細胞性リンパ腫	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
膀胱癌	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺の悪性新生物	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
悪性黒色腫	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎盂の悪性新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
形質細胞性骨髄腫	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
糖尿病	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
抑うつ症状	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
神経系障害	1	(0.5)	7	(3.3)	4	(1.8)
脳梗塞	0	(0.0)	5	(2.3)	4	(1.8)
大脳動脈閉塞	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
塞栓性脳梗塞	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
くも膜下出血	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
結膜出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
耳および迷路障害	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
回転性めまい	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
心臓障害	4	(1.9)	1	(0.5)	6	(2.7)
狭心症	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)
心房細動	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.9)
急性心筋梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
不安定狭心症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
急性心不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
心タンポナーデ	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
心筋梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

MedDRA/J Ver.17.1
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.3.1-34.1

表 2.7.4.2-44　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現被験者数: J304 試験（2/2）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg 群 N＝216		CS-747S 2.5 mg 群 N＝215		クロピドグレル 50 mg 群 N＝223	
	被験者数（%）					
血管障害	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
大動脈瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
大動脈解離	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
末梢血管障害	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)
鼻出血	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
肺サルコイドーシス	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(1.3)
腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
出血性腸憩室	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
腸間膜動脈閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
薬物性肝障害	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	4	(1.9)	2	(0.9)
薬疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
湿疹	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
皮脂欠乏性湿疹	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
皮下出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
そう痒症	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
皮膚潰瘍	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
腎および尿路障害	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)
尿路出血	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
急性腎不全	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
異常感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
臨床検査	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(1.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝酵素上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝機能検査異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
白血球数減少	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2	(0.9)	3	(1.4)	5	(2.2)
硬膜下血腫	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.9)
大腿骨頸部骨折	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)
挫傷	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
脊椎圧迫骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
脊髄損傷	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
外傷性頭蓋内出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

MedDRA/J Ver.17.1
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.3.1-34.1

2.1.4.1.4　J201 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現数は、CS-747S 2.5 mg 群及び CS-747S 5 mg 群に各 1 名で、いずれも重篤な有害事象と同一事象であった（2.1.1.3.4）。

2.1.4.1.5　J203 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象は胸膜炎を発症した 1 名に認められた。本事象は 3.75 mg 投与時（第一期）に発現し、2.5 mg 投与時（第二期）に投与が中止となった。胸膜炎は重篤ではなく、因果関係は「関連なし」と判定された。

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

経皮的冠動脈形成術が適用される虚血性心疾患の適応での初回申請時の医薬品リスク管理計画書では、安全性検討事項として重要な特定されたリスクに出血、貧血、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、血小板減少症、及び過敏症（血管浮腫を含む）を、重要な潜在的リスクに肝機能障害・黄疸、無顆粒球症・再生不良性貧血を含む汎血球減少症、及び結腸直腸癌を設定している。血栓性脳梗塞及び虚血性脳血管障害患者を対象とした試験で、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに取り上げている有害事象の発現状況を確認した。

J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の併合解析（1.1.4.4 の抽出パターン 2）で、CS-747S 群（CS-747S 2.5 mg 群を含まない）で発現した治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された出血以外のリスクの有害事象の発現状況は、既承認適応症の国内臨床試験での結果と大きく異ならなかった（5.3.5.3-1 Table 14.3.1-27.1）。

2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.5.1　器官別大分類別の有害事象発現状況

J305 試験、J303 試験、及び J304 試験で有害事象の発現率の高かった器官別大分類（いずれかの投与群で発現率が 25%以上）は、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、及び「傷害、中毒および処置合併症」であった（表 2.7.4.2-15、表 2.7.4.2-20、及び表 2.7.4.2-26）。試験間及び群間で、傾向が大きく違うことはなかった。

治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現率が高かった器官別大分類別（いずれかの投与群で発現率が 4%以上）は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「胃腸障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「臨床検査」、「傷害、中毒および処置合併症」であった（表 2.7.4.2-16、表 2.7.4.2-21、及び表 2.7.4.2-27）。試験間及び群間で、傾向が大きく違うことはなかった。

出血性有害事象の発現率が高かった器官別大分類（いずれかの投与群で発現率が 5%以上）は、「胃腸障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「皮膚および皮下組織障害」であった（表 2.7.4.2-8、表 2.7.4.2-10、及び表 2.7.4.2-12）。試験間及び群間で、傾向が大きく違うことはなかった。

2.1.5.2　肝機能関連の有害事象

2.1.5.2.1　J305 試験

肝機能関連有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-45 に示す。また、治験薬投与開始から後観察期終了日までに認められた肝機能関連有害事象の累積発現率（Kaplan-Meier プロット）を図 2.7.4.8-10 に示す。

治験薬投与開始から後観察期終了日までに認められた肝機能関連有害事象の発現率は、CS-747S 群 5.0%（6/120）、クロピドグレル群 7.9%（9/114）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された肝機能関連有害事象の発現率は、CS-747S 群 2.5%（3/120）、クロピドグレル群 2.6%（3/114）であった。重篤な肝機能関連有害事象は認められなかった。CS-747S 群での肝機能関連有害事象の累積発現率は、治験薬投与開始から後観察期終了日までの期間を通してクロピドグレル群よりも低い値で推移した。

表 2.7.4.2-45　肝機能関連の有害事象の発現状況: J305 試験

	CS-747S 群 N = 120		クロピドグレル群 N = 114	
肝機能関連有害事象（すべて）	6	(5.0)	9	(7.9)
肝機能関連有害事象（関連あり）	3	(2.5)	3	(2.6)
重篤な肝機能関連有害事象（すべて）	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な肝機能関連有害事象（関連あり）	0	(0.0)	0	(0.0)

n（%）
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.3.1-25.1

2.1.5.2.2　J303 試験

肝機能関連有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-46 に示す。また、治験薬投与開始から後観察期終了日までに認められた肝機能関連有害事象の累積発現率（Kaplan-Meier プロット）を図 2.7.4.8-11 に示す。

治験薬投与開始から後観察期終了日までに認められた肝機能関連有害事象の発現率は、CS-747S 群 9.0%（169/1885）、クロピドグレル群 10.0%（187/1862）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された肝機能関連有害事象の発現率は、CS-747S 群 3.1%（59/1885）、クロピドグレル群 4.0%（75/1862）であった。重篤な肝機能関連有害事象は、CS-747S 群 2 名、クロピドグレル群 6 名に認められた。CS-747S 群での肝機能関連有害事象の累積発現率は、治験薬投与開始から後観察期終了日までの期間を通してクロピドグレル群よりも低い値で推移した。

表 2.7.4.2-46　肝機能関連の有害事象の発現状況: J303 試験

	CS-747S 群 N = 1885		クロピドグレル群 N = 1862	
肝機能関連有害事象（すべて）	169	(9.0)	187	(10.0)
肝機能関連有害事象（関連あり）	59	(3.1)	75	(4.0)
重篤な肝機能関連有害事象（すべて）	2	(0.1)	6	(0.3)
重篤な肝機能関連有害事象（関連あり）	1	(0.1)	2	(0.1)

n（%）
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.3.1-30

2.1.5.2.3　J304 試験

肝機能関連有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-47 に示す。また、治験薬投与開始から後観察期終了日までに認められた肝機能関連有害事象の累積発現率（Kaplan-Meier プロット）を図 2.7.4.8-12 に示す。

治験薬投与開始から後観察終了日までに認められた肝機能関連有害事象の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群 5.1%（11/216）、CS-747S 2.5 mg 群 4.7%（10/215）、クロピドグレル群 6.7%（15/223）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された肝機能関連有害事象の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群 1.4%（3/216）、CS-747S 2.5 mg 群 2.3%（5/215）、クロピドグレル群 4.0%（9/223）であり、クロピドグレル群と比較して、CS-747S 群で低かった。重篤な肝機能関連有害事象は、クロピドグレル群の 1 名に認められ、CS-747S 群での発現はなかった。CS-747S 群での肝機能関連有害事象の累積発現率は、治験薬投与開始から後観察終了日までの期間を通してクロピドグレル群よりも低い値で推移した。

表 2.7.4.2-47　肝機能関連の有害事象の発現状況: J304 試験

評価被験者数	CS-747S 3.75 mg 群 N = 216		CS-747S 2.5 mg 群 N = 215		クロピドグレル群 N = 223	
肝機能関連有害事象（すべて）	11	(5.1)	10	(4.7)	15	(6.7)
肝機能関連有害事象（関連あり）	3	(1.4)	5	(2.3)	9	(4.0)
重篤な肝機能関連有害事象（すべて）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
重篤な肝機能関連有害事象（関連あり）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

n（%）
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.3.1-56

2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述に関する総括報告書中の記載箇所を表 2.7.4.2-48 に示す。

表 2.7.4.2-48　死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述に関する総括報告書中の記載箇所

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験略名	総括報告書中の掲載箇所
CS0747S-A-J305 5.3.5.1-1	J305 試験	12.3.2 項 Table 14.3.3-1
CS0747S-A-J303 5.3.5.1-2	J303 試験	12.3.2 項 Table 15.3.3-1
CS0747S-A-J304 5.3.5.1-3	J304 試験	12.3.2 項 Table 15.3.3-1
CS0747S-A-J201 5.3.5.2-1	J201 試験	12.3.2 項
CS0747S-A-J203 5.3.4.2-2	J203 試験	12.3.2 項

3. 臨床検査値の評価

J305 試験、J303 試験、J304 試験、J201 試験、J106 試験、及び J203 試験では、いずれの投与群でも投与前後で血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査の推移に顕著な変動は認められなかった。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタルサイン

J305 試験、J303 試験、J304 試験、J201 試験、J106 試験、及び J203 試験では、いずれの投与群でも投与前後で血圧及び脈拍数の各平均値の推移に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

4.2 心電図

J305 試験で治験薬投与開始前の心電図が「臨床的に有意な異常なし」で、投与終了時に「臨床的に有意な異常あり」と判定された被験者は、CS-747S 群で 2 名、クロピドグレル群で 2 名であった。CS-747S 群では中等度の心筋梗塞が 1 名、軽度の心房細動が 1 名に認められ、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

J303 試験で治験薬投与開始前の心電図が「正常」又は「臨床的に有意な異常なし」で、投与開始後に「臨床的に有意な異常あり」と判定された被験者の割合は、投与 48 週では CS-747S 群で 0.4%（8/1885）、クロピドグレル群で 0.5%（10/1862）、投与終了時では CS-747S 群で 0.4%（7/1885）、クロピドグレル群で 0.8%（14/1862）であった。いずれの評価時期でも、投与群間で差はなかった。

J304 試験で治験薬投与開始前の心電図が「正常」又は「臨床的に有意な異常なし」で、投与開始後に「臨床的に有意な異常あり」と判定された被験者の割合は、CS-747S 3.75 mg 群では該当なし、CS-747S 2.5 mg 群で 0.5%（1/215）、クロピドグレル 50 mg 群で 0.9%（2/223）であり、投与群間で差はなかった。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 リスク因子を有する大血管のアテローム硬化又は小血管の閉塞被験者での出血性イベント

抽出パターン 2 及び抽出パターン 3（1.1.4.4）の被験者を対象として、出血性イベントの発現状況を解析した。

5.1.1 出血性イベント（抽出パターン 2）

抽出パターン 2 での J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の試験ごと（特定集団解析）、並びに併合の治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた出血性イベントの発現率、信頼区間、及びクロピドグレル群に対する CS-747S 各群のハザード比を表 2.7.4.5-1 に示す。併合解析での治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認めら

れた生命を脅かす出血、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。CS-747S 群では、生命を脅かす出血及び大出血が 1.3%（18/1337）、生命を脅かす出血が 1.2%（16/1337）、大出血が 0.1%（2/1337）、臨床的に重要な出血が 4.8%（64/1337）、その他の出血が 29.5%（394/1337）、投与中止に至る出血性イベントが 1.8%（24/1337）、すべての出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血、及びその他の出血の複合）が 33.2%（444/1337）に発現した。クロピドグレル群では、生命を脅かす出血及び大出血が 1.2%（16/1351）、生命を脅かす出血が 1.1%（15/1351）、大出血が 0.1%（1/1351）、臨床的に重要な出血が 4.3%（58/1351）、その他の出血が 25.8%（349/1351）、投与中止に至る出血性イベントが 1.8%（24/1351）、すべての出血性イベントが 29.7%（401/1351）に発現した。生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血のクロピドグレル群に対するハザード比（95%信頼区間）は、1.074（0.783～1.473）であり、生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血の発現率に投与群間で明らかな差はなかった。

抽出パターン 2 での J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の試験ごと（特定集団解析）の出血性イベントの発現率及びクロピドグレル群に対する CS-747S 群のハザード比は、併合解析（抽出パターン 2）と同様の傾向であった。

生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血について、実臨床での対象患者の背景因子分布をもとに、年齢及び体重の因子に重み付けをした解析の結果を表 2.7.4.8-44 に示す。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 5.6%、クロピドグレル群 5.1%であり、クロピドグレル群に対するハザード比（95%信頼区間）は、1.080（0.778～1.498）であった。クロピドグレル群と比較して、CS-747S 群での生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血の発現率は同程度であり、重み付けをしない解析と同様の結果であった。

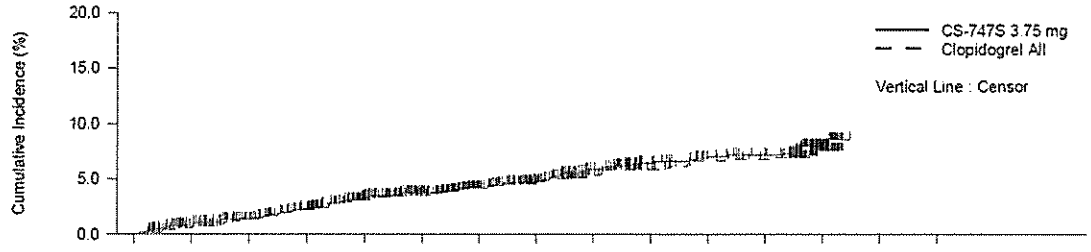
表 2.7.4.5-1　出血性イベントの発現率、ハザード比: J305 試験、J303 試験、J304 試験、及び併合（抽出パターン 2）

	J305 試験			J303 試験			J304 試験			併合		
	CS-747S 群 N = 118		クロピドグレル群 N = 112	CS-747S 群 N = 1083		クロピドグレル群 N = 1101	CS-747S 群 N = 136		クロピドグレル群 N = 138	CS-747S 群 N = 1337		クロピドグレル群 N = 1351
	n (%) 95% CI	ハザード比 95% CI	n (%) 95% CI	n (%) 95% CI	ハザード比 95% CI	n (%) 95% CI	n (%) 95% CI	ハザード比 (95% CI)	n (%) 95% CI	n (%) 95% CI	ハザード比 95% CI	n (%) 95% CI
生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血	5 (4.2) 1.4, 9.6	1.198 0.322, 4.460	4 (3.6) 1.0, 8.9	68 (6.3) 4.9, 7.9	1.060 0.754, 1.492	64 (5.8) 4.5, 7.4	7 (5.1) 2.1, 10.3	1.105 0.371, 3.287	6 (4.3) 1.6, 9.2	80 (6.0) 4.8, 7.4	1.074 0.783, 1.473	74 (5.5) 4.3, 6.8
生命を脅かす出血及び大出血	1 (0.8) 0.0, 4.6	—	0 (0.0) 0.0, 3.2	15 (1.4) 0.8, 2.3	0.929 0.459, 1.879	16 (1.5) 0.8, 2.3	2 (1.5) 0.2, 5.2	—	0 (0.0) 0.0, 2.6	18 (1.3) 0.8, 2.1	1.109 0.565, 2.174	16 (1.2) 0.7, 1.9
生命を脅かす出血	0 (0.0) 0.0, 3.1	—	0 (0.0) 0.0, 3.2	14 (1.3) 0.7, 2.2	0.925 0.446, 1.916	15 (1.4) 0.8, 2.2	2 (1.5) 0.2, 5.2	—	0 (0.0) 0.0, 2.6	16 (1.2) 0.7, 1.9	1.050 0.519, 2.124	15 (1.1) 0.6, 1.8
大出血	1 (0.8) 0.0, 4.6	—	0 (0.0) 0.0, 3.2	1 (0.1) 0.0, 0.5	0.987 0.062, 15.776	1 (0.1) 0.0, 0.5	0 (0.0) 0.0, 2.7	—	0 (0.0) 0.0, 2.6	2 (0.1) 0.0, 0.5	1.986 0.180, 21.901	1 (0.1) 0.0, 0.4
臨床的に重要な出血	4 (3.4) 0.9, 8.5	0.957 0.239, 3.827	4 (3.6) 1.0, 8.9	55 (5.1) 3.8, 6.6	1.144 0.777, 1.685	48 (4.4) 3.2, 5.7	5 (3.7) 1.2, 8.4	0.788 0.241, 2.583	6 (4.3) 1.6, 9.2	64 (4.8) 3.7, 6.1	1.097 0.769, 1.565	58 (4.3) 3.3, 5.5
その他の出血	20 (16.9) 10.7, 25.0	0.728 0.404, 1.311	25 (22.3) 15.0, 31.2	339 (31.3) 28.5, 34.2	1.210 1.034, 1.416	289 (26.2) 23.7, 29.0	35 (25.7) 18.6, 33.9	0.948 0.593, 1.515	35 (25.4) 18.3, 33.5	394 (29.5) 27.0, 32.0	1.149 0.995, 1.327	349 (25.8) 23.5, 28.3
投与中止に至る出血性イベント	2 (1.7) 0.2, 6.0	—	0 (0.0) 0.0, 3.2	17 (1.6) 0.9, 2.5	0.844 0.442, 1.611	20 (1.8) 1.1, 2.8	5 (3.7) 1.2, 8.4	1.174 0.315, 4.371	4 (2.9) 0.8, 7.3	24 (1.8) 1.2, 2.7	0.990 0.562, 1.743	24 (1.8) 1.1, 2.6
すべての出血性イベント[a]	22 (18.6) 12.1, 26.9	0.714 0.408, 1.249	28 (25.0) 17.3, 34.1	383 (35.4) 32.5, 38.3	1.179 1.018, 1.365	336 (30.5) 27.8, 33.3	39 (28.7) 21.3, 37.1	1.008 0.643, 1.580	37 (26.8) 19.6, 35.0	444 (33.2) 30.7, 35.8	1.130 0.987, 1.293	401 (29.7) 27.3, 32.2

a: 生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血、及びその他の出血の複合
CS-747S 群: 各試験の CS-747S 3.75 mg 群を併合した群
クロピドグレル群: 各試験のクロピドグレル 50 mg 群及び 75 mg 群を併合した群
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.3.1-5.1、Table 14.3.1-6.2、Table 14.3.1-7.1、Table 14.3.1-8.2

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累積発現率（Kaplan-Meier プロット）を図 2.7.4.5-1 に示す。生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血性イベントの発現率は、治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までの期間を通して、CS-747S 投与群とクロピドグレル群とで同様に推移した。

図 2.7.4.5-1　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の累積発現数（Kaplan-Meier プロット）：併合（抽出パターン 2）



No. at Risk Prob.(%)	(Day 1)														
CS-747S 3.75 mg	1337 (0.0)	1296 (0.9)	1257 (1.4)	1223 (2.3)	1145 (3.4)	1060 (3.7)	876 (4.2)	790 (4.8)	710 (5.9)	654 (6.5)	637 (7.0)	627 (7.2)	240 (8.0)		1 (8.5)
Clopidogrel All	1351 (0.0)	1307 (0.6)	1267 (1.3)	1234 (2.2)	1136 (3.1)	1063 (3.6)	848 (4.2)	779 (4.7)	689 (5.3)	626 (5.9)	610 (6.6)	601 (6.8)	234 (7.6)		21 (7.6)

Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Figure 15.3.1-8.2

5.1.2　出血性イベント（抽出パターン 3）

抽出パターン 3 での J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の試験ごと（特定集団解析）、並びに併合の治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた出血性イベントの発現率、信頼区間、及びクロピドグレル群に対する CS-747S 各群のハザード比を表 2.7.4.5-2 に示す。併合解析での治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血の発現率は、CS-747S 群 5.9%（64/1088）、クロピドグレル群 5.8%（63/1088）であった。CS-747S 群では、生命を脅かす出血及び大出血が 1.1%（12/1088）、生命を脅かす出血が 0.9%（10/1088）、大出血が 0.2%（2/1088）、臨床的に重要な出血が 4.8%（52/1088）、その他の出血が 28.9%（314/1088）、投与中止に至る出血性イベントが 1.8%（20/1088）、すべての出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血、及びその他の出血の複合）が 32.6%（355/1088）に発現した。クロピドグレル群では、生命を脅かす出血及び大出血が 1.3%（14/1088）、生命を脅かす出血が 1.2%（13/1088）、大出血が 0.1%（1/1088）、臨床的に重要な出血が 4.5%（49/1088）、その他の出血が 25.3%（275/1088）、投与中止に至る出血性イベントが 1.8%（20/1088）、すべての出血性イベントが 29.5%（321/1088）に発現した。生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血のクロピドグレル群に対するハザード比（95%信頼区間）は、1.009（0.713～1.429）であり、生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出

血の発現率に投与群間で明らかな差はなかった。

抽出パターン3での J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の試験ごと（特定集団解析）の出血性イベントの発現率及びクロピドグレル群に対する CS-747S 群のハザード比は、併合解析（抽出パターン3）と同様の傾向であった。また、抽出パターン2と抽出パターン3で、出血性イベントの発現率とハザード比は同様の傾向であった。

表 2.7.4.5-2　出血性イベントの発現率、ハザード比: J305 試験、J303 試験、J304 試験、及び併合（抽出パターン 3）

	J305 試験			J303 試験			J304 試験			併合		
	CS-747S 群 N = 118		クロピドグレル群 N = 112	CS-747S 群 N = 863		クロピドグレル群 N = 877	CS-747S 群 N = 107		クロピドグレル群 N = 99	CS-747S 群 N = 1088		クロピドグレル群 N = 1088
	n (%) 95% CI	ハザード比 95% CI	n (%) 95% CI	n (%) 95% CI	ハザード比 95% CI	n (%) 95% CI	n (%) 95% CI	ハザード比 (95% CI)	n (%) 95% CI	n (%) 95% CI	ハザード比 95% CI	n (%) 95% CI
生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血	5 (4.2) 1.4, 9.6	1.198 0.322, 4.460	4 (3.6) 1.0, 8.9	52 (6.0) 4.5, 7.8	0.950 0.650, 1.388	55 (6.3) 4.8, 8.1	7 (6.5) 2.7, 13.0	1.530 0.448, 5.228	4 (4.0) 1.1, 10.0	64 (5.9) 4.6, 7.4	1.009 0.713, 1.429	63 (5.8) 4.5, 7.3
生命を脅かす出血及び大出血	1 (0.8) 0.0, 4.6	—	0 (0.0) 0.0, 3.2	9 (1.0) 0.5, 2.0	0.643 0.278, 1.486	14 (1.6) 0.9, 2.7	2 (1.9) 0.2, 6.6	—	0 (0.0) 0.0, 3.7	12 (1.1) 0.6, 1.9	0.847 0.392, 1.832	14 (1.3) 0.7, 2.1
生命を脅かす出血	0 (0.0) 0.0, 3.1	—	0 (0.0) 0.0, 3.2	8 (0.9) 0.4, 1.8	0.616 0.255, 1.486	13 (1.5) 0.8, 2.5	2 (1.9) 0.2, 6.6	—	0 (0.0) 0.0, 3.7	10 (0.9) 0.4, 1.7	0.760 0.333, 1.732	13 (1.2) 0.6, 2.0
大出血	1 (0.8) 0.0, 4.6	—	0 (0.0) 0.0, 3.2	1 (0.1) 0.0, 0.6	0.997 0.062, 15.933	1 (0.1) 0.0, 0.6	0 (0.0) 0.0, 3.4	—	0 (0.0) 0.0, 3.7	2 (0.2) 0.0, 0.7	1.989 0.180, 21.932	1 (0.1) 0.0, 0.5
臨床的に重要な出血	4 (3.4) 0.9, 8.5	0.957 0.239, 3.827	4 (3.6) 1.0, 8.9	43 (5.0) 3.6, 6.7	1.054 0.687, 1.617	41 (4.7) 3.4, 6.3	5 (4.7) 1.5, 10.6	1.090 0.293, 4.060	4 (4.0) 1.1, 10.0	52 (4.8) 3.6, 6.2	1.055 0.714, 1.559	49 (4.5) 3.4, 5.9
その他の出血	20 (16.9) 10.7, 25.0	0.728 0.404, 1.311	25 (22.3) 15.0, 31.2	265 (30.7) 27.6, 33.9	1.210 1.013, 1.444	227 (25.9) 23.0, 28.9	29 (27.1) 19.0, 36.6	1.125 0.651, 1.944	23 (23.2) 15.3, 32.8	314 (28.9) 26.2, 31.7	1.160 0.987, 1.364	275 (25.3) 22.7, 28.0
投与中止に至る出血性イベント	2 (1.7) 0.2, 6.0	—	0 (0.0) 0.0, 3.2	13 (1.5) 0.8, 2.6	0.766 0.372, 1.576	17 (1.9) 1.1, 3.1	5 (4.7) 1.5, 10.6	1.431 0.342, 5.988	3 (3.0) 0.6, 8.6	20 (1.8) 1.1, 2.8	0.991 0.533, 1.842	20 (1.8) 1.1, 2.8
すべての出血性イベント[a]	22 (18.6) 12.1, 26.9	0.714 0.408, 1.249	28 (25.0) 17.3, 34.1	300 (34.8) 31.6, 38.0	1.160 0.984, 1.368	269 (30.7) 27.6, 33.8	33 (30.8) 22.3, 40.5	1.246 0.737, 2.109	24 (24.2) 16.2, 33.9	355 (32.6) 29.8, 35.5	1.128 0.970, 1.312	321 (29.5) 26.8, 32.3

a: 生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血、及びその他の出血の複合
CS-747S 群: 各試験の CS-747S 3.75 mg 群を併合した群
クロピドグレル群: 各試験のクロピドグレル 50 mg 群及び 75 mg 群を併合した群
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.3.1-70.1、Table 14.3.1-71.1、Table 14.3.1-72.1、Table 14.3.1-73.1

5.1.3　リスク因子ごとの出血性イベント

5.1 で示した併合解析集団（抽出パターン 2 及び抽出パターン 3）での、被験者背景でのリスク因子による、出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）のサブグループ解析結果を表 2.7.4.5-3 に示す。また、抽出パターン 2 及び 3 での J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の各試験でのリスク因子ごとの出血性イベントのサブグループ解析結果（特定集団解析）を表 2.7.4.8-45～50 に示す。

併合解析集団（抽出パターン 2）では、出血性イベントの発現率に大きな影響を及ぼすと考えられる因子はなかった。抽出パターン 3 では、脂質異常症で抽出パターン 2 と出血性イベントの発現率及びクロピドグレル群に対する CS-747S 群のハザード比に差異が認められた。しかし、脂質異常症の集団では、抽出パターン 3 での被験者数が抽出パターン 2 の約 10～20 分の 1 と限定的であることが大きく影響していると考えられ、クロピドグレル群に対する CS-747S 群のハザード比の傾向（ハザード比が 1 以上）は変わらなかった。また、J305 試験、J303 試験、J304 試験、及び併合解析のいずれも抽出パターン 2 及び抽出パターン 3 で概ね同様の傾向であった。

表 2.7.4.5-3　リスク因子ごとの出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率、ハザード比: 併合（抽出パターン 2 及び抽出パターン 3）

	抽出パターン 2										抽出パターン 3									
	CS-747S 群 N = 1337				クロピドグレル群 N = 1351				ハザード比 CS-747S／クロピドグレル		CS-747S 群 N = 1088				クロピドグレル群 N = 1088				ハザード比 CS-747S／クロピドグレル	
リスク因子	N_1	n	%	95% CI	N_1	n	%	95% CI		95% CI	N_1	n	%	95% CI	N_1	n	%	95% CI		95% CI
	1337	80	6.0	4.8, 7.4	1351	74	5.5	4.3, 6.8	1.074	0.783, 1.473	1088				1088					
高血圧	1141	68	6.0	4.7, 7.5	1154	69	6.0	4.7, 7.5	0.975	0.697, 1.362	261	15	5.7	3.3, 9.3	232	12	5.2	2.7, 8.9	1.031	0.482, 2.205
糖尿病	473	28	5.9	4.0, 8.4	497	27	5.4	3.6, 7.8	1.074	0.633, 1.823	190	9	4.7	2.2, 8.8	200	8	4.0	1.7, 7.7	1.101	0.424, 2.857
慢性腎臓病	73	1	1.4	0.0, 7.4	73	4	5.5	1.5, 13.4	0.259	0.029, 2.319	59	1	1.7	0.0, 9.1	55	4	7.3	2.0, 17.6	0.239	0.027, 2.136
脂質異常症	932	60	6.4	4.9, 8.2	953	50	5.2	3.9, 6.9	1.234	0.848, 1.795	51	6	11.8	4.4, 23.9	77	5	6.5	2.1, 14.5	2.056	0.627, 6.748
脳梗塞の既往	200	11	5.5	2.8, 9.6	192	13	6.8	3.7, 11.3	0.832	0.373, 1.858	200	11	5.5	2.8, 9.6	192	13	6.8	3.7, 11.3	0.832	0.373, 1.858
合併症が 2 つ以上[a]	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	558	33	5.9	4.1, 8.2	569	35	6.2	4.3, 8.5	0.982	0.610, 1.580
リスク因子の個数（個）[b]																				
1	337	17	5.0	3.0, 8.0	345	13	3.8	2.0, 6.4	1.244	0.604, 2.563	494	32	6.5	4.5, 9.0	452	23	5.1	3.3, 7.5	1.268	0.742, 2.167
2	602	41	6.8	4.9, 9.1	577	38	6.6	4.7, 8.9	1.037	0.667, 1.613	102	5	4.9	1.6, 11.1	122	8	6.6	2.9, 12.5	0.690	0.225, 2.114
3	322	19	5.9	3.6, 9.1	351	18	5.1	3.1, 8.0	1.183	0.621, 2.254	17	0	0.0	0.0, 19.5	20	1	5.0	0.1, 24.9	—	—
4	68	3	4.4	0.9, 12.4	73	5	6.8	2.3, 15.3	0.613	0.146, 2.567	3	0	0.0	0.0, 70.8	0	0	—	—	—	—
5	8	0	0.0	0.0, 36.9	5	0	0.0	0.0, 52.2	—		0	0	—	—	0	0	—	—	—	—
2 以上	1000	63	6.3	4.9, 8.0	1006	61	6.1	4.7, 7.7	1.040	0.732, 1.479	122	5	4.1	1.3, 9.3	142	9	6.3	2.9, 11.7	0.598	0.200, 1.791
3 以上	398	22	5.5	3.5, 8.2	429	23	5.4	3.4, 7.9	1.033	0.576, 1.853	20	0	0.0	0.0, 16.8	20	1	5.0	0.1, 24.9	—	—

Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.3.1-8.2、Table 14.3.1-10.16、Table 14.3.1-10.32、Table 14.3.1-10.33、Table 14.3.1-10.34、Table 14.3.1-10.35、Table 14.3.1-10.36、Table 14.3.1-10.37、Table 14.3.1-10.38、Table 14.3.1-74.16、Table 14.3.1-74.39、Table 14.3.1-74.40、Table 14.3.1-74.41、Table 14.3.1-74.42、Table 14.3.1-74.43、Table 14.3.1-74.44、Table 14.3.1-74.45、Table 14.3.1-74.46

CS-747S 群: 各試験の CS-747S 3.75 mg 群を併合した群

クロピドグレル群: 各試験のクロピドグレル 50 mg 群及び 75 mg 群を併合した群

N1: データのある被験者数

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

5.1.4　内因性要因

5.1.4.1　脳梗塞の病型

出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率について、5.1 で示した併合解析集団（抽出パターン 2）での脳梗塞症の最終発作の病型（大血管のアテローム硬化、小血管の閉塞）によるサブグループ解析を実施した。

治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた出血性イベントの発現率、信頼区間、及びクロピドグレル群に対する CS-747S 群のハザード比を表 2.7.4.5-4 に示す。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、大血管のアテローム硬化では、CS-747S 群 5.0%（33/654）、クロピドグレル群 4.5%（30/672）、小血管の閉塞では、CS-747S 群 6.9%（47/683）、クロピドグレル群 6.5%（44/679）であった。出血性イベントの発現率への病型の影響は認められなかった。

表 2.7.4.5-4　出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率、ハザード比（脳梗塞の病型）：併合（抽出パターン 2）

	CS-747S 群 N = 1337						クロピドグレル群 N = 1351			
	N_I	n	%	95% CI	ハザード比	95% CI	N_I	n	%	95% CI
出血性イベント	1337	80	6.0	4.8, 7.4	1.074	0.783, 1.473	1351	74	5.5	4.3, 6.8
大血管のアテローム硬化	654	33	5.0	3.5, 7.0	1.115	0.680, 1.829	672	30	4.5	3.0, 6.3
小血管の閉塞	683	47	6.9	5.1, 9.0	1.041	0.690, 1.570	679	44	6.5	4.7, 8.6
生命を脅かす出血										
大血管のアテローム硬化	654	5	0.8	0.2, 1.8	0.628	0.205, 1.920	672	8	1.2	0.5, 2.3
小血管の閉塞	683	11	1.6	0.8, 2.9	1.520	0.589, 3.922	679	7	1.0	0.4, 2.1
大出血										
大血管のアテローム硬化	654	0	0.0	0.0, 0.6	—	—	672	1	0.1	0.0, 0.8
小血管の閉塞	683	2	0.3	0.0, 1.1	—	—	679	0	0.0	0.0, 0.5
臨床的に重要な出血										
大血管のアテローム硬化	654	28	4.3	2.9, 6.1	1.353	0.768, 2.382	672	21	3.1	1.9, 4.7
小血管の閉塞	683	36	5.3	3.7, 7.2	0.949	0.600, 1.502	679	37	5.4	3.9, 7.4

CS-747S 群: 各試験の CS-747S 3.75 mg 群を併合した群
クロピドグレル群: 各試験のクロピドグレル 50 mg 群及び 75 mg 群を併合した群
N_I: データのある被験者数
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.3.1-8.2、Table 14.3.1-10.12

5.1.4.2　年齢

出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率について、5.1 で示した併合解析集団（抽出パターン 2）での年齢（75 歳未満／75 歳以上）によるサブグループ解析を実施した。

治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた出血性イベントの発現率、信頼区間、及びクロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比を表 2.7.4.5-5 に示す。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 群では、75 歳未満で 6.2%（74/1192）、75 歳以上で 4.1%（6/145）であり、75 歳以上で発現率が高くなることはなかった。また、75 歳以上では、発現率はクロピドグレル群 6.3%（9/144）であり、CS-747S 群で発現率が高くなることはなかった。

表 2.7.4.5-5　出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率、ハザード比（年齢）：併合（抽出パターン 2）

	CS-747S 群 N = 1337						クロピドグレル群 N = 1351			
	N_I	n	%	95% CI	ハザード比	95% CI	N_I	n	%	95% CI
出血性イベント	1337	80	6.0	4.8, 7.4	1.074	0.783, 1.473	1351	74	5.5	4.3, 6.8
75 歳未満	1192	74	6.2	4.9, 7.7	1.136	0.814, 1.585	1207	65	5.4	4.2, 6.8
75 歳以上	145	6	4.1	1.5, 8.8	0.612	0.218, 1.718	144	9	6.3	2.9, 11.5
生命を脅かす出血										
75 歳未満	1192	16	1.3	0.8, 2.2	1.057	0.522, 2.137	1207	15	1.2	0.7, 2.0
75 歳以上	145	0	0.0	0.0, 2.5	—	—	144	0	0.0	0.0, 2.5
大出血										
75 歳未満	1192	2	0.2	0.0, 0.6	1.992	0.181, 21.972	1207	1	0.1	0.0, 0.5
75 歳以上	145	0	0.0	0.0, 2.5	—	—	144	0	0.0	0.0, 2.5
臨床的に重要な出血										
75 歳未満	1192	58	4.9	3.7, 6.2	1.181	0.807, 1.727	1207	49	4.1	3.0, 5.3
75 歳以上	145	6	4.1	1.5, 8.8	0.612	0.218, 1.718	144	9	6.3	2.9, 11.5

CS-747S 群: 各試験の CS-747S 3.75 mg 群を併合した群
クロピドグレル群: 各試験のクロピドグレル 50 mg 群及び 75 mg 群を併合した群
N_I: データのある被験者数
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.3.1-8.2、Table 14.3.1-10.1

5.1.4.3　体重

出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率について、5.1 で示した併合解析集団（抽出パターン 2）での体重（50 kg 未満／50 kg 以上）によるサブグループ解析を実施した。

治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた出血性イベントの発現率、信頼区間、及びクロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比を表 2.7.4.5-6 に示す。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 群では、50 kg 以下で 6.9%（5/72）、50 kg 超で 5.9%（75/1265）であり、50 kg 以下と 50 kg 超で発現率に大きな差異は認められなかった。CS-747S 群では、体重 50 kg 以下では、50 kg 超と比較して生命を脅かす出血の発現率がやや高かった。また、50 kg 以下では、発現率はクロピドグレル群 4.5%（3/67）で

あり、クロピドグレル群と比較して、CS-747S 群で出血性イベントの発現率がやや高かった。

表 2.7.4.5-6　出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率、ハザード比（体重）：併合（抽出パターン 2）

	CS-747S 群 N = 1337						クロピドグレル群 N = 1351			
	N_I	n	%	95% CI	ハザード比	95% CI	N_I	n	%	95% CI
出血性イベント	1337	80	6.0	4.8, 7.4	1.074	0.783, 1.473	1351	74	5.5	4.3, 6.8
50 kg 以下	72	5	6.9	2.3, 15.5	1.492	0.357, 6.247	67	3	4.5	0.9, 12.5
50 kg 超	1265	75	5.9	4.7, 7.4	1.052	0.761, 1.456	1284	71	5.5	4.3, 6.9
生命を脅かす出血										
50 kg 以下	72	2	2.8	0.3, 9.7	—	—	67	0	0.0	0.0, 5.4
50 kg 超	1265	14	1.1	0.6, 1.8	0.922	0.445, 1.909	1284	15	1.2	0.7, 1.9
大出血										
50 kg 以下	72	0	0.0	0.0, 5.0	—	—	67	0	0.0	0.0, 5.4
50 kg 超	1265	2	0.2	0.0, 0.6	1.990	0.180, 21.952	1284	1	0.1	0.0, 0.4
臨床的に重要な出血										
50 kg 以下	72	3	4.2	0.9, 11.7	0.892	0.180, 4.422	67	3	4.5	0.9, 12.5
50 kg 超	1265	61	4.8	3.7, 6.2	1.106	0.768, 1.592	1284	55	4.3	3.2, 5.5

CS-747S 群: 各試験の CS-747S 3.75 mg 群を併合した群
クロピドグレル群: 各試験のクロピドグレル 50 mg 群及び 75 mg 群を併合した群
N_I: データのある被験者数
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.3.1-8.2、Table 14.3.1-10.2

5.1.4.4　性別

出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率について、5.1 で示した併合解析集団（抽出パターン 2）での性別（女性／男性）によるサブグループ解析を実施した。

治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた出血性イベントの発現率、信頼区間、及びクロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比を表 2.7.4.5-7 に示す。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 群では、男性では 5.6%（58/1035）、女性では 7.3%（22/302）であり、男性と女性で大きな差異は認められなかった。また、女性では、クロピドグレル群 5.9%（18/305）であり、CS-747S 群と大きな差異は認められなかった。

表 2.7.4.5-7　出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率、ハザード比（性別）：併合（抽出パターン 2）

	CS-747S 群 N = 1337						クロピドグレル群 N = 1351			
	N_I	n	%	95% CI	ハザード比	95% CI	N_I	n	%	95% CI
出血性イベント	1337	80	6.0	4.8, 7.4	1.074	0.783, 1.473	1351	74	5.5	4.3, 6.8
男性	1035	58	5.6	4.3, 7.2	1.032	0.715, 1.490	1046	56	5.4	4.1, 6.9
女性	302	22	7.3	4.6, 10.8	1.206	0.647, 2.249	305	18	5.9	3.5, 9.2
生命を脅かす出血										
男性	1035	8	0.8	0.3, 1.5	0.660	0.270, 1.614	1046	12	1.1	0.6, 2.0
女性	302	8	2.6	1.2, 5.2	2.533	0.671, 9.558	305	3	1.0	0.2, 2.8
大出血										
男性	1035	2	0.2	0.0, 0.7	1.989	0.180, 21.941	1046	1	0.1	0.0, 0.5
女性	302	0	0.0	0.0, 1.2	—	—	305	0	0.0	0.0, 1.2
臨床的に重要な出血										
男性	1035	49	4.7	3.5, 6.2	1.137	0.755, 1.712	1046	43	4.1	3.0, 5.5
女性	302	15	5.0	2.8, 8.1	0.987	0.483, 2.020	305	15	4.9	2.8, 8.0

CS-747S 群: 各試験の CS-747S 3.75 mg 群を併合した群
クロピドグレル群: 各試験のクロピドグレル 50 mg 群及び 75 mg 群を併合した群
N_I: データのある被験者数
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.3.1-8.2、Table 14.3.1-10.4

5.1.4.5　BMI

出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率について、5.1 で示した併合解析集団（抽出パターン 2）での BMI（25 未満／25 以上）によるサブグループ解析を実施した。

治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた出血性イベントの発現率、信頼区間、及びクロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比を表 2.7.4.5-8 に示す。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 群では、25 未満で 5.9%（48/814）、25 以上で 6.1%（32/523）であり、25 未満と 25 以上に大きな差異は認められなかった。25 以上では、発現率はクロピドグレル群 4.9%（25/511）であり、CS-747S 群と大きな差異は認められなかった。

表 2.7.4.5-8　出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率、ハザード比（BMI）：併合（抽出パターン 2）

	CS-747S 群 N = 1337						クロピドグレル群 N = 1351			
	N_I	n	%	95% CI	ハザード比	95% CI	N_I	n	%	95% CI
出血性イベント	1337	80	6.0	4.8, 7.4	1.074	0.783, 1.473	1351	74	5.5	4.3, 6.8
25 未満	814	48	5.9	4.4, 7.7	1.002	0.673, 1.492	840	49	5.8	4.3, 7.6
25 以上	523	32	6.1	4.2, 8.5	1.205	0.714, 2.034	511	25	4.9	3.2, 7.1
生命を脅かす出血										
25 未満	814	10	1.2	0.6, 2.2	1.014	0.422, 2.436	840	10	1.2	0.6, 2.2
25 以上	523	6	1.1	0.4, 2.5	1.127	0.344, 3.693	511	5	1.0	0.3, 2.3
大出血										
25 未満	814	1	0.1	0.0, 0.7	1.022	0.064, 16.341	840	1	0.1	0.0, 0.7
25 以上	523	1	0.2	0.0, 1.1	-	-, -	511	0	0.0	0.0, 0.7
臨床的に重要な出血										
25 未満	814	39	4.8	3.4, 6.5	1.050	0.672, 1.641	840	38	4.5	3.2, 6.2
25 以上	523	25	4.8	3.1, 7.0	1.180	0.656, 2.125	511	20	3.9	2.4, 6.0

CS-747S 群: 各試験の CS-747S 3.75 mg 群を併合した群
クロピドグレル群: 各試験のクロピドグレル 50 mg 群及び 75 mg 群を併合した群
N_I: データのある被験者数
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.3.1-8.2、Table 14.3.1-10.3

5.1.4.6　腎機能

出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率について、5.1 で示した併合解析集団（抽出パターン 2）での投与前 CLcr（mL/min）値（正常 80 超、軽度 50 超 80 以下、中等度 30～50、重度 30 未満）によるサブグループ解析を実施した。

治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた出血性イベントの発現率、信頼区間、及びクロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比を表 2.7.4.5-9 に示す。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 群では、正常で 6.3%（45/715）、軽度で 5.7%（31/541）、中等度で 5.7%（4/70）であり（重度では発現なし）、腎機能の低下に伴い発現率が高まることはなかった。クロピドグレル群でも同様の傾向だった。

表 2.7.4.5-9　出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率、ハザード比（腎機能）：併合（抽出パターン 2）

	CS-747S 群 N = 1337						クロピドグレル群 N = 1351			
	N_1	n	%	95% CI	ハザード比	95% CI	N_1	n	%	95% CI
出血性イベント	1337	80	6.0	4.8, 7.4	1.074	0.783, 1.473	1351	74	5.5	4.3, 6.8
正常 > 80 mL/min	715	45	6.3	4.6, 8.3	1.343	0.857, 2.105	716	33	4.6	3.2, 6.4
軽度: > 50, ≤ 80 mL/min	541	31	5.7	3.9, 8.0	0.904	0.557, 1.465	557	35	6.3	4.4, 8.6
中等度: ≥ 30, ≤ 50 mL/min	70	4	5.7	1.6, 14.0	0.643	0.171, 2.415	65	5	7.7	2.5, 17.0
重度: < 30 mL/min	8	0	0.0	0.0, 36.9	—	—	9	1	11.1	0.3, 48.2
生命を脅かす出血										
正常 > 80 mL/min	715	9	1.3	0.6, 2.4	0.972	0.386, 2.449	716	9	1.3	0.6, 2.4
軽度: > 50, ≤ 80 mL/min	541	7	1.3	0.5, 2.6	1.416	0.449, 4.462	557	5	0.9	0.3, 2.1
中等度: ≥ 30, ≤ 50 mL/min	70	0	0.0	0.0, 5.1	—	—	65	1	1.5	0.0, 8.3
重度: < 30 mL/min	8	0	0.0	0.0, 36.9	—	—	9	0	0.0	0.0, 33.6
大出血										
正常 > 80 mL/min	715	1	0.1	0.0, 0.8	—	—	716	0	0.0	0.0, 0.5
軽度: > 50, ≤ 80 mL/min	541	1	0.2	0.0, 1.0	1.029	0.064, 16.452	557	1	0.2	0.0, 1.0
中等度: ≥ 30, ≤ 50 mL/min	70	0	0.0	0.0, 5.1	—	—	65	0	0.0	0.0, 5.5
重度: < 30 mL/min	8	0	0.0	0.0, 36.9	—	—	9	0	0.0	0.0, 33.6
臨床的に重要な出血										
正常 > 80 mL/min	715	36	5.0	3.6, 6.9	1.477	0.881, 2.476	716	24	3.4	2.2, 4.9
軽度: > 50, ≤ 80 mL/min	541	24	4.4	2.9, 6.5	0.847	0.493, 1.454	557	29	5.2	3.5, 7.4
中等度: ≥ 30, ≤ 50 mL/min	70	4	5.7	1.6, 14.0	0.798	0.198, 3.225	65	4	6.2	1.7, 15.0
重度: < 30 mL/min	8	0	0.0	0.0, 36.9	—	—	9	1	11.1	0.3, 48.2

CS-747S 群: 各試験の CS-747S 3.75 mg 群を併合した群
クロピドグレル群: 各試験のクロピドグレル 50 mg 群及び 75 mg 群を併合した群
N_1: データのある被験者数
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.3.1-8.2、Table 14.3.1-10.23

5.1.4.7　CYP2C19 の表現型

出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率について、5.1 で示した併合解析集団（抽出パターン 2）での CYP2C19 表現型（EM、IM、PM、未測定）によるサブグループ解析を実施した。

治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた出血性イベントの発現率、信頼区間、及びクロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比を表 2.7.4.5-10 に示す。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 群では、EM で 7.9%（33/418）、IM で 5.4%（32/589）、PM で 4.1%（9/217）であり、層別しない場合と大きな差異は認められなか

った。また、クロピドグレル群でも同様の傾向だった。

表 2.7.4.5-10　出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率、ハザード比（CYP2C19 表現型）：併合（抽出パターン 2）

	CS-747S 群 N = 1337						クロピドグレル群 N = 1351			
	N_I	n	%	95% CI	ハザード比	95% CI	N_I	n	%	95% CI
出血性イベント	1337	80	6.0	4.8, 7.4	1.074	0.783, 1.473	1351	74	5.5	4.3, 6.8
EM	418	33	7.9	5.5, 10.9	1.517	0.884, 2.602	423	22	5.2	3.3, 7.8
IM	589	32	5.4	3.7, 7.6	0.886	0.548, 1.431	597	35	5.9	4.1, 8.1
PM	217	9	4.1	1.9, 7.7	0.874	0.355, 2.152	210	10	4.8	2.3, 8.6
不明	113	6	5.3	2.0, 11.2	0.896	0.301, 2.668	121	7	5.8	2.4, 11.6
生命を脅かす出血										
EM	418	6	1.4	0.5, 3.1	1.978	0.495, 7.909	423	3	0.7	0.1, 2.1
IM	589	7	1.2	0.5, 2.4	0.837	0.303, 2.310	597	8	1.3	0.6, 2.6
PM	217	1	0.5	0.0, 2.5	0.334	0.035, 3.210	210	3	1.4	0.3, 4.1
不明	113	2	1.8	0.2, 6.2	2.047	0.186, 22.591	121	1	0.8	0.0, 4.5
大出血										
EM	418	1	0.2	0.0, 1.3	—	—	423	0	0.0	0.0, 0.9
IM	589	1	0.2	0.0, 0.9	0.998	0.062, 15.965	597	1	0.2	0.0, 0.9
PM	217	0	0.0	0.0, 1.7	—	—	210	0	0.0	0.0, 1.7
不明	113	0	0.0	0.0, 3.2	—	—	121	0	0.0	0.0, 3.0
臨床的に重要な出血										
EM	418	26	6.2	4.1, 9.0	1.381	0.764, 2.495	423	19	4.5	2.7, 6.9
IM	589	26	4.4	2.9, 6.4	0.969	0.563, 1.670	597	26	4.4	2.9, 6.3
PM	217	8	3.7	1.6, 7.1	1.107	0.402, 3.054	210	7	3.3	1.4, 6.7
不明	113	4	3.5	1.0, 8.8	0.702	0.198, 2.490	121	6	5.0	1.8, 10.5

CS-747S 群: 各試験の CS-747S 3.75 mg 群を併合した群
クロピドグレル群: 各試験のクロピドグレル 50 mg 群及び 75 mg 群を併合した群
N_I: データのある被験者数
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.3.1-8.2、Table 14.3.1-10.24

5.1.5　外因性要因

5.1.5.1　治験薬投与開始までの日数

5.1.5.1.1　最終発作から 1 週間以上経過した被験者での解析

出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率について、5.1 で示した併合解析集団（抽出パターン 2）での最終発作から治験薬投与開始までの日数（4 週未満、4 週以上 12 週未満、12 週以上）によるサブグループ解析を実施した。

治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた出血性イベントの発現率、信頼区間、及びクロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比を表 2.7.4.5-11 に示す。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、4 週未満では、CS-747S 群 5.0%（14/279）、クロピドグレル群 4.4%（13/294）、4 週以上 12 週未満では、CS-747S 群 5.9%（36/613）、クロ

ピドグレル群 5.9%（38/643）、12 週以上では、CS-747S 群 6.8%（30/444）、クロピドグレル群 5.6%（23/414）であった。出血性イベントの発現率に最終発作から治験薬投与開始までの日数の影響は認められなかった。

表 2.7.4.5-11　出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率、ハザード比（治験薬投与開始までの日数）：併合（抽出パターン 2）

	CS-747S 群 N = 1337						クロピドグレル群 N = 1351			
	N_I	n	%	95% CI	ハザード比	95% CI	N_I	n	%	95% CI
出血性イベント	1337	80	6.0	4.8, 7.4	1.074	0.783, 1.473	1351	74	5.5	4.3, 6.8
4 週未満	279	14	5.0	2.8, 8.3	1.088	0.512, 2.316	294	13	4.4	2.4, 7.4
4 週以上 12 週未満	613	36	5.9	4.1, 8.0	0.972	0.616, 1.534	643	38	5.9	4.2, 8.0
12 週以上	444	30	6.8	4.6, 9.5	1.217	0.707, 2.096	414	23	5.6	3.6, 8.2
生命を脅かす出血										
4 週未満	279	3	1.1	0.2, 3.1	2.983	0.310, 28.683	294	1	0.3	0.0, 1.9
4 週以上 12 週未満	613	9	1.5	0.7, 2.8	0.831	0.344, 2.007	643	11	1.7	0.9, 3.0
12 週以上	444	4	0.9	0.2, 2.3	1.234	0.276, 5.515	414	3	0.7	0.1, 2.1
大出血										
4 週未満	279	0	0.0	0.0, 1.3	—	—	294	0	0.0	0.0, 1.2
4 週以上 12 週未満	613	1	0.2	0.0, 0.9	1.046	0.065, 16.720	643	1	0.2	0.0, 0.9
12 週以上	444	1	0.2	0.0, 1.2	—	—	414	0	0.0	0.0, 0.9
臨床的に重要な出血										
4 週未満	279	12	4.3	2.2, 7.4	1.014	0.455, 2.256	294	12	4.1	2.1, 7.0
4 週以上 12 週未満	613	27	4.4	2.9, 6.3	1.068	0.623, 1.830	643	26	4.0	2.7, 5.9
12 週以上	444	25	5.6	3.7, 8.2	1.167	0.648, 2.101	414	20	4.8	3.0, 7.4

CS-747S 群: 各試験の CS-747S 3.75 mg 群を併合した群
クロピドグレル群: 各試験のクロピドグレル 50 mg 群及び 75 mg 群を併合した群
N_I: データのある被験者数
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.3.1-8.2、Table 14.3.1-10.11

5.1.5.1.2　脳梗塞発症後 1 週間未満の安全性（CS-747S 投与期間中に脳梗塞を発症し継続投与された被験者での解析）

J305 試験、J303 試験、及び J304 試験で、CS-747S 投与期間中の脳梗塞発症後に CS-747S が継続投与された被験者での有害事象の発現状況を検討した。

J305 試験では、CS-747S の投与期間中に脳梗塞を発症し、脳梗塞発症から規定来院時までの間、CS-747S を 9 日間投与された被験者が 1 名認められた。その間に軽度の有害事象（夜間頻尿）の発現が認められたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され、投薬にて回復した（表 2.7.4.8-51）。また、脳梗塞発症後 1 週間未満に CS-747S の投与が中止された被験者は 3 名であり、そのうち 1 名に軽度の有害事象（齲歯）が認められたが治験薬との因果関係はなしと判定され、投薬にて回復した。3 名の中止理由は脳梗塞発症により投与中止が決定されたものだった（表 2.7.4.8-52）。

J303 試験では、CS-747S の投与期間中に脳梗塞を発症し、脳梗塞発症後から CS-747S の

投与が 1 週間以上継続された被験者は 16 名認められた（脳梗塞発症後 1 週間以内に中断期間が 1 日ある 1 名を含む）。このうち 5 名で脳梗塞発症後 1 週間以内に軽度の有害事象（胃腸炎、便秘 2 件、皮下血腫、挫傷、創傷出血 2 件）が認められた。そのうち治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された有害事象は皮下血腫 1 名、創傷出血 1 名 2 件だったが、いずれも処置なく回復した。また、脳梗塞発症後 1 週間以降の CS-747S 投与中の有害事象は 6 名 20 件認められた。1 名に発現した中等度の胸椎骨折は、投薬にて回復し、他はすべて軽度の事象であった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象は 2 名 2 件に発現した創傷出血であったが、いずれも軽度で、脳梗塞発症からそれぞれ 89 日、91 日経過してから発現したものであった（表 2.7.4.8-53）。脳梗塞発症後に CS-747S の投与が継続され、1 週間未満に CS-747S の投与が中止・中断された被験者は 26 名認められた。そのうち、4 名に軽度の有害事象（慢性腎臓病、鼻咽頭炎、背部痛、脱水、糖尿病）が認められた。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象はなかった（表 2.7.4.8-54）。26 名の投与中止・中断の理由は、脳梗塞発症により決定されたもの、及び同意撤回によるものだった。

J304 試験では、CS-747S の投与期間中に脳梗塞を発症し、1 週間以上 CS-747S の投与が継続された被験者は 2 名認められた。いずれの被験者も脳梗塞の症状の発現から診断までの間に CS-747S の投与が継続されたが、その投与期間中に有害事象の発現は認められなかった（表 2.7.4.8-55）。また、脳梗塞発症後 1 週間未満に CS-747S の投与が中止・中断された被験者は 4 名認められ、そのうち 2 名に軽度の有害事象（意識消失、爪真菌症）が認められたが、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された事象はなかった（表 2.7.4.8-56）。なお、意識消失は入浴時の血圧低下によるもので、処置なく回復した。4 名の投与中止・中断の理由は、脳梗塞発症により決定されたもの、及び最終来院時に脳梗塞と診断され治験を完了したものだった。

以上より、脳梗塞の発症 1 週間以内に CS-747S を投与した被験者に安全性上の大きな問題は認められなかった。

5.1.5.2　併用薬

5.1.5.2.1　プロトンポンプ阻害薬

出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率について、5.1 で示した併合解析集団（抽出パターン 2）でのプロトンポンプ阻害薬の併用有無別のサブグループ解析を実施した。

治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた出血性イベントの発現率、信頼区間、及びクロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比を表 2.7.4.5-12 に示す。CS-747S 群での治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血の発現率は、プロトンポンプ阻害薬の併用「有」では 4.0%（18/454）、「無」では 7.0%（62/883）であり、併用した場合に発現率が低かった。クロピドグレル群でも同様の傾向であった。

表 2.7.4.5-12　出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率、ハザード比（プロトンポンプ阻害薬の併用）：併合（抽出パターン 2）

	CS-747S 群 N = 1337						クロピドグレル群 N = 1351			
	N_I	n	%	95% CI	ハザード比	95% CI	N_I	n	%	95% CI
出血性イベント	1337	80	6.0	4.8, 7.4	1.074	0.783, 1.473	1351	74	5.5	4.3, 6.8
プロトンポンプ阻害薬併用有	454	18	4.0	2.4, 6.2	0.926	0.490, 1.751	482	20	4.1	2.6, 6.3
プロトンポンプ阻害薬併用無	883	62	7.0	5.4, 8.9	1.125	0.781, 1.620	869	54	6.2	4.7, 8.0
生命を脅かす出血										
プロトンポンプ阻害薬併用有	454	4	0.9	0.2, 2.2	—	—	482	0	0.0	0.0, 0.8
プロトンポンプ阻害薬併用無	883	12	1.4	0.7, 2.4	0.777	0.364, 1.661	869	15	1.7	1.0, 2.8
大出血										
プロトンポンプ阻害薬併用有	454	2	0.4	0.1, 1.6	—	—	482	0	0.0	0.0, 0.8
プロトンポンプ阻害薬併用無	883	0	0.0	0.0, 0.4	—	—	869	1	0.1	0.0, 0.6
臨床的に重要な出血										
プロトンポンプ阻害薬併用有	454	12	2.6	1.4, 4.6	0.616	0.301, 1.260	482	20	4.1	2.6, 6.3
プロトンポンプ阻害薬併用無	883	52	5.9	4.4, 7.7	1.343	0.884, 2.041	869	38	4.4	3.1, 6.0

CS-747S 群: 各試験の CS-747S 3.75 mg 群を併合した群
クロピドグレル群: 各試験のクロピドグレル 50 mg 群及び 75 mg 群を併合した群
N_I: データのある被験者数
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.3.1-8.2、Table 14.3.1-10.27

5.1.5.2.2　HMG-CoA 還元酵素阻害薬

出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率について、5.1 で示した併合解析集団（抽出パターン 2）での HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用有無別のサブグループ解析を実施した。

治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた出血性イベントの発現率、信頼区間、及びクロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比を表 2.7.4.5-13 に示す。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 群では、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用「有」では 5.9%（39/663）、「無」では CS-747S 群 6.1%（41/674）であり、併用の「有」と「無」で発現率に大きな差異は認められなかった。クロピドグレル群でも同様の傾向であった。

表 2.7.4.5-13　出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率、ハザード比（HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用）：併合（抽出パターン 2）

	CS-747S 群 N = 1337						クロピドグレル群 N = 1351			
	N_1	n	%	95% CI	ハザード比	95% CI	N_1	n	%	95% CI
出血性イベント	1337	80	6.0	4.8, 7.4	1.074	0.783, 1.473	1351	74	5.5	4.3, 6.8
HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用有	663	39	5.9	4.2, 8.0	1.251	0.787, 1.988	685	33	4.8	3.3, 6.7
HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用無	674	41	6.1	4.4, 8.2	0.933	0.605, 1.439	666	41	6.2	4.5, 8.3
生命を脅かす出血										
HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用有	663	8	1.2	0.5, 2.4	1.047	0.393, 2.790	685	8	1.2	0.5, 2.3
HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用無	674	8	1.2	0.5, 2.3	1.055	0.382, 2.910	666	7	1.1	0.4, 2.2
大出血										
HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用有	663	2	0.3	0.0, 1.1	2.103	0.191, 23.197	685	1	0.1	0.0, 0.8
HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用無	674	0	0.0	0.0, 0.5	—	—	666	0	0.0	0.0, 0.6
臨床的に重要な出血										
HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用有	663	29	4.4	2.9, 6.2	1.278	0.744, 2.196	685	24	3.5	2.3, 5.2
HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用無	674	35	5.2	3.6, 7.1	0.961	0.600, 1.541	666	34	5.1	3.6, 7.1

CS-747S 群: 各試験の CS-747S 3.75 mg 群を併合した群
クロピドグレル群: 各試験のクロピドグレル 50 mg 群及び 75 mg 群を併合した群
N_1: データのある被験者数
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.3.1-8.2、Table 14.3.1-10.29

5.1.5.2.3　降圧薬

出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率について、5.1 で示した併合解析集団（抽出パターン 2）での Ca 拮抗薬又は ARB の併用有無別のサブグループ解析を実施した。

治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた出血性イベントの発現率、信頼区間、及びクロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比を表 2.7.4.5-14 に示す。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 群では、Ca 拮抗薬の併用「有」で 5.3%（35/662）、「無」で 6.7%（45/675）、ARB の併用「有」で 6.5%（44/676）、「無」で 5.4%（36/661）であり、降圧薬の併用「有」と「無」で発現率に大きな差異は認められなかった。また、クロピドグレル群でも同様の傾向であった。

表 2.7.4.5-14　出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率、ハザード比（降圧薬の併用）：併合（抽出パターン 2）

	CS-747S 群 N = 1337						クロピドグレル群 N = 1351			
	N_I	n	%	95% CI	ハザード比	95% CI	N_I	n	%	95% CI
出血性イベント	1337	80	6.0	4.8, 7.4	1.074	0.783, 1.473	1351	74	5.5	4.3, 6.8
Ca 拮抗薬										
併用有	662	35	5.3	3.7, 7.3	1.113	0.680, 1.820	628	29	4.6	3.1, 6.6
併用無	675	45	6.7	4.9, 8.8	1.063	0.703, 1.607	723	45	6.2	4.6, 8.2
ARB										
併用有	676	44	6.5	4.8, 8.6	1.155	0.749, 1.783	675	38	5.6	4.0, 7.6
併用無	661	36	5.4	3.8, 7.5	0.984	0.620, 1.561	676	36	5.3	3.8, 7.3
生命を脅かす出血										
Ca 拮抗薬										
併用有	662	9	1.4	0.6, 2.6	1.035	0.399, 2.684	628	8	1.3	0.6, 2.5
併用無	675	7	1.0	0.4, 2.1	1.047	0.367, 2.985	723	7	1.0	0.4, 2.0
ARB										
併用有	676	9	1.3	0.6, 2.5	1.269	0.473, 3.409	675	7	1.0	0.4, 2.1
併用無	661	7	1.1	0.4, 2.2	0.852	0.309, 2.349	676	8	1.2	0.5, 2.3
大出血										
Ca 拮抗薬										
併用有	662	0	0.0	0.0, 0.6	—	—	628	0	0.0	0.0, 0.6
併用無	675	2	0.3	0.0, 1.1	2.115	0.192, 23.327	723	1	0.1	0.0, 0.8
ARB										
併用有	676	1	0.1	0.0, 0.8	—	—	675	0	0.0	0.0, 0.5
併用無	661	1	0.2	0.0, 0.8	0.969	0.061, 15.500	676	1	0.1	0.0, 0.8
臨床的に重要な出血										
Ca 拮抗薬										
併用有	662	27	4.1	2.7, 5.9	1.186	0.671, 2.098	628	21	3.3	2.1, 5.1
併用無	675	37	5.5	3.9, 7.5	1.063	0.674, 1.677	723	37	5.1	3.6, 7.0
ARB										
併用有	676	34	5.0	3.5, 7.0	1.098	0.675, 1.786	675	31	4.6	3.1, 6.5
併用無	661	30	4.5	3.1, 6.4	1.093	0.650, 1.838	676	27	4.0	2.6, 5.8

CS-747S 群: 各試験の CS-747S 3.75 mg 群を併合した群
クロピドグレル群: 各試験のクロピドグレル 50 mg 群及び 75 mg 群を併合した群
N_I: データのある被験者数
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.3.1-8.2、Table 14.3.1-10.28、Table 14.3.1-10.30

5.1.5.2.4　インスリン

出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率について、5.1 で示した併合解析集団（抽出パターン 2）でのインスリンの併用有無別のサブグループ解析を実施した。

治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた出血性イベントの発現率、信頼区間、及びクロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比を表 2.7.4.5-15 に示す。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 群では、インスリンの併用「有」で 3.8% (2/52)、併用「無」で 6.1% (78/1285) であり、併用した場合に発現率が低かった。クロピドグレル群でも同様の傾向であった。

表 2.7.4.5-15　出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率、ハザード比（インスリンの併用）：併合（抽出パターン 2）

	CS-747S 群 N = 1337						クロピドグレル群 N = 1351			
	N_I	n	%	95% CI	ハザード比	95% CI	N_I	n	%	95% CI
出血性イベント	1337	80	6.0	4.8, 7.4	1.074	0.783, 1.473	1351	74	5.5	4.3, 6.8
インスリン併用有	52	2	3.8	0.5, 13.2	0.876	0.123, 6.228	52	2	3.8	0.5, 13.2
インスリン併用無	1285	78	6.1	4.8, 7.5	1.080	0.784, 1.488	1299	72	5.5	4.4, 6.9
生命を脅かす出血										
インスリン併用有	52	0	0.0	0.0, 6.8	—	—	52	0	0.0	0.0, 6.8
インスリン併用無	1285	16	1.2	0.7, 2.0	1.054	0.521, 2.132	1299	15	1.2	0.6, 1.9
大出血										
インスリン併用有	52	0	0.0	0.0, 6.8	—	—	52	0	0.0	0.0, 6.8
インスリン併用無	1285	2	0.2	0.0, 0.6	1.994	0.181, 21.986	1299	1	0.1	0.0, 0.4
臨床的に重要な出血										
インスリン併用有	52	2	3.8	0.5, 13.2	0.876	0.123, 6.228	52	2	3.8	0.5, 13.2
インスリン併用無	1285	62	4.8	3.7, 6.1	1.105	0.770, 1.585	1299	56	4.3	3.3, 5.6

CS-747S 群: 各試験の CS-747S 3.75 mg 群を併合した群
クロピドグレル群: 各試験のクロピドグレル 50 mg 群及び 75 mg 群を併合した群
N_I: データのある被験者数
Source: M5.3.5.3-1 (特定集団及び併合解析) Table 14.3.1-8.2、Table 14.3.1-10.31

5.2　薬物相互作用

薬物相互作用に関する試験は実施していない。併用薬と安全性（出血性イベント）の関係は 5.1.5.2 に記載した。

5.3　妊娠及び授乳時の使用

すべての臨床試験で、「妊婦、授乳中の患者、妊娠している可能性のある患者、及び本治験中に妊娠を希望する患者」を除外基準としたため、妊娠及び授乳時の使用に関する安全性情報は収集されなかった。

5.4　過量投与

患者を対象とした臨床試験での CS-747S の最大投与量は、J106 試験での 7.5 mg であり、投与期間として 12 週間（被験者ごとの最大値では 13 週間）の使用経験がある。

J305 試験では、用法・用量違反は CS-747S 群には認められなかった。

J303 試験では、用法・用量違反が CS-747S 群に 2 名認められ、7.5 mg が 7 日～9 日間投与された。7.5 mg が 7 日間投与された 1 名では、過量投与された期間に中等度の下痢が発

現し、治験薬との因果関係は「関連あり」と判定されたが、処置薬の投与により回復した。7.5 mg が 9 日間投与された 1 名では、過量投与された期間に軽度の鼻出血が発現し、治験薬との因果関係は「関連あり」と判定されたが、処置薬なしで回復した。

5.5　薬物乱用

すべての臨床試験を通じ、薬物乱用に関する安全性情報は収集されていない。

5.6　離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象に関する影響を検討した臨床試験は実施していない。J305 試験、J304 試験、及び J303 試験での、CS-747S 群で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・中止の翌日までと同様であったことから、CS-747S の投与終了後に脳梗塞の再発が多発することはなかった。

5.7　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

J305 試験、J303 試験、及び J304 試験で、「精神障害」、「神経系障害」、「眼障害」、及び「耳および迷路障害」の器官別大分類の特定の有害事象の発現率が、CS-747S 群で特に高いことはなかった（表 2.7.4.2-15、表 2.7.4.2-20、及び表 2.7.4.2-26）。

6.　市販後データ

6.1　経皮的冠動脈形成術が適用される虚血性心疾患に対する国内市販後安全性情報

CS-747S は国内において、経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患を対象に 2014 年 5 月から販売を開始した。本適用での CS-747S の国内の用法用量は、「投与開始日に負荷投与量として 20 mg を単回経口投与し、その後、維持用量として 3.75 mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。医薬品安全性監視活動としては、自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価する通常の医薬品安全性監視活動、並びに市販直後調査及び特定使用成績調査等の追加の医薬品安全性監視活動を実施している。

初回申請時での医薬品リスク管理計画書では、安全性検討事項として重要な特定されたリスクに出血、貧血、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、血小板減少症、及び過敏症（血管浮腫を含む）を、重要な潜在的リスクに肝機能障害・黄疸、無顆粒球症・再生不良性貧血を含む汎血球減少症、及び結腸直腸癌を取り上げている。本項は、国内の市販後安全性情報は、第 8 回安全性定期報告（令和 2 年 5 月 18 日付）（5.3.6-8-1）をもとに記載した。すべての安全性定期報告を 5.3.6 に添付した。

6.1.1　通常の医薬品安全性監視活動

2019 年 2 月 26 日から 2020 年 2 月 25 日までに収集された副作用・感症症例報告の一覧表

を示す（表 2.7.4.8-58）。

重篤な副作用は 176 例 230 件報告された。主な重篤な副作用は、出血性腸憩室（14 件）、貧血、メレナ、脳出血（各 12 件）、胃腸出血（8 件）、硬膜下血腫、上部消化管出血（各 6 件）、血便排泄、穿刺部位出血、肺胞出血、くも膜下出血、硬膜下出血、出血（各 5 件）、その他（各 4 件以下）であった。このうち死亡に至った副作用は 14 例 16 件であり、心嚢内出血、死亡、脳出血が各 2 件、大動脈瘤破裂、心タンポナーデ、血管ステント血栓症、急性リンパ性白血病、血胸、脳幹出血、被殻出血、劇症肝炎、外傷性血胸、出血性ショックが各 1 件であった。

重要な特定されたリスク（出血、貧血、血栓性血小板減少性紫斑病［TTP］、血小板減少症、過敏症［血管浮腫を含む］）の重篤な副作用の報告状況や現行の注意喚起内容等を勘案し、現時点では新たな医薬品安全性監視活動やリスク最小化活動は不要と判断した。重要な潜在的リスク（肝機能障害・黄疸、無顆粒球症・再生不良性貧血を含む汎血球減少症、結腸直腸癌）の副作用の報告状況や現行の注意喚起内容等を勘案し、現時点では新たな医薬品安全性監視活動やリスク最小化活動は不要と判断した。

6.1.2　追加の医薬品安全性監視活動

6.1.2.1　急性冠症候群患者に対する投与初期の使用実態に関する調査

特定使用成績調査として、急性冠症候群患者に対する投与初期の使用実態に関する調査を 2014 年 5 月 27 日（本剤発売日）～2015 年 1 月 26 日（本剤発売から 8 ヵ月後）に実施した。収集した症例数は、安全性評価対象症例として 732 例であった。当該調査の対象患者は、男性の割合が 76.5%、65 歳以上の高齢者が 59.4%であった。体重の平均値は 63.8 kg であり、50 kg 以下の低体重患者の割合は 12.8%であった。また、低体重で高齢の患者（50 kg 以下、65 歳以上）は 11.7%であった。95.1%の被験者で CS-747S の初回負荷用量が投与され、その用量は 99.0%が 20 mg であった。また、CS-747S の維持用量が投与された被験者での投与量は、99.9%が 3.75 mg であった。

因果関係が「関連あり」の有害事象の発現率は 8.6%であり、経皮的冠動脈形成術が適用される虚血性心疾患の適応での承認時までの国内での副作用発現率（46.2%）と比較して低かった。重篤な有害事象の発現率は 10.8%、因果関係が「関連あり」の重篤な有害事象の発現率は 3.4%であった。主な因果関係が「関連あり」の重篤な有害事象は、器官別大分類が「血液およびリンパ系障害」の貧血（0.4%）、「心臓障害」の心筋出血（0.3%）、「胃腸障害」の胃腸出血（0.8%）、メレナ（0.3%）、及び直腸出血（0.3%）であった。

出血性有害事象の発現率は 6.4%であり、すべて因果関係は「関連あり」であった。主な出血性有害事象は、「血液およびリンパ系障害」の貧血（0.7%）、「胃腸障害」の胃腸出血（0.8%）及びメレナ（0.5%）、「皮膚および皮下組織障害」の皮下出血（0.5%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」の穿刺部位出血（各 0.8%）であった。出血性有害事象の発現に有意な関連が認められた因子は、性別（女性）、年齢（75 歳以上）、体重（50 kg 以下）、Killip 分類（クラス III 又は IV）、腎疾患（合併あり）などであった。CS-747S の初回

負荷用量 20 mg 及び維持用量 3.75 mg の実臨床での安全性が確認された。

表 2.7.4.6-1　特定使用成績調査（投与初期の使用実態）での因果関係が「関連あり」の重篤な有害事象の発現状況（2 件以上発現）

器官別大分類 基本語	CS-747S N = 732 件数（%）	
血液およびリンパ系障害	3	(0.4)
貧血	3	(0.4)
心臓障害	4	(0.5)
心筋出血	2	(0.3)
胃腸障害	15	(2.0)
胃腸出血	6	(0.8)
メレナ	2	(0.3)
直腸出血	2	(0.3)

MedDRA/J Ver.18.1
Source: M5.3.6-4 (エフィエント第 4 回安全性定期報告書) 表 2.2.1-10

6.1.2.2　虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査

特定使用成績調査として、虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査を 2015 年 6 月 1 日～2018 年 5 月 31 日の期間で 4000 例を目標に連続調査方式で実施した。収集された 3 ヵ月調査票は 4270 例であり、そのうち安全性評価対象症例は 4155 例であった。当該調査の対象患者は、男性の割合が 76.5%、65 歳以上の高齢者が 67.1%であった。体重の平均値は 63.9 kg であり、50 kg 以下の低体重患者の割合は 13.5%であった。また、低体重で高齢の患者（50 kg 以下、75 歳以上）は 8.3%であった。68.7%の被験者で CS-747S の初回負荷用量が投与され、その用量は 99.1%が投与量 20 mg であった。また、CS-747S の維持用量が投与された被験者の開始用量は、99.4%が 3.75 mg であった。

因果関係が「関連あり」の有害事象の発現率は 7.8%であり、経皮的冠動脈形成術が適用される虚血性心疾患の適応での承認時までの国内での副作用発現率（46.2%）と比較して低かった。重篤な有害事象の発現率は 15.8%、因果関係が「関連あり」の重篤な有害事象の発現率は 2.9%であった。主な因果関係が「関連あり」の重篤な有害事象（6 件以上に発現）は、「神経系障害」の脳出血（0.1%）、くも膜下出血（0.2%）、「胃腸障害」の出血性腸憩室（0.3%）、出血性胃潰瘍（0.1%）、胃腸出血（0.2%）、上部消化管出血（0.1%）であった。

出血性有害事象の発現率は 6.2%であり、すべて因果関係は「関連あり」であった。主な出血性有害事象は、「皮膚および皮下組織障害」の皮下出血（1.0%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の鼻出血（0.6%）、「胃腸障害」の出血性腸憩室（0.4%）、及び胃腸出血（0.3%）であった。

表 2.7.4.6-2　特定使用成績調査（長期使用に関する調査）での因果関係が「関連あり」の重篤な有害事象の発現状況（4 件以上発現）

器官別大分類 基本語	CS-747S N = 4155 件数（%）	
血液およびリンパ系障害	5	(0.1)
貧血	4	(0.1)
神経系障害	20	(0.5)
脳出血	6	(0.1)
くも膜下出血	9	(0.2)
心臓障害	9	(0.2)
心タンポナーデ	4	(0.1)
胃腸障害	55	(1.3)
出血性腸憩室	14	(0.3)
出血性胃潰瘍	6	(0.1)
胃腸出血	8	(0.2)
メレナ	4	(0.1)
上部消化管出血	6	(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	8	(0.2)
穿刺部位出血	4	(0.1)
傷害、中毒および処置合併症	9	(0.2)
硬膜下血腫	4	(0.1)

MedDRA/J Ver.22.0
Source: M5.3.6-8-2 (虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査報告書) 表 2.5.1-1

また、CS-747S 投与中に脳梗塞を発症し、継続投与された患者が 11 名認められた。これらの患者で因果関係が「関連あり」と判定された有害事象は認められなかった（表 2.7.4.8-57）。

6.1.3　調査結果を踏まえた今後の安全対策

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

6.2　海外市販後安全性情報（経皮的冠動脈形成術が適用される虚血性心疾患）

CS-747S の海外での承認用法用量は国内での用法用量と異なり、「投与開始日に負荷投与量として 60 mg を単回経口投与し、その後、維持用量として 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。体重が 60 kg 未満の患者には 5 mg を 1 日 1 回とすることを考慮する。アスピリン 75～

325 mg/日と併用する。」である。本項には、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日がデータロックポイントである Prasugrel [LY640315] Periodic Benefit-Risk Evaluation Report [PSUR-PBRER]（5.3.6-9）をもとに、日本及び海外での市販後データを記載した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の CS-747S の販売量をもとに推定した全世界での市販後の処方患者数は、約[redacted]人（欧州:[redacted]人、米国:[redacted]人、その他:[redacted]人）であった。日本及び海外市販後の自発報告された累積の重篤副作用は 7581 件、市販後試験で報告された重篤副作用は 2054 件であった。器官別大分類ごとの重篤な副作用報及び主な副作用の報告状況を表 2.7.4.6-3 に示す。

日本及び海外市販後の自発報告において多く報告された器官別大分類の重篤副作用は胃腸障害（1261 件）、神経系障害（980 件）、心臓障害（843 件）であった。胃腸障害のうち主な重篤副作用は胃腸出血（448 件）、直腸出血（65 件）、メレナ（59 件）であった。神経系障害のうち主な重篤副作用は頭蓋内出血（170 件）、脳出血（153 件）、脳血管発作（92 件）であった。心臓障害のうち主な重篤副作用は心筋梗塞（182 件）、急性心筋梗塞（88 件）、狭心症（59 件）であった。

日本及び海外市販後試験において多く報告された器官別大分類の重篤副作用は一般・全身障害および投与部位の状態（426 件）、心臓障害（360 件）、胃腸障害（213 件）であった。一般・全身障害および投与部位の状態のうち主な重篤副作用は胸痛（282 件）、死亡（49 件）、胸部不快感（13 件）であった。心臓障害のうち主な重篤副作用は心筋梗塞（140 件）、急性心筋梗塞（28 件）、不安定狭心症（26 件）であった。胃腸障害のうち主な重篤副作用は胃腸出血（30 件）、出血性腸憩室（11 件）、血便排泄（10 件）であった。

表 2.7.4.6-3　市販後自発報告及び市販後試験での副作用発現状況（PSUR-PBRER より）

器官別大分類	自発報告			市販後試験
	重篤	非重篤	合計	重篤
合計	7581	11508	19089	2054
血液およびリンパ系障害	313	187	500	18
心臓障害	843	110	953	360
先天性、家族性および遺伝性障害	8	3	11	0
耳および迷路障害	11	64	75	3
内分泌障害	7	3	10	2
眼障害	80	178	258	21
胃腸障害	1261	1148	2409	213
一般・全身障害および投与部位の状態	825	1414	2239	426
肝胆道系障害	59	69	128	6
免疫系障害	59	91	150	11
感染症および寄生虫症	131	162	293	76
傷害、中毒および処置合併症	501	2079	2580	86
臨床検査	278	748	1026	153
代謝および栄養障害	50	97	147	22
筋骨格系および結合組織障害	71	472	543	41
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	113	4	117	11
神経系障害	980	676	1656	165
妊娠、産褥および周産期の状態	2	4	6	0
製品の問題	124	10	134	16
精神障害	36	278	314	18
腎および尿路障害	197	147	344	28
生殖系および乳房障害	48	77	125	10
呼吸器、胸郭および縦隔障害	422	895	1317	121
皮膚および皮下組織障害	211	1470	1681	14
社会環境	3	8	11	0
外科および内科処置	158	19	177	110
血管障害	790	1095	1885	123

単位: 件
MedDRA/J Ver.22.1
Source: M5.3.6-9 (Prasugrel [LY640315] Periodic Benefit-Risk Evaluation Report [PSUR-PBRER] [Reporting Period: [redacted] 20[redacted] through [redacted] 20[redacted]]) [redacted]

7. 参考文献

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

8. 付録

別添

参考文献

2.7.1 で引用した参考文献

該当なし

2.7.2 で引用した参考文献

2.7.2.5 参考文献 参照

2.7.3 で引用した参考文献

2.7.3.6 参考文献 参照

2.7.4 で引用した参考文献

2.7.4.7 参考文献 参照

2.7.6 で引用した参考文献

2.7.6.7 参考文献 参照