目次

1. CS-747S 臨床薬理試験 - 慢性期脳梗塞症患者を対象とした血小板凝集抑制効果の検討 - 15
1.1 治験方法 15
1.1.1 概略 15
1.1.2 目標被験者数の設定根拠 19
1.1.3 用法・用量の設定根拠 19
1.2 被験者の内訳 19
1.3 解析対象 20
1.4 被験者背景 20
1.5 薬力学の結果 24
1.5.1 血小板凝集能 24
1.5.1.1 最大血小板凝集率及び血小板凝集抑制率 24
1.5.1.2 血管拡張因子刺激性リン酸化タンパク質での PRI 値 27
1.5.1.3 最大血小板凝集率及び血小板凝集抑制率と血管拡張因子刺激性リン酸化タンパク質の相関性 27
1.6 薬物動態の結果 27
1.7 安全性の結果 28
1.7.1 有害事象の分析 28
1.7.1.1 有害事象 28
1.7.1.2 出血性有害事象 30
1.7.1.3 死亡及びその他の重篤な有害事象 31
1.7.1.4 重要な有害事象 31
1.7.2 臨床検査値の評価 31
1.7.3 バイタルサイン及び心電図の評価 31
1.8 結論 31
2. CS -747S 臨床薬理試験 - クロピドグレル硫酸塩を服用中の慢性期脳梗塞症患者を対象とした CS-747S の血小板凝集抑制効果の検討 - 32
2.1 治験方法 32
2.1.1 概略 32
2.1.2 目標被験者数の設定根拠 38
2.1.3 用法・用量の設定根拠 38
2.2 被験者の内訳 39
2.3 解析対象 40
2.4 被験者背景 40
2.5 薬力学の結果 42

2.5.1　血管拡張因子刺激性リン酸化タンパク質での PRI 値 42
2.5.2　VerifyNow System®による PRU 値及び% inhibition 43
2.5.2.1　PRU 値 43
2.5.2.2　% inhibition 44
2.6　薬物動態の結果 45
2.7　血栓性イベント発現頻度の結果 45
2.8　ファーマコゲノミクスの結果 45
2.8.1　遺伝子多型 45
2.8.2　スターアレル遺伝子型及び表現型と薬力学との関連性 45
2.8.2.1　スターアレルと量的形質との関係 45
2.8.2.2　表現型と量的形質との関係 46
2.8.2.3　スターアレルと質的形質との関係 53
2.8.2.4　表現型と質的形質との関係 53
2.8.2.5　線形混合モデルの検討 53
2.8.2.6　表現型と血漿中薬物濃度との関係 54
2.9　安全性の結果 56
2.9.1　有害事象発現状況 56
2.9.1.1　有害事象及び副作用 56
2.9.1.2　出血性有害事象 59
2.9.1.3　死亡及びその他の重篤な有害事象 60
2.9.1.4　重要な有害事象 60
2.9.2　臨床検査値の評価 60
2.9.3　バイタルサインの評価 61
2.9.4　心電図の評価 61
2.10　結論 61
3.　CS-747S 第 III 相試験 脳梗塞再発リスク因子を有する血栓性脳梗塞患者を対象とした CS-747S のクロピドグレル硫酸塩との二重盲検比較試験 62
3.1　治験方法 62
3.1.1　概略 62
3.1.2　目標被験者数の設定根拠 69
3.1.3　用法・用量の設定根拠 69
3.2　被験者の内訳 70
3.3　解析対象 70
3.3.1　有効性の解析対象 70
3.3.2　薬力学の解析対象 71
3.3.3　ファーマコゲノミクスの解析対象 72
3.3.4　安全性の解析対象 72

3.4　被験者背景 72
3.5　有効性の結果 75
3.5.1　虚血性脳心血管系イベント 75
3.5.1.1　主要評価項目 75
3.5.1.2　副次評価項目 76
3.5.2　虚血性脳心血管系イベントと出血性イベントの複合解析 77
3.6　薬力学の結果 77
3.6.1　VerifyNow $P2Y_{12}$ assay による PRU 値及び% inhibition 77
3.6.1.1　PRU 値 77
3.6.1.2　% Inhibition 78
3.7　ファーマコゲノミクスの結果 79
3.7.1　スターアレル遺伝型度数及び頻度 79
3.7.2　表現型の度数及び頻度 80
3.7.3　表現型ごとの PRU 値（VerifyNow System®測定） 80
3.7.4　表現型ごとの% inhibition（VerifyNow System®測定） 81
3.8　安全性の結果 82
3.8.1　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量 82
3.8.2　出血性イベント 83
3.8.3　有害事象発現状況 84
3.8.3.1　有害事象 84
3.8.3.2　出血性有害事象 87
3.8.3.3　肝機能関連の有害事象 91
3.8.3.4　死亡及びその他の重篤な有害事象 91
3.8.3.5　重要な有害事象 91
3.8.4　臨床検査値の評価 92
3.8.5　バイタルサインの評価 92
3.8.6　心電図の評価 92
3.9　結論 92
4.　CS-747S 第 III 相試験 - 虚血性脳血管障害患者を対象としたクロピドグレル硫酸塩に対する非劣性検証試験 - 93
4.1　治験方法 93
4.1.1　概略 93
4.1.2　目標被験者数の設定根拠 100
4.1.3　用法・用量の設定根拠 100
4.2　被験者の内訳 100
4.3　解析対象 102
4.3.1　有効性の解析対象 102

4.3.2 薬力学の解析対象 103
4.3.3 薬物動態の解析対象 103
4.3.4 ファーマコゲノミクスの解析対象 103
4.3.5 安全性の解析対象 103
4.4 被験者背景 103
4.5 有効性の結果 105
4.5.1 脳心血管系イベント 105
4.5.1.1 主要評価項目 105
4.5.1.2 副次評価項目 106
4.5.2 その他の有効性イベント 106
4.6 薬物動態の結果 108
4.7 薬力学の結果 108
4.7.1 血管拡張因子刺激性リン酸化タンパク質での PRI 値 108
4.7.2 VerifyNow $P2Y_{12}$ assay による PRU 値及び% inhibition 109
4.7.2.1 PRU 値 109
4.7.2.2 % Inhibition 111
4.8 ファーマコゲノミクスの結果 111
4.8.1 CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、及び ABCB1 の遺伝子多型頻度 111
4.8.2 CYP2C9 及び CYP2C19 の表現型の頻度 112
4.8.3 表現型ごとの PRI 値（VASP 測定） 113
4.8.4 表現型ごとの PRU 値（VerifyNow System®測定） 114
4.8.5 表現型ごとの% inhibition（VerifyNow System®測定） 115
4.9 安全性の結果 115
4.9.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び投与量 115
4.9.2 出血性イベント 115
4.9.3 有害事象発現状況 117
4.9.3.1 有害事象 117
4.9.3.2 出血性有害事象 120
4.9.3.3 肝機能関連の有害事象 125
4.9.3.4 死亡及びその他の重篤な有害事象 126
4.9.3.5 重要な有害事象 127
4.9.4 臨床検査値の評価 127
4.9.5 バイタルサインの評価 128
4.9.6 心電図の評価 128
4.10 結論 128
5. CS-747S 第 III 相試験 - 高齢又は低体重の虚血性脳血管障害患者を対象としたクロピドグレル 硫酸塩との二重盲検試験 - 129

5.1 治験方法 129
5.1.1 概略 129
5.1.2 目標被験者数の設定根拠 135
5.1.3 用法・用量の設定根拠 135
5.2 被験者の内訳 135
5.3 解析対象 136
5.3.1 有効性の解析対象 136
5.3.2 薬力学の解析対象 137
5.3.3 薬物動態の解析対象 137
5.3.4 ファーマコゲノミクスの解析対象 137
5.3.5 安全性の解析対象 137
5.4 被験者背景 138
5.5 有効性の結果 140
5.5.1 有効性イベント 140
5.6 薬力学の結果 143
5.6.1 血管拡張因子刺激性リン酸化タンパク質での PRI 値 143
5.6.2 VerifyNow $P2Y_{12}$ assay による PRU 値及び% inhibition 144
5.6.2.1 PRU 値 144
5.6.2.2 % Inhibition 145
5.7 薬物動態の結果 146
5.8 ファーマコゲノミクスの結果 147
5.8.1 CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、及び ABCB1 の遺伝子多型頻度 147
5.8.2 CYP2C9 及び CYP2C19 の表現型の頻度 147
5.8.3 表現型ごとの PRI 値（VASP 測定） 148
5.8.4 表現型ごとの PRU 値（VerifyNow System®測定） 149
5.8.5 表現型ごとの% inhibition（VerifyNow System®測定） 150
5.9 安全性の結果 152
5.9.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び投与量 152
5.9.2 出血性イベント 152
5.9.2.1 主要評価項目 152
5.9.2.2 副次評価項目 157
5.9.3 有害事象発現状況 160
5.9.3.1 有害事象 160
5.9.3.2 出血性有害事象 162
5.9.3.3 肝機能関連の有害事象 167
5.9.3.4 死亡及びその他の重篤な有害事象 167
5.9.3.5 重要な有害事象 168

5.9.4　臨床検査値の評価 169
5.9.5　バイタルサインの評価 169
5.9.6　心電図の評価 169
5.10　結論 169
6.　CS-747S 第 II 相試験　- 慢性期脳梗塞症患者を対象とした安全性、有効性、及び薬力学の検討 - **170**
6.1　治験方法 170
6.1.1　概略 170
6.1.2　目標被験者数の設定根拠 174
6.1.3　用法・用量の設定根拠 174
6.2　被験者の内訳 174
6.3　解析対象 175
6.4　被験者背景 175
6.5　有効性の結果 178
6.5.1　脳梗塞症再発率 178
6.5.2　血栓性イベント発現率 178
6.6　薬力学の結果 178
6.6.1　血管拡張因子刺激性リン酸化タンパク質での PRI 値 178
6.7　安全性の結果 179
6.7.1　有害事象発現状況 179
6.7.1.1　有害事象 179
6.7.1.2　出血性有害事象 183
6.7.1.3　死亡及びその他の重篤な有害事象 183
6.7.1.4　重要な有害事象 184
6.7.2　臨床検査値の評価 184
6.7.3　バイタルサインの評価 184
6.7.4　心電図の評価 184
6.8　結論 184
7.　参考文献 **185**
8.　付録 **186**

表の目次

表 2.7.6.1-1　治験方法の概略: J106 試験 15
表 2.7.6.1-2　観察・検査スケジュール: J106 試験 18
表 2.7.6.1-3　主な人口統計学的及び他の基準値の特性 - 定量値 （薬力学評価対象集団）: J106 試験 21
表 2.7.6.1-4　主な人口統計学的及び他の基準値の特性 - 定性値 （薬力学評価対象集団）: J106 試験 22
表 2.7.6.1-5　障害の重症度 - mRS 及び DSM-III-R （薬力学評価対象集団）: J106 試験 23
表 2.7.6.1-6　頭部画像診断 （薬力学評価対象集団）: J106 試験 23
表 2.7.6.1-7　MPA の推移 - ADP 5 μM （薬力学評価対象集団）: J106 試験 25
表 2.7.6.1-8　MPA の推移 - ADP 20 μM （薬力学評価対象集団）: J106 試験 25
表 2.7.6.1-9　有害事象発現被験者数 （安全性評価対象集団）: J106 試験 29
表 2.7.6.1-10　事象別有害事象 （自覚症状・他覚所見）発現被験者数 （安全性評価対象集団）: J106 試験 29
表 2.7.6.1-11　事象別有害事象 （臨床検査値異常変動）発現被験者数 （安全性評価対象集団）: J106 試験 30
表 2.7.6.1-12　出血性有害事象発現被験者数 （安全性評価対象集団）: J106 試験 31
表 2.7.6.2-1　治験方法の概略: J203 試験 32
表 2.7.6.2-2　観察・検査スケジュール: J203 試験 37
表 2.7.6.2-3　主な人口統計学的及び他の基準値の特性 - 定量値 （薬力学解析対象集団）: J203 試験 41
表 2.7.6.2-4　主な人口統計学的及び他の基準値の特性 - 定性値 （薬力学解析対象集団）: J203 試験 41
表 2.7.6.2-5　有害事象発現被験者数 （安全性解析対象集団）: J203 試験 56
表 2.7.6.2-6　事象別有害事象発現被験者数 （安全性解析対象集団）: J203 試験 57
表 2.7.6.2-7　事象別有害事象発現被験者数 （関連あり）（安全性解析対象集団）: J203 試験 58
表 2.7.6.2-8　出血性有害事象発現被験者数 （安全性解析対象集団）: J203 試験 60
表 2.7.6.2-9　出血性有害事象発現被験者数 （関連あり）（安全性解析対象集団）: J203 試験 60
表 2.7.6.3-1　治験方法の概略: J305 試験 62
表 2.7.6.3-2　観察・検査スケジュール: J305 試験 68
表 2.7.6.3-3　真のリスク比とリスク比の点推定値が 1 未満となる確率: J305 試験 69
表 2.7.6.3-4　被験者の内訳及び中止理由 （無作為化被験者）: J305 試験 70
表 2.7.6.3-5　有効性解析対象集団 （無作為化被験者）: J305 試験 71
表 2.7.6.3-6　主な人口統計学的及び他の基準値の特性 （FAS）: J305 試験 73

表 2.7.6.3-7　虚血性脳心血管系イベント発現率及びリスク比（FAS）：J305 試験 75
表 2.7.6.3-8　有効性イベント発現率及びリスク比（FAS）：J305 試験 77
表 2.7.6.3-9　PRU 値の要約統計量（薬力学解析対象集団）：J305 試験 78
表 2.7.6.3-10　% Inhibition の要約統計量（薬力学解析対象集団）：J305 試験 79
表 2.7.6.3-11　CYP2C19 のスターアレル遺伝型の度数、頻度、及び HWE 法則への適合度検定（遺伝子解析対象集団）：J305 試験 80
表 2.7.6.3-12　CYP2C19 の表現型の度数及び頻度（遺伝子解析対象集団）：J305 試験 80
表 2.7.6.3-13　CYP2C19 表現型と PRU 値の要約統計量（4 週目）：J305 試験 81
表 2.7.6.3-14　CYP2C19 表現型と% inhibition の要約統計量（4 週目）：　J305 試験 82
表 2.7.6.3-15　出血性イベントの発現率及びリスク比（安全性解析対象集団）：J305 試験 .. 84
表 2.7.6.3-16　有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J305 試験 85
表 2.7.6.3-17　事象別有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で 2%以上に発現）　（安全性解析対象集団）：J305 試験 86
表 2.7.6.3-18　出血性有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J305 試験 88
表 2.7.6.3-19　出血分類別の出血性有害事象の発現被験者数（安全性解析対象集団）：　J305 試験 88
表 2.7.6.3-20　肝機能関連有害事象の発現被験者数（安全性解析対象集団）：J305 試験 91
表 2.7.6.4-1　治験方法の概略: J303 試験 93
表 2.7.6.4-2　観察・検査スケジュール: J303 試験 99
表 2.7.6.4-3　被験者の内訳及び中止理由（無作為化被験者）：J303 試験 101
表 2.7.6.4-4　有効性解析対象集団（無作為化被験者）：J303 試験 102
表 2.7.6.4-5　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）：J303 試験 104
表 2.7.6.4-6　脳心血管系イベント発現率及びリスク比（FAS）：J303 試験 106
表 2.7.6.4-7　有効性イベント発現率及びハザード比（FAS）：J303 試験 107
表 2.7.6.4-8　PRI 値の要約統計量（薬力学解析対象集団）：J303 試験 109
表 2.7.6.4-9　PRU 値の要約統計量（薬力学解析対象集団）：J303 試験 110
表 2.7.6.4-10　% Inhibition の要約統計量（薬力学解析対象集団）：J303 試験 111
表 2.7.6.4-11　CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、ABCB1 のスターアレル遺伝型又は SNP 遺伝型の度数、頻度、及び HWE 法則への適合度検定（遺伝子解析対象集団）：J303 試験 112
表 2.7.6.4-12　CYP2C9 及び CYP2C19 の表現型の度数及び頻度（遺伝子解析対象集団）：　J303 試験 112
表 2.7.6.4-13　CYP2C19 表現型と PRI 値の要約統計量（4 週目）：J303 試験 113
表 2.7.6.4-14　CYP2C19 表現型と PRU 値の要約統計量（4 週目）：J303 試験 114
表 2.7.6.4-15　出血性イベントの発現率及びハザード比（安全性解析対象集団）：J303 試験 .. 116
表 2.7.6.4-16　有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験 118

表 2.7.6.4-17　事象別有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で 2%以上に発現）　（安全性解析対象集団）：J303 試験 119
表 2.7.6.4-18　出血性有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験 121
表 2.7.6.4-19　出血分類別の出血性有害事象の発現被験者数（安全性解析対象集団）：　J303 試験 122
表 2.7.6.4-20　肝機能関連有害事象の発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験 126
表 2.7.6.5-1　治験方法の概略: J304 試験 129
表 2.7.6.5-2　観察・検査スケジュール: J304 試験 134
表 2.7.6.5-3　被験者の内訳及び中止理由（無作為化被験者）：J304 試験 136
表 2.7.6.5-4　有効性解析対象集団（無作為化被験者）：J304 試験 137
表 2.7.6.5-5　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）：J304 試験 138
表 2.7.6.5-6　有効性イベント発現被率及びハザード比（FAS）：J304 試験 142
表 2.7.6.5-7　PRI 値の要約統計量（薬力学解析対象集団）：J304 試験 143
表 2.7.6.5-8　PRU 値の要約統計量（薬力学解析対象集団）：J304 試験 145
表 2.7.6.5-9　% Inhibition の要約統計量（薬力学解析対象集団）：J304 試験 146
表 2.7.6.5-10　CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、ABCB1 のスターアレル遺伝型又は SNP 遺伝型の度数、頻度、及び HWE 法則への適合度検定（遺伝子解析対象集団）：J304 試験 147
表 2.7.6.5-11　CYP2C9 及び CYP2C19 の表現型の度数及び頻度（遺伝子解析対象集団）：　J304 試験 148
表 2.7.6.5-12　CYP2C19 表現型と PRI 値の要約統計量（4 週目）：J304 試験 148
表 2.7.6.5-13　CYP2C19 表現型と PRU 値の要約統計量（4 週目）：J304 試験 149
表 2.7.6.5-14　臨床上重要な出血性イベントの発現率及びハザード比（安全性解析対象集団）：J304 試験 153
表 2.7.6.5-15　年齢及び体重別の臨床上重要な出血性イベントの発現率及びハザード比（安全性解析対象集団）：J304 試験 156
表 2.7.6.5-16　出血性イベントの発現率及びハザード比（安全性解析対象集団）：J304 試験 158
表 2.7.6.5-17　年齢及び体重別の出血性イベントの発現率及びハザード比（安全解析対象集団）：J304 試験 159
表 2.7.6.5-18　有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J304 試験 161
表 2.7.6.5-19　事象別有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で 2%以上に発現）　（安全性解析対象集団）：J304 試験 161
表 2.7.6.5-20　出血性有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J304 試験 164
表 2.7.6.5-21　出血分類別の出血性有害事象の発現被験者数（安全性解析対象集団）：　J304 試験 165
表 2.7.6.5-22　肝機能関連有害事象の発現被験者数（安全性解析対象集団）：J304 試験 167

表 2.7.6.6-1　治験方法の概略: J201 試験 170
表 2.7.6.6-2　観察・検査スケジュール: J201 試験 173
表 2.7.6.6-3　主な人口統計学的及び他の基準値の特性 - 定量値 （薬力学評価対象集団／安全性評価対象集団）: J201 試験 176
表 2.7.6.6-4　主な人口統計学的及び他の基準値の特性 - 定性値 （薬力学評価対象集団／安全性評価対象集団）: J201 試験 176
表 2.7.6.6-5　有害事象発現被験者数（安全性評価対象集団）: J201 試験 180
表 2.7.6.6-6　事象別有害事象（自覚症状・他覚所見）発現被験者数（安全性評価対象集団）: J201 試験 180
表 2.7.6.6-7　事象別有害事象（臨床検査値異常変動）発現被験者数（安全性評価対象集団）: J201 試験 182
表 2.7.6.6-8　事象別有害事象（自覚症状・他覚所見）発現被験者数（関連あり） （安全性評価対象集団）: J201 試験 182
表 2.7.6.6-9　事象別有害事象（臨床検査値異常変動）発現被験者数（関連あり） （安全性評価対象集団）: J201 試験 183
表 2.7.6.8-1　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）: J305 試験 186
表 2.7.6.8-2　事象別有害事象発現被験者数（関連あり）（安全性解析対象集団）: J305 試験 192
表 2.7.6.8-3　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）: J303 試験 193
表 2.7.6.8-4　事象別有害事象発現被験者数（関連あり）（安全性解析対象集団）: J303 試験 220
表 2.7.6.8-5　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）: J304 試験 229
表 2.7.6.8-6　事象別有害事象発現被験者数（関連あり）（安全性解析対象集団）: J304 試験 239

図の目次

図 2.7.6.1-1　被験者の内訳: J106 試験 20
図 2.7.6.1-2　IPA の推移 - ADP 5 μM（薬力学評価対象集団）: J106 試験 26
図 2.7.6.1-3　IPA の推移 - ADP 20 μM（薬力学評価対象集団）: J106 試験 26
図 2.7.6.1-4　PRI 値の推移（薬力学評価対象集団）: J106 試験 27
図 2.7.6.2-1　被験者の内訳: J203 試験 39
図 2.7.6.2-2　PRI 値の推移（薬力学解析対象集団）: J203 試験 43
図 2.7.6.2-3　PRU 値の推移（薬力学解析対象集団）: J203 試験 44
図 2.7.6.2-4　% Inhibition の推移（薬力学解析対象集団）: J203 試験 44
図 2.7.6.2-5　CYP2C19 表現型と PRI 値: J203 試験 47
図 2.7.6.2-6　CYP2C19 表現型と PRU 値: J203 試験 49
図 2.7.6.2-7　CYP2C19 表現型と% inhibition: J203 試験 51
図 2.7.6.2-8　CS-747S 2.5 mg 投与後の血漿中 R-138727 濃度散布図 - CYP2C19 表現型別（薬物動態解析対象集団）: J203 試験 54
図 2.7.6.2-9　CS-747S 3.75 mg 投与後の血漿中 R-138727 濃度散布図 - CYP2C19 表現型別（薬物動態解析対象集団）: J203 試験 55
図 2.7.6.2-10　クロピドグレル硫酸塩 75 mg 投与後の血漿中 R-130964 濃度散布図 - CYP2C19 表現型別（薬物動態解析対象集団）: J203 試験 55
図 2.7.6.3-1　虚血性脳心血管系イベントの累積発現率（FAS）: J305 試験 75
図 2.7.6.3-2　PRU 値の推移（薬力学解析対象集団）: J305 試験 78
図 2.7.6.3-3　% Inhibition の推移（薬力学解析対象集団）: J305 試験 79
図 2.7.6.3-4　CYP2C19 表現型と PRU 値（4 週目）: J305 試験 81
図 2.7.6.3-5　CYP2C19 表現型と% inhibition（4 週目）: J305 試験 82
図 2.7.6.3-6　出血性イベントの累積発現率 （生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）（安全性解析対象集団）: J305 試験 84
図 2.7.6.4-1　脳心血管系イベントの累積発現率（FAS）: J303 試験 106
図 2.7.6.4-2　CS-747S 3.75 mg 投与後の血漿中 R-95913 濃度推移（薬物動態解析対象集団）: J303 試験 108
図 2.7.6.4-3　PRI 値の推移（薬力学解析対象集団）: J303 試験 109
図 2.7.6.4-4　PRU 値の推移（薬力学解析対象集団）: J303 試験 110
図 2.7.6.4-5　CYP2C19 表現型と PRI 値（4 週目）: J303 試験 113
図 2.7.6.4-6　CYP2C19 表現型と PRU 値（4 週目）: J303 試験 114
図 2.7.6.4-7　CYP2C19 表現型と% inhibition（4 週目）: J303 試験 115
図 2.7.6.4-8　出血性イベントの累積発現率（生命を脅かす出血）（安全性解析対象集団）: J303 試験 116

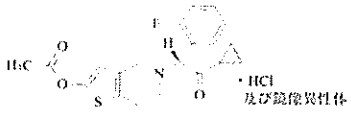
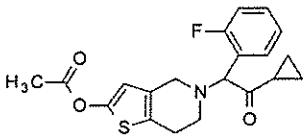
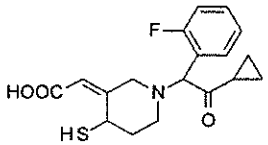
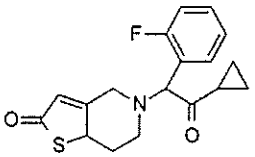
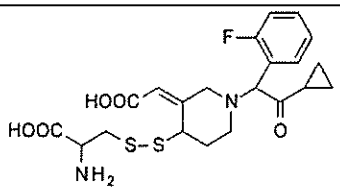
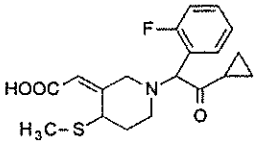
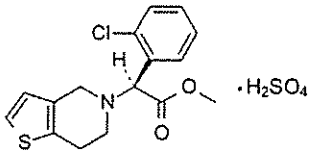
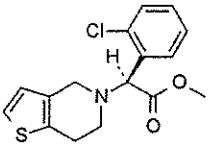
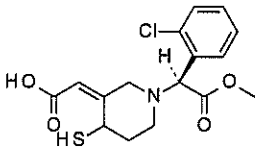
図 2.7.6.4-9　出血性イベントの累積発現率（生命を脅かす出血及び大出血）（安全性解析対象集団）：J303 試験 117
図 2.7.6.5-1　PRI 値の推移（薬力学解析対象集団）：J304 試験 144
図 2.7.6.5-2　PRU 値の推移（薬力学解析対象集団）：J304 試験 145
図 2.7.6.5-3　CS-747S 3.75 mg 投与後の血漿中 R-95913 濃度推移（空腹時／食後投与）（薬物動態解析対象集団）：J304 試験 146
図 2.7.6.5-4　CYP2C19 表現型と PRI 値（4 週目）：J304 試験 149
図 2.7.6.5-5　CYP2C19 表現型と PRU 値（4 週目）：J304 試験 150
図 2.7.6.5-6　CYP2C19 表現型と% inhibition（4 週目）：J304 試験 151
図 2.7.6.5-7　臨床上重要な出血性イベントの累積発現率（生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血）（安全性解析対象集団）：J304 試験 154
図 2.7.6.6-1　被験者の内訳: J201 試験 175
図 2.7.6.6-2　PRI 値の推移（薬力学評価対象集団）：J201 試験 178

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ACS	acute coronary syndrome	急性冠症候群
ADC	apparent diffusion coefficient	－
ADP	adenosine 5'-diphosphate	アデノシン二リン酸
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT（GPT）	L-alanine aminotransferase (glutamic pyruvic acid transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
AST（GOT）	L-aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic acid transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ）
BAD	branch atheromatous disease	－
BMI	body mass index	－
CABG	coronary artery bypass grafting	冠動脈バイパス術
CAS	carotid artery stenting	頚動脈ステント留置術
CEA	carotid endarterectomy	頚動脈内膜剥離術
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CT	computed tomography	－
CTA	computed tomography angiogram	－
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DSM-III-R	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised	－
EM	extensive metabolizer	－
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery	－
γ-GT（γ-GTP）	γ-glutamyl transferase (γ-glutamyl transpeptidase)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-グルタミルトランスペプチダーゼ）
HMG-CoA	hydroxymethylglutaryl-CoA	ヒドロキシメチルグルタリル CoA
HWE	Herdy-Wineberg equilibrium	ハーディ･ワインバーグ平衡
IM	intermediate metabolizer	－
IPA	inhibition of platelet aggregation	血小板凝集抑制率
K	potassium	カリウム
LDH	lactic acid (lactate) dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	MedDRA terminology bundled with Japanese translation	ICH 国際医薬用語集日本語版
MIP	maximum intensity projection	最大値投影法
MPA	maximum platelet aggregation	最大血小板凝集率
MRA	magnetic resonance angiogram	磁気共鳴血管撮影
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
mRS	modified Rankin Scale	－
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション
PGx	pharmacogenomics	ファーマコゲノミクス
PM	poor metabolizer	－
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した集団
PRI	platelet reactivity index	－
PRU	$P2Y_{12}$ reaction unit	－
SNP	single nucleotide polymorphism	一塩基多型
TIA	transient ischemic attack	一過性脳虚血発作
TOAST	trial of org 10172 in acute stroke treatment	－
VASP	vasodilator-stimulated phosphoprotein	血管拡張因子刺激性リン酸化タンパク質

－：該当する表記なし

化合物一覧

一般名	化学名	構造式
CS-747S (プラスグレル塩酸塩)	5-[(1*RS*)-2-Cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridin-2-yl acetate monohydrochloride	
CS-747 （プラスグレル）	5-[(1*RS*)-2-Cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridin-2-yl acetate	
R-138727 （活性代謝物）	(2*Z*)-{1-[(1*RS*)-2-Cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-4-sulfanylpiperidin-3-ylidene}ethanoic acid	
R-95913	5-[(1*RS*)-2-Cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-5,6,7,7a-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridin-2(4*H*)-one	
R-119251	—	
R-106583	(2*Z*)-{1-[2-Cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-4-(methylsulfanyl)piperidin-3-ylidene}ethanoic acid	
クロピドグレル硫酸塩	Methyl(2*S*)-2-(2-chlorophenyl)-2-[6,7-dihydrothieno[3,2-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl]acetate monosulfate	
クロピドグレル	Methyl(2*S*)-2-(2-chlorophenyl)-2-[6,7-dihydrothieno[3,2-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl]acetate	
R-130964 （クロピドグレルの活性代謝物）	—	

1. CS-747S 臨床薬理試験

- 慢性期脳梗塞症患者を対象とした血小板凝集抑制効果の検討 -

……資料番号 5.3.4.2-1

1.1 治験方法

1.1.1 概略

治験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1 治験方法の概略: J106 試験（1/4）

治験の目的	慢性期脳梗塞症患者に CS-747S 2.5 mg、5 mg、7.5 mg を 1 日 1 回、14 日間投与したときの血小板凝集抑制効果における用量反応性を、血小板凝集抑制率（inhibition of platelet aggregation: IPA）を指標にして検討する。また、CS-747S の血小板凝集抑制効果についてクロピドグレル硫酸塩（75 mg、1 日 1 回投与）を対照に検討する。
治験責任医師名	[redacted]、他 6 名
実施医療機関	[redacted]、他 6 施設
治験期間	2007 年 2 月 20 日（最初の被験者の同意取得日）～2007 年 9 月 19 日（最終観察日）
対象	選択基準をすべて満たし、いずれの除外基準にも抵触しない患者を対象とした。 1. 選択基準 1) 年齢: 20 歳以上、74 歳以下（同意取得時の満年齢） 2) 性別: 不問 3) 診療区分（入院・外来）: 不問 4) 頭部画像診断で脳梗塞病変の存在が確認された患者 5) 脳梗塞症の最終発作発現後 4 週間以上経過し、症状の安定している患者（同意取得時） 2. 除外基準 1) 観察期開始前 4 週間以内に一過性脳虚血発作（transient ischemic attack: TIA）の発現を認めた患者 2) modified Rankin Scale（mRS）が Grade 4 以上、又は Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised（DSM-III-R）の重症度判定が「重度」以上である患者

mRS

Grade 0	全く症状なし
Grade 1	症状はあるが特に問題となる障害なし（通常の日常生活及び活動は可能）
Grade 2	軽度の障害（以前の活動はできないが、介助なしに自分のことができる）
Grade 3	中等度の障害（何らかの介助を必要とするが、介助なしに歩行可能）
Grade 4	比較的高度の障害（介助なしに歩行や日常生活を行うことが困難）
Grade 5	高度の障害（寝たきり、失禁、常に看護や注意が必要）
Grade 6	死亡

DSM-III-R

軽度	職業あるいは社会活動が明らかに障害されてはいるが、自立生活能力が残されており身辺の清潔を保ち、比較的正常な判断ができる
中等度	自立した生活は困難で、ある程度の監督が必要
重度	日常生活動作が障害され、たえず監督が必要。例えば、身辺の清潔が保てず、言葉は支離滅裂かあるいは全くしゃべらない

3) 心原性脳塞栓症患者、又は心原性脳塞栓症の原因となる心血管系疾患（心房細動、卵円孔開存など）を有する患者
4) 頭蓋内出血を認める、又はその既往を有する患者
5) 5 mm 以上の未破裂脳動脈瘤の存在が確認されている患者

表 2.7.6.1-1　治験方法の概略: J106 試験（2/4）

対象（つづき）

6) 出血性疾患（血友病、von Willebrand 病、毛細血管脆弱症など）を有する患者
7) 遺伝性出血性疾患（血友病、von Willebrand 病、第 VII 因子欠乏症、第 X 因子欠乏症、第 XI 因子欠乏症、血小板機能異常症）の家族歴（直系血族の 2 親等の範囲まで）を有する患者
8) 出血している患者（硝子体出血、網膜出血、喀血、吐血、血尿、血便、下血、痔出血）
9) 出血素因（鼻粘膜又は口腔粘膜から出血しやすい、など）を有する患者
10) 血圧コントロール不良な高血圧症患者（治療期開始時の座位血圧値が収縮期血圧 160 mmHg 以上、又は拡張期血圧 95 mmHg 以上）
11) 体重 50 kg 以下の患者
12) 血糖コントロール不良な糖尿病患者（空腹時血糖 200 mg/dL 以上、ただし空腹時血糖のデータがない場合、食後血糖 300 mg/dL 以上）
13) 重度の血液障害を有する患者（以下の基準のいずれかに該当する場合）

項目	基準
赤血球数	300 × 10^4/μL 未満
ヘモグロビン	9.5 g/dL 未満
白血球数	3000/μL 未満
好中球数	1500/μL 未満
血小板数	10 × 10^4/μL 未満

14) 肝障害を有する患者（以下の基準のいずれかに該当する場合）

項目	基準
総ビリルビン	1.6 mg/dL 以上
AST（GOT）	1.25 ×（実施医療機関の基準値上限）以上、又は 50 U/L 以上
ALT（GPT）	1.25 ×（実施医療機関の基準値上限）以上、又は 50 U/L 以上
ALP	1.25 ×（実施医療機関の基準値上限）以上
γ-GT（γ-GTP）	1.5 ×（実施医療機関の基準値上限）以上
LDH	1.5 ×（実施医療機関の基準値上限）以上

15) 重度の腎障害を有する患者（以下の基準のいずれかに該当する場合）

項目	基準
血中尿素窒素	25 mg/dL 以上
クレアチニン	2 mg/dL 以上
蛋白尿	2+以上
血尿	肉眼的
K	5.5 mEq/L 以上

16) 不安定狭心症を合併している患者
17) 重度の心不全（ニューヨーク心臓協会［New York Heart Association: NYHA］心機能分類 III～IV 度）患者
18) 重度の不整脈（房室伝導障害 II～III 度など）のある患者
19) 悪性腫瘍を有する患者
20) 観察期開始前 6 週間以内に心筋梗塞症の発現を認めた患者
21) 血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症の既往を有する患者
22) 重度の肝障害（劇症肝炎、肝硬変、肝腫瘍）の既往を有する患者
23) 観察期の血小板凝集能測定で、アデノシン二リン酸（adenosine 5'-diphosphate: ADP）20 μM に対する最大血小板凝集率（maximum platelet aggregation: MPA）が 50%未満の患者
24) チクロピジン塩酸塩又はクロピドグレル硫酸塩に対する重大な副作用の既往を有する患者

表 2.7.6.1-1　治験方法の概略: J106 試験（3/4）

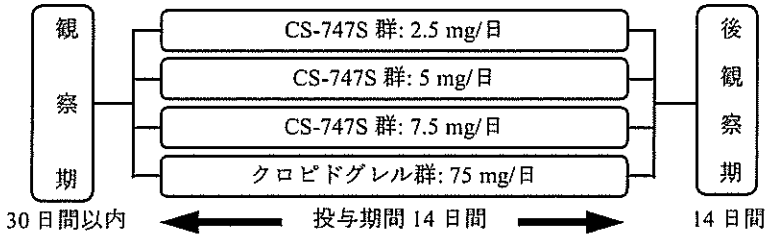
対象（つづき）	25) 過去に CS-747 又は CS-747S の治験に参加した患者 26) 本治験の同意取得前 12 週間以内に他の治験薬の投与を受けていた患者 27) 治験期間中に手術を予定している患者 28) 妊婦、授乳中の患者、妊娠している可能性のある患者、及び本治験中に妊娠を希望する患者 29) その他、治験責任医師等が本治験の対象として不適当と判断した患者
治験デザイン	治験デザイン: 多施設共同、無作為化、実薬対照、非盲検（CS-747S 投与群は二重盲検）、4 群並行群間比較試験 治験期間:　観察期 30 日間以内、治療期 14 日間、後観察期 14 日間 
目標被験者数	計画された被験者数: 56 名（CS-747S 2.5 mg 群、5 mg 群、7.5 mg 群、クロピドグレル硫酸塩 75 mg 群［以下、「クロピドグレル群」と記す］: 各 14 名）
治験薬	被験薬: CS-747S 2.5 mg 錠（ロット番号: F1-06T02） CS-747S プラセボ錠（ロット番号: F1-06T01） 対照薬: クロピドグレル硫酸塩 75 mg 錠（ロット番号: A0747F0-06T05）
用法・用量	1. 投与方法 各投与群に、以下の組み合わせの治験薬を 1 日 1 回、朝食後に経口投与した。 投与群 / 治験薬の組み合わせ CS-747S 2.5 mg 群: CS-747S 2.5 mg 錠 ×1 錠 + CS-747S プラセボ錠 ×2 錠 CS-747S 5 mg 群: CS-747S 2.5 mg 錠 ×2 錠 + CS-747S プラセボ錠 ×1 錠 CS-747S 7.5 mg 群: CS-747S 2.5 mg 錠 ×3 錠 クロピドグレル群: クロピドグレル硫酸塩 75 mg 錠 ×1 錠 2. 投与期間 治療期: 14 日間
評価項目	1. 薬力学 1) 血小板凝集能: ADP 5 及び 20 μM に対する IPA 2) 血管拡張因子刺激性リン酸化タンパク質（vasodilator-stimulated phosphoprotein: VASP）: platelet reactivity index（PRI）値 2. 薬物動態 ・ CS-747S 血漿中代謝物濃度（活性代謝物 R-138727 並びに不活性代謝物 R-95913、R-119251、及び R-106583） ・ クロピドグレル血漿中代謝物濃度（活性代謝物 R-130964） 3. 安全性 有害事象（自覚症状・他覚所見等の発現又は悪化［以下、「自覚症状・他覚所見」と記す］、臨床検査値異常変動）、臨床検査値、バイタルサイン、及び標準 12 誘導心電図
観察・検査スケジュール	表 2.7.6.1-2 参照

表 2.7.6.1-1　治験方法の概略: J106 試験（4/4）

統計解析手法	薬力学の解析対象は、薬力学評価対象集団とした。 ADP（5 及び 20 μM）に対する MPA、被験者ごとに ADP（5 及び 20 μM）に対する IPA、及び被験者ごとに PRI 値を算出し、測定時点ごと及び投与群ごとに要約統計量を算出した。また、年齢及び体重のサブグループ別に投与群ごと及び測定時点ごとの要約統計量を算出した。さらに、CS-747S の IPA に対する用量反応性を、モデル $Y = \alpha + \beta X$（Y: IPA、X: CS-747S の投与量）を用いた回帰分析で検討し、また、IPA と VASP（PRI 値）の相関について Pearson の相関係数を算出した。

表 2.7.6.1-2　観察・検査スケジュール: J106 試験

項目＼時期		観察期[a]			治療期			後観察期
		−30 日～		0 日	（7 日）	14 日 終了時	中止時	治療期終了／ 中止後 14 日
同意取得		○[b]						
被験者背景 （選択基準／除外基準）		←	○	→				
診察・問診		○		○	(○)	○	○	○
有害事象					(○)	○	○	○
併用薬		○		○	(○)	○	○	○
治験薬服薬状況					(○)	○	○	
バイタル計測・	血圧（座位）	○		○		○	○	○
	脈拍数	○		○		○	○	○
	身長	←	○[c]	→				
	体重	←	○	→				
臨床検査	頭部画像診断	←	○[d]	→				
	標準 12 誘導心電図	←	○[d]	→		○	○	○[e]
	血液学的検査	←	○	→		○	○	○[e]
	血液生化学検査	←	○	→		○	○	○[e]
	尿検査	←	○	→		○	○	○[e]
	便潜血検査	←	○	→		○	○	○[e]
血小板凝集能測定		←	○	→	(○[f])	○[f]	○[f,g]	
VASP 測定		←	○	→	(○[f])	○[f]	○[f,g]	
薬物濃度測定					(○○[h])	○○[h]	○○[g,h]	

○: 診察時に必ず実施　　← ○ →: 観察期に 1 回調査・測定　　（ ）: 可能であれば実施

a: 観察期に行うすべての検査が観察期開始日に実施でき、かつ選択基準を満たし除外基準に抵触しないことが確認された場合、同日に治療期に移行することも可

b: 観察期開始時までに取得（観察期開始日と同日可）

c: 同意取得前の測定値がある場合は、直近の測定値を代用可

d: 脳梗塞症最終発作発現後、かつ同意取得前 12 週間以内の測定データがあれば代用可

e: 治療期終了時又は中止時に臨床的に問題となる所見、異常変動が認められた場合のみ実施

f: 当日の治験薬服薬後 8 時間以内に採血

g: 治療期中止時の検査日を含めて連続 5 日間治験薬を服薬している場合は実施

h: 当日の治験薬服薬後 8 時間以内に 2 時間以上の間隔をあけて 2 回採血。なお、外来患者で来院時間の都合上やむを得ない場合は、1 回採血のみでも可

Source: M5.3.4.2-1 (CS0747S-A-J106) 表 9.5.1-1

1.1.2　目標被験者数の設定根拠

目標被験者数は、薬力学評価対象集団として 56 名（14 名/群 ×4 群）とした。

国内第 I 相反復投与試験（CS0747S-A-J102、以下 J102 試験）の成績をもとに、ADP 20 μM に対する IPA の平均値（標準偏差）を 2.5 mg 群、5 m 群、7.5 mg 群でそれぞれ 20.0（25）%、58.9（20）%、68.3（15）%と仮定して、1000 回のシミュレーションを行った。その結果、1 群 14 名で、算術平均の単調性が成り立つ確率は 91.1%であり、90%以上の確率で用量反応性が検出された。また、脱落によって 1 群 12 名となった場合でも、算術平均の単調性が成り立つ確率は 88.6%となり、十分な検出力が得られる。以上から、用量反応性を検討するのに必要な被験者数として、1 群 14 名に設定した。

CS-747S と同様の精度で検討するため、クロピドグレル群の被験者数も 14 名に設定した。

1.1.3　用法・用量の設定根拠

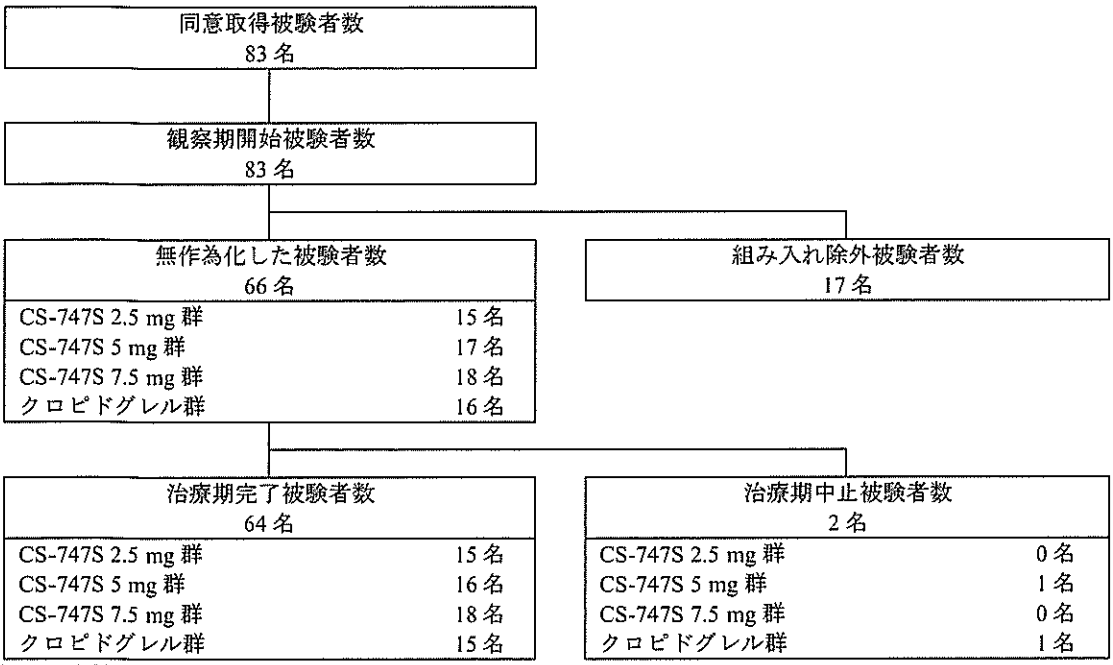
J102 試験で、2.5～10 mg の投与量での血小板凝集抑制作用及び忍容性が確認されまた、本治験開始時に海外で実施中であった急性冠症候群患者を対象とした第 III 相試験で、CS-747S の維持用量として 10 mg が選択された[1]。一方、健康被験者を対象とした海外での臨床薬理試験（H7T-EW-TAAJ 試験）及び J102 試験での ADP 20 μM に対する IPA の成績から、日本人では外国人より低い投与量（約半量）で同程度の薬効が得られる可能性が示唆された。以上から、国内試験で血小板凝集抑制作用及び安全性が確認され、かつ海外での維持用量である CS-747S 10 mg と同程度の薬効を示す投与量は 5 mg と予想し、この 5 mg を中心に用量反応性を検討する目的で、2.5 mg、5 mg、及び 7.5 mg の 3 投与量を選択した。

1.2　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1-1 に示す。

同意を取得して観察期を開始した 83 名のうち、無作為化されて治療期を開始した被験者は 66 名であった。これら 66 名中 64 名が治療期を完了し、中止した被験者は 2 名であった。中止理由は、「併用禁止薬の使用」（CS-747S 5 mg 群）及び「選択基準違反、除外基準抵触の判明」（クロピドグレル群）の各 1 名であった。

図 2.7.6.1-1　被験者の内訳: J106 試験



Source: M5.3.4.2-1 (CS0747S-A-J106) Figure 14.1-1

1.3　解析対象

無作為化した被験者 66 名のうち、対象外疾患の 1 名（CS-747S 2.5 mg 群）、併用禁止薬違反かつ治療期間が 7 日間の 1 名（CS-747S 5 mg 群）、及び除外基準抵触かつ治療期間が 2 日間の 1 名（クロピドグレル群）の計 3 名を除外した 63 名（CS-747S 2.5 mg 群: 14 名、CS-747S 5 mg 群: 16 名、CS-747S 7.5 mg 群: 18 名、クロピドグレル群: 15 名）を薬力学評価対象集団とした。また、66 名から薬力学評価対象集団で除外された 3 名を同様に除いた 63 名（CS-747S 2.5 mg 群: 14 名、CS-747S 5 mg 群: 16 名、CS-747S 7.5 mg 群: 18 名、クロピドグレル群: 15 名）を薬物動態評価対象集団、66 名すべてを安全性評価対象被験者とした。

1.4　被験者背景

薬力学評価対象集団の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定量値及び定性値）をそれぞれ表 2.7.6.1-3 及び表 2.7.6.1-4 に示す。また、観察期の障害の重症度（mRS 及び DSM-III-R）及び観察期の頭部画像診断の結果をそれぞれ表 2.7.6.1-5 及び表 2.7.6.1-6 に示す。

人口統計学的及び他の基準値の特性に、試験結果に影響を及ぼすと考えられる投与群間での偏りは認められなかった。観察期の障害の重症度の mRS は、いずれの投与群でも大部分の被験者で Grade 0 又は Grade 1 であり、Grade 3 以上の被験者はなく、DSM-III-R は、全投与群のすべての被験者で「軽度」又は「該当なし」であった。頭部画像診断の結果は、いずれの投与群も 1.5 cm 以下の小梗塞が多く、梗塞数は単発と多発が約半数ずつであった。

表 2.7.6.1-3　主な人口統計学的及び他の基準値の特性 - 定量値
（薬力学評価対象集団）：J106 試験

項目	投与群	被験者数	算術平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
年齢（歳）	CS-747S 2.5 mg	14	63.3	8.7	65.0	49	73
	CS-747S 5 mg	16	66.1	6.2	68.0	54	73
	CS-747S 7.5 mg	18	62.3	9.6	66.0	37	74
	クロピドグレル	15	65.2	9.2	67.0	42	74
身長（cm）	CS-747S 2.5 mg	14	158.48	9.60	159.40	142.0	173.0
	CS-747S 5 mg	16	160.04	7.84	160.30	142.5	172.0
	CS-747S 7.5 mg	18	163.96	6.53	163.45	151.0	178.7
	クロピドグレル	15	162.22	6.48	161.10	152.6	172.0
体重（kg）	CS-747S 2.5 mg	14	63.47	8.70	61.30	52.7	80.2
	CS-747S 5 mg	16	64.02	11.39	62.50	51.0	98.0
	CS-747S 7.5 mg	18	68.73	12.18	66.05	52.5	99.8
	クロピドグレル	15	62.14	8.10	62.00	50.5	78.5
BMI（kg/m^2）	CS-747S 2.5 mg	14	25.27	2.56	25.10	20.7	30.0
	CS-747S 5 mg	16	24.90	3.11	23.91	20.9	33.1
	CS-747S 7.5 mg	18	25.49	3.66	24.56	20.2	34.7
	クロピドグレル	15	23.58	2.46	22.71	20.4	28.5
脳梗塞症の最終発作発現日から治療期開始までの日数（日）	CS-747S 2.5 mg	14	1504.1	1622.0	773.0	56	4845
	CS-747S 5 mg	16	2065.8	2095.7	1145.5	238	7106
	CS-747S 7.5 mg	18	1769.2	1728.0	1244.5	112	6503
	クロピドグレル	15	1421.6	1213.5	1347.0	67	4257

BMI: body mass index
Source: M5.3.4.2-1 (CS0747S-A-J106) Table 14.1-1

表 2.7.6.1-4　主な人口統計学的及び他の基準値の特性 - 定性値
（薬力学評価対象集団）：J106 試験

項目		CS-747S 2.5 mg N = 14		CS-747S 5 mg N = 16		CS-747S 7.5 mg N = 18		Clopidogrel N = 15	
		n	%	n	%	n	%	n	%
年齢	65 歳未満	6	42.9	5	31.3	7	38.9	3	20.0
	65 歳以上	8	57.1	11	68.8	11	61.1	12	80.0
	55 歳未満	3	21.4	1	6.3	3	16.7	2	13.3
	55 歳以上 65 歳未満	3	21.4	4	25.0	4	22.2	1	6.7
	65 歳以上 75 歳未満	8	57.1	11	68.8	11	61.1	12	80.0
性別	男性	9	64.3	9	56.3	15	83.3	12	80.0
	女性	5	35.7	7	43.8	3	16.7	3	20.0
診療区分	外来	13	92.9	15	93.8	17	94.4	15	100.0
	入院	1	7.1	1	6.3	1	5.6	0	0.0
体重	60 kg 以下	5	35.7	7	43.8	5	27.8	5	33.3
	60 kg 超～70 kg 以下	6	42.9	5	31.3	5	27.8	7	46.7
	70 kg 超～80 kg 以下	2	14.3	3	18.8	6	33.3	3	20.0
	80 kg 超～90 kg 以下	1	7.1	0	0.0	1	5.6	0	0.0
	90 kg 超～100 kg 以下	0	0.0	1	6.3	1	5.6	0	0.0
脳梗塞症の最終発作発現日から治療期開始までの日数	4 週未満	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	4～12 週未満	1	7.1	0	0.0	0	0.0	2	13.3
	12～26 週未満	3	21.4	0	0.0	1	5.6	1	6.7
	26～52 週未満	0	0.0	3	18.8	1	5.6	1	6.7
	52 週以上	10	71.4	13	81.3	16	88.9	11	73.3
脳梗塞症の最終発作病型	アテローム血栓性	2	14.3	3	18.8	3	16.7	6	40.0
	ラクナ梗塞	12	85.7	13	81.3	14	77.8	9	60.0
	病型不明	0	0.0	0	0.0	1	5.6	0	0.0
閉塞血管領域[a]	内頸動脈	0	0.0	1	6.3	2	11.1	2	13.3
	椎骨脳底動脈	2	14.3	5	31.3	3	16.7	2	13.3
	前大脳動脈	1	7.1	1	6.3	3	16.7	3	20.0
	中大脳動脈	12	85.7	11	68.8	10	55.6	11	73.3
	後大脳動脈	1	7.1	1	6.3	2	11.1	2	13.3
	その他	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	不明	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
未破裂脳動脈瘤	なし	14	100.0	15	93.8	15	83.3	15	100.0
	5 mm 未満	0	0.0	1	6.3	3	16.7	0	0.0
合併症	なし	0	0.0	0	0.0	1	5.6	1	6.7
	あり	14	100.0	16	100.0	17	94.4	14	93.3
	5 個未満	10	71.4	9	56.3	11	61.1	10	66.7
	5 個以上	4	28.6	7	43.8	7	38.9	5	33.3
	糖尿病なし	11	78.6	12	75.0	16	88.9	12	80.0
	糖尿病あり	3	21.4	4	25.0	2	11.1	3	20.0

a: 重複集計あり
Source: M5.3.4.2-1 (CS0747S-A-J106) Table 14.1-2

表 2.7.6.1-5　障害の重症度 - mRS 及び DSM-III-R（薬力学評価対象集団）：J106 試験

項目		CS-747S 2.5 mg N = 14		CS-747S 5 mg N = 16		CS-747S 7.5 mg N = 18		Clopidogrel N = 15	
		n	%	n	%	n	%	n	%
mRS	Grade 0	7	50.0	11	68.8	10	55.6	11	73.3
	Grade 1	7	50.0	3	18.8	6	33.3	2	13.3
	Grade 2	0	0.0	2	12.5	2	11.1	2	13.3
	Grade 3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Grade 4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Grade 5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
DSM-III-R	軽度	3	21.4	1	6.3	4	22.2	2	13.3
	中等度	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	重度	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	該当なし	11	78.6	15	93.8	14	77.8	13	86.7

Source: M5.3.4.2-1 (CS0747S-A-J106) Table 14.1-3、Table 14.1-4

表 2.7.6.1-6　頭部画像診断（薬力学評価対象集団）：J106 試験

項目		CS-747S 2.5 mg N = 14		CS-747S 5 mg N = 16		CS-747S 7.5 mg N = 18		Clopidogrel N = 15	
		n	%	n	%	n	%	n	%
診断方法	CT	1	7.1	5	31.3	4	22.2	5	33.3
	MRI	13	92.9	11	68.8	14	77.8	10	66.7
梗塞部位 [a]	大脳皮質	3	21.4	3	18.8	6	33.3	5	33.3
	皮質下白質	7	50.0	6	37.5	8	44.4	8	53.3
	基底核	5	35.7	7	43.8	4	22.2	5	33.3
	視床	3	21.4	1	6.3	4	22.2	3	20.0
	橋	2	14.3	0	0.0	0	0.0	1	6.7
	小脳	0	0.0	2	12.5	2	11.1	1	6.7
	その他	0	0.0	2	12.5	0	0.0	1	6.7
	不明	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
梗塞巣の大きさ [a]	小梗塞（1.5 cm 以下）	11	78.6	15	93.8	16	88.9	10	66.7
	中梗塞	4	28.6	1	6.3	2	11.1	6	40.0
	大梗塞（1/2 脳葉以上）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	不明	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
梗塞数	単発	7	50.0	7	43.8	7	38.9	7	46.7
	多発	7	50.0	9	56.3	11	61.1	8	53.3
	不明	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

CT: computed tomography、MRI: magnetic resonance imaging、a: 重複集計あり
Source: M5.3.4.2-1 (CS0747S-A-J106) Table 14.1-7

薬物動態評価対象集団の主な人口統計学的及び他の基準値の特性、観察期の障害の重症度、並びに頭部画像診断は、対象集団の被験者が同一であるため、薬力学評価対象集団と同一であった。また、安全性評価対象被験者のこれらの被験者背景は、薬力学評価対象集団と同様であった。

1.5 薬力学の結果

1.5.1 血小板凝集能

1.5.1.1 最大血小板凝集率及び血小板凝集抑制率

ADP（5 及び 20 μM）に対する MPA の推移を表 2.7.6.1-7 及び表 2.7.6.1-8 に、IPA の推移を図 2.7.6.1-2 及び図 2.7.6.1-3 に示す。

観察期の各投与群の MPA（算術平均値）は、ADP 5 μM 惹起時に 68.6%～74.5%、ADP 20 μM 惹起時に 75.8%～81.4%と、投与群間で大きな差はなかった。

CS-747S 投与群の治療期 14 日（終了時）の MPA（算術平均値、以下同様）は、2.5 mg 群、5 mg 群、及び 7.5 mg 群で ADP 5 μM 惹起時にそれぞれ 43.0%、34.7%、及び 29.6%、ADP 20 μM 惹起時に 55.0%、43.9%、及び 37.2%であり、いずれも投与量の増加に伴って低下した。クロピドグレル群の治療期 14 日（終了時）の MPA は、ADP 5 μM 惹起時に 49.0%、ADP 20 μM 惹起時に 58.5%であり、いずれも CS-747S 2.5 mg 群と同程度であった。

CS-747S 投与群の治療期 14 日（終了時）の IPA（算術平均値、以下同様）は、2.5 mg 群、5 mg 群、及び 7.5 mg 群で ADP 5 μM 惹起時にそれぞれ 40.92%、50.14%、及び 59.82%、ADP 20 μM 惹起時に 32.63%、43.58%、及び 53.25%であり、いずれも投与量の増加に伴って上昇した。クロピドグレル群の治療期 14 日（終了時）の IPA は、ADP 5 μM 惹起時に 28.43%、ADP 20 μM 惹起時に 22.95%であり、いずれも CS-747S の各投与群と比較して低かった。

モデル $Y = \alpha + \beta X$（Y: IPA、X: CS-747S の投与量）を用いた回帰分析によって IPA の用量反応性を検討した結果、β の推定値（両側 95%信頼区間）は ADP 5 μM 惹起時に 3.7848（2.1471～5.4224）、ADP 20 μM 惹起時に 4.1126（2.4016～5.8235）であった。いずれも、投与量の増加とともに血小板凝集抑制作用は有意に増強しており、用量反応性が認められた。

表 2.7.6.1-7　MPA の推移 - ADP 5 μM（薬力学評価対象集団）：J106 試験

投与群	時点	被験者数	算術平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
CS-747S 2.5 mg	観察期	13	71.8	10.0	75.0	50	84
	治療期 7 日	8	47.9	10.7	45.5	39	73
	治療期 14 日（終了時）	14	43.0	10.2	40.5	30	71
CS-747S 5 mg	観察期	16	70.6	11.2	73.0	50	90
	治療期 7 日	8	36.9	10.7	38.5	19	50
	治療期 14 日（終了時）	16	34.7	7.8	34.0	23	53
CS-747S 7.5 mg	観察期	17	74.5	11.6	79.0	49	91
	治療期 7 日	8	27.4	7.2	26.5	14	38
	治療期 14 日（終了時）	18	29.6	8.8	30.0	12	46
クロピドグレル	観察期	15	68.6	9.0	71.0	48	80
	治療期 7 日	7	51.7	13.5	46.0	37	70
	治療期 14 日（終了時）	15	49.0	15.0	46.0	27	77

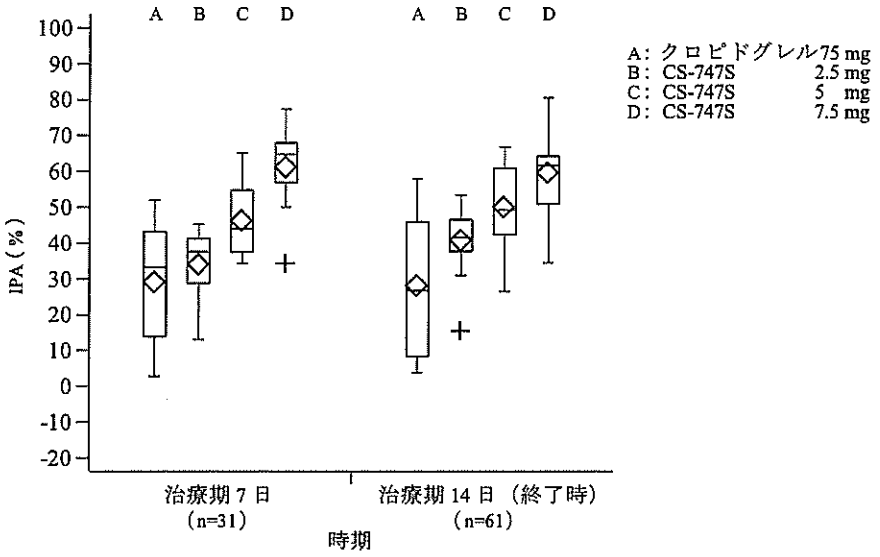
Source: M5.3.4.2-1 (CS0747S-A-J106) Table 14.2-1

表 2.7.6.1-8　MPA の推移 - ADP 20 μM（薬力学評価対象集団）：J106 試験

投与群	時点	被験者数	算術平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
CS-747S 2.5 mg	観察期	13	81.4	8.6	84.0	58	90
	治療期 7 日	8	65.1	9.5	68.5	52	79
	治療期 14 日（終了時）	14	55.0	9.4	54.0	41	68
CS-747S 5 mg	観察期	16	78.2	8.9	78.5	62	94
	治療期 7 日	8	45.9	13.5	47.0	26	68
	治療期 14 日（終了時）	16	43.9	9.0	44.0	29	64
CS-747S 7.5 mg	観察期	17	81.1	9.2	81.0	55	94
	治療期 7 日	8	33.6	6.1	34.0	22	40
	治療期 14 日（終了時）	18	37.2	8.7	37.5	23	57
クロピドグレル	観察期	15	75.8	3.9	76.0	69	85
	治療期 7 日	7	59.3	11.8	55.0	47	76
	治療期 14 日（終了時）	15	58.5	12.7	57.0	37	84

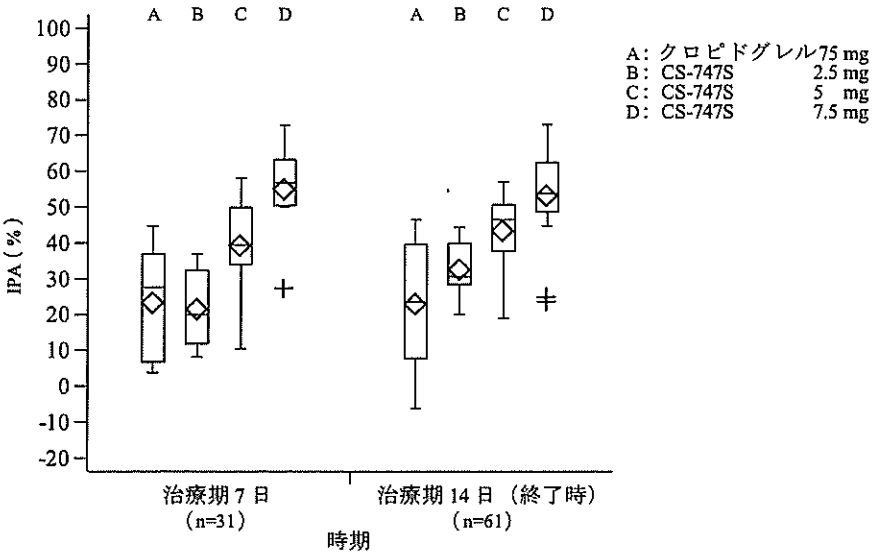
Source: M5.3.4.2-1 (CS0747S-A-J106) Table 14.2-2

図 2.7.6.1-2　IPA の推移 - ADP 5 μM（薬力学評価対象集団）：J106 試験



n は評価実施被験者を示す。
◇: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値
Source: M5.3.4.2-1 (CS0747S-A-J106) Figure 14.2-1

図 2.7.6.1-3　IPA の推移 - ADP 20 μM（薬力学評価対象集団）：J106 試験



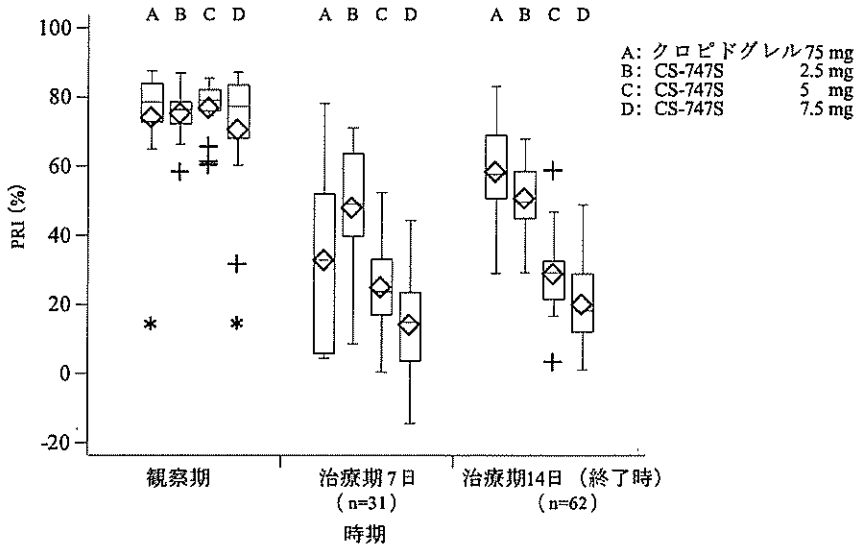
n は評価実施被験者を示す。
◇: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値
Source: M5.3.4.2-1 (CS0747S-A-J106) Figure 14.2-2

1.5.1.2　血管拡張因子刺激性リン酸化タンパク質での PRI 値

PRI 値（算術平均値、以下同様）の推移を図 2.7.6.1-4 に示す。

VASP 測定によって得られた CS-747S 投与群の治療期 14 日（終了時）の PRI 値は、2.5 mg 群、5 mg 群、及び 7.5 mg 群でそれぞれ 50.69%、28.86%、及び 20.17%であり、投与量の増加に伴って低下した。クロピドグレル群の治療期 14 日（終了時）の PRI 値は 58.54%であり、CS-747S 2.5 mg 群よりやや高値であった。

図 2.7.6.1-4　PRI 値の推移（薬力学評価対象集団）：J106 試験



n は評価実施被験者を示す。
◇: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値
Source: M5.3.4.2-1 (CS0747S-A-J106) Figure 14.2-3

1.5.1.3　最大血小板凝集率及び血小板凝集抑制率と血管拡張因子刺激性リン酸化タンパク質の相関性

MPA と VASP 測定によって得られた PRI 値との間に高い正の相関が認められ、Pearson の相関係数は ADP 5 μM 惹起時に 0.7328、ADP 20 μM 惹起時に 0.7849 であった。また、IPA と VASP 測定によって得られた PRI 値との間に負の相関が認められ、Pearson の相関係数は ADP 5 μM 惹起時に−0.5983、ADP 20 μM 惹起時に−0.6222 であった。

1.6　薬物動態の結果

CS-747S 及びクロピドグレルの活性代謝物（それぞれ R-138727 及び R-130964）の血漿中濃度を測定した結果、血漿中 R-138727 濃度は CS-747S のいずれの投与群でもクロピドグレル群の血漿中 R-130964 濃度よりも高い傾向を示した。R-138727 及び R-130964 の分子量は、それぞれ 349.92 及び 355.84 とほぼ同じであることから、分子量換算した血漿中活性代謝物

濃度は、CS-747S のすべての投与群でクロピドグレル群に比べて高いことが示唆された。

1.7 安全性の結果

1.7.1 有害事象の分析

1.7.1.1 有害事象

有害事象発現被験者数を表 2.7.6.1-9 に、有害事象（自覚症状・他覚所見）の事象別発現被験者数を表 2.7.6.1-10 に、有害事象（臨床検査値異常変動）の事象別発現被験者数を表 2.7.6.1-11 に示す。

有害事象は、CS-747S 2.5 mg 群で 53.3% (8/15)、5 mg 群で 35.3% (6/17)、7.5 mg 群で 44.4% (8/18)、及びクロピドグレル群で 25.0% (4/16) に発現した。また、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象は、CS-747S 2.5 mg 群で 26.7% (4/15)、5 mg 群で 5.9% (1/17)、7.5 mg 群で 22.2% (4/18)、及び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 の投与量増加に伴って特定の有害事象の発現被験者数が増加する傾向はなかった。

有害事象のうち自覚症状・他覚所見は、CS-747S 2.5 mg 群で 20.0% (3/15)、5 mg 群で 29.4% (5/17)、7.5 mg 群で 33.3% (6/18)、及びクロピドグレル群で 18.8% (3/16) に発現した。自覚症状・他覚所見の程度は、いずれも軽度又は中等度で、重度と判定されたものはなく、無処置又は投薬によって回復又は軽快した。「関連あり」の自覚症状・他覚所見は、CS-747S 2.5 mg 群で 6.7% (1/15)、7.5 mg 群で 5.6% (1/18) に発現し、CS-747S 5 mg 群及びクロピドグレル群では認められなかった。これらの内訳は、歯肉出血 (CS-747S 2.5 mg 群) 及び皮下血腫 (CS-747S 7.5 mg 群) の出血性有害事象で、程度はいずれも軽度であり、無処置で回復又は軽快した。

有害事象のうち臨床検査値異常変動は、CS-747S 2.5 mg 群で 33.3% (5/15)、5 mg 群で 17.6% (3/17)、7.5 mg 群で 22.2% (4/18)、及びクロピドグレル群で 6.3% (1/16) に発現した。「関連あり」の臨床検査値異常変動は、CS-747S 2.5 mg 群で 20.0% (3/15)、5 mg 群で 5.9% (1/17)、7.5 mg 群で 16.7% (3/18)、及びクロピドグレル群で 6.3% (1/16) に発現し、その内訳は、潜血陽性が CS-747S 2.5 mg 群、7.5 mg 群、及びクロピドグレル群で各 1 名、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、及び血中カリウム減少が CS-747S 2.5 mg 群で各 1 名、尿中血陽性が CS-747S 5 mg 群で 1 名、血中カリウム増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が CS-747S 7.5 mg 群で各 1 名であった。これらの異常変動は、いずれも無処置で回復又は軽快した。

表 2.7.6.1-9　有害事象発現被験者数（安全性評価対象集団）：J106 試験

	CS-747S 2.5 mg		CS-747S 5 mg		CS-747S 7.5 mg		Clopidogrel	
項目	n	%	n	%	n	%	n	%
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
自覚症状・他覚所見（すべて）	3	20.0	5	29.4	6	33.3	3	18.8
自覚症状・他覚所見（関連あり）	1	6.7	0	0.0	1	5.6	0	0.0
臨床検査値異常変動（すべて）	5	33.3	3	17.6	4	22.2	1	6.3
臨床検査値異常変動（関連あり）	3	20.0	1	5.9	3	16.7	1	6.3

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

表 2.7.6.1-10　事象別有害事象（自覚症状・他覚所見）発現被験者数（安全性評価対象集団）：J106 試験

		CS-747S 2.5 mg N = 15		CS-747S 5 mg N = 17		CS-747S 7.5 mg N = 18		Clopidogrel N = 16	
器官別大分類	基本語	n	%	n	%	n	%	n	%
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
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) Table 14.3.1-4

表 2.7.6.1-11　事象別有害事象（臨床検査値異常変動）発現被験者数（安全性評価対象集団）：J106 試験

器官別大分類	基本語	CS-747S 2.5 mg N = 15		CS-747S 5 mg N = 17		CS-747S 7.5 mg N = 18		Clopidogrel N = 16	
		n	%	n	%	n	%	n	%
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
	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

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

1.7.1.2　出血性有害事象

出血性有害事象の事象別発現被験者数を表 2.7.6.1-12 に示す。

出血性有害事象は、CS-747S 2.5 mg 群で 13.3%（2/15）、5 mg 群で 11.8%（2/17）、7.5 mg 群で 11.1%（2/18）、及び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、尿中血陽性、及び潜血陽性であった。出血性有害事象はいずれも「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。また、「関連あり」の出血性有害事象は、CS-747S 2.5 mg 群で 13.3%（2/15）、5 mg 群で 5.9%（1/17）、7.5 mg 群で 11.1%（2/18）、及びクロピドグレル群で 6.3%（1/16）に発現した。内訳は、歯肉出血（CS-747S 2.5 mg 群で 1 名）、皮下血腫（CS-747S 7.5 mg 群で 1 名）、尿中血陽性（CS-747S 5 mg 群で 1 名）、及び潜血陽性（CS-747S 2.5 mg 群、7.5 mg 群、及びクロピドグレル群で各 1 名）であった。これらの出血性有害事象は、いずれも無処置で回復又は軽快した。

表 2.7.6.1-12　出血性有害事象発現被験者数（安全性評価対象集団）：J106 試験

		CS-747S 2.5 mg N = 15		CS-747S 5 mg N = 17		CS-747S 7.5 mg N = 18		Clopidogrel N = 16	
器官別大分類	基本語	n	%	n	%	n	%	n	%
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
	擦過傷	0	0.0	1	5.9	0	0.0	0	0.0
臨床検査	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) Table 14.3.1-10

1.7.1.3　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった。

1.7.1.4　重要な有害事象

治験薬の投与を中止もしくは減量、又は重要な併用療法を追加せざるを得なかった有害事象（重篤の定義を満たすもの以外）をその他の重要な有害事象としたが、そのような有害事象は認められなかった。

1.7.2　臨床検査値の評価

治験期間を通しての臨床検査値の推移では、いずれの投与群でも特に問題となる所見は認められなかった。

1.7.3　バイタルサイン及び心電図の評価

バイタルサインに関わる有害事象として、CS-747S 7.5 mg 群の 1 名で軽度の血圧上昇が認められたが、無処置で回復又は軽快し、治験薬との因果関係は「関連なし」であった。標準 12 誘導心電図検査では問題となるものは認められなかった。

1.8　結論

慢性期脳梗塞症患者を対象として、CS-747S 2.5 mg、5 mg、又は 7.5 mg を 14 日間経口投与した場合の IPA を指標とした用量反応性、また、クロピドグレル硫酸塩を対照とした CS-747S の血小板凝集抑制効果、及び安全性について検討した。

CS-747S 群の IPA（ADP 5、20 μM）は投与量の増加に伴って増加し、用量反応性が認められた。また、IPA の算術平均値は CS-747S のいずれの投与群でもクロピドグレル群と比較して高かったが、これはクロピドグレル群で IPA が 10%未満の被験者が複数存在することが影響していると考えられた。一方、VASP 測定による PRI 値は投与量の増加に伴って低下した。

安全性では、CS-747S 2.5 mg、5 mg、又は 7.5 mg の 14 日間投与に、特に問題はないと考えられた。

2. CS -747S 臨床薬理試験
- クロピドグレル硫酸塩を服用中の慢性期脳梗塞症患者を対象とした CS-747S の血小板凝集抑制効果の検討 -

……資料番号 5.3.4.2-2

2.1 治験方法
2.1.1 概略

治験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1 治験方法の概略: J203 試験 (1/5)

治験の目的	クロピドグレル硫酸塩服用中の慢性期脳梗塞症患者を対象に、CS-747S に切り替えた場合の血小板凝集能について、VASP 及び VerifyNow System®を用いて評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]、他 13 名 [redacted]、他 13 施設
治験期間	2010 年 2 月 5 日（最初の被験者の同意取得日）～2010 年 8 月 31 日（最終観察日）
対象	選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触しない被験者を対象とした。 1. 選択基準 1) 脳梗塞症の最終発作発現後 4 週間以上経過している慢性期脳梗塞症患者（心原性脳塞栓症、無症候性脳梗塞は除く） 2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 74 歳以下の患者 3) 体重が 50 kg を超える患者 4) 脳梗塞再発予防の目的でクロピドグレル硫酸塩（75 mg／日）を 2 週間以上服用している患者（アスピリン併用被験者は除く） 2. 除外基準 1) mRS が Grade 5 以上の患者

mRS

Grade 0	全く症状なし
Grade 1	症状はあるが特に問題となる障害なし（通常の日常生活及び活動は可能）
Grade 2	軽度の障害（以前の活動はできないが、介助なしに自分のことができる）
Grade 3	中等度の障害（何らかの介助を必要とするが、介助なしに歩行可能）
Grade 4	比較的高度の障害（介助なしに歩行や日常生活を行うことが困難）
Grade 5	高度の障害（寝たきり、失禁、常に看護や注意が必要）
Grade 6	死亡

2) 心原性脳塞栓症患者又は心原性脳塞栓症の原因となる心血管系疾患（心房細動、卵円孔開存など）を有する患者
3) 急性冠症候群（acute coronary syndrome: ACS）（不安定狭心症及び心筋梗塞症）などの既往を有し、アスピリンとクロピドグレル硫酸塩を併用で服用している患者
4) 頭蓋内出血を認める又はその既往を有する患者（MRI 所見でのみ認められる無症候性微小出血は除く）
5) 5 mm 以上の未破裂脳動脈瘤の存在が確認されている患者
6) 出血性疾患（血友病、von Willebrand 病、毛細血管脆弱症など）を有する患者
7) 遺伝性出血性疾患（血友病、von Willebrand 病、第 VII 因子欠乏症、第 X 因子欠乏症、第 XI 因子欠乏症、血小板機能異常症など）の家族歴（直系血族の二親等まで）を有する患者
8) 出血素因（鼻粘膜又は口腔粘膜から出血しやすいなど）を有する患者

表 2.7.6.2-1　治験方法の概略: J203 試験（2/5）

対象（つづき）

9) 投与開始前の検査で血小板数が $10 \times 10^4/\mu L$ 未満の患者
10) 血圧コントロール不良な高血圧症患者（投与開始前の安静時座位血圧値が収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上）
11) 血糖コントロール不良な糖尿病患者（空腹時血糖 200 mg/dL 以上、ただし空腹時血糖のデータがない場合、食後血糖 300 mg/dL 以上）
12) 血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症の既往を有する患者
13) 重度の血液障害を有する患者（以下の基準のいずれかに該当する場合）

項目	基準
赤血球数	$300 \times 10^4/\mu L$ 未満
ヘモグロビン	9.5 g/dL 未満
白血球数	3000/μL 未満
好中球数	1500/μL 未満

14) 重度の肝障害（劇症肝炎、肝硬変、肝腫瘍）の既往を有する患者
15) 重度の肝障害を有する患者（以下の基準のいずれかに該当する場合）

項目	基準
総ビリルビン	3.0 mg/dL 以上
AST（GOT）	100 U/L 以上もしくは 2.5 ×（実施医療機関の基準値上限）以上
ALT（GPT）	100 U/L 以上もしくは 2.5 ×（実施医療機関の基準値上限）以上
ALP	2.5 ×（実施医療機関の基準値上限）以上

16) 慢性透析の患者又は重度の腎障害を有する患者（以下の基準のいずれかに該当する場合）

項目	基準
クレアチニン	2 mg/dL 以上
血尿	肉眼的
K	5.5 mEq/L 以上

17) 重度の心不全（NYHA 心機能分類 III～IV 度）患者
18) 重度の不整脈（高度の持続性心室頻拍、房室伝導障害など）のある患者
19) 悪性腫瘍を有する患者
20) 該当する併用禁止期間中に併用禁止薬を投与することが明らかな患者
21) クロピドグレル硫酸塩又はチクロピジン塩酸塩に対する重大な副作用の既往を有する患者
22) 過去に CS-747 又は CS-747S の治験に参加した患者
23) 本治験の同意取得前 12 週間以内に他の治験薬の投与を受けていた患者
24) 現在、医療機器の治験に参加している患者
25) 治験期間中に手術（抜歯を含む）を予定している患者
26) 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
27) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者

表 2.7.6.2-1　治験方法の概略: J203 試験（3/5）

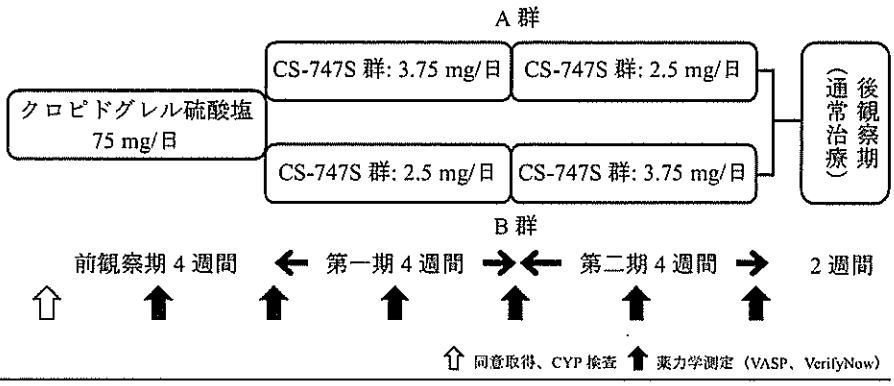
治験デザイン	治験デザイン: 多施設共同、無作為化、二重盲検、2-way クロスオーバー試験 治験期間:　前観察期 4 週間、第一期 4 週間、第二期 4 週間、後観察期 2 週間 
治験薬	• CS-747S 2.5 mg 錠（ロット番号：0747SF2H08T11） • CS-747S 3.75 mg 錠（ロット番号：0747SF2H08T13）
用法・用量	1. 投与方法 各投与群の被験者に対して、以下の表に規定した各期の治験薬を 1 日 1 回、経口投与（原則として朝食後）した。なお、薬物濃度測定の採血日は、来院時に実施医療機関で投与した。 投与群 / 第一期 / 第二期 CS-747S A 群 / 3.75 mg（CS-747S 3.75 mg 錠 × 1 錠） / 2.5 mg（CS-747S 2.5 mg 錠 × 1 錠） CS-747S B 群 / 2.5 mg（CS-747S 2.5 mg 錠 × 1 錠） / 3.75 mg（CS-747S 3.75 mg 錠 × 1 錠） 2. 投与期間 第一期: 4 週間、第二期: 4 週間
評価項目	1. 薬力学 1)　PRI 値 2)　$P2Y_{12}$ reaction units（PRU）値及び% inhibition（VerifyNow System®） 2. 薬物動態 • CS-747S 血漿中活性代謝物濃度（R-138727） • クロピドグレル血漿中活性代謝物濃度（R-130964） 3. 血栓性イベント発現頻度 脳梗塞症、心筋梗塞症、TIA、不安定狭心症による入院、冠動脈・頚動脈又は末梢血管の血行再建術施行

表 2.7.6.2-1　治験方法の概略: J203 試験（4/5）

評価項目（つづき）

血栓性イベント	定義
脳梗塞症	「新規の虚血性局所神経症状が 24 時間以上継続し、頭部画像診断（CT 又は MRI）で脳梗塞病変の存在が確認された場合」と定義した。
心筋梗塞症	以下の基準のいずれかに合致する臨床所見が治験薬の投与開始後に認められた場合、心筋梗塞症と定義した。 1) ST 上昇及び以下の項目のうち少なくとも 1 つに該当するもの ・20 分以上の胸痛 ・血行障害 2) クレアチンキナーゼ MB 分画又はトロポニン（I 又は T）の上昇（正常値上限を超える上昇）及び以下の項目のうち少なくとも 1 つに該当するもの ・20 分以上の胸痛 ・1 mm 以上の ST 上昇又は ST 下降（1 誘導以上） 3) 新たな異常 Q 波の出現（0.04 秒以上）
TIA	新たな虚血性の局所神経症状が発現し、その症状又は徴候が 24 時間以内に消失した場合を TIA と定義した。
不安定狭心症による入院	安静時の心筋虚血症状による再入院で以下の項目のいずれかに合致するもの: 1) 新たな 1 mm 以上の ST 上昇又は ST 下降 2) 予定された入院期間中に冠血管の再血行再建術（経皮的冠動脈インターベンション [percutaneous coronary intervention: PCI]、冠動脈バイパス術 [coronary artery bypass grafting: CABG]、又は血栓溶解療法）を施行したもの
血行再建術	治験薬投与開始後に施行された頚動脈内膜剥離術（carotid endarterectomy: CEA）、頚動脈ステント留置術（carotid artery stenting: CAS）、PCI、CABG、又は血栓溶解療法を血行再建術とした。

4. ファーマコゲノミクス

CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、CYP3A5 の遺伝子型の頻度と、遺伝子型ごとの PRI 値、PRU 値、阻害率、及び血漿中活性代謝物濃度（CS-747S 服用時: R-138727、クロピドグレル硫酸塩服用時: R-130964）

5. 安全性

1) 出血性有害事象
   i) 大出血（致死的な出血及び頭蓋内出血）の発現率
   ii) 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）の発現率
   iii) すべての出血性有害事象発現率
   iv) 重症度が中等度及び重度に該当する出血性有害事象の発現率
2) 重篤な有害事象、すべての有害事象及び副作用、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、12 誘導心電図、及びバイタルサインの経時的推移

観察・検査スケジュール　表 2.7.6.2-2 参照

表 2.7.6.2-1　治験方法の概略: J203 試験（5/5）

統計解析手法	1. 薬力学 薬力学の解析対象は薬力学解析対象集団とした。 薬力学解析対象集団に対して、PRI 値、PRU 値、及び% inhibition（VerifyNow System®）について、投与量ごとに測定時点ごとの要約統計量を算出した。PRI 値の投与前からの変化量では、95%信頼区間も算出した。 2. ファーマコゲノミクス ファーマコゲノミクスの解析対象は、ファーマコゲノミクス解析対象集団とした。ゲノム情報の作成、多型データの品質評価はファーマコゲノミクス解析対象集団を集計対象とし、関連した解析は、薬力学評価対象集団を集計対象とした。ファーマコゲノミクスの薬物動態解析対象は、薬物動態解析対象集団とした。 1) 遺伝子多型では、遺伝子（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、及び CYP3A5）ごとに一塩基多型（single nucleotide polymorphism: SNP）座位の度数・頻度集計、スターアレルの度数・頻度集計、ハプロタイプ形の度数・頻度集計及びハーディ・ワインバーグ平衡（Herdy-Wineberg equilibrium: HWE）の法則への適合度検定、スターアレル遺伝子型の度数・頻度集計（ファーマコゲノミクスデータ固定後の追加解析）、遺伝子ごとに表現型の度数・頻度集計をそれぞれ行った。 2) 薬力学について、得られた各測定時点の PRI 値、PRU 値、及び% inhibition を用いて、以下の解析を行った。 i) 各遺伝子について、投与量ごとにスターアレルの質的形質（PRI 値、PRU 値、阻害率［% inhibition］［閾値: PRI 値: 50%、60%、70%、PRU 値: 230、264、239、阻害率: 10%、15%、20%］、以下同様）の頻度・度数集計及び遺伝子 CYP2C9 及び CYP2C19 では、投与量ごとに表現型の質的形質を集計した。 ii) 各遺伝子について、投与量ごとにスターアレルと量的形質（PRI 値、PRU 値、阻害率［% inhibition］［各測定時点の測定値及び PRI 値の投与前からの変化量］、以下同様）の関連性の有無の検定及び関連性の強さの推定を行った。 iii) 遺伝子 CYP2C9 及び CYP2C19 について、表現型（extensive metabolizer［EM］、intermediate metabolizer［IM］、poor metabolizer［PM］の分類、EM、IM＋PM の分類）ごと、投与量ごとに表現型と量的形質の関連性の有無の検定を行い、関連性の強さの指標となる推定値を算出した。 iv) 各遺伝子について、投与量ごとにスターアレルと質的形質の関連性の有無の検定及び関連の強さの推定を行った。 v) 遺伝子 CYP2C9 及び CYP2C19 について、表現型ごとに、表現型と質的形質の関連性の有無の検定を行い、関連性の強さの指標となる推定値を算出した。

表 2.7.6.2-2　観察・検査スケジュール: J203 試験

項目＼時期		前観察期			治療期 第一期		治療期 第二期			後観察期
		−4 週	−2 週	Day 0	2 週	4 週	6 週	8 週	中止時	投与終了・中止後 14 日
		Visit 0	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	−	Visit 7
同意取得		○[a]								
治験薬投与					Day 1 →				→	
被験者背景（選択／除外基準）			○							
有害事象					Day 1 →					→
前治療薬・併用薬			○	○	○	○	○	○	○	○
クロピドグレル硫酸塩服薬状況		○[a]	○	○						
治験薬服薬状況					○	○	○	○	○	
バイタル計測・	血圧（座位）		○	○	○	○	○	○	○	○
	脈拍数		○	○	○	○	○	○	○	○
	身長		○[b, c]							
	体重		○[b]							
臨床検査	頭部画像診断		○[b, d]							
	標準 12 誘導心電図		○[b, d]			○		○	○	○[e]
	尿検査		○[b]			○		○	○	○[f]
	血液学的検査		○[b]			○		○	○	○[f]
	血液生化学検査		○[b]			○		○	○	○[f]
評価項目	採血 VASP[g]・		●	●	●	●	●	●	●[h]	
	採血 VerifyNow System[g]		●	●	●	●	●	●	●[h]	
	薬物濃度測定[i]		○[j]		○[k]		○[l]		○[m]	
	CYP 遺伝子調査	○[a]								

○: 実施　●: 同時に採血　採血は原則として午前中に実施

a: Visit 1 と同日でも可（Day −28～Day −14 の場合）

b: 前観察期のいずれか 1 時点で実施

c: 同意取得前であっても直近の測定値を代用可

d: 同意取得前 12 週以内であれば最新の測定データで代用可

e: 治験薬投与期間中に臨床的に問題となる所見、異常変動が認められた場合のみ実施

f: 治験薬投与期間中に異常変動が認められた場合のみ実施

g: 当日の治験薬服薬後 8 時間以内に採血

h: 治療期中止時の検査日を含めて連続 5 日間治験薬を服薬している場合は実施

i: 実施可能な医療機関、実施可能な被験者のみ実施

j: −2 週もしくは Day 0 のいずれかで 1 回、クロピドグレル硫酸塩服薬 30 分後、1 時間後、2 時間後、4 時間後に実施

k: 2 週か 4 週のいずれかで、治験薬服薬 30 分後、1 時間後、2 時間後、4 時間後に実施

l: 6 週か 8 週のいずれかで、治験薬服薬 30 分後、1 時間後、2 時間後、4 時間後に実施

m: 治験薬服薬 30 分後、1 時間後、2 時間後、4 時間後に実施可能な場合のみ実施

Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) 表 9.5.1-1

2.1.2　目標被験者数の設定根拠

目標被験者数は、100 名（50 名／群 × 2 群、ただし CYP2C19 の PM 患者集団として 10 名／群以上）とした。

これまでに得られている国内臨床試験成績に基づき、CYP2C19 の IM 及び PM 患者集団における CS-747S 2.5 mg と 3.75 mg 投与後の PRI 値（VASP）の差を 10%、個人内標準偏差を 15%と見積もった場合、有意水準両側 5%、検出力 90%としたときの必要被験者数は 50 名（25 名／群）となった。また、この場合、観察期と 3.75 mg あるいは 2.5 mg 投与後の PRI 値の差は、その差が 7.1%以上であれば、有意水準両側 5%で 90%以上の検出力となった。したがって、CYP2C19 の EM 患者集団の占める割合（約 50%）を考慮して目標被験者数は 100 名（50 名／群）とした。

なお、日本人は CYP2C19 の PM 患者集団は約 20%存在すると報告されており [2]、CYP2C19 の表現型の割合がなるべく実際の患者集団に近くなるよう PM 患者集団としては 10 名／群以上集積した。

2.1.3　用法・用量の設定根拠

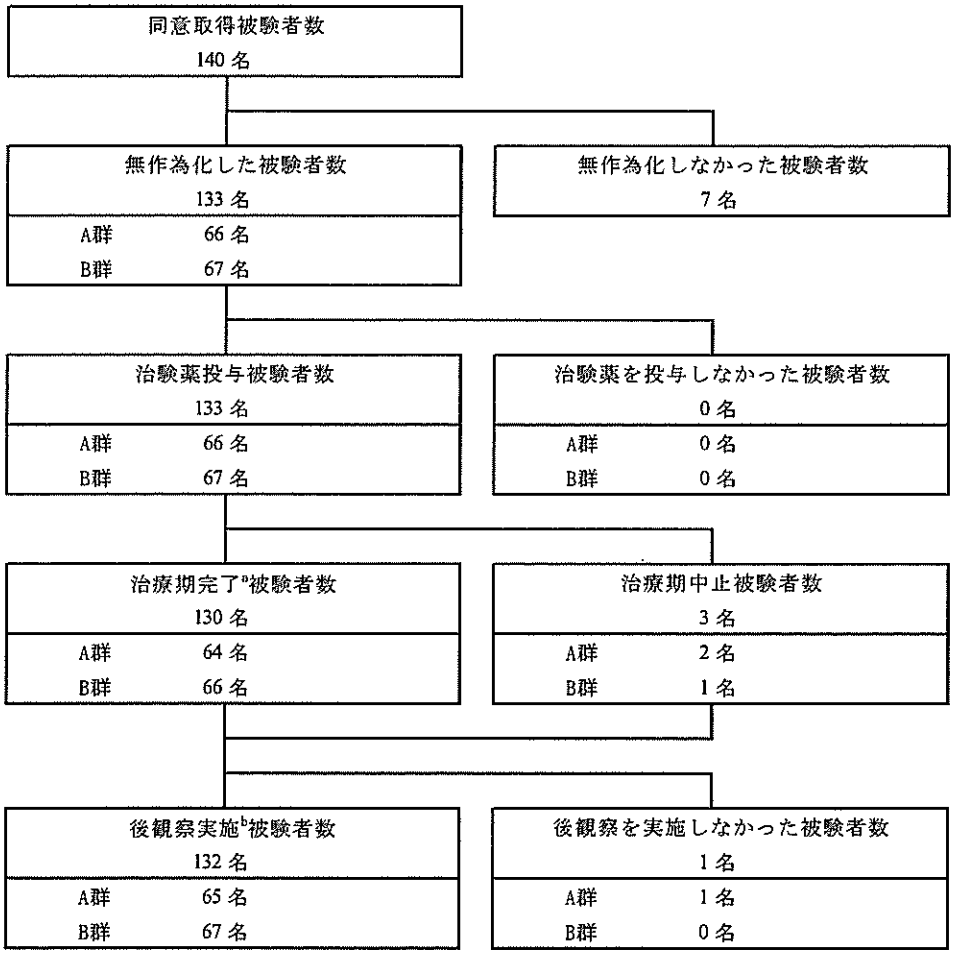
本治験で用いた CS-747S の投与量は、J102 試験、待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者を対象とした臨床薬理試験（CS0747S-B-J107 試験）、慢性期脳梗塞症患者を対象とした臨床薬理試験（CS0747S-A-J106 試験、以下 J106 試験、5.3.4.2-1）及び慢性期脳梗塞症患者を対象とした国内第 II 相試験（CS0747S-A-J201 試験、以下 J201 試験、5.3.5.2-1）で忍容性が確認され、クロピドグレル硫酸塩 75 mg と同程度以上の血小板凝集抑制作用を示す 2.5 mg と 3.75 mg を選択した。

2.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2-1 に示す。

140 名から同意を取得し、このうち 133 名を A 群に 66 名、B 群に 67 名に無作為割付し、治験薬を投与した。治療期を完了した被験者は 130 名（A 群 64 名、B 群 66 名）であった。治験薬の投与が中止となった被験者は 3 名（A 群 2 名、B 群 1 名）であり、中止理由の内訳は、「有害事象の発現による中止」が A 群の第二期（CS-747S 2.5 mg 投与時）で、「その他、治験責任医師又は治験分担医師の判断による中止」が A 群の第一期（CS-747S 3.75 mg 投与時）で各 1 名に、「選択基準違反、除外基準抵触の判明による中止」が B 群の第二期（CS-747S 3.75 mg 投与時）で 1 名に発生した。

図 2.7.6.2-1　被験者の内訳: J203 試験



a: 治療期第二期の投与が完了した被験者
b: 治療期中止の有無に拘らず、後観察期のバイタルサイン測定を実施した被験者
Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Figure 14.1-1

2.3 解析対象

無作為化した被験者 133 名（A 群 66 名、B 群 67 名）を最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）とした。このうち、4 名（A 群及び B 群、各 2 名）を除く 129 名（A 群 64 名、B 群 65 名）を治験実施計画書に適合した集団（per protocol set: PPS）として採用した。PPS から除外された 4 名の除外理由は、A 群の 2 名は、いずれも「第一期あるいは第二期に治験薬投与終了日を含めて連続 5 日間治験薬を服薬していない」及び「第二期を完了していない」、B 群の 1 名は、「第一期あるいは第二期に治験薬投与終了日を含めて連続 5 日間治験薬を服薬していない」、「第二期を完了していない」、及び「選択／除外基準違反などの重大な治験実施計画書違反がある」、他の 1 名は、「第一期あるいは第二期に治験薬投与終了日を含めて連続 5 日間治験薬を服薬していない」であった。

また、PPS に採用したすべての被験者を薬力学解析対象集団、PPS に採用した被験者のうち薬物濃度測定用採血の同意を未取得の 30 名を除いた 99 名を薬物動態解析対象集団として採用した。安全性解析対象集団及びファーマコゲノミクス解析対象集団は、無作為化したすべての被験者を採用した。

2.4 被験者背景

薬力学解析対象集団（PPS と同一）の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-3 及び表 2.7.6.2-4 に示す。

年齢は 41～74 歳、身長は 140.0～182.0 cm、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（69.2%～76.6%）が女性の割合（23.4%～30.8%）よりも高かったが、投与群間でほぼ均等な分布を示した。なお、本治験の目標被験者数は、100 名であり、そのうち CYP2C19 の PM の被験者集団として各群最少 10 名（計 20 名）の集積を目標としていた。実際には、129 名中各群 18 名（A 群 28.1% [18/64]、B 群 27.7% [18/65]）、計 36 名と目標を上回ったが、PM の被験者を含めて各表現型の被験者数は、投与群間ではほぼ均等な分布を示した。その他の人口統計学的及び他の基準値の特性に関しては投与群間での偏りはなかった。

FAS、薬物動態解析対象集団、及び安全性解析対象集団の結果は、薬力学解析対象集団の結果とほぼ同様であり、投与群間に偏りはなかった。

表 2.7.6.2-3　主な人口統計学的及び他の基準値の特性 - 定量値（薬力学解析対象集団）：J203 試験

項目	投与群	被験者数	算術平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
年齢（歳）	A 群	64	62.8	8.13	63.0	41	74
	B 群	65	64.5	7.22	66.0	49	74
	全体	129	63.7	7.70	65.0	41	74
身長（cm）	A 群	64	162.86	9.124	162.95	143.0	182.0
	B 群	65	161.95	8.617	162.40	140.0	178.3
	全体	129	162.40	8.849	162.90	140.0	182.0
体重（kg）	A 群	64	66.31	9.657	63.85	50.4	86.0
	B 群	65	66.54	9.806	65.00	50.1	87.6
	全体	129	66.43	9.695	64.20	50.1	87.6
BMI（kg/m^2）	A 群	64	25.00	3.040	24.95	18.0	33.4
	B 群	65	25.39	3.388	25.30	19.6	36.2
	全体	129	25.20	3.213	25.00	18.0	36.2
脳梗塞症の最終発作発現日から治療期開始日までの日数	A 群	64	1437.4	1651.39	752.0	59	8854
	B 群	65	1363.5	1622.81	728.0	56	8899
	全体	129	1400.2	1631.07	739.0	56	8899

Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Table 14.1-11

表 2.7.6.2-4　主な人口統計学的及び他の基準値の特性 - 定性値（薬力学解析対象集団）：J203 試験（1/2）

		A 群 N = 64		B 群 N = 65		全体 N = 129	
項目		n	%	n	%	n	%
年齢	55 歳未満	11	17.2	10	15.4	21	16.3
	55 歳以上 65 歳未満	24	37.5	17	26.2	41	31.8
	65 歳以上	29	45.3	38	58.5	67	51.9
	65 歳未満	35	54.7	27	41.5	62	48.1
	65 歳以上	29	45.3	38	58.5	67	51.9
体重	60 kg 以下	21	32.8	19	29.2	40	31.0
	60 kg 超 70 kg 以下	19	29.7	24	36.9	43	33.3
	70 kg 超	24	37.5	22	33.8	46	35.7
	60 kg 未満	19	29.7	19	29.2	38	29.5
	60 kg 以上	45	70.3	46	70.8	91	70.5
BMI	$25\ kg/m^2$ 未満	32	50.0	32	49.2	64	49.6
	$25\ kg/m^2$ 以上	32	50.0	33	50.8	65	50.4
性別	男性	49	76.6	45	69.2	94	72.9
	女性	15	23.4	20	30.8	35	27.1
喫煙習慣	なし	51	79.7	50	76.9	101	78.3
	あり	13	20.3	15	23.1	28	21.7
脳梗塞症の最終発作発現日から治療期開始日までの日数	4 週未満	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	4 週以上 12 週未満	5	7.8	7	10.8	12	9.3
	12 週以上 26 週未満	6	9.4	4	6.2	10	7.8
	26 週以上 52 週未満	5	7.8	9	13.8	14	10.9
	52 週以上	48	75.0	45	69.2	93	72.1
脳梗塞症の最終発作病型	アテローム血栓性	18	28.1	20	30.8	38	29.5
	ラクナ梗塞	46	71.9	44	67.7	90	69.8
	心原性脳塞栓症	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	病型不明	0	0.0	1	1.5	1	0.8

Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Table 14.1-12

表 2.7.6.2-4　主な人口統計学的及び他の基準値の特性 - 定性値（薬力学解析対象集団）：J203 試験（2/2）

項目		A 群 N = 64		B 群 N = 65		全体 N = 129	
		n	%	n	%	n	%
障害の重症度 mRS	Grade 0	31	48.4	24	36.9	55	42.6
	Grade 1	25	39.1	32	49.2	57	44.2
	Grade 2	7	10.9	6	9.2	13	10.1
	Grade 3	1	1.6	3	4.6	4	3.1
	Grade 4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Grade 5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
合併症	なし	0	0.0	1	1.5	1	0.8
	あり	64	100.0	64	98.5	128	99.2
	高血圧症	51	79.7	53	81.5	104	80.6
	高脂血症	38	59.4	43	66.2	81	62.8
	糖尿病	13	20.3	18	27.7	31	24.0
	その他	49	76.6	54	83.1	103	79.8
合併症の数	5 未満	44	68.8	39	60.0	83	64.3
	5 以上	20	31.3	26	40.0	46	35.7
血栓塞栓症又は除外基準に抵触する既往歴	なし	63	98.4	62	95.4	125	96.9
	あり	1	1.6	3	4.6	4	3.1
	TIA	0	0.0	3	4.6	3	2.3
	ACS	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	慢性閉塞性動脈硬化症	1	1.6	0	0.0	1	0.8
	頭蓋内出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	その他	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血行再建術の施行歴	なし	61	95.3	64	98.5	125	96.9
	あり	3	4.7	1	1.5	4	3.1
	CAS	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	CEA	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	PCI	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	CABG	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血栓溶解療法	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	その他	3	4.7	1	1.5	4	3.1
CYP2C19 表現型	EM	19	29.7	20	30.8	39	30.2
	IM	27	42.2	27	41.5	54	41.9
	PM	18	28.1	18	27.7	36	27.9
	EM	19	29.7	20	30.8	39	30.2
	IM + PM	45	70.3	45	69.2	90	69.8

Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Table 14.1-12

2.5　薬力学の結果

2.5.1　血管拡張因子刺激性リン酸化タンパク質での PRI 値

VASP 測定によって算出した PRI 値の推移を図 2.7.6.2-2 に示す。

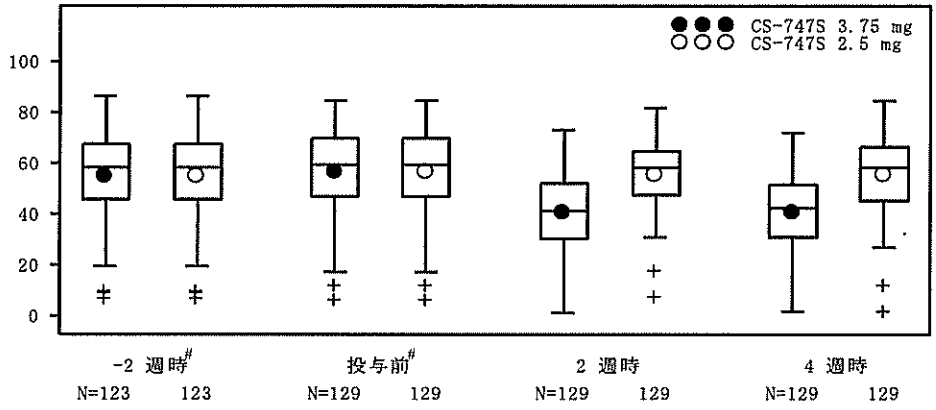
CS-747S 投与前（クロピドグレル硫酸塩投与時）の PRI 値（算術平均値、以下同様）は 57.43%であった。CS-747S 投与 4 週時の PRI 値は、CS-747S 2.5 mg 投与時、CS-747S 3.75 mg 投与時でそれぞれ 56.11%、41.11%であり、投与量の増加に伴って低値を示した。また、CS-747S 2.5 mg 投与時の PRI 値はクロピドグレル硫酸塩投与時と同程度であったが、CS-747S 3.75 mg 投与時ではクロピドグレル硫酸塩投与時よりも低値を示した。

PRI 値の、CS-747S 投与前（クロピドグレル硫酸塩投与時）と投与 4 週時との差の算術平

均値及び 95%信頼区間は、CS-747S 2.5 mg 投与時、CS-747S 3.75 mg 投与時でそれぞれ−1.33（−3.77～1.11）%、−16.32（−19.08～−13.57）%であり、CS-747S 3.75 mg 投与時では、クロピドグレル硫酸塩投与時よりも PRI 値が有意に低下した。

投与群ごとの投与 4 週時の PRI 値は、CS-747S 2.5 mg 投与時では、A 群、B 群でそれぞれ 57.53%、54.70%、CS-747S 3.75 mg 投与時では同様の順にそれぞれ 42.49%、39.75%であった。いずれの投与量でも PRI 値は投与群間で同程度であり、投与時期（第一期、第二期）による影響はなかった。また、各期の 2 週時と 4 週時の PRI 値は各投与量でそれぞれ同程度であり、前治療薬による持ち越し効果の影響はなかった。

図 2.7.6.2-2　PRI 値の推移（薬力学解析対象集団）：J203 試験



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

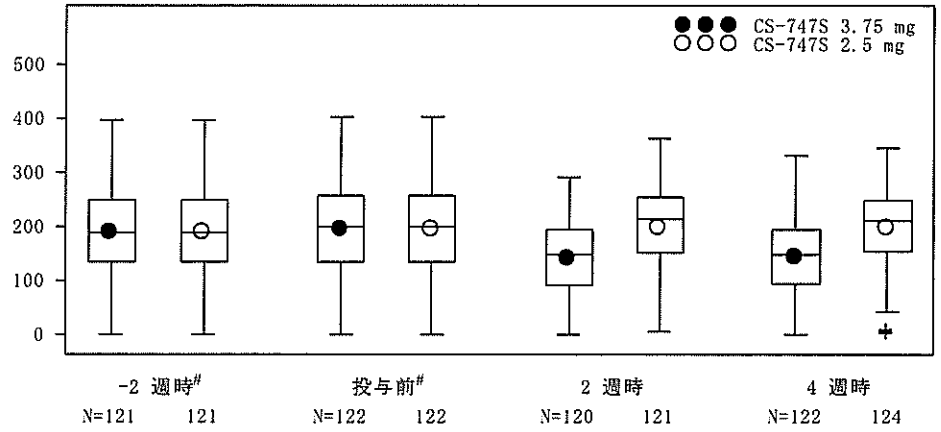
2.5.2　VerifyNow System®による PRU 値及び% inhibition

2.5.2.1　PRU 値

VerifyNow System®によって得られた PRU 値の推移を図 2.7.6.2-3 に示す。

CS-747S 投与前（クロピドグレル硫酸塩投与時）の PRU 値（算術平均値、以下同様）は 198.2、CS-747S 投与 4 週時は、CS-747S 2.5 mg 投与時及び CS-747S 3.75 mg 投与時でそれぞれ 200.9 及び 147.1 であり、投与量の増加に伴って低値を示した。また、CS-747S 2.5 mg 投与時の PRU 値はクロピドグレル硫酸塩投与時と同程度であったが、CS-747S 3.75 mg 投与時はクロピドグレル硫酸塩投与時よりも低値を示した。

図 2.7.6.2-3　PRU 値の推移（薬力学解析対象集団）：J203 試験



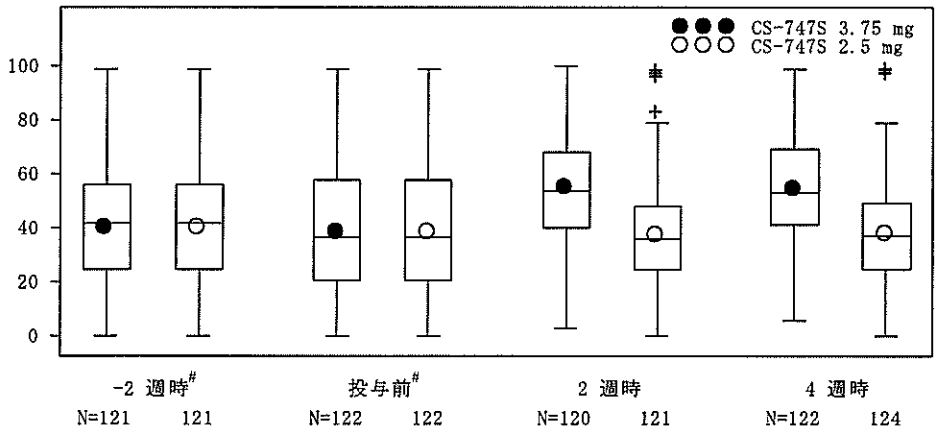
●○: 算術平均値、＋: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、#: クロピドグレル硫酸塩投与時の値
Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Figure 14.2-2

2.5.2.2　% inhibition

VerifyNow System®によって得られた% inhibition の推移を図 2.7.6.2-4 に示す。

CS-747S 投与前（クロピドグレル硫酸塩投与時）の阻害率（算術平均値、以下同様）は 39.0%であった。CS-747S 投与 4 週時の阻害率は、CS-747S 2.5 mg 投与時及び CS-747S 3.75 mg 投与時ではそれぞれ 38.7%及び 54.8%であり、投与量の増加に伴って高値を示した。また、CS-747S 2.5 mg 投与時の阻害率はクロピドグレル硫酸塩投与時と同程度であったが、CS-747S 3.75 mg 投与時ではクロピドグレル硫酸塩投与時よりも高値を示した。

図 2.7.6.2-4　% Inhibition の推移（薬力学解析対象集団）：J203 試験



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

2.6　薬物動態の結果

CS-747S 投与後の血漿中 R-138727（活性代謝物）濃度分布は、投与量の増加に伴って上昇傾向を示した。

2.7　血栓性イベント発現頻度の結果

FAS での治験薬投与開始から後観察終了時までに認められた血栓性イベントは、CS-747S 2.5 mg 投与時に狭心症が発現したため、治験薬投与終了後の後観察期に血行再建術を実施した「冠動脈・頚動脈又は末梢血管の血行再建術施行」の 1 名（A 群）のみであった。なお、当該被験者では、息苦しさなどの胸部症状は治験開始以前から認められていた。PPS での結果も FAS と同様であった。

2.8　ファーマコゲノミクスの結果

2.8.1　遺伝子多型

ファーマコゲノミクス解析対象集団のすべての被験者について、CYP1A2 及び CYP3A4 は、注目したスターアレルの頻度が 0%であり、多型とはならなかった。CYP2C9 は、スターアレル*2 を保有する被験者は観察されず、スターアレル遺伝子型*1/*3 の頻度は 6.8%（9/133）であった。CYP2B6 のスターアレル遺伝子型*1/*6 及び*6/*6 の頻度は、それぞれ 24.1%（32/133）及び 3.0%（4/133）であった。CYP2C19 では 133 名中 92 名の被験者が、スターアレル*2 又は*3 をヘテロ又はホモで保有していた。CYP3A5 では注目したスターアレルの頻度は高く、大部分の被験者が解析対象のスターアレルをヘテロ又はホモで保有していた。また、各遺伝子について A 群、B 群で投与群間のスターアレルの頻度はほぼ同様であった。

CYP2C9 の表現型は、A 群、B 群ともに EM が大部分を占めていた。IM は A 群で 7 名、B 群で 2 名、PM はいずれの投与群でも認められなかった。

CYP2C19 の表現型のうち EM が全体で 30.8%（41/133）、投与群別では A 群で 30.3%（20/66）、B 群で 31.3%（21/67）であった。また、IM は全体で 42.1%（56/133）、投与群別では A 群で 42.4%（28/66）、B 群で 41.8%（28/67）、PM は全体で 27.1%（36/133）、投与群別では A 群で 27.3%（18/66）、B 群で 26.9%（18/67）であった。

2.8.2　スターアレル遺伝子型及び表現型と薬力学との関連性

2.8.2.1　スターアレルと量的形質との関係

CYP2C19 について、CS-747S 2.5 mg 投与時及び CS-747S 3.75 mg 投与時では、いずれのスターアレルも量的形質（PRI 値、PRU 値、及び阻害率［% inhibition］）との明確な関連性は認められなかった。一方、クロピドグレル硫酸塩投与時（CS-747S 投与前）では、スターアレル*2、*3 の保有個数の増加に対して 4 週時の PRI 値及び PRU 値の分布の値は高くなり、阻害率は低くなる傾向にあった。

CYP2B6 では、スターアレル*6 と量的形質（PRI 値、PRU 値、阻害率［% inhibition］）との関連性解析の結果、*6 の保有個数の増加に対して PRI 値及び PRU 値は、4 週時の分布の値

が CS-747S 3.75 mg 投与時で高くなる傾向にあった。ただし、変異アレル保有個数による血小板凝集抑制効果への影響は、ホモで保有する場合（*6/*6）と保有しない場合（*1/*1）の PRI 値及び PRU 値の算術平均値の差として見た場合、4 週時の PRI 値で 14.57%、PRU 値で 29.3 であり、軽微な差であった。クロピドグレル硫酸塩投与時では、スターアレルと量的形質との間に明確な関連性は認められなかった。なお、CYP2B6 の*6 ホモ保有者は 4 名と少なかった。

CYP2C9 及び CYP3A5 では、CS-747S の各投与量投与時及びクロピドグレル硫酸塩投与時のいずれも、スターアレルと量的形質（PRI 値、PRU 値、阻害率 [% inhibition]）との間に明確な関連性は認められなかった。また、CYP2C9 では、CS-747S の各投与量投与時及びクロピドグレル硫酸塩投与時のいずれも、表現型と量的形質との間に明確な関連性は認められなかった。

2.8.2.2　表現型と量的形質との関係

投与 4 週時の CYP2C19 の表現型ごとの量的形質（PRI 値、PRU 値、及び阻害率[% inhibition]）との関係を図 2.7.6.2-5（PRI 値）、図 2.7.6.2-6（PRU 値）、及び図 2.7.6.2-7（阻害率）に示す。

CS-747S 2.5 mg 投与時及び CS-747S 3.75 mg 投与時の EM、IM、及び PM の PRI 値及び PRU 値（算術平均値）は、いずれも投与量の増加に伴って低下した。

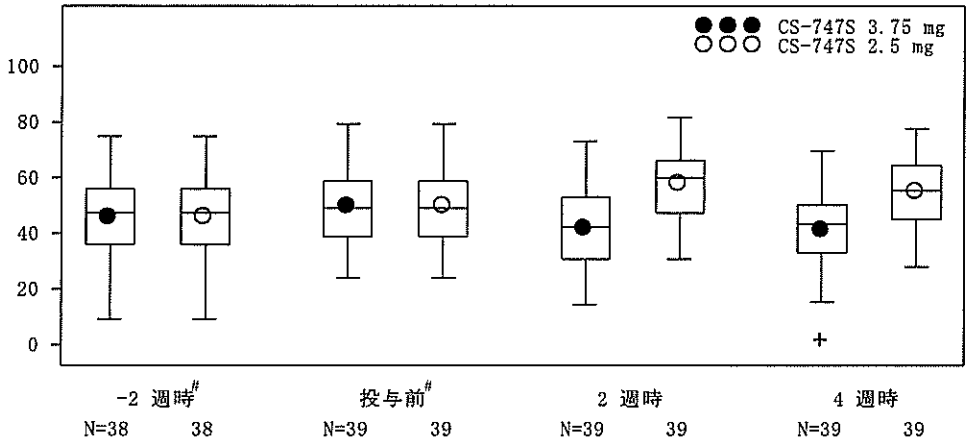
CYP2C19 の表現型ごとの量的形質の投与前（クロピドグレル硫酸塩投与時）と CS-747S 投与 4 週時の差は、PRI 値は、EM で CS-747S 2.5 mg 投与時でクロピドグレル硫酸塩投与時よりも有意に高く、CS-747S 3.75 mg 投与時でクロピドグレル硫酸塩投与時よりも有意に低かった。PM 及び IM + PM では、CS-747S 2.5 mg 投与時及び CS-747S 3.75 mg 投与時のいずれもクロピドグレル硫酸塩投与時よりも有意に低かった。IM では、CS-747S 3.75 mg 投与時でクロピドグレル硫酸塩投与時よりも有意に低かった。

PRU 値は、EM 及び IM では、CS-747S 2.5 mg 投与時でクロピドグレル硫酸塩投与時よりも高値を示し、CS-747S 3.75 mg 投与時でクロピドグレル硫酸塩投与時よりも低値を示した。PM 及び IM + PM では、CS-747S 2.5 mg 及び CS-747S 3.75 mg 投与時のいずれもクロピドグレル硫酸塩投与時よりも低値を示した。

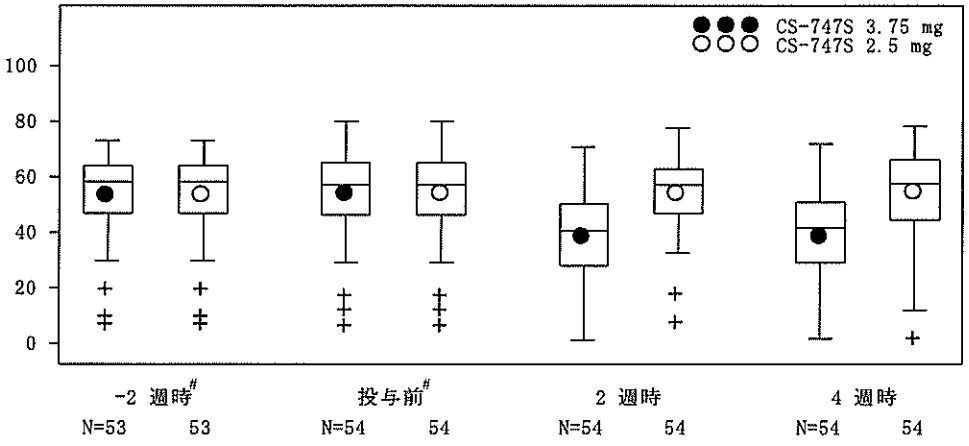
阻害率は、EM では CS-747S 2.5 mg 投与時でクロピドグレル硫酸塩投与時よりも低値を示し、CS-747S 3.75 mg 投与時でクロピドグレル硫酸塩投与時よりも高値を示した。IM では、CS-747S 2.5 mg 投与時でクロピドグレル硫酸塩投与時と同程度、CS-747S 3.75 mg 投与時でクロピドグレル硫酸塩投与時よりも高値を示した。PM では、CS-747S 2.5 mg 投与時及び CS-747S 3.75 mg 投与時のいずれもクロピドグレル硫酸塩投与時よりも高値を示し、IM + PM では CS-747S 2.5 mg 投与時でクロピドグレル硫酸塩投与時と同程度、CS-747S 3.75 mg 投与時でクロピドグレル硫酸塩投与時よりも高値を示した。

図 2.7.6.2-5　CYP2C19 表現型と PRI 値: J203 試験（1/2）

- EM -



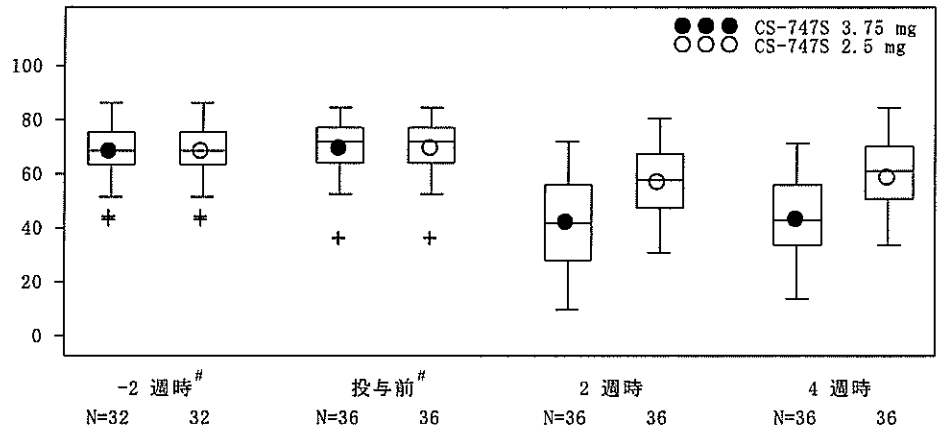
- IM -



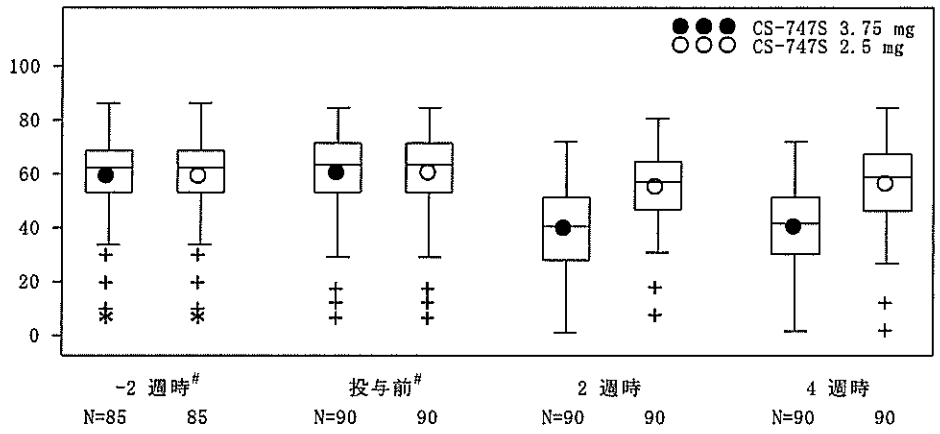
●○: 算術平均値、＋: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、#: クロピドグレル硫酸塩投与時の値
Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Figure 14.2-140

図 2.7.6.2-5　CYP2C19 表現型と PRI 値: J203 試験（2/2）

- PM -



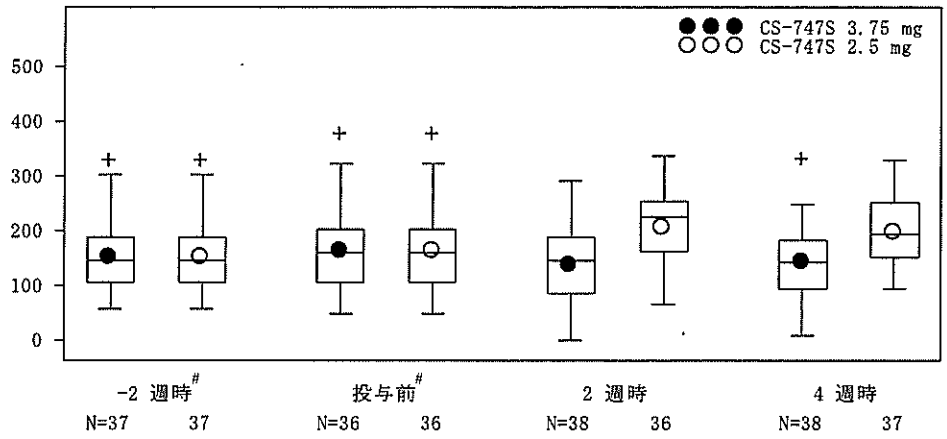
- IM + PM -



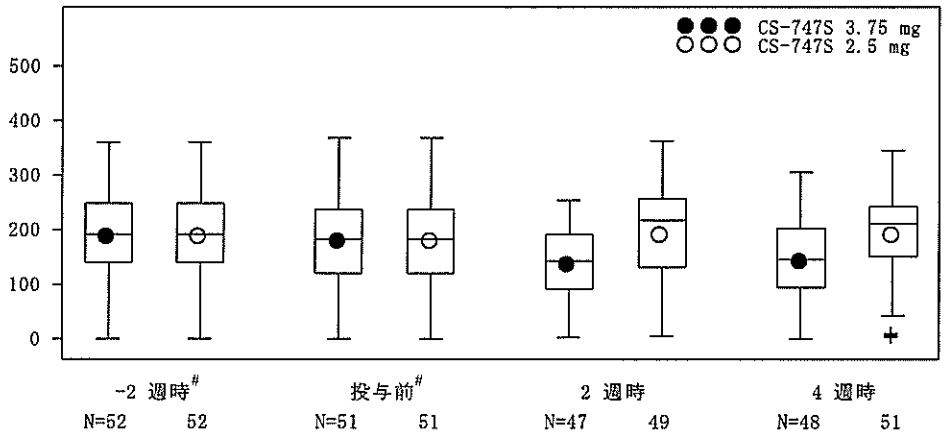
●○: 算術平均値、+: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、*: 箱から 3 四分位範囲より離れた値、#: クロピドグレル硫酸塩投与時の値
Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Figure 14.2-140

図 2.7.6.2-6　CYP2C19 表現型と PRU 値: J203 試験（1/2）

- EM -



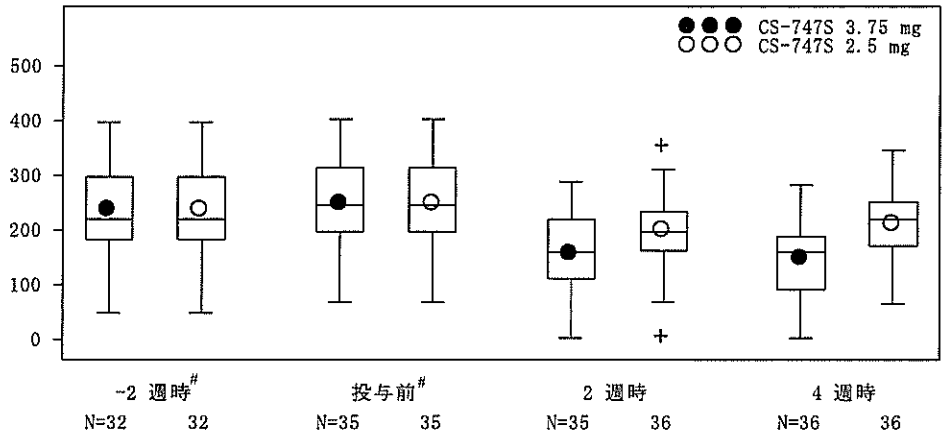
- IM -



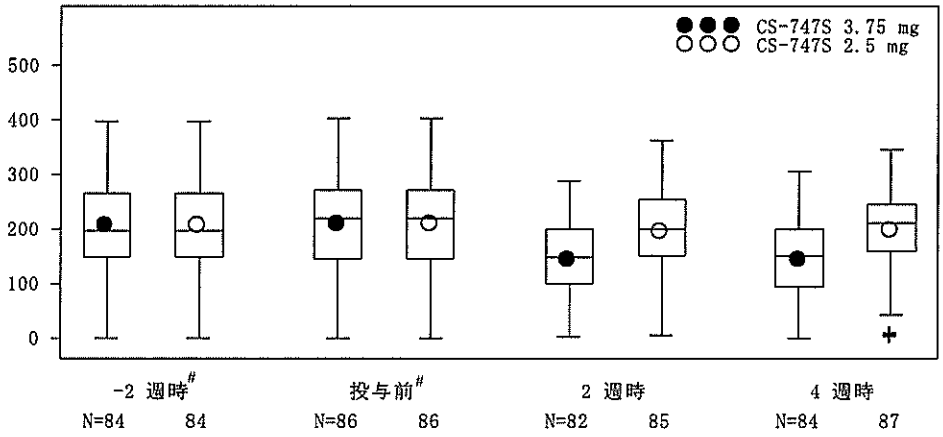
●○: 算術平均値、＋: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、#: クロピドグレル硫酸塩投与時の値
Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Figure 14.2-140

図 2.7.6.2-6　CYP2C19 表現型と PRU 値: J203 試験（2/2）

- PM -



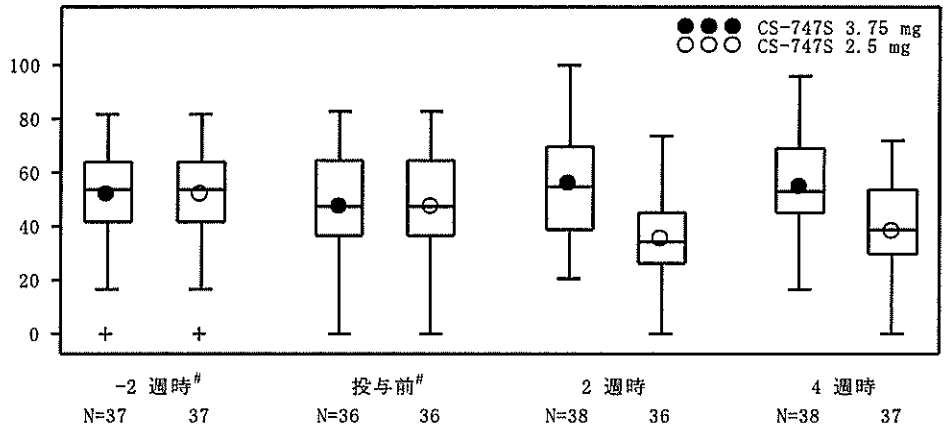
- IM + PM -



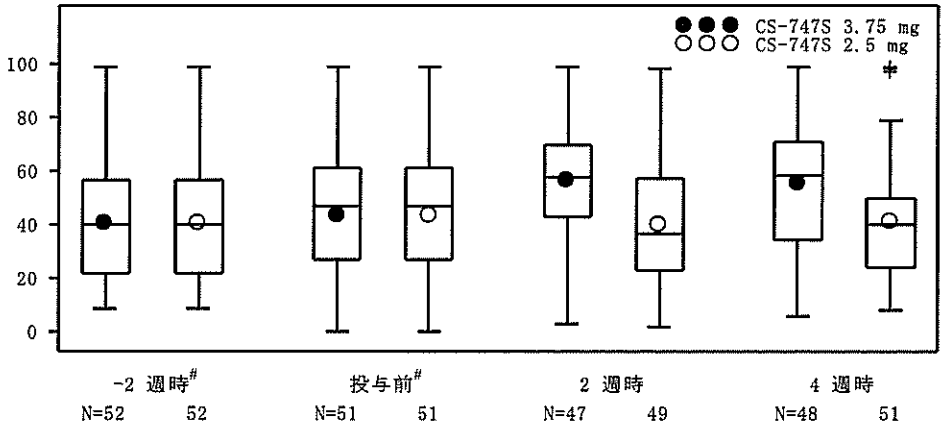
●○: 算術平均値、＋: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、#: クロピドグレル硫酸塩投与時の値
Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Figure 14.2-140

図 2.7.6.2-7　CYP2C19 表現型と% inhibition: J203 試験（1/2）

- EM -



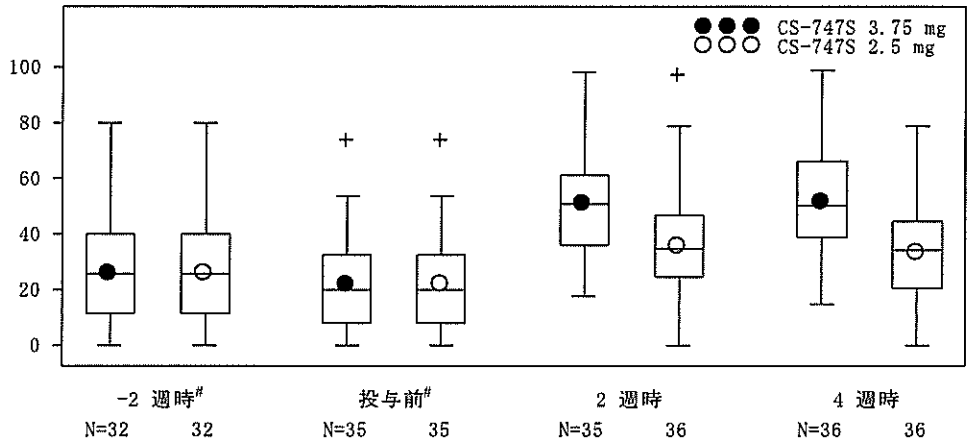
- IM -



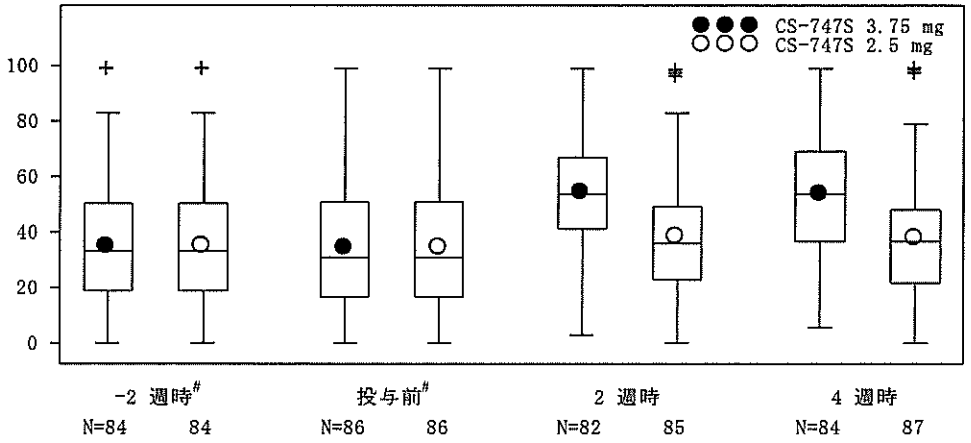
●○: 算術平均値、＋: 箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値、#: クロピドグレル硫酸塩投与時の値
Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Figure 14.2-140

図 2.7.6.2-7　CYP2C19 表現型と% inhibition: J203 試験（2/2）

- PM -



- IM + PM-



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

2.8.2.3　スターアレルと質的形質との関係

CYP2C19 の各スターアレルと質的形質（PRI 値、PRU 値、阻害率［% inhibition］: PRI 値が 50%以下・50%超、60%以下・60%超、70%以下・70%超、PRU 値が 230 未満・230 以上、264 未満・264 以上、239 未満・239 以上、阻害率［% inhibition］が 10%以下・10%超、15%以下・15%超、20%以下・20%超）との関連性を検討した結果、CS-747S 2.5 mg 投与時及び CS-747S 3.75 mg 投与時では、いずれのスターアレルについても明確な関連性は認められなかった。一方、クロピドグレル硫酸塩投与時では、*2 を保有すると PRI 値は 50%超、60%超、70%超、PRU 値は 230 以上、264 以上、239 以上、阻害率は 10%以下、15%以下、20%以下となる割合がそれぞれ高い傾向にあり、*3 を保有すると PRI 値は 50%超、60%超、70%超、PRU 値は 230 以上、239 以上となる割合がそれぞれ高い傾向にあった。

CYP2B6 では*6 を保有すると、4 週時の PRI 値は CS-747S 3.75 mg 投与時では 50%超、PRU 値は CS-747S 2.5 mg 投与時では 264 以上、CS-747S 3.75 mg 投与時では 239 以上となる割合がそれぞれ高い傾向にあった。クロピドグレル硫酸塩投与時では、スターアレルと質的形質との間に明確な関連性は認められなかった。

CYP2C9 及び CYP3A5 では、CS-747S の各投与量投与時及びクロピドグレル硫酸塩投与時のいずれも、スターアレルと質的形質（PRI 値、PRU 値、阻害率［% inhibition］: 前述と同様のカテゴリ別）との間に明確な関連性は認められなかった。

2.8.2.4　表現型と質的形質との関係

CYP2C19 の表現型と質的形質（PRI 値、PRU 値、阻害率［% inhibition］: 前述のカテゴリ別）との関連性を検討した結果、CS-747S 2.5 mg 投与時及び CS-747S 3.75 mg 投与時では、「各表現型（EM、IM、PM）」、「EM、IM + PM」と PRI 値、PRU 値、及び阻害率との間に明確な関連性は認められなかった。一方、クロピドグレル硫酸塩投与時では、EM よりも「PM」又は「IM + PM」で、PRI 値は 50%超、60%超、70%超、PRU 値は 230 以上、264 以上、239 以上、阻害率は 10%以下、15%以下、20%以下となる割合がそれぞれ高い傾向にあった。

CYP2C9 では、CS-747S の各投与量投与時及びクロピドグレル硫酸塩投与時のいずれも、表現型と質的形質との間に明確な関連性は認められなかった。

2.8.2.5　線形混合モデルの検討

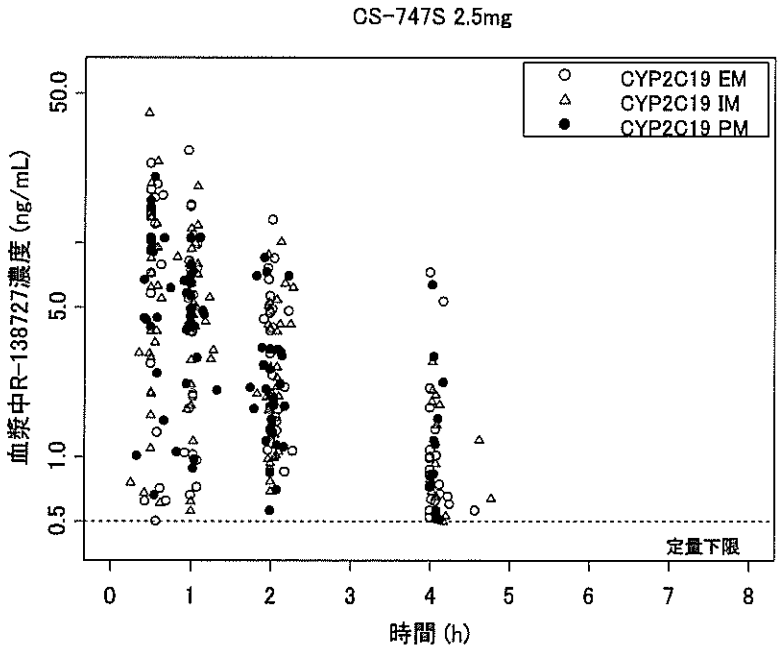
投与量、時期、被験者をモデルの説明変数とした、クロスオーバー法に対応した線形混合モデルによる解析を行い、投与量ごとの CYP2C19 の各表現型の PRI 値の差を比較した。CS-747S 2.5 mg 投与時、CS-747S 3.75 mg 投与時の差の推定値（3.75 mg − 2.5 mg）及び 95%信頼区間は、EM では−13.45（−15.80〜−11.09）、IM では−15.95（−18.16〜−13.74）、PM では−15.20（−17.93〜−12.48）、IM + PM では−15.65（−17.32〜−13.98）であり、PRI 値は、いずれの表現型でも CS-747S 2.5 mg 投与時と比較して CS-747S 3.75 mg 投与時で有意に低かった。

2.8.2.6　表現型と血漿中薬物濃度との関係

CYP2C19 表現型別の血漿中薬物濃度の実投与後時間に対する散布図を図 2.7.6.2-8（CS-747S 2.5 mg 投与群、R-138727）、図 2.7.6.2-9（CS-747S 3.75 mg 投与群、R-138727）、及び図 2.7.6.2-10（クロピドグレル群、R-130964）にそれぞれ示す。

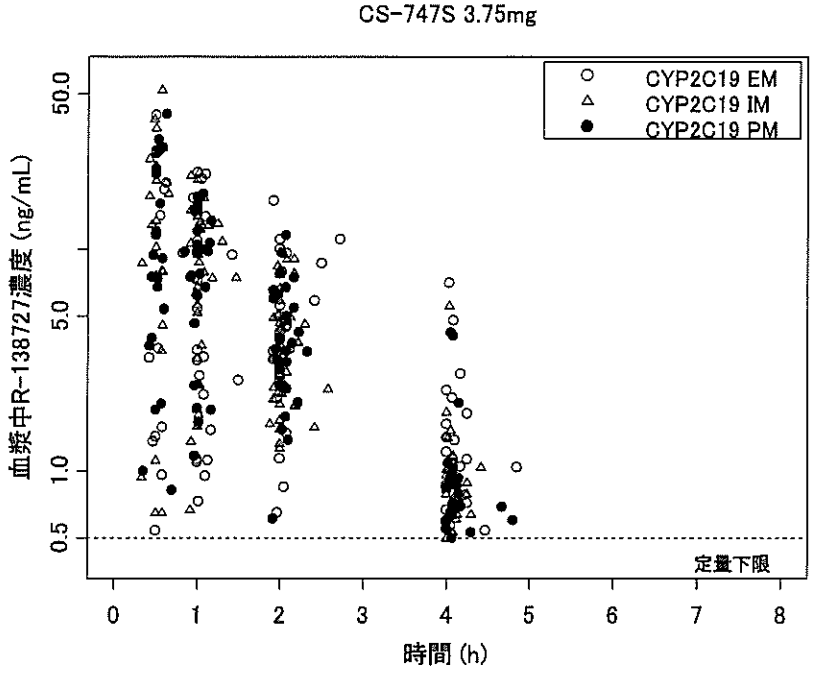
CS-747S 投与後の血漿中活性代謝物 R-138727 濃度は、CS-747S 2.5 mg 投与時及び CS-747S 3.75 mg 投与時のいずれも CYP2C19 の EM、IM、PM で大きな違いはなかった。一方、クロピドグレル硫酸塩投与時の血漿中活性代謝物 R-130964 濃度は、CYP2C19 の EM 及び IM に比べて、PM で低い傾向が見られた。

図 2.7.6.2-8　CS-747S 2.5 mg 投与後の血漿中 R-138727 濃度散布図 - CYP2C19 表現型別（薬物動態解析対象集団）：J203 試験



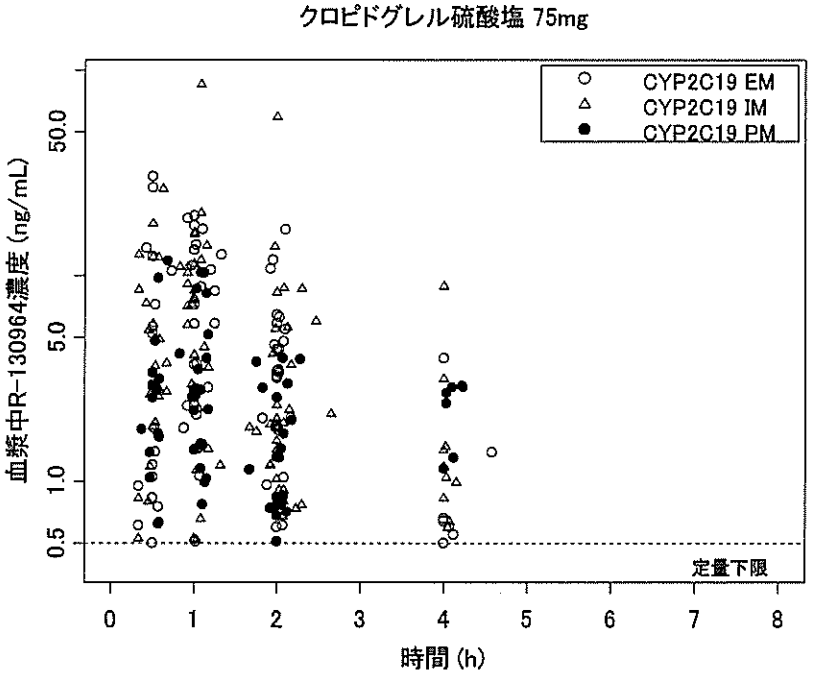
Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Figure 14.2-205

図 2.7.6.2-9　CS-747S 3.75 mg 投与後の血漿中 R-138727 濃度散布図 - CYP2C19 表現型別（薬物動態解析対象集団）：J203 試験



Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Figure 14.2-195

図 2.7.6.2-10　クロピドグレル硫酸塩 75 mg 投与後の血漿中 R-130964 濃度散布図 - CYP2C19 表現型別（薬物動態解析対象集団）：J203 試験



Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Figure 14.2-215

2.9 安全性の結果

2.9.1 有害事象発現状況

2.9.1.1 有害事象及び副作用

有害事象発現被験者数を表 2.7.6.2-5 に、事象別有害事象発現被験者数（すべて）を表 2.7.6.2-6 に、事象別有害事象発現被験者数（関連あり）を表 2.7.6.2-7 に示す。

有害事象は、CS-747S 投与時全体で 41.4%（55/133）に、投与量別では CS-747S 2.5 mg 投与時で 22.7%（30/132）、CS-747S 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。なお、後観察期に発現した有害事象は、その直前の投与量での集計に含めた。

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、投与量別では、CS-747S 2.5 mg 投与時で 7.6%（10/132）、CS-747S 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、以下同様）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、及び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」の主な有害事象は、尿中蛋白陽性（CS-747S 2.5 mg 投与時 2 名、CS-747S 3.75 mg 投与時 1 名）、心電図異常（CS-747S 2.5 mg 投与時 2 名）、鼻出血、血中尿酸増加（CS-747S 3.75 mg 投与時 2 名）、血中アルカリホスファターゼ増加（CS-747S 3.75 mg 投与時 2 名）、及び尿中血陽性（CS-747S 2.5 mg 投与時及び CS-747S 3.75 mg 投与時、各 1 名）であった。

発現した有害事象の重症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。中等度の有害事象は、CS-747S 2.5 mg 投与時に 2 名（狭心症及び背部痛）、CS-747S 3.75 mg 投与時に 1 名（胸膜炎）、CS-747S 3.75 mg 投与終了後の後観察期に 1 名（虚血性大腸炎及び結腸ポリープ）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」であり、投薬処置などによって回復した。

表 2.7.6.2-5 有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J203 試験

	CS-747S 3.75 mg N= 133		CS-747S 2.5 mg N = 132		CS-747S 全体 n = 133	
	n	%	n	%	n	%
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: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Table 14.3.1-4

表 2.7.6.2-6　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J203 試験（1/2）

		CS-747S 3.75 mg N = 133		CS-747S 2.5 mg N = 132		CS-747S 全体 N = 133	
器官別大分類	基本語	n	%	n	%	n	%
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
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

MedDRA/J ver. 13.0
Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Table 14.3.1-5

表 2.7.6.2-6　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J203 試験（2/2）

		CS-747S 3.75 mg N = 133		CS-747S 2.5 mg N = 132		CS-747S 全体 N = 133	
器官別大分類	基本語	n	%	n	%	n	%
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	0.0	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
	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	0.0	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: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Table 14.3.1-5

表 2.7.6.2-7　事象別有害事象発現被験者数（関連あり）（安全性解析対象集団）：J203 試験（1/2）

		CS-747S 3.75 mg N = 133		CS-747S 2.5 mg N = 132		CS-747S 全体 N = 133	
器官別大分類	基本語	n	%	n	%	n	%
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

MedDRA/J ver. 13.0
Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Table 14.3.1-6

表 2.7.6.2-7　事象別有害事象発現被験者数（関連あり）（安全性解析対象集団）：J203 試験 (2/2)

器官別大分類	基本語	CS-747S 3.75 mg N = 133 n	%	CS-747S 2.5 mg N = 132 n	%	CS-747S 全体 N = 133 n	%
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: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Table 14.3.1-6

2.9.1.2　出血性有害事象

すべての出血性有害事象の発現被験者数を表 2.7.6.2-8 に、関連ありの出血性有害事象の発現被験者数を表 2.7.6.2-9 に示す。

大出血及び臨床的に重要な出血はいずれの投与量でも認められなかった。

出血性有害事象は、CS-747S 投与時全体で 6.8%（9/133）、投与量別では CS-747S 2.5 mg 投与時で 3.0%（4/132）、CS-747S 3.75 mg 投与時で 3.8%（5/133）に発現した。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 投与時全体で 3.8%（5/133）、投与量別では CS-747S 2.5 mg 投与時で 0.8%（1/132）、CS-747S 3.75 mg 投与時で 3.0%（4/133）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（CS-747S 2.5 mg 投与時及び CS-747S 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 CS-747S 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 CS-747S 3.75 mg 投与時、各 1 名）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の出血性有害事象の内訳は、鼻出血（CS-747S 3.75 mg 投与時 2 名）、尿中血陽性（CS-747S 2.5 mg 投与時及び CS-747S 3.75 mg 投与時、各 1 名）、及び尿中赤血球陽性（CS-747S 3.75 mg 投与時 1 名）であった。

出血性有害事象の重症度は、後観察期の 1 名（虚血性大腸炎）が中等度と判定された以外はいずれも軽度と判定された。中等度の虚血性大腸炎は入院治療によって回復し、軽度の事象はいずれも無処置で回復又は軽快した。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 2.7.6.2-8　出血性有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J203 試験

	CS-747S 3.75 mg N = 133		CS-747S 2.5 mg N = 132		CS-747S 全体 N = 133	
	n	%	n	%	n	%
大出血 [a]	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床的に重要な出血 [b]	0	0.0	0	0.0	0	0.0
すべての出血性有害事象	5	3.8	4	3.0	9	6.8
重症度が中等度及び重度に該当する出血性有害事象	1	0.8	0	0.0	1	0.8

a: 致死的な出血及び頭蓋内出血
b: 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
Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Table 14.3.1-14

表 2.7.6.2-9　出血性有害事象発現被験者数（関連あり）（安全性解析対象集団）：J203 試験

	CS-747S 3.75 mg N = 133		CS-747S 2.5 mg N = 132		CS-747S 全体 N = 133	
	n	%	n	%	n	%
大出血 [a]	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床的に重要な出血 [b]	0	0.0	0	0.0	0	0.0
すべての出血性有害事象	4	3.0	1	0.8	5	3.8
重症度が中等度及び重度に該当する出血性有害事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0

a: 致死的な出血及び頭蓋内出血
b: 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
Source: M5.3.4.2-2 (CS0747S-A-J203) Table 14.3.1-15

2.9.1.3　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、CS-747S 2.5 mg 投与時に 1 名（狭心症）、CS-747S 3.75 mg 投与時に 1 名（虚血性大腸炎及び結腸ポリープ）認められた。いずれの重篤な有害事象も、治験責任医師は治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。これらの詳細は添付資料 5.3.4.2-2　12.3.2 項に示す。

2.9.1.4　重要な有害事象

本治験では、治験薬投与を中止せざるを得なかった事象を重要な有害事象とした。

有害事象の発現によって治験を中止した被験者は、1 名（胸膜炎）であり、CS-747S 3.75 mg 投与時に本事象が発現し、CS-747S 2.5 mg 投与時に中止となった。胸膜炎は非重篤で因果関係は「関連なし」であり、胸水の除去によって回復した。詳細は添付資料 5.3.4.2-2　12.3.2 項に示す。

2.9.2　臨床検査値の評価

治験期間を通しての臨床検査値の推移では、いずれの投与群でも特記すべき所見は認められなかった。

2.9.3　バイタルサインの評価

血圧及び脈拍数は、いずれの投与量でも CS-747S 投与前と比較して、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.9.4　心電図の評価

標準 12 誘導心電図は、投与前の心電図が「異常所見なし」で、CS-747S 投与開始後に「臨床上問題となる所見」が認められた被験者は、CS-747S 2.5 mg 投与時の 4 週時に 1 名に認められた。また、投与前の心電図が「臨床上問題とならない所見」で、CS-747S 投与開始後に「臨床上問題となる所見」が認められた被験者は、投与量別では、CS-747S 2.5 mg 投与時及び CS-747S 3.75 mg 投与時で各 4 週時にそれぞれ 2 名（投与量を考慮しない場合、CS-747S 投与時全体で 4 週時及び 8 週時に各 2 名）であった。

有害事象として取り扱われた事象は、CS-747S 2.5 mg 投与時の心電図異常（2 名）及び CS-747S 3.75 mg 投与時の心電図異常 Q 波（1 名）であった。これらはいずれも CS-747S 投与前の心電図で「異常所見なし」又は「臨床上問題とならない所見」であった。また、いずれも治験薬投与期間中に発現しているため、因果関係は「関連あり」と判断されたが、軽度であり、無処置で回復した。

2.10 結論

クロピドグレル硫酸塩 75 mg を服用中の慢性期脳梗塞症患者を対象として CS-747S 2.5 mg と CS-747S 3.75 mg をそれぞれ 4 週間投与した場合の CS-747S の血小板凝集抑制効果は、クロピドグレル硫酸塩と比較して CS-747S 2.5 mg では同程度、CS-747S 3.75 mg では強いと考えられた。また、CYP 遺伝子多型と CS-747S 投与時の血小板凝集抑制効果との関連性を探索的に検討した結果、CYP2C19 の変異アレルを有する被験者（IM、PM）及び変異アレルを有しない被験者（EM）の CS-747S 投与 4 週時の血小板凝集抑制効果は、クロピドグレル硫酸塩投与時と比較して CS-747S 2.5 mg では PM で強く、IM 及び EM では同程度、CS-747S 3.75 mg では IM、PM ともに強く、EM では同程度と考えられた。IM と PM を複合した場合（IM + PM）は、CS-747S 2.5 mg ではクロピドグレル硫酸塩投与時と同程度、CS-747S 3.75 mg ではクロピドグレル硫酸塩投与時より強いと考えられた。さらに、血小板凝集抑制効果に対する CYP2C19 の遺伝子多型による影響は、CS-747S では明確には認められなかったが、クロピドグレル硫酸塩では影響があると考えられた。CYP2B6 の遺伝子多型でも血小板凝集抑制効果に対する軽微な影響が CS-747S で認められた。

CS-747S 2.5 mg 及び CS-747S 3.75 mg 投与時の血漿中 R-138727（活性代謝物）濃度は、CYP2C19 の表現型による大きな違いはなかった。一方、クロピドグレル硫酸塩投与時の血漿中活性代謝物濃度は CYP2C19 の EM 及び IM と比較して PM で低い傾向が認められた。

大出血及び臨床的に重要な出血は認められず、CS-747S 2.5 mg 及び CS-747S 3.75 mg を 4 週間投与した場合、安全性に特に問題はないと考えられた。

3. CS-747S 第 III 相試験
脳梗塞再発リスク因子を有する血栓性脳梗塞患者を対象とした CS-747S のクロピドグレル硫酸塩との二重盲検比較試験

……資料番号 5.3.5.1-1

3.1 治験方法

3.1.1 概略

治験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1 治験方法の概略: J305 試験（1/6）

治験の目的	脳梗塞再発のリスク因子を有する血栓性脳梗塞患者を対象に、虚血性脳心血管系イベントを指標として、CS-747S を 24～48 週間投与したときの有効性についてクロピドグレル硫酸塩を対照薬として検討する。副次的に、出血性イベントを指標として、CS-747S を 24～48 週間投与したときの安全性についてクロピドグレル硫酸塩を対照薬として検討する。
治験責任医師名 治験実施施設	[redacted]、他 42 名 [redacted]、他 42 施設
治験期間	2018 年 10 月 22 日（最初の被験者の同意取得日）～2020 年 4 月 8 日（最終観察日）
対象	脳梗塞再発のリスク因子を有する血栓性脳梗塞患者のうち、選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触しない被験者を対象とした。 なお、適格性が確認された患者の病型は trial of org 10172 in acute stroke treatment（TOAST）[3] に基づき分類し、国内での病型割合の実態に近づけるため [4]、大血管のアテローム硬化（TOAST 分類での large-artery atherosclerosis）に該当する被験者の割合が少なくとも全体の 50%となるようにした。 1. 選択基準 1) 同意取得時の年齢が 50 歳以上 2) 頭部画像（MRI）で最終発作の原因と考えられる梗塞巣が確認された患者（最終発作時の神経症状又は徴候が 24 時間以上持続していたか否かは問わない） 3) 脳梗塞の病型が TOAST 分類による大血管のアテローム硬化又は小血管の閉塞のいずれかに該当する患者 4) 以下 i)～vi)のいずれか 1 つ以上のリスク因子を有する患者 i) 高血圧: 収縮期血圧 140 mmHg かつ拡張期血圧 90 mmHg 以上 ii) 糖尿病: HbA1c 6.5%以上 iii) 慢性腎臓病: eGFR 60 mL／分／1.73 m^2 未満又は尿蛋白 1+以上 eGFR（mL／分／1.73 m^2） $= 194 \times Cr^{-1.094} \times$ 年齢 $^{-0.287}$ （女性は $\times 0.739$） iv) 脂質異常症: LDL コレステロール 120 mg/dL 以上、かつ HDL コレステロール 40 mg/dL 未満、かつ中性脂肪 150 mg/dL 以上 v) 薬物治療等により上記 i)～iv)の数値基準をいずれも満たさない場合、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病、脂質異常症のうち 2 つ以上のリスク因子を有する vi) 最終発作発現より前の脳梗塞の既往 5) 脳梗塞の最終発作から 7 日以上 26 週間以内に治験薬投与開始が可能な患者

表 2.7.6.3-1　治験方法の概略: J305 試験（2/6）

対象（続き）

2. 除外基準

1) mRS が Grade 5 以上の患者

mRS

Grade 0	全く症状なし
Grade 1	症状はあるが特に問題となる障害なし（通常の日常生活及び活動は可能）
Grade 2	軽度の障害（以前の活動はできないが、介助なしに自分のことができる）
Grade 3	中等度の障害（何らかの介助を必要とするが、介助なしに歩行可能）
Grade 4	比較的高度の障害（介助なしに歩行や日常生活を行うことが困難）
Grade 5	高度の障害（寝たきり、失禁、常に看護や注意が必要）
Grade 6	死亡

2) 頭部 MRI の撮像が不可能な患者
3) 心原性脳塞栓、奇異性脳塞栓、又は無症候性脳梗塞の患者
4) 心房細動又は心原性脳塞栓の原因となるその他の心血管系疾患（人工弁、左室内血栓、拡張型心筋症などの TOAST 分類で塞栓源となる高リスクの心疾患）を有する患者
5) もやもや病、抗リン脂質抗体症候群の患者
6) 症候性非外傷性脳内出血を認める、又はその既往を有する患者（MRI 所見でのみ認められる無症候性微小出血は除く）
7) くも膜下出血を認める、又はくも膜下出血のリスクが高い患者（5 mm 以上の未処置の未破裂脳動脈瘤を有する患者など）
8) 出血している（出血性梗塞、硝子体出血、網膜出血、喀血、吐血、血尿、血便、下血、痔出血など）又は出血リスクが高い患者（先天性･後天性出血疾患、血液凝固障害、血小板異常、消化性潰瘍など）
9) 直近の脳虚血発作（脳梗塞、TIA）に対し、脳血行再建（CEA、CAS、バイパス術など）の施行を予定している患者
10) 治験期間中に治験薬の投与中止を必要とする手術を予定している患者
11) 重度の肝障害（劇症肝炎、肝硬変、悪性の肝腫瘍）を有する患者
12) 透析治療を要する重度の腎障害を有する患者
13) 重度の心不全（NYHA 心機能分類 III～IV 度）患者
14) 治療を必要とする悪性腫瘍を有する患者
15) 血栓性血小板減少性紫斑病及び無顆粒球症を有する患者
16) 脳梗塞の最終発作以降、治験薬投与開始までに 22 日間以上のクロピドグレル硫酸塩の投与を行った患者
17) 併用禁止薬を規定の併用禁止期間中に投与することが明らかな患者
18) プラスグレル塩酸塩及びクロピドグレル硫酸塩に対する重大な副作用の既往を有する又は使用が禁忌の患者
19) 過去に CS-747 又は CS-747S の臨床試験に参加し、治験薬を服用した患者
20) 本治験の同意取得前 12 週間以内に他の治験薬の投与を受けていた患者
21) 妊娠中又は妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性、治験期間中にパートナーも含めて妊娠を計画している患者
22) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験参加に不適当と判断した患者

表 2.7.6.3-1　治験方法の概略: J305 試験（3/6）

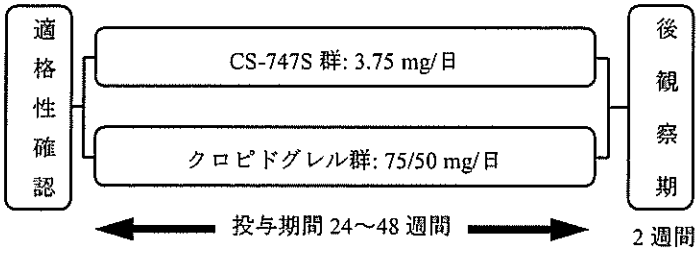
治験デザイン	治験デザイン: 多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間試験 治験期間:　治療期 24～48 週間、後観察期 2 週間 
目標被験者数	250 名（125 名／群 ×2 群）
治験薬	被験薬: CS-747S 3.75 mg 錠（ロット番号: CN18001S02） CS-747S プラセボ錠（ロット番号: CN18001S01） 対照薬: クロピドグレル硫酸塩 25 mg 錠（ロット番号: PLV25A02） クロピドグレル硫酸塩プラセボ錠（ロット番号: PLV25P02）
用法・用量	• 被験薬の用法・用量: CS-747S 3.75 mg 錠 1 錠及びクロピドグレル硫酸塩プラセボ錠 3 錠を 1 日 1 回原則朝食後に経口投与した。 • 対照薬の用法・用量: クロピドグレル硫酸塩 25 mg 錠 3 錠及び CS-747S プラセボ錠 1 錠、又はクロピドグレル硫酸塩 25 mg 錠 2 錠、クロピドグレル硫酸塩プラセボ錠 1 錠、及び CS-747S プラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回原則朝食後に経口投与した。
評価項目	1. 有効性 1)　主要評価項目 治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた虚血性脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死の複合）の発現率 2)　副次評価項目: • 治験薬投与開始から追跡終了までに認められた虚血性脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死の複合）の発現率 • 以下の(1)～(9)のイベントについて、治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日まで、及び治験薬投与開始から追跡終了までの発現率 (1)　脳梗塞 (2)　心筋梗塞 (3)　その他の血管死 (4)　虚血性脳血管イベント: 脳梗塞、TIA (5)　全虚血性イベント: 虚血性脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）、TIA、不安定狭心症、末梢動脈閉塞症 (6)　脳卒中 (7)　脳心血管死 (8)　全死亡 (9)　脳心血管性事故: 脳心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞

表 2.7.6.3-1　治験方法の概略: J305 試験（4/6）

評価項目（続き）

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

2. 虚血性脳心血管系イベントと出血性イベントの複合解析
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る複合エンドポイント（以下に示すうち、いずれかのイベント）のイベント発現率
- 有効性主要評価項目: 脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死
- 出血性イベント: 生命を脅かす出血、大出血

3. 薬力学
VerifyNow $P2Y_{12}$ assay による PRU 値及び% inhibition

4. ファーマコゲノミクス
1) CYP2C19 遺伝子上の遺伝子多型頻度
2) 遺伝子多型ごとの PRU 値（VerifyNow System®測定）
3) 遺伝子多型ごとの% inhibition（VerifyNow System®測定）

5. 安全性
1) 出血性イベント
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以下の出血性イベントの発現率
- 生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血
- 生命を脅かす出血及び大出血
- 生命を脅かす出血
- 症候性頭蓋内出血
- 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

表 2.7.6.3-1　治験方法の概略: J305 試験（5/6）

評価項目（続き）

- 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）

出血性イベント	定義
生命を脅かす出血	以下のいずれかに該当する出血 • 致死的な出血 • ヘモグロビン 5 g/dL 以上の低下を伴う出血 • 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[a]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	「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[a]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: 1 単位の輸血は 200 mL 相当

2) 有害事象
以下の各項目の発現率
- すべての有害事象及び副作用
- 出血性有害事象
- 肝機能関連の有害事象
- 重篤な有害事象及び重要な有害事象

3) 臨床検査、心電図、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、12 誘導心電図、及びバイタルサイン（血圧及び脈拍数）の経時的推移

観察・検査スケジュール　表 2.7.6.3-2 参照

表 2.7.6.3-1　治験方法の概略: J305 試験（6/6）

統計手法	有効性の解析: FAS を解析対象とした。また、主要評価項目に対する副次解析として、PPS を対象に同様の解析を行った。 主解析として、治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた虚血性脳心血管系イベントについて、投与群ごとのイベント発現率とその 95%信頼区間を算出し、クロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比とその 95%信頼区間を算出した。また、イベントの累積発現率を Kaplan-Meier 法で投与群ごとに推定し作図した。 薬力学の解析: 薬力学解析対象集団を対象として、VerifyNow $P2Y_{12}$ assay による PRU 値及び% inhibition を投与群ごとに時点ごとの要約統計量を算出し、経時的推移図を作成した。 ファーマコゲノミクスの解析: スターアレルから表現形を決定した。遺伝子解析対象集団を対象として、スターアレル遺伝型及び表現形の品質評価を行い、遺伝子解析対象集団かつ薬力学解析対象集団である集団を対象として、形質との関連解析を行った。 安全性の解析: 安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とした。 出血性イベントは、治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目まで、及び治験薬投与開始から投与終了・中止日までに認められた出血性イベントの発現率及び 95%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 群のリスク比とその 95%信頼区間を算出した。また、イベントの累積発現率を Kaplan-Meier 法を用いて投与群ごとに推定し作図した。

表 2.7.6.3-2　観察・検査スケジュール: J305 試験

		無作為割付前	治療期					後観察期
時期（週）		脳梗塞最終発作～無作為割付まで	無作為割付／投与開始日	2～8 週（2 週ごと）	16～40 週（8 週ごと）	48 週／終了時[u]	中止時	投与終了・中止後 2 週
Visit		0	1	2～5	6～9	10	—	11
同意取得		○						
被験者背景（選択／除外基準）		○[a]						
被験者の登録			○[d,e]					
診察・問診			○	○	○	○	○	○[c]
有害事象		← ○（治験薬投与開始日［重篤有害事象は同意取得日］から後観察日まで）[c]→						
併用薬			○	○	○	○	○	○[c]
治験薬服薬状況			○	○	○	○	○	
有効性イベント[f]			← ○（治験薬投与開始から投与終了の翌日まで）→					
出血性イベント			← ○（治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日まで）[c]→					
バイタル計測・	血圧	○	○[n]	○	○	○	○	(○[l])
	脈拍数	○	○[n]	○	○	○	○	(○[l])
	身長		○[o]					
	体重		○[n]					
臨床検査	頭部画像[g]	○[h]	←○（脳梗塞イベント又は頭蓋内出血イベント発現時）→					
	頸部画像[i]	○[h]	← ○（脳梗塞イベント再発時）→					
	標準 12 誘導心電図	○[j]			○[k]	○	○	(○[l])
	血液学的検査[m]		○[n]	○	○[k]	○	○	(○[l])
	血液生化学検査[m]		○[n]	○	○[k]	○	○	(○[l])
	尿検査[m]		○[n]	○[t]	○[k]	○	○	(○[l])
薬力学（VerifyNow[p,r]）			○[n]	○[b,q]	○[k,q]			
遺伝子解析			← ○[s] →					

○: 診察時に必ず実施　　（○）: 可能な限り実施

a: 選択基準に関する検査値の判定には、無作為化前 21 日以内（ただし脳梗塞最終発作以降）の院内検査値を用いた。
b: 治療期 4 週時に実施した。
c: 後観察期の診察／問診、併用薬の確認、出血性イベントの確認、有害事象の有無の確認は、電話での確認も可とした。
d: 無作為割付は同意取得後 14 日以内に行った。
e: 治験薬投与開始日は無作為割付日又は無作為割付日の翌日（無作為割付日に併用禁止薬の使用がある場合）とした。
f: 48 週間の治験薬投与を完了した被験者は、治験薬投与開始から投与終了の翌日まで調査した。48 週間未満で治験薬投与中止した被験者は、本治験全体の終了又は治験薬投与開始後 48 週のいずれか早い時点まで、可能な限り追跡調査を行った。
g: 頭部画像の撮像方法: MRI（頭蓋内磁気共鳴血管撮影［magnetic resonance angiogram: MRA］、diffusion、apparent diffusion coefficient［ADC］-map 及び fluid attenuation inversion recovery［FLAIR］）。なお、FLAIR の代わりに T2 画像も可とした。また、脳内出血の有無の確認として、MRI（T2*強調画像等）、susceptibility-weighted imaging 又は CT 等を撮像した。なお、頭蓋内 MRA は maximum intensity projection（MIP）又は原画像、可能であれば両方を撮像した。
h: 脳梗塞最終発作発現後で治験実施計画書に規定された撮像法による画像があれば、同意取得前の画像も可とした。
i: 頸部画像の撮像方法: 頸部 MRA、頸動脈エコー、頸部 computed tomography angiogram（CTA）、頸部血管造影のいずれか。なお、頸部 MRA は MIP 又は原画像、可能であれば両方を撮像した。
j: 脳梗塞最終発作発現後無作為化前の測定データがあれば代用可とした。
k: 治療期 24 週時に実施した。
l: 投与終了時又は中止時に臨床的に問題となる所見、異常変動が認められた場合に実施した。
m: 集中測定で実施した。
n: 治験薬投与開始前に実施した。

o: 同意取得前の測定値がある場合は、直近の測定値を代用可とした。
p: 実施可能な医療機関でのみ実施した。
q: 来院当日を含めて連続 5 日間治験薬を服薬している場合、治験薬服薬後 8 時間以内に 1 回採血した。
r: 治療期来院時に脳梗塞、心筋梗塞、生命を脅かす出血、大出血を認め、採血が可能な場合は、服薬状況に関わらず、可能な限り測定を行った。
s: CYP2C19 遺伝子多型解析に対する同意を取得した被験者に対して、無作為割付後治療期 8 週（Visit 5）までに 1 回採血を行った（同意は無作為割付前でも可能とした）。
t: 治療期 4 及び 8 週時に実施した。
u: 投与期間は原則 48 週間とするが、最低でも 24 週は治験薬を投与した。
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) 表 6.5-1

3.1.2 目標被験者数の設定根拠

虚血性脳心血管系イベント発現率の CS-747S 群のクロピドグレル群に対するリスク比の点推定値が 1 未満となる確率が高くなる最小限の被験者数を設定した。CS0747S-A-J303 試験（以下、J303 試験）及び CS0747S-A-J304 試験（以下、J304 試験）の結果から、本治験で対象とする患者層に近い集団で治験薬投与開始後 48 週間以内にクロピドグレル群で認められる虚血性脳心血管系イベント発現率を 4%と見積もった。また、虚血性脳心血管系イベントのリスク比（CS-747S 群／クロピドグレル群）を 0.4～0.8 と想定した。本治験の被験者数を 110 名／群として、10,000 回のシミュレーションを行った場合、リスク比の点推定値が 1 未満となる確率は表 2.7.6.3-3 に示すとおりである。

表 2.7.6.3-3 真のリスク比とリスク比の点推定値が 1 未満となる確率: J305 試験

	真のリスク比				
	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8
リスク比の点推定値が 1 未満となる確率	81.2%	75.1%	68.7%	62.3%	55.9%

クロピドグレル群の発現率: 4.0%、被験者数 110 名／群
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) 表 6.7-17

以上から、選択基準違反等による FAS 除外の可能性等を考慮して、被験者数を 250 名（125 名／群）と設定した。

なお、日本脳卒中データバンク 2015[4] のデータでは、アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞がほぼ同じ頻度で発生していることから、本治験では、TOAST 分類による「大血管のアテローム硬化」に該当する被験者の割合が、少なくとも全体の 50%となるようにした。

3.1.3 用法・用量の設定根拠

CS-747S の用量は、国内で実施された臨床試験でクロピドグレル硫酸塩 75 mg に対して一定の虚血性脳心血管系イベント低下効果と同程度の安全性が確認されている 3.75 mg を選択した。

クロピドグレル硫酸塩の用量は本治験の患者集団に対して一般的に用いられている 75 mg を選択した。ただし、プラビックス添付文書の記載に基づき被験者の状態により 50 mg の投与を可能とした。

3.2 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由の内訳を表 2.7.6.3-4 に示す。

無作為化された被験者は 235 名であり、その内訳は CS-747S 群 120 名、クロピドグレル群 115 名であった。無作為化された被験者のうち、治験薬投与前に中止したクロピドグレル群の 1 名を除いた 234 名（CS-747S 群 120 名、クロピドグレル群 114 名[すべての被験者が 75 mg を投与された]、以下同順）に治験薬を投与し、治験を完了した被験者は 191 名（99 名、92 名）であった。

無作為化後に中止した 44 名（21 名、23 名）の主な中止理由の内訳は、「有害事象」32 名（16 名、16 名）、「被験者から中止の申し出」5 名（3 名、2 名）、「治験実施計画書からの逸脱」2 名（0 名、2 名）、及び「死亡」1 名（0 名、1 名）であった。

治験薬を投与した被験者のうち、イベント追跡調査を実施した被験者は 176 名（91 名、85 名）であり、全被験者がイベント追跡調査を完了した。治験薬投与開始後に中止した 43 名（21 名、22 名）のうち、イベント追跡調査未実施の被験者は、クロピドグレル群の 1 名であり、その理由は「死亡」であった。

表 2.7.6.3-4 被験者の内訳及び中止理由（無作為化被験者）：J305 試験

	CS-747S 3.75 mg		Clopidogrel 75/50 mg		All	
同意取得被験者数					243	
無作為化被験者数	120		115		235	
投与被験者数	120	(100.0)	114 [a]	(99.1)	234	(99.6)
完了被験者数	99	(82.5)	92	(80.0)	191	(81.3)
中止被験者数	21	(17.5)	23	(20.0)	44	(18.7)
中止理由の内訳						
被験者から中止の申し出	3	(2.5)	2	(1.7)	5	(2.1)
有害事象	16	(13.3)	16	(13.9)	32	(13.6)
治験実施計画書からの逸脱	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.9)
被験者来院せず	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
治験依頼者による治験の中止	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
その他	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)

n (%)、割合は無作為被験者数を分母とした。
a: 50 mg を投与された被験者はいなかった。
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.1-1、Table 14.1-2

3.3 解析対象

3.3.1 有効性の解析対象

有効性解析対象集団（FAS 及び PPS）の内訳を表 2.7.6.3-5 に示す。

無作為化された被験者 235 名（CS-747S 群 120 名、クロピドグレル群 115 名、以下同順）のうち 230 名（118 名、112 名）を FAS とした。FAS から除外された被験者 5 名（2 名、3 名）の除外理由は、「治験薬未投与／未服薬」及び「主要評価項目算出不能」が同一被験者 1 名（0 名、1 名）に認められ、「選択基準違反」が 4 名（2 名、2 名）に認められた。「選択基準違反」

はデータ固定前に実施した中央画像判定委員会で、委員により「大血管のアテローム硬化又は小血管の閉塞のいずれにも該当せず、病因が明らかでないものに該当する」と判定されたものである。

PPS は 226 名（117 名、109 名）であった。PPS から除外された被験者 9 名（3 名、6 名）の除外理由は、「FAS 除外」5 名（2 名、3 名）及び「選択基準違反」1 名（0 名、1 名）（クロピドグレル群の 1 名は同一被験者）、「除外基準違反」1 名（0 名、1 名）及び「治験薬の過量投与」1 名（0 名、1 名）（同一被験者）、「服薬不良」1 名（0 名、1 名）、「治験薬の誤投与」1 名（0 名、1 名）、並びに「併用禁止薬・併用制限薬違反」1 名（1 名、0 名）であった。

イベント追跡期間（FAS）の算術平均値は、CS-747S 群 223.5 日、クロピドグレル群 226.5 日であった。

表 2.7.6.3-5　有効性解析対象集団（無作為化被験者）：J305 試験

	CS-747S 3.75 mg N = 120 n (%)		Clopidogrel 75/50 mg N = 115 n (%)		All N = 235 n (%)	
FAS	118	(98.3)	112	(97.4)	230	(97.9)
FAS 不採用	2	(1.7)	3	(2.6)	5	(2.1)
不採用理由の内訳						
同意取得違反に関する重大な違反	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
未割付	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
主な選択基準違反	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)
除外基準違反	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
治験薬未投与／未服薬	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
主要評価項目算出不能	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
PPS	117	(97.5)	109	(94.8)	226	(96.2)
PPS 不採用	3	(2.5)	6	(5.2)	9	(3.8)
不採用理由の内訳						
FAS 除外	2	(1.7)	3	(2.6)	5	(2.1)
選択基準違反	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
除外基準違反	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
服薬不良	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
使用に問題のある薬剤の投与	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
治験薬の誤投与	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
治験薬の過量投与	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
併用禁止薬・併用制限薬違反	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)

n (%)、N: 無作為化被験者数
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.1-7

3.3.2　薬力学の解析対象

薬力学解析対象集団は 222 名（CS-747S 群 113 名、クロピドグレル群 109 名、以下同順）であった。薬力学解析対象集団から除外された被験者 13 名（7 名、6 名）の除外理由は、「FAS 除外」5 名（2 名、3 名）及び「薬力学データ欠測」10 名（5 名、5 名）（クロピドグレル群の 2 名はそれぞれ同一被験者）であった。

3.3.3　ファーマコゲノミクスの解析対象

遺伝子解析対象集団は 198 名（100 名、98 名）であった。遺伝子解析対象集団から除外された被験者 37 名（20 名、17 名）の除外理由は、「治験薬未投与／未服薬」1 名（0 名、1 名）及び「PGx（pharmacogenomics）データ欠測」37 名（20 名、17 名）（クロピドグレル群の 1 名は同一被験者）であった。

3.3.4　安全性の解析対象

無作為化された被験者 235 名（CS-747S 群 120 名、クロピドグレル群 115 名、以下同順）のうち 234 名（120 名、114 名）を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団から除外されたクロピドグレル群の被験者 1 名の除外理由は、「治験薬未投与／未服薬」であった。

3.4　被験者背景

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3-6 に示す。

FAS での被験者背景は、mRS で CS-747S 群に Grade3 が多かったが、全体を通して投与群間で明らかな不均衡はなかった。算術平均値は 70.2 歳、体重の算術平均値は 63.56 kg、男性の割合は 70.9%（163/230）であった。

脳梗塞症の最終発作の病型別の被験者の割合は、大血管のアテローム硬化が 60.0%（138/230）、小血管の閉塞が 40.0%（92/230）であり、計画された被験者数に関し大血管のアテローム硬化に該当する被験者の割合が少なくとも全体の 50%とする、との規定に合致していた。

脳梗塞再発のリスク因子として設定された高血圧（収縮期血圧 140 mmHg かつ拡張期血圧 90 mmHg 以上）に罹患していた被験者は 71.3%（164/230）であった。同様に糖尿病（HbA1c 6.5%以上）は 34.3%（79/230）、慢性腎臓病（eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 未満又は尿蛋白 1+以上）は 7.8%（18/230）、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 3.5%（8/230）、前述の数値基準をいずれも満たさない場合、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病、及び脂質異常症のうち 2 つ以上のリスク因子を有する被験者は 8.7%（20/230）、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 17.4%（40/230）であった。リスク因子を 1 つだけ有する被験者が最も多く、全被験者の 64.7%（139/215）が該当した。

PPS、薬力学解析対象集団、安全性解析対象集団、及び遺伝子解析対象集団の被験者背景は、FAS と同様であった。

表 2.7.6.3-6　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）：J305 試験（1/2）

		CS-747S 3.75 mg N = 118	Clopidogrel 75/50 mg N = 112	All N = 230
年齢（歳）	Mean (SD)	70.5 (9.38)	70.0 (9.50)	70.2 (9.42)
	Median	70.0	71.0	70.0
	min, max	50, 91	50, 89	50, 91
	75 歳未満	77 (65.3)	73 (65.2)	150 (65.2)
	75 歳以上	41 (34.7)	39 (34.8)	80 (34.8)
体重（kg）	Mean (SD)	62.81 (10.957)	64.35 (11.360)	63.56 (11.157)
	Median	62.25	64.20	63.15
	min, max	35.8, 86.8	40.1, 99.4	35.8, 99.4
	50 kg 以下	16 (13.6)	11 (9.8)	27 (11.7)
	50 kg 超	102 (86.4)	101 (90.2)	203 (88.3)
BMI	Mean (SD)	24.03 (3.092)	24.46 (3.434)	24.24 (3.263)
	Median	24.25	24.45	24.35
	min, max	17.2, 33.3	17.3, 34.3	17.2, 34.3
	25 未満	74 (62.7)	61 (54.5)	135 (58.7)
	25 以上	44 (37.3)	51 (45.5)	95 (41.3)
性別	男性	84 (71.2)	79 (70.5)	163 (70.9)
	女性	34 (28.8)	33 (29.5)	67 (29.1)
喫煙習慣	喫煙習慣なし	44 (37.3)	37 (33.0)	81 (35.2)
	過去に喫煙習慣あり	48 (40.7)	52 (46.4)	100 (43.5)
	喫煙習慣あり	26 (22.0)	23 (20.5)	49 (21.3)
mRS	Grade 0	14 (11.9)	18 (16.1)	32 (13.9)
	Grade 1	27 (22.9)	36 (32.1)	63 (27.4)
	Grade 2	46 (39.0)	41 (36.6)	87 (37.8)
	Grade 3	24 (20.3)	6 (5.4)	30 (13.0)
	Grade 4	7 (5.9)	11 (9.8)	18 (7.8)
	Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳梗塞症の	N_1	117	112	229
最終発作から	7 日以上 4 週未満	105 (89.7)	102 (91.1)	207 (90.4)
治療期開始日	4 週以上 8 週未満	12 (10.3)	10 (8.9)	22 (9.6)
までの日数	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	大血管のアテローム硬化	65 (55.1)	73 (65.2)	138 (60.0)
最終発作の病型	小血管の閉塞	53 (44.9)	39 (34.8)	92 (40.0)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アテローム性	無	90 (76.3)	86 (76.8)	176 (76.5)
動脈硬化症の	有	28 (23.7)	26 (23.2)	54 (23.5)
既往歴	脳梗塞症の既往	21 (17.8)	19 (17.0)	40 (17.4)
	TIA の既往	4 (3.4)	5 (4.5)	9 (3.9)
	心筋梗塞症の既往	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 (%)、N_1: データのある被験者数（N_1 の記載がない項目のデータのある被験者数は FAS と同数）
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.1-14、Table 14.1-15.1～4

表 2.7.6.3-6　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）：J305 試験（2/2）

		CS-747S 3.75 mg N = 137	Clopidogrel 75/50 mg N = 96	All N = 233
投与前 CLcr (mL/min)	N_1	118	112	230
	正常: 80 超	37 (31.4)	40 (35.7)	77 (33.5)
	軽度: 50 超、80 以下	65 (55.1)	48 (42.9)	113 (49.1)
	中等度: 30 以上 50 以下	14 (11.9)	18 (16.1)	32 (13.9)
	重度: 30 未満	2 (1.7)	6 (5.4)	8 (3.5)
投与開始時併用薬	プロトンポンプ阻害薬	72 (61.0)	82 (73.2)	154 (67.0)
	Ca 拮抗薬	51 (43.2)	54 (48.2)	105 (45.7)
	HMG-CoA 還元酵素阻害薬	83 (70.3)	79 (70.5)	162 (70.4)
	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	40 (33.9)	44 (39.3)	84 (36.5)
	インスリン	7 (5.9)	9 (8.0)	16 (7.0)
CYP2C19 表現型	N_1	98	98	196
	EM	37 (37.8)	34 (34.7)	71 (36.2)
	IM	42 (42.9)	49 (50.0)	91 (46.4)
	PM	19 (19.4)	15 (15.3)	34 (17.3)
	IM + PM	61 (62.2)	64 (65.3)	125 (63.8)
リスク因子	高血圧 [a]	89 (75.4)	75 (67.0)	164 (71.3)
	糖尿病 [b]	38 (32.2)	41 (36.6)	79 (34.3)
	慢性腎臓病 [c]	7 (5.9)	11 (9.8)	18 (7.8)
	脂質異常症 [d]	5 (4.2)	3 (2.7)	8 (3.5)
	2 つ以上のリスク [e]	7 (5.9)	13 (11.6)	20 (8.7)
	脳梗塞の既往 [f]	21 (17.8)	19 (17.0)	40 (17.4)
リスク因子の数（上記の e を除く）	N_1	114	101	215
	1	78 (68.4)	61 (60.4)	139 (64.7)
	2	27 (23.7)	32 (31.7)	59 (27.4)
	3	8 (7.0)	8 (7.9)	16 (7.4)
	4	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
	5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2 つ以上	36 (31.6)	40 (39.6)	76 (35.3)
	3 つ以上	9 (7.9)	8 (7.9)	17 (7.9)
合併症	無	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	有	118 (100.0)	112 (100.0)	230 (100.0)
	高血圧症	103 (87.3)	100 (89.3)	203 (88.3)
	脂質異常症	55 (46.6)	58 (51.8)	113 (49.1)
	慢性腎臓病	8 (6.8)	14 (12.5)	22 (9.6)
	糖尿病	47 (39.8)	51 (45.5)	98 (42.6)
合併症の数 [g]	N_1	118	112	230
	1	40 (33.9)	35 (31.3)	75 (32.6)
	2	47 (39.8)	38 (33.9)	85 (37.0)
	3	25 (21.2)	26 (23.2)	51 (22.2)
	4	5 (4.2)	12 (10.7)	17 (7.4)
	5	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.9)
	2 つ以上	78 (66.1)	77 (68.8)	155 (67.4)
	3 つ以上	31 (26.3)	39 (34.8)	70 (30.4)

n (%)、N_1: データがある被験者数（N_1 の記載がない項目のデータのある被験者数は FAS と同数）
CLcr: creatinine clearance、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、g: 高血圧症、脂質異常症、慢性腎臓病、糖尿病、及び最終発作発現より前の脳梗塞の既往
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.1-14、Table 14.1-15.1～4

3.5 有効性の結果

3.5.1 虚血性脳心血管系イベント

3.5.1.1 主要評価項目

治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた虚血性脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）の発現率とその 95%信頼区間、及び CS-747S 群のクロピドグレル群に対するリスク比とその 95%信頼区間を表 2.7.6.3-7 に示す。Kaplan-Meier 法を用いて算出したイベントの累積発現率を図 2.7.6.3-1 に示す。

FAS での治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた虚血性脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、及びその他の血管死）の発現率は、CS-747S 群 6.8%（8/118）、クロピドグレル群 7.1%（8/112）であった。クロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比（95%信頼区間）は 0.949（0.369～2.443）であり、1 未満であった。虚血性脳心血管系イベントの累積発現率の推移には、CS-747S 群及びクロピドグレル群の間で大きな差はなかった。

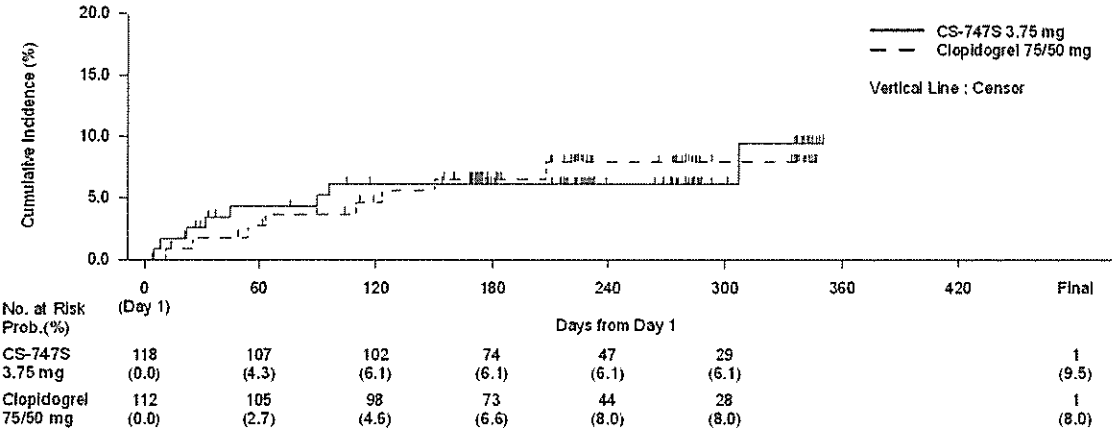
PPS での治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた虚血性脳心血管系イベントの発現率は、CS-747S 群 6.8%（8/117）、クロピドグレル群 7.3%（8/109）であった。クロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比（95%信頼区間）は 0.932（0.362～2.396）であり、FAS の結果と同様であった。

表 2.7.6.3-7 虚血性脳心血管系イベント発現率及びリスク比（FAS）：J305 試験

	CS-747S 3.75 mg N = 118		Clopidogrel 75/50 mg N = 112		Risk ratio CS-747S 3.75 mg / Clopidogrel 75/50 mg	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI
虚血性脳心血管系イベント[a]	8 (6.8)	3.0, 12.9	8 (7.1)	3.1, 13.6	0.949	0.369, 2.443
脳梗塞	7 (5.9)	2.4, 11.8	8 (7.1)	3.1, 13.6	0.831	0.311, 2.215
心筋梗塞	1 (0.8)	0.0, 4.6	0 (0.0)	0.0, 3.2	—	—, —
その他の血管死	0 (0.0)	0.0, 3.1	0 (0.0)	0.0, 3.2	—	—, —

a: 脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死、Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.2-1

図 2.7.6.3-1 虚血性脳心血管系イベントの累積発現率（FAS）：J305 試験



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

FAS での治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた虚血性脳心血管系イベントの、クロピドグレル群に対する CS-747S 群のハザード比（95%信頼区間）は 0.968（0.363～2.580）であった。投与群および割付因子を共変量とした Cox 比例ハザードモデルでは、クロピドグレル群に対する CS-747S 群のハザード比（95%信頼区間）は 0.990（0.371～2.640）であった。PPS での結果は、FAS の結果と同様であった。

FAS での治験薬投与開始から追跡終了までに認められた虚血性脳心血管系イベントの発現率及びクロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比（95%信頼区間）は、FAS での治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた発現率及びリスク比（95%信頼区間）と同じであった。

3.5.1.2　副次評価項目

治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた有効性イベントの発現率とその 95%信頼区間、及びクロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比とその 95%信頼区間を表 2.7.6.3-8（FAS）に示す。

FAS での CS-747S 群での治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた有効性イベントのうち、リスク比を算出できた副次評価項目すべてで、クロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比は 1 未満であった。特に、「虚血性脳血管イベント（脳梗塞及び TIA）」でのリスク比が低かった（0.664［95%信頼区間: 0.262～1.685］）。リスク比を算出できなかった有効性イベントでは、「心筋梗塞」は CS-747S 群で、「全死亡」はクロピドグレル群で各 1 名認められた。「その他の血管死」及び「脳血管死」はいずれの投与群でも認められなかった。PPS での結果は、FAS の結果と同様であった。なお、CS-747S 群では 1 名に膵癌が発現し死亡に至ったが、投与中止後 22 日目に死亡したため、治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までの有効性イベントに含まれなかった。

FAS での治験薬投与開始から追跡終了までに認められた重要な有効性の副次評価項目のイベントの発現率及びリスク比は、治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までと同様であった。

表 2.7.6.3-8　有効性イベント発現率及びリスク比（FAS）：J305 試験

	CS-747S 3.75 mg N = 118		Clopidogrel 75/50 mg N = 112		Risk ratio CS-747S 3.75 mg / Clopidogrel 75/50 mg	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI
脳梗塞	7 (5.9)	2.4, 11.8	8 (7.1)	3.1, 13.6	0.831	0.311, 2.215
心筋梗塞	1 (0.8)	0.0, 4.6	0 (0.0)	0.0, 3.2	—	—, —
その他の血管死	0 (0.0)	0.0, 3.1	0 (0.0)	0.0, 3.2	—	—, —
虚血性脳血管イベント[a]	7 (5.9)	2.4, 11.8	10 (8.9)	4.4, 15.8	0.664	0.262, 1.685
全虚血性イベント[b]	9 (7.6)	3.5, 14.0	10 (8.9)	4.4, 15.8	0.854	0.361, 2.024
脳卒中	7 (5.9)	2.4, 11.8	8 (7.1)	3.1, 13.6	0.831	0.311, 2.215
脳心血管死	0 (0.0)	0.0, 3.1	0 (0.0)	0.0, 3.2	—	—, —
全死亡	0 (0.0)	0.0, 3.1	1 (0.9)	0.0, 4.9	—	—, —
脳心血管性事故[c]	8 (6.8)	3.0, 12.9	8 (7.1)	3.1, 13.6	0.949	0.369, 2.443

a: 脳梗塞、TIA
b: 虚血性脳心血管系イベント、TIA、不安定狭心症、末梢動脈閉塞症
c: 脳心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.2-1

3.5.2　虚血性脳心血管系イベントと出血性イベントの複合解析

FAS 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複合エンドポイントのイベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死、生命を脅かす出血、及び大出血）の発現率は、CS-747S 群 7.6%（9/118）、クロピドグレル群 7.1%（8/112）であった。クロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比（95%信頼区間）は 1.068（0.427～2.670）であった。

FAS 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複合エンドポイントのイベントの、クロピドグレル群に対する CS-747S 群のハザード比（95%信頼区間）は 1.088（0.420～2.820）であった。投与群および割付因子を共変量とした Cox 比例ハザードモデルでのクロピドグレル群に対する CS-747S 群のハザード比（95%信頼区間）は 1.110（0.428～2.881）であった。PPS での結果は、FAS の結果と同様であった。

3.6　薬力学の結果

3.6.1　VerifyNow $P2Y_{12}$ assay による PRU 値及び% inhibition

3.6.1.1　PRU 値

VerifyNow $P2Y_{12}$ assay による PRU 値の時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.3-9 に、PRU 値の推移図を図 2.7.6.3-2 示す。

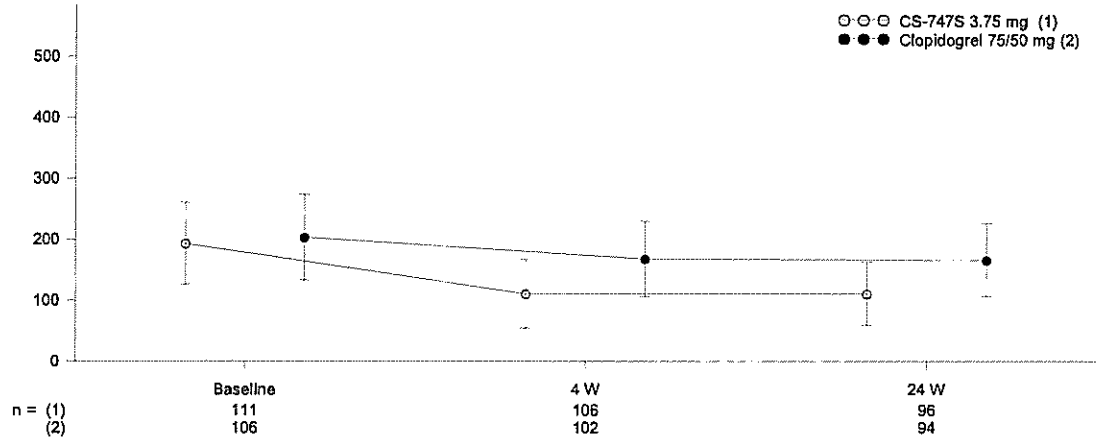
投与開始前の PRU 値の算術平均値は、CS-747S 群及びクロピドグレル群でそれぞれ 193.4 及び 203.1（以下同順）であり、治療期 4 週では 111.2 及び 168.6、治療期 24 週では 111.6 及び 166.6 であった。CS-747S 群の PRU 値はクロピドグレル群に対して低値を示し、その算術平均値の差の 95%信頼区間は治療期 4 週以降で 0 を跨がなかった。

表 2.7.6.3-9　PRU 値の要約統計量（薬力学解析対象集団）：J305 試験

		CS-747S 3.75 mg N = 113	Clopidogrel 75/50 mg N = 109
Baseline	n	111	106
	Mean	193.4	203.1
	SD	66.98	70.39
	Difference of mean	-9.7	—
	95% CI	-28.1, 8.7	—
4 weeks	n	106	102
	Mean	111.2	168.6
	SD	55.77	61.53
	Difference of mean	-57.4	—
	95% CI	-73.4, -41.3	—
24 weeks	n	96	94
	Mean	111.6	166.6
	SD	51.70	60.00
	Difference of mean	-55.0	—
	95% CI	-71.0, -39.0	—

Differences of mean are mean of CS-747S 3.75 mg − that of Clopidogrel 75/50 mg group.
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.4-1

図 2.7.6.3-2　PRU 値の推移（薬力学解析対象集団）：J305 試験



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

3.6.1.2　% Inhibition

VerifyNow $P2Y_{12}$ assay による% inhibition の要約統計量を表 2.7.6.3-10 に、% inhibition の推移図を図 2.7.6.3-3 に示す。

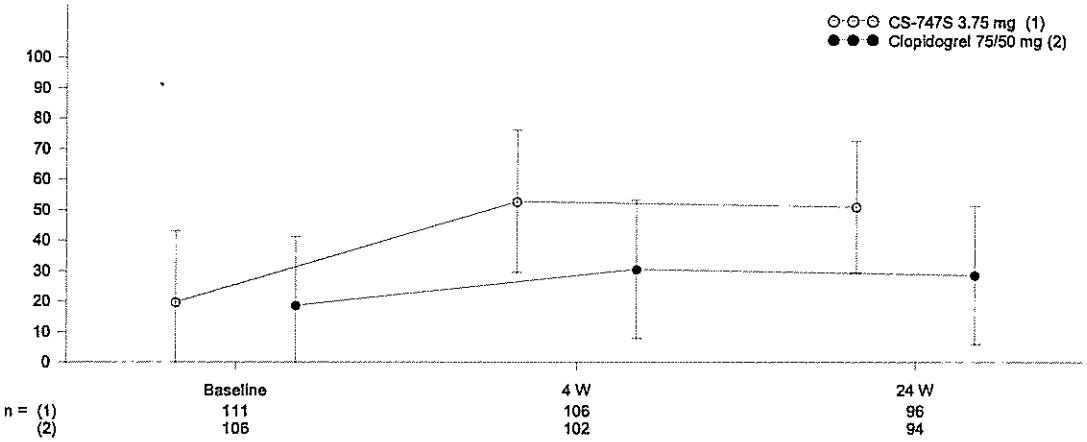
投与開始前の% inhibition の算術平均値は、CS-747S 群及びクロピドグレル群でそれぞれ 19.8%及び 18.7%（以下同順）であり、治療期 4 週では 52.8%及び 30.6%、治療期 24 週では 51.1%及び 28.6%であった。CS-747S 群の% inhibition はクロピドグレル群に対して高値を示し、その算術平均値の差の 95%信頼区間は治療期 4 週以降で 0 を跨がなかった。

表 2.7.6.3-10　% Inhibition の要約統計量（薬力学解析対象集団）：J305 試験

		CS-747S 3.75 mg N = 113	Clopidogrel 75/50 mg N = 109
Baseline	n	111	106
	Mean	19.8	18.7
	SD	23.26	22.37
	Difference of mean	1.1	—
	95% CI	-5.0, 7.2	—
4 weeks	n	106	102
	Mean	52.8	30.6
	SD	23.28	22.58
	Difference of mean	22.3	—
	95% CI	16.0, 28.5	—
24 weeks	n	96	94
	Mean	51.1	28.6
	SD	21.56	22.62
	Difference of mean	22.5	—
	95% CI	16.2, 28.8	—

Differences of mean are mean of CS-747S 3.75 mg − that of Clopidogrel 75/50 mg group.
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.4-2

図 2.7.6.3-3　% Inhibition の推移（薬力学解析対象集団）：J305 試験



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

3.7　ファーマコゲノミクスの結果

3.7.1　スターアレル遺伝型度数及び頻度

遺伝子 CYP2C19 のスターアレル遺伝型度数及び頻度、並びに HWE の法則に対する適合度検定の結果を表 2.7.6.3-11 に示す。

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

表 2.7.6.3-11　CYP2C19 のスターアレル遺伝型の度数、頻度、及び HWE 法則への適合度検定（遺伝子解析対象集団）：J305 試験

	CS-747S 3.75 mg N = 110 n (%)		Clopidogrel 75/50 mg N = 98 n (%)		All N = 198 n (%)	
CYP2C19						
Counts	n = 100		n = 98		n = 198	
*1/*1	38	(38.0)	34	(34.7)	72	(36.4)
*1/*2	34	(34.0)	38	(38.8)	72	(36.4)
*1/*3	9	(9.0)	11	(11.2)	20	(10.1)
*2/*2	8	(8.0)	6	(6.1)	14	(7.1)
*2/*3	11	(11.0)	7	(7.1)	18	(9.1)
*3/*3	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(1.0)
Missing	0		0		0	
HWE *P*-value	0.1604		0.5729		0.2360	

n (%)
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.4-4

3.7.2　表現型の度数及び頻度

CYP2C19 の表現型の度数及び頻度を表 2.7.6.3-12 に示す。

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

表 2.7.6.3-12　CYP2C19 の表現型の度数及び頻度（遺伝子解析対象集団）：J305 試験

	CS-747S 3.75 mg N = 110 n (%)		Clopidogrel 75/50 mg N = 98 n (%)		All N = 198 n (%)	
CYP2C19						
Counts	n = 100		n = 98		n = 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)
Missing	0		0		0	

Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.4-5

3.7.3　表現型ごとの PRU 値（VerifyNow System®測定）

投与 4 週目の CYP2C19 の表現型ごとの PRU 値を表 2.7.6.3-13 及び図 2.7.6.3-4 に示す。

CS-747S 群での治療期 4 週の PRU 値の算術平均値は、EM 116.5、IM 98.5、及び PM 135.8 であり、CYP2C19 の表現型と PRU 値の間に明らかな傾向は認められなかった。クロピドグレル群での治療期 4 週の PRU 値の算術平均値は EM 133.3、IM 179.0、及び PM 225.8 であり、EM、IM、PM の順に高くなった。

CS-747S 群での治療期 4 週の PRU 値は、クロピドグレル群と比較して、いずれの表現型でも低かったが、IM 及び PM では特にその差が大きかった。CS-747S 群及びクロピドグレル群

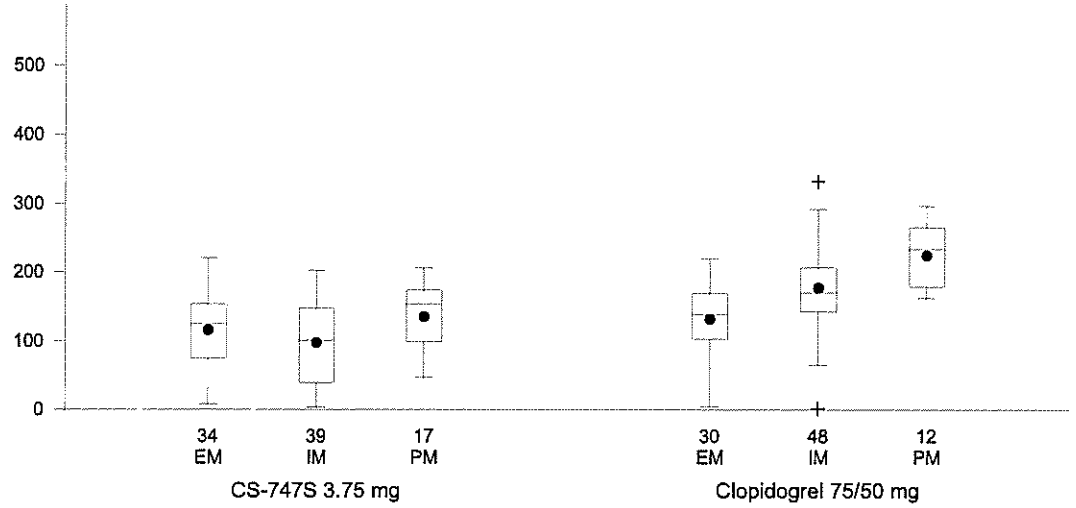
のいずれも、治療期 4 週と同様の傾向が治療期 24 週にも認められた。

表 2.7.6.3-13　CYP2C19 表現型と PRU 値の要約統計量（4 週目）：J305 試験

		CS-747S 3.75 mg N = 96	Clopidogrel 75/50 mg N = 97
EM	n	34	30
	Mean	116.5	133.3
	SD	47.94	56.52
IM	n	39	48
	Mean	98.5	179.0
	SD	64.22	60.19
PM	n	17	12
	Mean	135.8	225.8
	SD	50.06	46.30
P-value	Kruskal-Wallis	0.1038	0.0000
EM	n	34	30
	Mean	116.5	133.3
	SD	47.94	56.52
IM + PM	n	56	60
	Mean	109.8	188.3
	SD	62.28	60.34
P-value	Mann-Whitney	0.7645	0.0001

Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.4-19

図 2.7.6.3-4　CYP2C19 表現型と PRU 値（4 週目）：J305 試験



●, Arithmetic mean; +, Values between 1.5*IQR and 3*IQR from UQ/LQ; *, Values above/below 3*IQR from UQ/LQ.
IQR, Interquartile range; UQ, 75 percentile; LQ, 25 percentile.
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Figure 14.4-16

3.7.4　表現型ごとの% inhibition（VerifyNow System®測定）

投与 4 週目の CYP2C19 の表現型ごとの阻害率を表 2.7.6.3-14 及び図 2.7.6.3-5 に示す。

CS-747S 群での治療期 4 週の% inhibition の算術平均値は、EM 51.9%、IM 57.4%、及び PM 40.5%であり、CYP2C19 の表現型と% inhibition の間に明らかな傾向は認められなかった。クロピドグレル群での治療期 4 週の% inhibition の算術平均値は EM 44.6%、IM 26.8%、及び PM 7.9%であり、EM、IM、PM の順に低くなった。

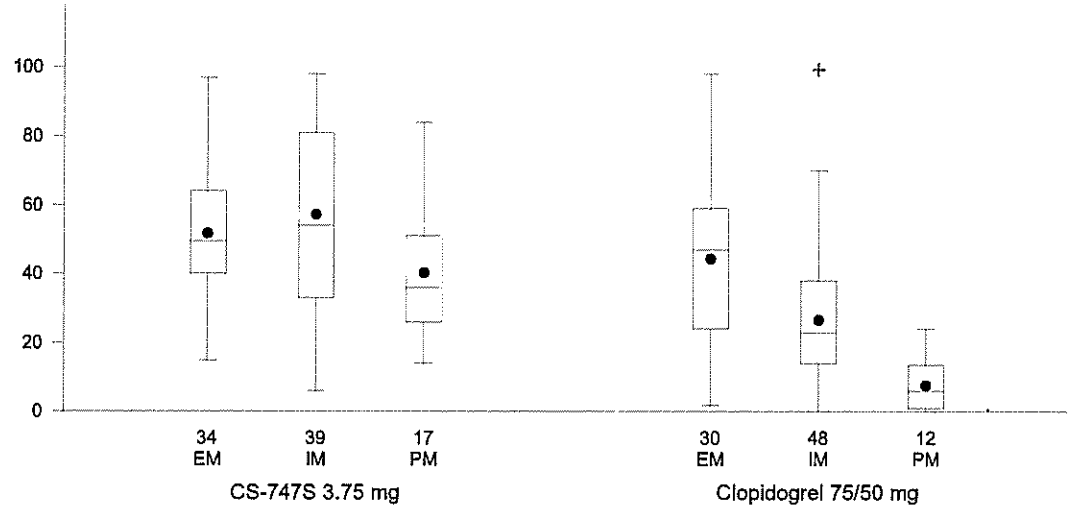
CS-747S 群での治療期 4 週の% inhibition は、クロピドグレル群と比較して、いずれの表現型でも高かったが、IM 及び PM では特にその差が大きかった。CS-747S 群及びクロピドグレル群のいずれも、治療期 4 週と同様の傾向が治療期 24 週にも認められた。

表 2.7.6.3-14　CYP2C19 表現型と% inhibition の要約統計量（4 週目）：J305 試験

		CS-747S 3.75 mg N = 96	Clopidogrel 75/50 mg N = 97
EM	n	34	30
	Mean	51.9	44.6
	SD	18.54	23.50
IM	n	39	48
	Mean	57.4	26.8
	SD	28.10	20.09
PM	n	17	12
	Mean	40.5	7.9
	SD	20.49	7.81
P-value	Kruskal-Wallis	0.0613	0.0000
EM	n	34	30
	Mean	51.9	44.6
	SD	18.54	23.50
IM + PM	n	56	60
	Mean	52.3	23.0
	SD	27.00	19.77
P-value	Mann-Whitney	0.9039	0.0000

Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.4-22

図 2.7.6.3-5　CYP2C19 表現型と% inhibition（4 週目）：J305 試験



●, Arithmetic mean; +, Values between 1.5*IQR and 3*IQR from UQ/LQ; *, Values above/below 3*IQR from UQ/LQ.
IQR, Interquartile range; UQ, 75 percentile; LQ, 25 percentile
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Figure 14.4-19

3.8　安全性の結果

3.8.1　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

治験薬が投与された期間の算術平均値は、CS-747S 群 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。80%以上の被験者で累積の投与期間が 24 週以上、50%以上の被験者で累積の投与期間が 32 週以上であった。

3.8.2　出血性イベント

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を検討した。また、生命を脅かす出血及び大出血、生命を脅かす出血、症候性頭蓋内出血、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、並びに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）について同様の解析を行った。

出血性イベントの発現率とその 95%信頼区間、及びクロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比とその 95%信頼区間を表 2.7.6.3-15 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出血性イベントの累積発現率（Kaplan-Meier 曲線）を図 2.7.6.3-6 に示す。

「生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血」の発現率は、CS-747S 群 5.0%（6/120）、クロピドグレル群 3.5%（4/114）であった。「生命を脅かす出血」はいずれの投与群でも認められなかった。「大出血」は CS-747S 群で網膜裂孔が 1 名に認められた。「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 群で認められた「大出血」の網膜裂孔は、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。

「臨床的に重要な出血」は CS-747S 群では、血尿が 2 名、鼻出血、点状出血、及びくも膜下出血が各 1 名に認められ、いずれも軽度で非重篤であった。また、点状出血での治験薬投与中止及び鼻出血でのレーザー治療以外に処置は行われず、いずれも回復した。クロピドグレル群では、虚血性大腸炎（中等度）、胃腸出血（重度）、硝子体出血（軽度）が各 1 名、鼻出血（中等度）及び結膜出血（中等度）が同一被験者 1 名に認められ、このうち 1 名に認められた虚血性大腸炎は重篤な出血性有害事象であった。また、硝子体出血を除いて治験薬投与中断又は投薬・入院などの処置が行われ、いずれも回復した。

「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）」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、CS-747S 群での発現率はクロピドグレル群より低かった。

各出血性イベントの発現が特定の時期に集中することはなかった。

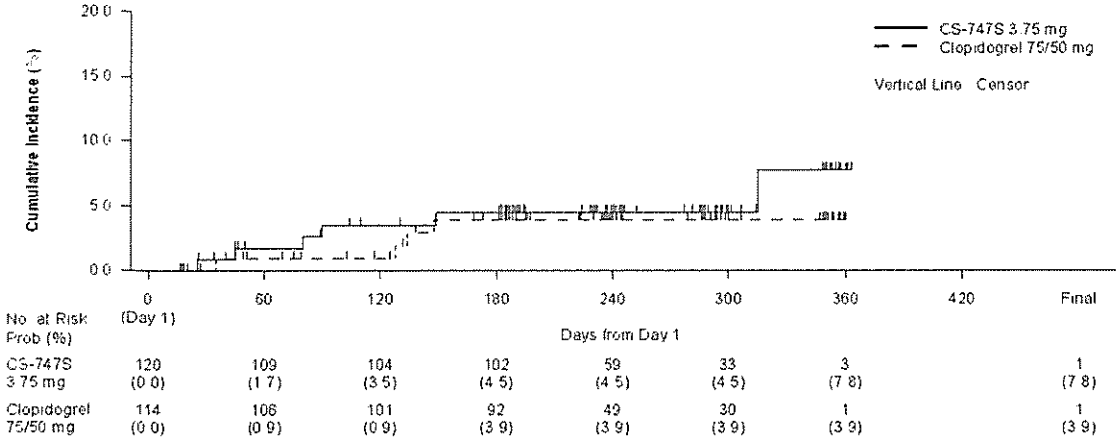
治験薬投与開始から投与終了・中止日までに認められた各出血性イベント発現率及びリスク比は、治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた各出血性イベントと同様の結果であった。

表 2.7.6.3-15　出血性イベントの発現率及びリスク比（安全性解析対象集団）：J305 試験

	CS-747S 3.75 mg N = 120		Clopidogrel 75/50 mg N = 114		Risk ratio CS-747S 3.75 mg / Clopidogrel 75/50 mg	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Estimate	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)	1.9, 10.6	4 (3.5)	1.0, 8.7	1.425	0.413, 4.919
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	—	—, —
症候性頭蓋内出血	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	4 (3.5)	1.0, 8.7	1.188	0.327, 4.312
その他の出血	20 (16.7)	10.5, 24.6	25 (21.9)	14.7, 30.6	0.760	0.448, 1.290
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	28 (24.6)	17.0, 33.5	0.780	0.479, 1.272

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
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.3.1-2

図 2.7.6.3-6　出血性イベントの累積発現率
（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）（安全性解析対象集団）：J305 試験



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

3.8.3　有害事象発現状況

3.8.3.1　有害事象

有害事象発現被験者数を表 2.7.6.3-16 に示す。主な事象別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で 2%以上に発現）を表 2.7.6.3-17 に、すべての事象別の有害事象発現被験者数を付録 表 2.7.6.8-1 に、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定されたすべての事象別の有害事象発現被験者数を付録 表 2.7.6.8-2 に示す。

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）であった。主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が 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）、脳梗塞（7.5%、7.0%）、便秘（7.5%、

5.3%）、鼻出血（6.7%、1.8%）、糖尿病（1.7%、6.1%）、肝機能異常（2.5%、5.3%）、及び発疹（2.5%、5.3%）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」と判定された主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が 1%以上）とその発現率は、肝機能異常（0.8%、2.6%）、鼻出血（3.3%、0.0%）、皮下出血（2.5%、0.0%）、歯肉出血（0.0%、1.8%）、及び尿中血陽性（0.0%、1.8%）であった。

重症度別では、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）であった。重度の有害事象は CS-747S 群では、胃癌、膵癌、末梢動脈閉塞性疾患、及び誤嚥性肺炎が各 1 名に認められた。クロピドグレル群では、肺炎（同一被験者に 2 件発現）、自殺既遂、及び急性腎障害が各 1 名に、低ナトリウム血症及び胃腸出血が同一被験者 1 名に、並びに変形性関節症及び脊椎圧迫骨折が同一被験者 1 名に認められた。重度の有害事象はすべて治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

表 2.7.6.3-16　有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J305 試験

	CS-747S 3.75 mg N = 120		Clopidogrel 75/50 mg 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 2.7.6.3-17　事象別有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で 2%以上に発現）
（安全性解析対象集団）：J305 試験（1/2）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 120 n (%)		Clopidogrel 75/50 mg N = 114 n (%)	
Subjects with adverse events	92	(76.7)	94	(82.5)
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 2.7.6.3-17　事象別有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で 2%以上に発現）
（安全性解析対象集団）：J305 試験（2/2）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 120 n (%)		Clopidogrel 75/50 mg N = 114 n (%)	
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

3.8.3.2　出血性有害事象

出血性有害事象（出血性イベント評価委員会判定）発現被験者数を表 2.7.6.3-18 に、出血分類別の出血性有害事象（出血性イベント評価委員会判定）の発現率を表 2.7.6.3-19 に示す。

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) であった。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（CS-747S 群 5.8%、クロピドグレル群 1.8%、以下同順）、創傷（0.0%、4.4%）、歯肉出血（0.0%、3.5%）、皮下出血（3.3%、0.0%）、及び血尿（3.3%、0.0%）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) であった。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 件は同一被験者に認められた。

重症度別では、重度の出血性有害事象は、CS-747S 群では認められなかった。クロピドグレル群で胃腸出血が 1 名に認められ、非重篤で治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

重篤な出血性有害事象は、CS-747S 群では認められなかった。クロピドグレル群で虚血性大腸炎が 1 名に認められ、中等度で、治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。

表 2.7.6.3-18　出血性有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J305 試験

	CS-747S 3.75 mg N = 120		Clopidogrel 75/50 mg 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 14.3.1-6.3

表 2.7.6.3-19　出血分類別の出血性有害事象の発現被験者数（安全性解析対象集団）：J305 試験（1/3）

出血分類 器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 120		Clopidogrel 75/50 mg N = 114	
	被験者数（%）			
すべての出血	23	(19.2)	28	(24.6)
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	2	(1.7)	2	(1.8)
結膜出血	1	(0.8)	1	(0.9)
網膜裂孔	1	(0.8)	0	(0.0)
硝子体出血	0	(0.0)	1	(0.9)
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	7	(5.8)	2	(1.8)
鼻出血	7	(5.8)	2	(1.8)

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

表 2.7.6.3-19　出血分類別の出血性有害事象の発現被験者数（安全性解析対象集団）：J305 試験（2/3）

出血分類 器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 120 被験者数	(%)	Clopidogrel 75/50 mg N = 114 被験者数	(%)
すべての出血（つづき）				
胃腸障害	1	(0.8)	9	(7.9)
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)
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	8	(6.7)	0	(0.0)
皮下出血	4	(3.3)	0	(0.0)
紫斑	2	(1.7)	0	(0.0)
点状出血	1	(0.8)	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	4	(3.3)	0	(0.0)
血尿	4	(3.3)	0	(0.0)
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)
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)

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

表 2.7.6.3-19　出血分類別の出血性有害事象の発現被験者数（安全性解析対象集団）：J305 試験（3/3）

出血分類 器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 120 被験者数	(%)	Clopidogrel 75/50 mg N = 114 被験者数	(%)
臨床的に重要な出血（つづき）				
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)
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

3.8.3.3　肝機能関連の有害事象

肝機能関連有害事象発現被験者数を表 2.7.6.3-20 に示す。

治験薬投与開始から後観察期終了までに発現し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、いずれの投与群でも認められなかった。

肝機能関連有害事象の発現時期に関して、いずれの投与群でも一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.6.3-20　肝機能関連有害事象の発現被験者数（安全性解析対象集団）：J305 試験

	CS-747S 3.75 mg N = 120		Clopidogrel 75/50 mg 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

3.8.3.4　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を添付資料 5.3.5.1-1　14.3.3 項に示す。

3.8.3.4.1　死亡

死亡に至った有害事象は、CS-747S 群で膵癌が 1 名、クロピドグレル群で自殺既遂が 1 名に認められ、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

3.8.3.4.2　その他の重篤な有害事象

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）であった。主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現率が 2%以上）とその発現率は、脳梗塞（CS-747S 群 5.0%［6/120］、クロピドグレル群 5.3%［6/114］、以下同順）及び肺炎（0.0%［0/120］、2.6%［3/114］）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された重篤な有害事象は CS-747S 群では認められず、クロピドグレル群での発現率は 3.5%（4/114）であった。重篤な出血性有害事象の詳細は 3.8.3.2 に示す。

3.8.3.5　重要な有害事象

本治験では、有害事象の発現によって治験薬の投与を中止せざるを得なかった事象を「他の重要な有害事象」とした。重要な有害事象の叙述を添付資料 5.3.5.1-1　14.3.3 項に示す。

治験薬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）であった。治験薬投与中止に至った主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が 2%以上）とその発現率は、脳梗塞（CS-747S 群 5.0% [6/120]、クロピドグレル群 6.1% [7/114]）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された治験薬投与中止に至った有害事象は、CS-747S 群で発疹及び点状出血が各 1 名、クロピドグレル群でラクナ梗塞及び発疹が各 1 名に認められた。CS-747S 群で認められた治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された治験薬投与中止に至った有害事象のうち、発疹の転帰は軽快、点状出血の転帰は回復であった。

3.8.4　臨床検査値の評価

血液学的検査及び血液生化学検査では、いずれの検査項目も各群の算術平均値は治験薬投与前後で顕著な変動は見られず、また各測定時点で群間差も認められなかった。尿検査（定性値）では、各群とも治験薬投与後に悪化傾向を示す項目はなかった。

3.8.5　バイタルサインの評価

血圧及び脈拍数の各算術平均値の推移に、いずれの投与群でも治験薬投与前後で臨床的に問題となる変化は認められなかった。

3.8.6　心電図の評価

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 名であり、いずれも有害事象として報告された。CS-747S 群では中等度の心筋梗塞及び軽度の心房細動が各 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。クロピドグレル群では軽度の心房細動が 2 名に認められ、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

3.9　結論

脳梗塞再発のリスク因子を有する血栓性脳梗塞患者に CS-747S 3.75 mg 又はクロピドグレル硫酸塩 75/50 mg を 24～48 週間投与したとき、有効性の主要評価項目である虚血性脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、及びその他の血管死の複合）の発現率の、クロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比は 1 未満であった。

出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率は CS-747S 群でクロピドグレル群よりやや高かったが、CS-747S 群で認められた出血性イベントは、ほとんどが軽度で無処置又は治験薬の投与中止後に回復又は軽快した。また、安全性上の新たな懸念は認められなかった。

4. CS-747S 第 III 相試験
- 虚血性脳血管障害患者を対象としたクロピドグレル硫酸塩に対する非劣性検証試験 -

……資料番号 5.3.5.1-2

4.1 治験方法
4.1.1 概略

治験方法の概略を表 2.7.6.4-1 に示す。

表 2.7.6.4-1 治験方法の概略: J303 試験（1/6）

治験の目的	虚血性脳血管障害患者を対象に、CS-747S の脳心血管系イベント抑制効果について、クロピドグレル硫酸塩との非劣性を検証する。また、長期投与時の安全性を検討する。副次的に、イベント抑制効果又は安全性に影響を及ぼす背景因子を検討する。
治験責任医師名 治験実施施設	[redacted]、他 223 名 [redacted]、他 228 施設
治験期間	2011 年 9 月 1 日（最初の被験者の同意取得日）～2016 年 3 月 10 日（最終観察日）
対象	虚血性脳血管障害患者（心原性脳塞栓症、奇異性脳塞栓症、無症候性脳梗塞は除く）のうち、選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触しない被験者を対象とした。なお、適格性が確認された患者の病型は TOAST に基づき分類し、国内での病型割合の実態に近づけるため[5]、アテローム血栓性（TOAST 分類での large-artery atherosclerosis）患者とラクナ梗塞（TOAST 分類での small-artery occlusion [lacune]）患者を同程度登録するように考慮した。 1. 選択基準 1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満 2) 体重 50 kg 超 3) 同意取得時に、脳梗塞症の最終発作からの経過期間が 1～26 週間の患者（初発・再発、及び最終発作時の神経症状又は徴候が 24 時間以上持続していたか否かは問わない） 4) 頭部画像（MRI）で最終発作の原因と考えられる梗塞巣の存在が確認された患者（最終発作発現時から前観察期終了時までの頭部画像） 5) 診療区分: 入院又は外来（治験中の変更も可） 2. 除外基準 1) mRS が Grade 5 以上の患者

mRS

Grade 0	全く症状なし
Grade 1	症状はあるが特に問題となる障害なし（通常の日常生活及び活動は可能）
Grade 2	軽度の障害（以前の活動はできないが、介助なしに自分のことができる）
Grade 3	中等度の障害（何らかの介助を必要とするが、介助なしに歩行可能）
Grade 4	比較的高度の障害（介助なしに歩行や日常生活を行うことが困難）
Grade 5	高度の障害（寝たきり、失禁、常に看護や注意が必要）
Grade 6	死亡

表 2.7.6.4-1　治験方法の概略: J303 試験（2/6）

対象（つづき）

2) 頭部 MRI の撮像が不可能な患者
3) 心原性脳塞栓症、奇異性脳塞栓症、又は無症候性脳梗塞の患者
4) 心房細動又は心原性脳塞栓症の原因となるその他の心血管系疾患（人工弁、左室内血栓、拡張型心筋症などの TOAST 分類での塞栓源となる高リスクの心疾患）を有する患者
5) 急性冠症候群（不安定狭心症、心筋梗塞症）に対する冠動脈内ステント治療歴などを有し、アスピリンと ADP 受容体拮抗薬の併用投与が必要な患者（ただし、抗血小板剤 1 剤での治療が可能になった場合は登録可能）
6) 脳梗塞症又は TIA に対する治療として、脳血行再建術（CEA、CAS、バイパス術など）を施行し、複数の抗血小板薬の併用投与が必要な患者（ただし、抗血小板剤 1 剤での治療が可能になった場合は登録可能）
7) 脳内出血を認める又はその既往を有する患者（MRI 所見でのみ認められる無症候性微小出血は登録可能）
8) くも膜下出血を認める又はくも膜下出血のリスクが高い患者（5 mm 以上の未処置の未破裂脳動脈瘤を有する患者など）
9) 出血している又は出血リスクが高い患者（出血性梗塞、硝子体出血、網膜出血、喀血、吐血、血尿、血便、下血、痔出血、先天性・後天性出血疾患、血液凝固障害、血小板異常など）
10) 以下の基準のいずれかに該当する血圧コントロール不良な高血圧症患者
    - 最終発作からの経過期間が 4 週間以内の患者: 治療期開始前の安静時座位血圧値が収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上
    - 最終発作からの経過期間が 4 週間を超える患者: 治療期開始前の安静時座位血圧値が収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上

    なお、入院中は安静時臥位の血圧値も確認の対象とした。また、降圧療法は、「脳卒中治療ガイドライン 2009」の脳梗塞慢性期の再発予防で推奨される基準に従い、目標とする血圧レベルを 140/90 mmHg 未満として治療を行った。
11) 重度の血液障害を有する患者（以下の基準のいずれかに該当する場合）

項目	基準
赤血球数	300 × 10^4/μL 未満
ヘモグロビン	9.5 g/dL 未満
白血球数	3000/μL 未満
好中球数	1500/μL 未満
血小板数	7.5 × 10^4/μL 未満

12) 重度の肝障害を有する患者（劇症肝炎、肝硬変、肝腫瘍の既往を有する、又は以下の基準のいずれかに該当する場合）

項目	基準
総ビリルビン	3.0 mg/dL 以上
AST（GOT）	2.5 ×（基準値上限）以上、又は 100 U/L 以上
ALT（GPT）	2.5 ×（基準値上限）以上、又は 100 U/L 以上
ALP	2.5 ×（基準値上限）以上

13) 重度の腎障害を有する患者（クレアチニンが 2 mg/dL 以上又は蛋白尿が 2+以上）
14) 重度の心不全（NYHA 心機能分類 III～IV 度）患者
15) 重度の不整脈（房室伝導障害 II～III 度など）のある患者
16) 悪性腫瘍を有する患者
17) 血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症の既往を有する患者
18) 合併症や有害事象の治療目的で併用禁止薬を規定の併用禁止期間中に投与することが明らかな患者
19) チクロピジン塩酸塩又はクロピドグレル硫酸塩に対する重大な副作用の既往を有する患者

表 2.7.6.4-1　治験方法の概略: J303 試験 (3/6)

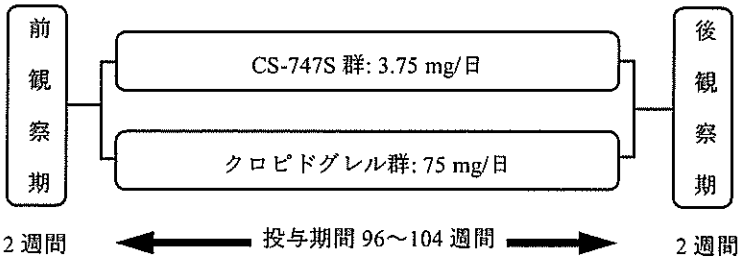
対象（つづき）	20) 過去に CS-747 又は CS-747S の治験に参加し、治験薬を割り付けられたことのある者 21) 本治験の同意取得前 12 週間以内に他の治験薬の投与を受けていた患者 22) 治験期間中に手術を予定している患者 23) 妊婦、授乳中の患者、妊娠している可能性のある患者、及び本治験中に妊娠を希望する患者 24) その他、治験責任医師などが本治験の対象として不適当と判断した患者
治験デザイン	治験デザイン: 多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間試験 治験期間: 前観察期 2 週間（少なくとも 3 日間）、治療期 96～104 週間、後観察期 2 週間 
目標被験者数	3600 名（1800 名／群 ×3 群）
治験薬	被験薬: CS-747S 3.75 mg 錠（ロット番号: 0747SF2H10T08、0747SF2H10T09、0747SF2H12T04、0747SF2H12T05） CS-747S プラセボ錠（ロット番号: 0747SF2H10T02、0747SF2H12T01、0747SF2H12T02） 対照薬: クロピドグレル硫酸塩 75 mg 錠（ロット番号: PLV75A05、PLV75A06、PLV75A07） クロピドグレル硫酸塩プラセボ錠（ロット番号: PLV75P03、PLV75P04、PLV75P05）
用法・用量	• 被験薬の用法・用量: CS-747S 3.75 mg 錠 1 錠及びクロピドグレル硫酸塩プラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回原則朝食後に経口投与した。 • 対照薬の用法・用量: クロピドグレル硫酸塩 75 mg 錠 1 錠及び CS-747S プラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回原則朝食後に経口投与した。
評価項目	有効性: 主要評価項目 治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント（脳梗塞症、心筋梗塞症、その他の血管死）発現率 副次評価項目: 脳心血管系イベントについて、治験薬投与開始から追跡終了までの発現率 また、以下の 1)～7)のイベントについて、治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日まで、及び治験薬投与開始から追跡終了までの発現率 1) 脳梗塞症 2) 心筋梗塞症 3) その他の血管死 4) 虚血性脳血管イベント: 脳梗塞症、TIA 5) 全虚血性イベント: 脳心血管系イベント（脳梗塞症、心筋梗塞症、その他の血管死）、TIA、不安定狭心症、末梢動脈閉塞症 6) 脳卒中 7) 脳心血管性事故: 脳心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞症

表 2.7.6.4-1　治験方法の概略: J303 試験（4/6）

評価項目
（つづき）

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

薬力学:

1) VASP での PRI 値
2) VerifyNow $P2Y_{12}$ assay による PRU 値及び% inhibition

薬物動態:

CS-747S の不活性代謝物（R-95913、R-119251、及び R-106583）の血漿中濃度

ファーマコゲノミクス:

1) CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、ABCB1 遺伝子上の遺伝子多型頻度
2) 遺伝子多型ごとの PRI 値（VASP 測定）
3) 遺伝子多型ごとの PRU 値（VerifyNow System®測定）
4) 遺伝子多型ごとの% inhibition（VerifyNow System®測定）

安全性:

1) 出血性イベント
   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以下の出血性イベントの発現率
   - 生命を脅かす出血
   - 生命を脅かす出血及び大出血
   - 生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血
   - 投与中止に至る出血性イベント
   - 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）

表 2.7.6.4-1　治験方法の概略: J303 試験（5/6）

評価項目 （つづき）	出血性イベント	定義
	生命を脅かす出血	以下のいずれかに該当する出血 • 致死的な出血 • ヘモグロビン 5 g/dL 以上の低下を伴う出血 • 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[a]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	「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 • 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[a]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 • 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: 1 単位の輸血は 200 mL 相当	
	2)　有害事象 以下の各項目の発現率 • 重篤な有害事象 • すべての有害事象、副作用及び重要な有害事象 • 肝機能関連の有害事象 3)　臨床検査、心電図、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、12 誘導心電図、及びバイタルサイン（血圧及び脈拍数）の経時的推移	
観察・検査スケジュール	表 2.7.6.4-2 参照	
統計手法	有効性の解析: FAS を解析対象とした。また、感度分析を目的として、PPS を対象に同様の解析を行った。 主解析として、治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベントについて、投与群ごとのイベント発現率と信頼区間を算出し、クロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比とその信頼区間、ハザード比とその信頼区間を算出した。信頼区間の信頼率は片側 97.5%（両側 95%）とし、非劣性限界は 1.35 とした。さらに、CS-747S 群のクロピドグレル群に対するリスク比により非劣性が検証された場合には、有意水準片側 2.5%で優越性も検証することとした。 イベントの累積発現率を Kaplan-Meier 法で投与群ごとに推定し作図した。	

表 2.7.6.4-1　治験方法の概略: J303 試験（6/6）

統計手法 （つづき）	安全性の解析: 安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とした。 出血性イベントは、治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目まで、及び治験薬投与開始から投与終了・中止日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。また、イベントの累積発現率を Kaplan-Meier 法を用いて投与群ごとに推定し作図した。

表 2.7.6.4-2　観察・検査スケジュール: J303 試験

		前観察期		治療期						後観察期
時期（週）		−2 週	0 週	2 週	4 週	8〜48 週（4 週ごと）	56〜96 週（8 週ごと）	終了時[a]（96〜104 週）	中止時	投与終了・中止後 2 週
Visit		0	1	2	3	4〜14	15〜20	21	−	22
同意取得		○[b]								
被験者背景（選択／除外基準）		←	○ →							
被験者の登録		←	○[c] →							
診察・問診		○	○[d]	○	○	○	○	○	○	○
有害事象				○	○	○	○	○	○	○
併用薬		○	○[d]	○	○	○	○	○	○	○
治験薬服薬状況				○	○	○	○	○	○	
バイタル計測・	血圧	○	○[d]	○	○	○	○	○	○	○
	脈拍数	○	○[d]	○	○	○	○	○	○	○
	身長	←	○[e] →							
	体重	←	○ →							
臨床検査	頭部画像[f]	←	○[g] →			(○[h])		○	○	
	頸部画像[i]	←	○[g] →			(○[h])		○	○	
	標準 12 誘導心電図	←	○[j] →			○[h]		○	○	○[k]
	血液学的検査	○		○	○	○[l]	○	○	○	○[k]
	血液生化学検査	○		○	○	○[l]	○	○	○	○[k]
	尿検査	○			○	○[l]	○	○	○	○[k]
薬力学	VASP	←	○ →		○[m]	○[m,n]		○[m]	(○[m])	
	VerifyNow[o]	←	○ →		○[m]	○[m,n]		○[m]	(○[m])	
薬物濃度測定				○[p]	○[p]					
遺伝子解析[q]		←○→（8 週までに 1 回実施）								
バンキング[r]		←○→（8 週までに 1 回実施）								

○: 診察時に必ず実施　　←○→: 期間中に 1 回調査・測定　　(○): 可能な限り実施

a: 主要評価項目の脳心血管系イベント数が治験終了基準に到達した後は、96 週に達していなくても治験を終了することとしたが、最低でも 24 週は治験薬を投与した。
b: 同意取得以降を前観察期とした。
c: 被験者の適格性が確認された後、Day 1 の治験薬投与開始までに実施した。
d: Day 0 以降 Day 1 の治験薬投与開始までに実施した。なお、登録との前後関係は問わないこととした。
e: 同意取得前の測定値がある場合は、直近の測定値を代用可とした。
f: 撮像法は MRI（頭蓋内 MRA、diffusion、及び FLAIR［T1 画像も可］）とした。前観察期は脳内出血の有無の確認のため、これらに加え MRI（T2*強調画像）又は CT を撮像した。前観察期以外の測定ポイントでの MRI 取得画像の種類の規定は推奨とした。
g: 脳内出血の確認画像以外は、脳梗塞症最終発作発現後で治験実施計画書に規定された撮像法による画像があれば、同意取得前であっても代用可とした。
h: 48 週時に実施した。
i: 撮像法は頚部 MRA、頚動脈エコー、頚部 CTA、又は頚部血管造影のいずれかとした。
j: 脳梗塞症最終発作発現後、かつ同意取得前 12 週以内の測定データがあれば代用可とした。
k: 治療期終了時又は中止時に臨床的に問題となる所見、異常変動が認められた場合に実施した。
l: 8 週時、16 週時、24 週時、32 週時、40 週時、48 週時に実施した。
m: 来院当日を含めて連続 5 日間治験薬を服薬している場合、治験薬服薬後 8 時間以内に 1 回採血した。
n: 24 週時、48 週時に実施した。
o: 実施可能な医療機関でのみ実施した。
p: 来院当日を含めて連続 5 日間治験薬を服薬している場合、治験薬服薬後 0.5〜4 時間の間に 1 回採血した。
q: 別途同意が得られた被験者のみ実施した。
r: 実施可能な医療機関で、別途同意が得られた被験者のみ実施した。
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 9.5-1

4.1.2　目標被験者数の設定根拠

目標被験者数は、1 群 1800 名、合計 3600 名とした。

クロピドグレル硫酸塩の申請資料概要の第 III 相試験 B での脳心血管系イベント発現率を参考に、本治験で対象とする患者にクロピドグレル硫酸塩 75 mg を投与したときの 1 年間の脳心血管系イベント発現率を 4%（2 年間で 7%）と仮定した。また、心臓領域での CS-747S 海外第 III 相比較試験[1]でのクロピドグレル硫酸塩群に対する CS-747S 群の相対リスク減少率は、投与 180 日間及び投与 360 日間のいずれも約 18%であったため、CS-747S の相対リスク減少率を 15%と見積もった。

一方、S-ACCESS 試験[6]でのアスピリン投与時の「脳梗塞症及び血管死」の年間発現率が 5.35%であったことに基づき、アスピリン投与時の脳心血管系イベントの 1 年間の発現率を 5.4%と推定した。クロピドグレル硫酸塩群の脳心血管系イベントの 1 年間の発現率を 4%としたとき、クロピドグレル硫酸塩に対するアスピリンのイベント発現率リスク比は 1.35（5.4/4）と推定された。

以上より、投与期間を 2 年間、クロピドグレル硫酸塩に対する非劣性限界をリスク比 1.35 として、$\alpha = 2.5\%$（片側）、検出力 80%で被験者数を算出するためには 1 群 1069 名、試験全体では 2138 名が必要であることから、当初、目標被験者数を 2200 名と設定した。

2014 年 4 月時点で、主要評価項目の盲検下での脳心血管系イベント発現率は当初の想定より低い状況であったため、最終的な脳心血管系イベント発現率を約 4%と見込み、イベント発現率以外の条件は変更せずに、被験者数を再計算したとき、1 群 1790 名、試験全体では 3580 名となり、目標被験者数を 3600 名と再設定した。

4.1.3　用法・用量の設定根拠

CS-747S の投与量は、国内で実施された臨床試験で忍容性が確認され、クロピドグレル硫酸塩 75 mg と同等以上の血小板凝集抑制効果を有し、かつクロピドグレル硫酸塩の効果を減弱させると考えられる CYP2C19 の変異アレルを有する患者にも効果を発揮する 3.75 mg を選択した。

クロピドグレル硫酸塩の投与量は本治験の患者集団に対する推奨用量である 75 mg（プラビックス添付文書）を選択した。

4.2　被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由の内訳を表 2.7.6.4-3 に示す。

無作為化された被験者は 3753 名であり、その内訳は CS-747S 群 1888 名、クロピドグレル群 1865 名であった。無作為化された被験者のうち、3747 名（CS-747S 群 1885 名、クロピドグレル群 1862 名、以下同順）に治験薬を投与し、治験を完了した被験者は 3149 名（1598 名、1551 名）であった。

中止被験者は 604 名（290 名、314 名）であった。主な中止理由の内訳は、有害事象発現 380 名（178 名、202 名）、併用禁止薬での継続的治療 210 名（107 名、103 名）、連続 14 日を

超える治験薬投与の一時中断 58 名（31 名、27 名）、同意撤回 54 名（29 名、25 名）、その他治験責任医師又は治験分担医師の判断 49 名（19 名、30 名）であった。

病型別（大血管のアテローム硬化、小血管の閉塞、他の病因によるもの、病因が明らかでないもの、及び心原性脳塞栓症）の中止被験者数に、投与群間の明らかな差は認められなかった。

イベント追跡調査未実施の被験者は 3165 名（1606 名、1559 名）であり、治験薬投与 96 週完了、死亡、又は治験全体の終了のため未実施であった 3159 名（1604 名、1555 名）以外のイベント追跡調査未実施の理由の内訳は、被験者と連絡が取れなくなったため 4 名（2 名、2 名）及び同意撤回 2 名（0 名、2 名）であった。イベント追跡調査未完了の被験者は 7 名（3 名、4 名）であり、理由の内訳は、被験者と連絡が取れなくなったため 4 名（1 名、3 名）、その他の理由 3 名（2 名、1 名）であった。

表 2.7.6.4-3　被験者の内訳及び中止理由（無作為化被験者）：J303 試験

	CS-747S 3.75 mg		Clopidogrel 75 mg		Overall	
同意取得被験者数					4147	
無作為化被験者数	1888		1865		3753	
投与被験者数	1885	(99.8)	1862	(99.8)	3747	(99.8)
完了被験者数	1598	(84.6)	1551	(83.2)	3149	(83.9)
中止被験者数	290	(15.4)	314	(16.8)	604	(16.1)
中止理由の内訳 [a]						
適切な高血圧治療を施したにもかかわらず、以下の基準に該当 • 最終発作から 4 週間以内に、収縮期血圧 ≥180 mmHg 又は拡張期血圧 ≥100 mmHg を持続的に観察 • 最終発作から 4 週間超の時期に、収縮期血圧 ≥160 mmHg 又は拡張期血圧 ≥100 mmHg を持続的に観察	5	(0.3)	5	(0.3)	10	(0.3)
血小板数 <75000/μL	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
有害事象発現	178	(9.4)	202	(10.8)	380	(10.1)
同意撤回	29	(1.5)	25	(1.3)	54	(1.4)
その他の被験者側の理由	15	(0.8)	18	(1.0)	33	(0.9)
治験薬投与終了時の調査、観察、及び検査が実施不能	6	(0.3)	2	(0.1)	8	(0.2)
選択基準違反又は除外基準抵触	1	(0.1)	3	(0.2)	4	(0.1)
併用禁止薬での継続的治療	107	(5.7)	103	(5.5)	210	(5.6)
連続 14 日を超える治験薬投与の一時中断	31	(1.6)	27	(1.4)	58	(1.5)
その他の重大な治験実施計画書違反	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
その他、治験責任医師又は治験分担医師の判断	19	(1.0)	30	(1.6)	49	(1.3)

n (%)
a: 複数の中止理由に該当する場合は、いずれの中止理由も選択可とした。
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.1-1、Table 15.1-2

4.3 解析対象

4.3.1 有効性の解析対象

有効性解析対象集団（FAS 及び PPS）の内訳を表 2.7.6.4-4 に示す。

無作為化された被験者 3753 名（CS-747S 群 1888 名、クロピドグレル群 1865 名、以下同順）のうち 3747 名（1885 名、1862 名）を FAS とした。FAS から除外された被験者 6 名（3 名、3 名）の除外理由はいずれも、治験薬投与なしであった。

PPS は 3705 名（1867 名、1838 名）であった。PPS から除外された被験者 48 名の除外理由は、中止基準違反 23 名（8 名、15 名）、併用禁止薬投与 19 名（6 名、13 名）、選択基準を満たさない又は除外基準に抵触 15 名（7 名、8 名）、FAS 不採用 6 名（3 名、3 名）、治験薬の用法・用量違反 2 名（2 名、0 名）であった。併用禁止薬投与の 19 名と中止基準違反の 19 名は同一被験者であった。

イベント追跡期間（FAS）の算術平均値は、CS-747S 群 615.7 日、クロピドグレル群 614.3 日であった。

緊急開鍵された 5 名の被験者（2 名、3 名）は有効性の解析から除外されなかった。

表 2.7.6.4-4 有効性解析対象集団（無作為化被験者）：J303 試験

	CS-747S 3.75 mg N = 1888		Clopidogrel 75 mg N = 1865		All N = 3753	
FAS	1885	(99.8)	1862	(99.8)	3747	(99.8)
FAS 不採用	3	(0.2)	3	(0.2)	6	(0.2)
不採用理由の内訳						
同意取得違反	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
その他の重大な GCP 違反	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
治験薬投与なし	3	(0.2)	3	(0.2)	6	(0.2)
治験薬投与後のデータなし	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
虚血性脳血管障害患者でない	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
PPS	1867	(98.9)	1838	(98.6)	3705	(98.7)
PPS 不採用	21	(1.1)	27	(1.4)	48	(1.3)
不採用理由の内訳						
選択基準を満たさない又は除外基準に抵触	7	(0.4)	8	(0.4)	15	(0.4)
中止基準違反	8	(0.4)	15	(0.8)	23	(0.6)
治験薬の用法・用量違反	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
併用禁止薬投与	6	(0.3)	13	(0.7)	19	(0.5)
他の重大な逸脱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
FAS 不採用	3	(0.2)	3	(0.2)	6	(0.2)

n（%）、N: 無作為化被験者数
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.1-13

4.3.2　薬力学の解析対象

薬力学解析対象集団は 3696 名（CS-747S 群 1866 名、クロピドグレル群 1830 名、以下同順）であり、薬力学解析対象集団から除外された被験者 57 名（22 名、35 名）の除外理由は、利用可能データなし（19 名、32 名）、FAS 不採用（3 名、3 名）であった。

4.3.3　薬物動態の解析対象

薬物動態解析対象集団は、CS-747S 群 1874 名であり、薬物動態解析対象集団から除外された被験者 14 名の除外理由は、利用可能データなし 11 名、FAS 不採用 3 名であった。

4.3.4　ファーマコゲノミクスの解析対象

遺伝子解析対象集団は、3461 名（CS-747S 群 1742 名、クロピドグレル群 1719 名、以下同順）であり、遺伝子解析対象集団から除外された被験者 292 名（146 名、146 名）の除外理由は、利用可能データなし（143 名、143 名）、治験薬投与なし（3 名、3 名）であった。

4.3.5　安全性の解析対象

安全性解析対象集団は 3747 名（CS-747S 群 1885 名、クロピドグレル群 1862 名、以下同順）であった。安全性解析対象集団から除外された被験者は 6 名（3 名、3 名）であり、除外理由は、いずれも治験薬投与なしであった。

治験薬が投与された期間（安全性解析対象集団）の算術平均値は、CS-747S 群 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 96 週以上の被験者は、CS-747S 群 58.0%（1094/1885）、クロピドグレル群 56.6%（1053/1862）であった。

4.4　被験者背景

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4-5 に示す。

主な被験者背景に投与群間の明らかな不均衡は認められなかった。

平均年齢は 62.1 歳、平均体重は 65.59 kg、男性は 78.7%であった。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%、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 週未満が 17.0%、4 週以上 12 週未満が 55.2%、12 週以上が 27.7%であった。

FAS での病型別（大血管のアテローム硬化・小血管の閉塞・病因が明らかでないもの）の主な被験者背景に、それぞれ投与群間の明らかな不均衡は認められなかった。

PPS、安全性解析対象集団、薬力学解析対象集団、薬物動態解析対象集団、遺伝子解析対象集団の病型別の被験者背景は、FAS と同様であった。

表 2.7.6.4-5　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）：J303 試験（1/2）

		CS-747S 3.75 mg N = 1885		Clopidogrel 75 mg N = 1862		All 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に対する血行再建術	無	1749	(92.8)	1743	(93.6)	3492	(93.2)
	有	136	(7.2)	119	(6.4)	255	(6.8)
	CAS	12	(0.6)	10	(0.5)	22	(0.6)
	CEA	23	(1.2)	20	(1.1)	43	(1.1)
	バイパス	30	(1.6)	25	(1.3)	55	(1.5)
	血栓溶解療法	76	(4.0)	63	(3.4)	139	(3.7)
脳梗塞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)
mRS	Grade 0	444	(23.6)	450	(24.2)	894	(23.9)
	Grade 1	1026	(54.4)	1028	(55.2)	2054	(54.8)
	Grade 2	291	(15.4)	273	(14.7)	564	(15.1)
	Grade 3	88	(4.7)	75	(4.0)	163	(4.4)
	Grade 4	36	(1.9)	36	(1.9)	72	(1.9)
動脈硬化性疾患の既往歴	無	1554	(82.4)	1540	(82.7)	3094	(82.6)
	有	331	(17.6)	322	(17.3)	653	(17.4)
	脳梗塞症の既往	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)

n（%）、BAD: branch atheromatous disease
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.1-24、Table 15.1-25.1～4

表 2.7.6.4-5　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）：J303 試験（2/2）

		CS-747S 3.75 mg N = 1885		Clopidogrel 75 mg N = 1862		All N = 3747	
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)
	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
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.1-24、Table 15.1-25.1～4

4.5　有効性の結果

4.5.1　脳心血管系イベント

4.5.1.1　主要評価項目

治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント（脳梗塞症、心筋梗塞症、その他の血管死）の発現率とその 95%信頼区間、及び CS-747S 群のクロピドグレル群に対するリスク比とその 95%信頼区間を表 2.7.6.4-6（FAS）に示す。Kaplan-Meier 法を用いて算出したイベントの累積発現率を図 2.7.6.4-1 に示す。

治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント（脳梗塞症、心筋梗塞症、その他の血管死）の発現率は、CS-747S 群 3.9%（73/1885）、クロピドグレル群 3.7%（69/1862）であった（リスク比［95%信頼区間］：1.045［0.757～1.443］）。クロピドグレル群に対するリスク比の 95%信頼区間上限は 1.443 と非劣性限界 1.35 を上回り、CS-747S 群のクロピドグレル群に対する非劣性は検証されなかったものの、CS-747S 群とクロピドグレル群の発現率に明らかな差はなかった。

PPS での結果は、FAS の結果と同様であった。CS-747S 群のクロピドグレル群に対するハザード比（95%信頼区間）は 1.038（0.747～1.442）であった。

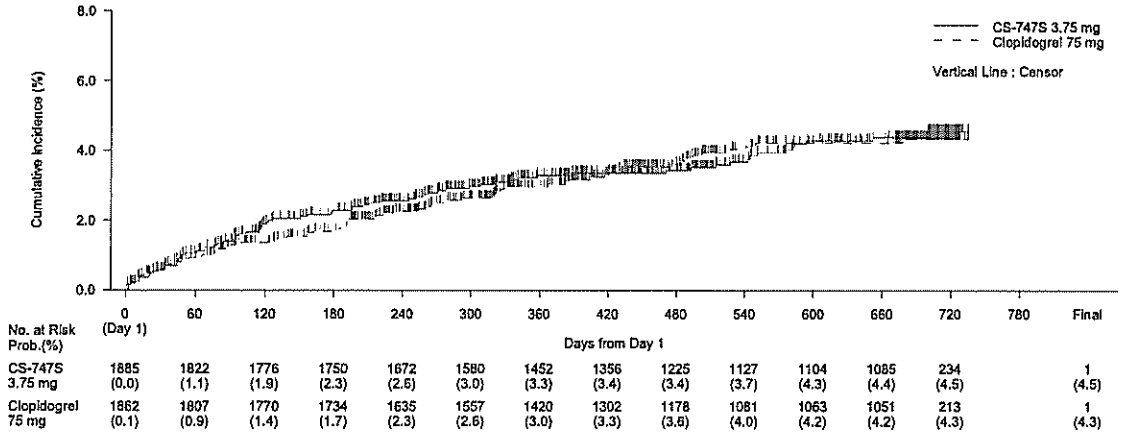
表 2.7.6.4-6　脳心血管系イベント発現率及びリスク比（FAS）：J303 試験

	CS-747S 3.75 mg N = 1885		Clopidogrel 75 mg N = 1862		Risk ratio CS-747S 3.75 mg / Clopidogrel 75 mg	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI
脳心血管系イベント[a]	73 (3.9)	3.0, 4.8	69 (3.7)[b]	2.9, 4.7	1.045	0.757, 1.443
脳梗塞症	69 (3.7)	2.9, 4.6	64 (3.4)	2.7, 4.4	1.065	0.763, 1.487
心筋梗塞症	4 (0.2)	0.1, 0.5	6 (0.3)	0.1, 0.7	0.659	0.186, 2.330
その他の血管死	0 (0.0)	0.0, 0.2	0 (0.0)	0.0, 0.2	—	—, —

a: 脳梗塞症、心筋梗塞症、その他の血管死
b: 69 名のうち 1 名で脳梗塞症と心筋梗塞症の両方が発現
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.2.1-1、Table 15.2.1-5

治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント（脳梗塞症、心筋梗塞症、その他の血管死）の累積発現率は、期間を通し CS-747S 群とクロピドグレル群とで同様に推移した。

図 2.7.6.4-1　脳心血管系イベントの累積発現率（FAS）：J303 試験



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

4.5.1.2　副次評価項目

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、CS-747S 群 4.3%（81/1885）、クロピドグレル群 4.2%（78/1862）であった。CS-747S 群のクロピドグレル群に対するリスク比（95%信頼区間）は 1.026（0.757～1.391）、ハザード比（95%信頼区間）は 1.025（0.751～1.399）であった。PPS での結果は、FAS の結果と同様であった。

4.5.2　その他の有効性イベント

治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた有効性イベントの発現率とその 95%信頼区間、及び CS-747S 群のクロピドグレル群に対するハザード比とその 95%信頼区間を表 2.7.6.4-7（FAS）に示す。

治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた有効性イベント（脳梗塞症、心筋梗塞症、その他の血管死、虚血性脳血管イベント、全虚血性イベント、脳卒中、及び脳心血管性事故）について、CS-747S 群での各有効性イベントの発現率は、クロピドグレル群と概ね同程度であった。いずれの投与群でも、特定の時期に各有効性イベントの発現が集中することはなかった。

PPS での結果は、FAS の結果と同様であった。治験薬投与開始から追跡終了までに認められた有効性イベントの発現率及びハザード比は、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。

表 2.7.6.4-7　有効性イベント発現率及びハザード比（FAS）：J303 試験

	CS-747S 3.75 mg N = 1885		Clopidogrel 75/50 mg N = 1862		Hazard ratio CS-747S 3.75 mg / Clopidogrel 75/50 mg	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI
脳梗塞症	69 (3.7)	2.9, 4.6	64 (3.4)	2.7, 4.4	1.058	0.753, 1.486
心筋梗塞症	4 (0.2)	0.1, 0.5	6 (0.3)	0.1, 0.7	0.654	0.184, 2.316
その他の血管死	0 (0.0)	0.0, 0.2	0 (0.0)	0.0, 0.2	—	—, —
虚血性脳血管イベント[a]	82 (4.4)	3.5, 5.4	74 (4.0)	3.1, 5.0	1.087	0.794, 1.489
全虚血性イベント[b]	88 (4.7)	3.8, 5.7	80 (4.3)	3.4, 5.3	1.079	0.797, 1.461
脳卒中	73 (3.9)	3.0, 4.8	73 (3.9)	3.1, 4.9	0.980	0.709, 1.356
脳心血管性事故[c]	80 (4.2)	3.4, 5.3	80 (4.3)	3.4, 5.3	0.980	0.719, 1.337

a: 脳梗塞症、TIA
b: 脳心血管系イベント、TIA、不安定狭心症、末梢動脈閉塞症
c: 脳心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞症
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.2.1-1、Table 15.2.1-9

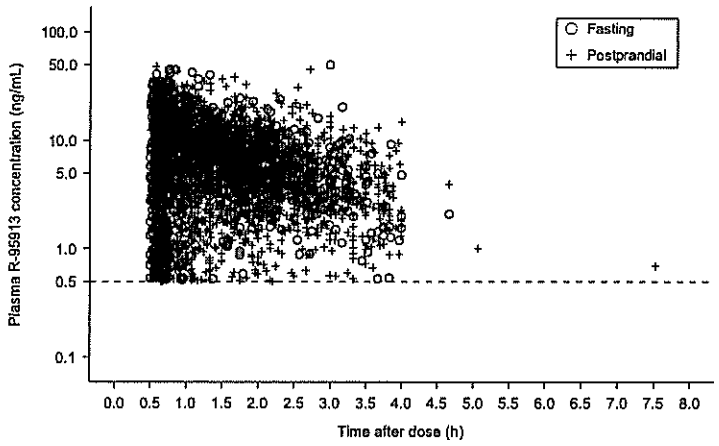
病型別の有効性イベントの発現率は、CS-747S 群では大血管のアテローム硬化で 3.8%（21/553）、小血管の閉塞で 3.3%（19/583）、病因が明らかでないもの 4.6%（33/714）であった。病因が明らかでないもののうち、branch atheromatous disease（BAD）該当での発現率は 3.5%（16/453）、BAD 非該当では 6.5%（17/261）であり、BAD 非該当で高かった。クロピドグレル群での発現率は、大血管のアテローム硬化で 4.8%（26/546）、小血管の閉塞で 3.9%（23/593）、病因が明らかでないもの 3.0%（20/674）であった。BAD 該当での発現率は 2.8%（12/427）、BAD 非該当では 3.2%（8/247）であった。いずれの投与群でも、他の病因によるもののサブグループでの発現はなかった。クロピドグレル群に対する CS-747S 群のハザード比は、大血管のアテローム硬化で 0.793（0.446～1.409）、小血管の閉塞で 0.818（0.445～1.502）、病因が明らかでないもの 1.563（0.897～2.724）であった。病因が明らかでないもののうち、BAD 該当でのハザード比は 1.248（0.590～2.637）、BAD 非該当では 2.045（0.883～4.739）であった。

4.6　薬物動態の結果

血漿中の CS-747S 不活性代謝物（R-95913、R-119251、及び R-106583）濃度を、治験薬投与時の摂食状況（空腹時／食後）ごとに測定した。

CS-747S 群の、血漿中 R-95913 濃度を図 2.7.6.4-2 に示す。

図 2.7.6.4-2　CS-747S 3.75 mg 投与後の血漿中 R-95913 濃度推移（薬物動態解析対象集団）：J303 試験



The plasma samples for PK analysis were collected at Week 2 or Week 4 after the initiation of CS-747S treatment.
---: Lower limit of quantification (0.5 ng/mL)
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Figure 15.2.3-4

4.7　薬力学の結果

4.7.1　血管拡張因子刺激性リン酸化タンパク質での PRI 値

VASP 測定により算出した PRI 値の時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.4-8 に、PRI 値の推移図（ボックスプロット）を図 2.7.6.4-3 に示す。

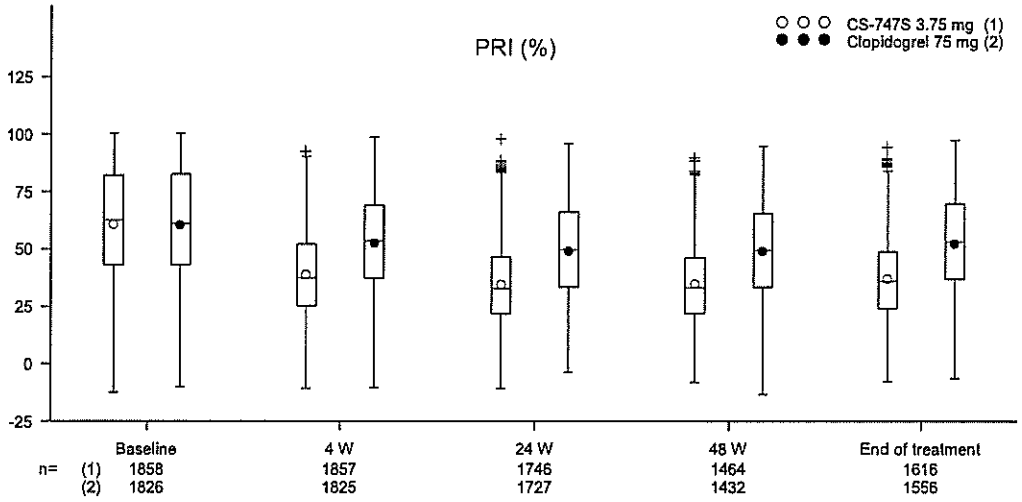
投与開始前の PRI 値の算術平均値は、CS-747S 群 61.09%、クロピドグレル群 60.91%であり、4 週では CS-747S 群 39.32%、クロピドグレル群 52.83%であった。CS-747S 群の 4 週以降の PRI 値は、クロピドグレル群と比較して一貫して低値を示し、投与 4 週、24 週、48 週目、及び終了時とほぼ一定に推移した。

表 2.7.6.4-8　PRI 値の要約統計量（薬力学解析対象集団）：J303 試験

		CS-747S 3.75 mg N = 1866	Clopidogrel 75 mg N = 1830
Baseline	n	1858	1826
	Mean (%)	61.09	60.91
	SD	24.385	24.359
4 weeks	n	1857	1825
	Mean (%)	39.32	52.83
	SD	18.411	21.358
	Difference of mean	−13.52	—
	95% CI	−14.81, −12.23	—
24 weeks	n	1746	1727
	Mean (%)	34.97	49.47
	SD	17.635	21.129
	Difference of mean	−14.50	—
	95% CI	−15.80, −13.21	—
48 weeks	n	1464	1432
	Mean (%)	35.15	49.42
	SD	17.184	21.030
	Difference of mean	−14.27	—
	95% CI	−15.67, −12.87	—
End of treatment	n	1616	1556
	Mean (%)	37.35	52.70
	SD	17.640	21.658
	Difference of mean	−15.34	—
	95% CI	−16.72, −13.97	—

Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.2.2-1

図 2.7.6.4-3　PRI 値の推移（薬力学解析対象集団）：J303 試験



● ○ □, Arithmetic mean; +, Values between 1.5*IQR and 3*IQR from UQ/LQ; *, Values above/below 3*IQR from UQ/LQ.
IQR, Interquartile range; UQ, 75 percentile; LQ, 25 percentile.
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Figure 15.2.2-1

4.7.2　VerifyNow P2Y$_{12}$ assay による PRU 値及び% inhibition

4.7.2.1　PRU 値

VerifyNow P2Y$_{12}$ assay による PRU 値の時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.4-9 に、PRU 値の推移図（ボックスプロット）を図 2.7.6.4-4 に示す。

投与開始前の PRU 値の算術平均値は、CS-747S 群 226.4、クロピドグレル群 225.3 であり、

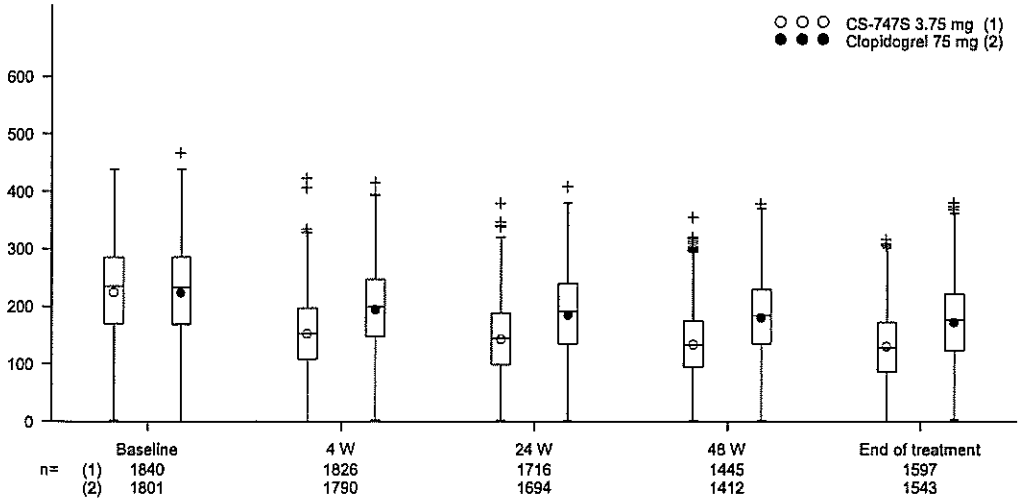
4 週では CS-747S 群 153.6、クロピドグレル群 196.2 であった。CS-747S 群の 4 週以降の PRU 値は、クロピドグレル群と比較して一貫して低値を示し、投与 4 週、24 週、48 週目、及び終了時とほぼ一定に推移した。

表 2.7.6.4-9　PRU 値の要約統計量（薬力学解析対象集団）：J303 試験

		CS-747S 3.75 mg N = 1866	Clopidogrel 75 mg N = 1830
Baseline	n	1840	1801
	Mean	226.4	225.3
	SD	82.53	84.34
4 weeks	n	1826	1790
	Mean	153.6	196.2
	SD	63.80	74.00
	Difference of mean	−42.6	—
	95% CI	−47.1, −38.1	—
24 weeks	n	1716	1694
	Mean	144.4	186.5
	SD	63.56	74.00
	Difference of mean	−42.0	—
	95% CI	−46.7, −37.4	—
48 weeks	n	1445	1412
	Mean	135.9	181.8
	SD	60.72	71.24
	Difference of mean	−45.9	—
	95% CI	−50.8, −41.1	—
End of treatment	n	1597	1543
	Mean	131.7	173.6
	SD	59.70	69.68
	Difference of mean	−41.9	—
	95% CI	−46.4, −37.4	—

Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.2.2-3

図 2.7.6.4-4　PRU 値の推移（薬力学解析対象集団）：J303 試験



● ○ □, Arithmetic mean; +, Values between 1.5*IQR and 3*IQR from UQ/LQ; *, Values above/below 3*IQR from UQ/LQ.
IQR, Interquartile range; UQ, 75 percentile; LQ, 25 percentile.
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Figure 15.2.2-2

4.7.2.2　% Inhibition

VerifyNow $P2Y_{12}$ assay による% inhibition の要約統計量を表 2.7.6.4-10 に示す。

投与開始前の阻害率の算術平均値は、CS-747S 群 24.2%、クロピドグレル群 24.6%であり、4 週では CS-747S 群 48.4%、クロピドグレル群 35.1%であった。CS-747S 群の 4 週以降の阻害率は、クロピドグレル群と比較して一貫して高値を示し、投与 4 週、24 週、48 週目、及び終了時とほぼ一定に推移した。

表 2.7.6.4-10　% Inhibition の要約統計量（薬力学解析対象集団）：J303 試験

		CS-747S 3.75 mg N = 1866	Clopidogrel 75 mg N = 1830
Baseline	n	1840	1801
	Mean (%)	24.2	24.6
	SD	23.86	23.96
4 weeks	n	1826	1790
	Mean (%)	48.4	35.1
	SD	19.94	22.56
	Difference of mean	13.4	—
	95% CI	12.0, 14.8	—
24 weeks	n	1716	1694
	Mean (%)	50.9	37.4
	SD	20.75	23.07
	Difference of mean	13.5	—
	95% CI	12.0, 15.0	—
48 weeks	n	1445	1412
	Mean (%)	53.2	38.2
	SD	20.32	22.72
	Difference of mean	15.0	—
	95% CI	13.5, 16.6	—
End of treatment	n	1597	1543
	Mean (%)	51.8	36.6
	SD	20.65	23.12
	Difference of mean	15.2	—
	95% CI	13.6, 16.7	—

Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.2.2-5

4.8　ファーマコゲノミクスの結果

4.8.1　CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、及び ABCB1 の遺伝子多型頻度

各遺伝子（CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、ABCB1）の、スターアレル遺伝型又は SNP 遺伝型の度数、頻度、及び HWE 法則への適合度検定結果を、表 2.7.6.4-11 に示す。

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

表 2.7.6.4-11　CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、ABCB1 のスターアレル遺伝型又は SNP 遺伝型の度数、頻度、及び HWE 法則への適合度検定（遺伝子解析対象集団）：J303 試験

		CS-747S 3.75 mg N = 1742	Clopidogrel 75 mg N = 1719	Overall N = 3461
CYP2B6	N_I	1742	1719	3461
	*1/*1	1217 (69.9)	1276 (74.2)	2493 (72.0)
	*1/*6	474 (27.2)	399 (23.2)	873 (25.2)
	*6/*6	51 (2.9)	44 (2.6)	95 (2.7)
	HWE *P* value	0.5566	0.0593	0.0802
CYP2C9	N_I	1742	1719	3461
	*1/*1	1659 (95.2)	1608 (93.5)	3267 (94.4)
	*1/*3	82 (4.7)	110 (6.4)	192 (5.5)
	*3/*3	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
	HWE *P* value	0.9897	0.5281	0.6321
CYP2C19	N_I	1742	1719	3461
	*1/*1	581 (33.4)	582 (33.9)	1163 (33.6)
	*1/*2	610 (35.0)	608 (35.4)	1218 (35.2)
	*1/*3	251 (14.4)	229 (13.3)	480 (13.9)
	*2/*2	163 (9.4)	157 (9.1)	320 (9.2)
	*2/*3	107 (6.1)	120 (7.0)	227 (6.6)
	*3/*3	30 (1.7)	23 (1.3)	53 (1.5)
	HWE *P* value	0.2326	0.9994	0.5357
ABCB1	N_I	1742	1719	3461
	C/C	613 (35.2)	596 (34.7)	1209 (34.9)
	C/T	839 (48.2)	811 (47.2)	1650 (47.7)
	T/T	290 (16.6)	312 (18.2)	602 (17.4)
	HWE *P* value	0.9188	0.2143	0.3388

n (%)、N_I: データがあるスターアレル遺伝型数又は SNP 遺伝型数
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.2.4-6

4.8.2　CYP2C9 及び CYP2C19 の表現型の頻度

CYP2C9 及び CYP2C19 の表現型の度数及び頻度を表 2.7.6.4-12 に示す。

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

表 2.7.6.4-12　CYP2C9 及び CYP2C19 の表現型の度数及び頻度（遺伝子解析対象集団）：J303 試験

		CS-747S 3.75 mg N = 1742	Clopidogrel 75 mg N = 1719	Overall N = 3461
CYP2C9	N_I	1742	1719	3461
	EM	1659 (95.2)	1608 (93.5)	3267 (94.4)
	IM	82 (4.7)	110 (6.4)	192 (5.5)
	PM	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
CYP2C19	N_I	1742	1719	3461
	EM	581 (33.4)	582 (33.9)	1163 (33.6)
	IM	861 (49.4)	837 (48.7)	1698 (49.1)
	PM	300 (17.2)	300 (17.5)	600 (17.3)

n (%)、N_I: 決定された表現型数
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.2.4-7

4.8.3　表現型ごとの PRI 値（VASP 測定）

投与 4 週目の CYP2C19 の表現型ごとの PRI 値を表 2.7.6.4-13 及び図 2.7.6.4-5 に示す。

CS-747S 群での投与 4 週目の PRI 値の算術平均値は、EM 37.62%、IM 40.06%、PM 40.71%であり、CYP2C19 の表現型と PRI 値の間に明らかな傾向は認められなかった。クロピドグレル群での投与 4 週目の PRI 値の算術平均値は、EM 41.68%、IM 53.85%、PM 71.88%であり、EM、IM、PM の順に低値を示した。

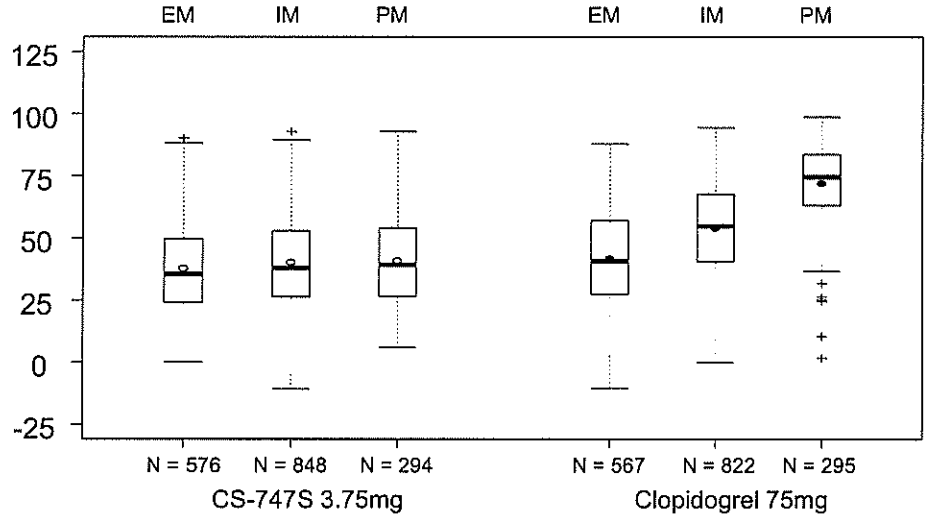
CS-747S 群での投与 4 週目の PRI 値は、クロピドグレル群と比較して、EM では同程度、IM、PM では低かった。CS-747S 群及びクロピドグレル群のいずれも、投与 4 週目と同様の傾向が投与 24 週、48 週目にも認められた。

表 2.7.6.4-13　CYP2C19 表現型と PRI 値の要約統計量（4 週目）：J303 試験

		CS-747S 3.75 mg N = 1724	Clopidogrel 75 mg N = 1689
EM	n	576	567
	Mean (%)	37.62	41.68
	SD	17.689	19.820
IM	n	848	822
	Mean (%)	40.06	53.85
	SD	18.538	19.018
PM	n	294	295
	Mean (%)	40.71	71.88
	SD	18.924	15.950
IM + PM	n	1142	1117
	Mean (%)	40.23	58.61
	SD	18.632	19.907

Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.2.4-11.2

図 2.7.6.4-5　CYP2C19 表現型と PRI 値（4 週目）：J303 試験



● ○ □, Arithmetic mean; +, Values between 1.5*IQR and 3*IQR from UQ/LQ; *, Values above/below 3*IQR from UQ/LQ.
IQR, Interquartile range; UQ, 75 percentile; LQ, 25 percentile.
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Figure 15.2.4-4.2

4.8.4　表現型ごとの PRU 値（VerifyNow System®測定）

投与 4 週目の CYP2C19 の表現型ごとの PRU 値を表 2.7.6.4-14 及び図 2.7.6.4-6 に示す。

CS-747S 群での投与 4 週目の PRU 値の算術平均値は、EM 146.7、IM 154.5、PM 164.2 であり、EM、IM、PM の順に低値を示したものの差は小さく、CYP2C19 の表現型と PRU 値の間に明らかな傾向は認められなかった。クロピドグレル群での投与 4 週目の PRU 値の算術平均値は EM 158.9、IM 204.0、PM 246.7 であり、EM、IM、PM の順に低値を示した。

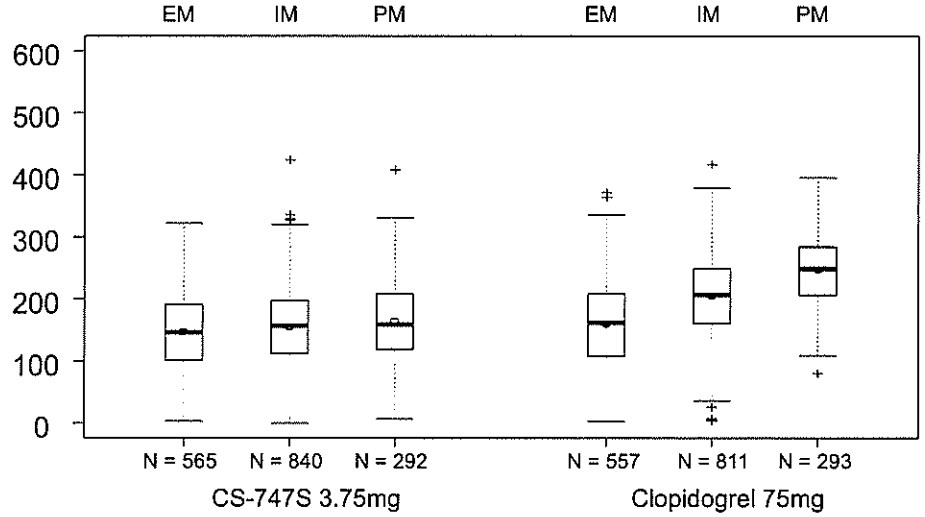
CS-747S 群での投与 4 週目の PRU 値は、クロピドグレル群と比較して、EM では同程度、IM、PM では低かった。CS-747S 群及びクロピドグレル群のいずれも、投与 4 週目と同様の傾向が投与 24 週及び 48 週目にも認められた。

表 2.7.6.4-14　CYP2C19 表現型と PRU 値の要約統計量（4 週目）：J303 試験

		CS-747S 3.75 mg N = 1724	Clopidogrel 75 mg N = 1689
EM	n	565	557
	Mean	146.7	158.9
	SD	62.38	73.09
IM	n	840	811
	Mean	154.5	204.0
	SD	64.00	66.87
PM	n	292	293
	Mean	164.2	246.7
	SD	64.92	58.20
IM + PM	n	1132	1104
	Mean	157.0	215.4
	SD	64.35	67.35

Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.2.4-12.1

図 2.7.6.4-6　CYP2C19 表現型と PRU 値（4 週目）：J303 試験



● ○ □, Arithmetic mean; +, Values between 1.5*IQR and 3*IQR from UQ/LQ; *, Values above/below 3*IQR from UQ/LQ.
IQR, Interquartile range; UQ, 75 percentile; LQ, 25 percentile.
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Figure 15.2.4-5.2

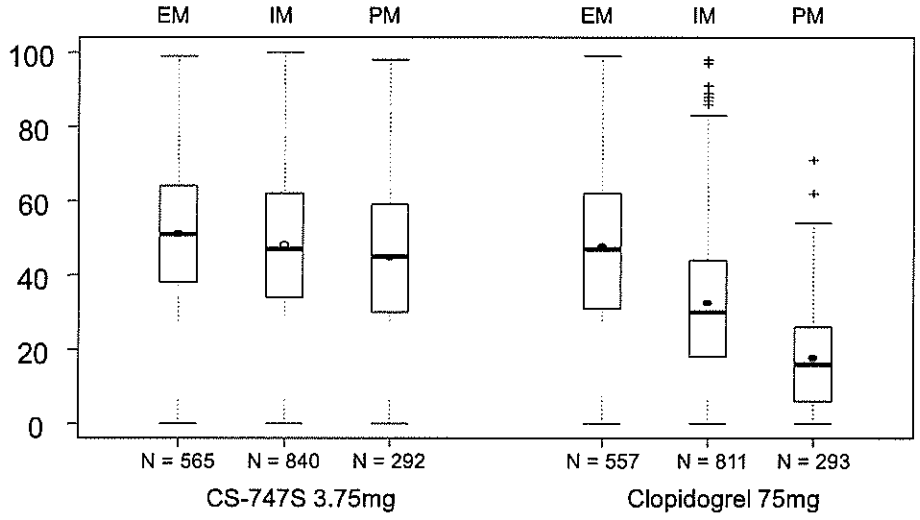
4.8.5　表現型ごとの% inhibition（VerifyNow System®測定）

投与 4 週目の CYP2C19 の表現型ごとの阻害率を図 2.7.6.4-7 に示す。

CS-747S 群での投与 4 週目の阻害率の算術平均値は、EM 51.1%、IM 48.2%、PM 44.7%であり、EM、IM、PM の順に高値を示したものの差は小さく、CYP2C19 の表現型と阻害率の間に明らかな傾向は認められなかった。クロピドグレル群での投与 4 週目の阻害率の算術平均値は EM 47.7%、IM 32.5%、PM 17.7%であり、EM、IM、PM の順に高値を示した。

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

図 2.7.6.4-7　CYP2C19 表現型と% inhibition（4 週目）：J303 試験



● ○ □, Arithmetic mean; +, Values between 1.5*IQR and 3*IQR from UQ/LQ; *, Values above/below 3*IQR from UQ/LQ.
IQR, Interquartile range; UQ, 75 percentile; LQ, 25 percentile.
Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Figure 15.2.4-6.2

4.9　安全性の結果

4.9.1　治験薬が投与された被験者数、期間及び投与量

治験薬が投与された期間（安全性解析対象集団）の算術平均値は、CS-747S 群 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 96 週以上の被験者は、CS-747S 群 58.0%（1094/1885）、クロピドグレル群 56.6%（1053/1862）であった。

4.9.2　出血性イベント

本治験では、治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた、生命を脅かす出血、生命を脅かす出血及び大出血、投与中止に至る出血性イベント、並びに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）の発現頻度を検討した。

出血性イベントの発現率とその 95%信頼区間、及び CS-747S 群のクロピドグレル群に対するハザード比とその 95%信頼区間を表 2.7.6.4-15 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出血性イベントについて、CS-747S 群での各出血性イベントの発現率は、「すべての出血性イベント」を除いてクロピドグレル群と概ね同程度であった。

治験薬投与開始から投与終了・中止日までに認められた各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 2.7.6.4-15　出血性イベントの発現率及びハザード比（安全性解析対象集団）：J303 試験

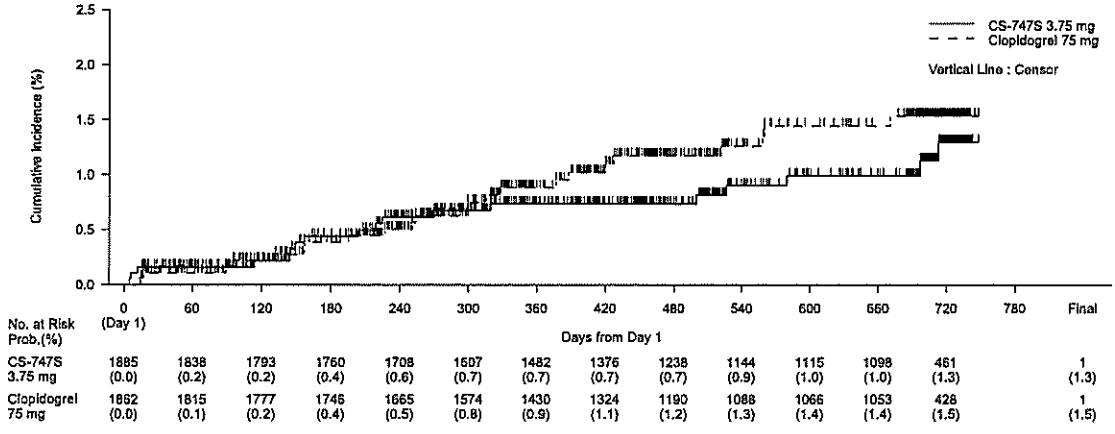
	CS-747S 3.75 mg N = 1885		Clopidogrel 75 mg N = 1862		Hazard ratio CS-747S 3.75 mg / Clopidogrel 75 mg	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Estimate	[95% CI]
生命を脅かす出血	18 (1.0)	0.6, 1.5	23 (1.2)	0.8, 1.8	0.765	0.413, 1.417
生命を脅かす出血及び大出血	20 (1.1)	0.6, 1.6	27 (1.5)	1.0, 2.1	0.724	0.406, 1.290
生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血	115 (6.1)	5.1, 7.3	110 (5.9)	4.9, 7.1	1.021	0.786, 1.327
投与中止に至る出血性イベント	30 (1.6)	1.1, 2.3	33 (1.8)	1.2, 2.5	0.889	0.542, 1.458
すべての出血性イベント	610 (32.4)	30.3, 34.5	549 (29.5)	27.4, 31.6	1.110	0.989, 1.246

Source: M5.3.5.1-2 (CS0747S-A-J303) Table 15.3.1-2、Table 15.3.1-4

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累積発現率（Kaplan-Meier 曲線）を図 2.7.6.4-8 及び図 2.7.6.4-9 に示す。

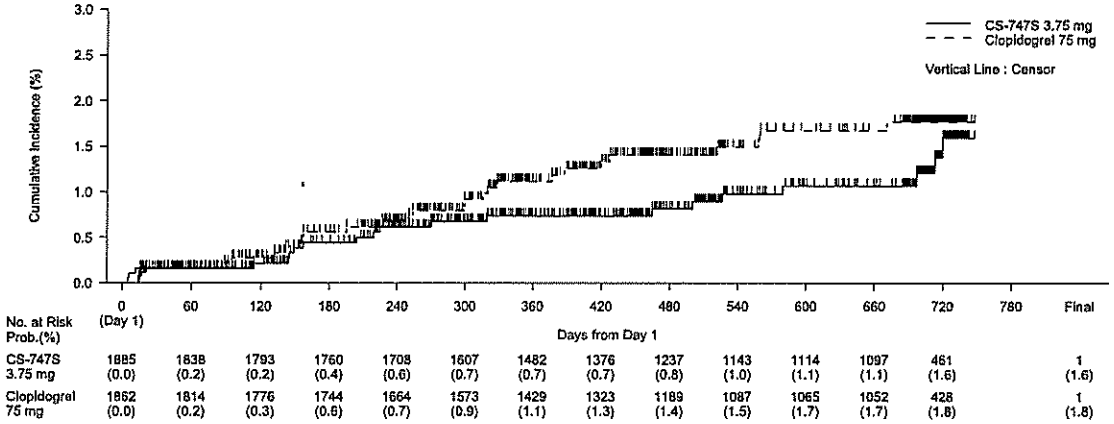
各出血性イベントの発現が特定の時期に集中することはなかった。

図 2.7.6.4-8　出血性イベントの累積発現率（生命を脅かす出血）（安全性解析対象集団）：J303 試験



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

図 2.7.6.4-9　出血性イベントの累積発現率（生命を脅かす出血及び大出血）
（安全性解析対象集団）：J303 試験



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

4.9.3　有害事象発現状況

4.9.3.1　. 有害事象

有害事象発現被験者数を表 2.7.6.4-16 に、主な事象別の有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で 2%以上に発現）を表 2.7.6.4-17 に、すべての事象別の有害事象発現被験者数を付録 表 2.7.6.8-3 に、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象発現被験者数を付録 表 2.7.6.8-4 に示す。

治験薬投与開始から後観察期終了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。主な有害事象（いずれかの投与群で 5%以上に発現）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）、皮下出血（9.8%、5.6%）、挫傷（8.6%、5.7%）、創傷出血（7.8%、6.6%）、背部痛（7.1%、6.9%）、鼻出血（6.3%、4.4%）、齲歯（5.5%、4.9%）、及び便秘（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」と判定された主な有害事象（いずれかの投与群で 1%以上に発現）とその発現率は、皮下出血（7.4%、3.7%）、鼻出血（4.7%、3.2%）、創傷出血（3.5%、2.6%）、結膜出血（1.7%、1.7%）、歯肉出血（1.2%、1.2%）、皮下血腫（1.0%、0.6%）、肝機能異常（0.7%、1.2%）、尿中血陽性（0.7%、1.2%）、網膜出血（0.7%、1.1%）、及び血尿（0.7%、1.1%）であった。

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。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（0.7%、0.7%）、急性心筋梗塞（0.3%、0.1%）、結腸癌（0.1%、0.3%）、及び胃癌（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。「関連あり」の重度の有害事象のうち、いずれかの群で 2 名以上に発現した事象は、出血性胃潰瘍（CS-747S 群で 2 名）、並びに脳幹出血及び血胸（クロピドグレル群で各 2 名）であった。いずれも回復又は軽快した。重度の有害事象の発現が好発する時期はなかった。

表 2.7.6.4-16　有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験

	CS-747S 3.75 mg N = 1885		Clopidogrel 75 mg 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 2.7.6.4-17　事象別有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で 2%以上に発現）
（安全性解析対象集団）：J303 試験（1/2）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
Subjects with adverse events	1677	(89.0)	1680	(90.2)
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 2.7.6.4-17　事象別有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で 2%以上に発現）
（安全性解析対象集団）：J303 試験（2/2）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
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

4.9.3.2　出血性有害事象

出血性有害事象（出血性イベント評価委員会判定）発現被験者数を表 2.7.6.4-18 に、出血分類別の出血性有害事象（出血性イベント評価委員会判定）の発現率を表 2.7.6.4-19 に示す。

治験薬投与開始から後観察期終了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 22.5%（424/1885）、クロピドグレル群 18.5%（344/1862）であり、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 2%以上に発現）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。

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は「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。

生命を脅かす出血は CS-747S 群 18 名（1.0%）、クロピドグレル群 23 名（1.2%）で認められた。クロピドグレル群の 1 件を除き、治験薬との因果関係は「関連あり」であった。いずれの投与群でも、生命を脅かす出血の発現が好発する時期はなかった。

大出血は CS-747S 群 2 名（0.1%）、クロピドグレル群 4 名（0.2%）で認められた。CS-747S

群では、出血性胃潰瘍、大腸出血が各 1 名で認められ、出血性胃潰瘍は治験薬との因果関係は「関連あり」と判定され、重篤な事象であった。大腸出血は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され、非重篤であった。クロピドグレル群では、出血性ショック、出血性胃潰瘍、胃十二指腸出血、血尿が各 1 名で認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。出血性ショック、出血性胃潰瘍及び血尿は重篤な事象であった。いずれの投与群でも、大出血の発現が好発する時期はなかった。

臨床的に重要な出血の発現率は、CS-747S 群 5.2%（98/1885）、クロピドグレル群 4.5%（83/1862）であった。主な臨床的に重要な出血（いずれかの投与群で 5 名以上に発現）とその発現率は、血尿（1.0%、0.7%）、鼻出血（0.7%、0.5%）、網膜出血（0.4%、0.4%）、硝子体出血（0.3%、0.2%）、不正子宮出血（0.3%、0.1%）、大腸出血（0.3%、0.1%）、便潜血陽性（0.2%、0.3%）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された臨床的に重要な出血の発現率は、CS-747S 群 4.4%（83/1885）、クロピドグレル群 3.5%（66/1862）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された、主な臨床的に重要な出血（いずれかの投与群で 5 名以上に発現）とその発現率は、血尿（0.6%、0.6%）、鼻出血（0.6%、0.3%）、網膜出血（0.3%、0.3%）、硝子体出血（0.3%、0.2%）、不正子宮出血（0.3%、0.1%）であった。

その他の出血の発現率は、CS-747S 群 28.3%（533/1885）、クロピドグレル群 25.6%（476/1862）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定されたその他の出血の発現率は、CS-747S 群 18.8%（355/1885）、クロピドグレル群 14.6%（271/1862）であった。

表 2.7.6.4-18　出血性有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験

	CS-747S 3.75 mg N = 1885		Clopidogrel 75 mg 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 2.7.6.4-19　出血分類別の出血性有害事象の発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（1/4）

出血分類 器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 被験者数	(%)	Clopidogrel 75 mg 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)
脳室内出血	1	(0.1)	1	(0.1)
被殻出血	1	(0.1)	1	(0.1)
視床出血	0	(0.0)	2	(0.1)
小脳出血	0	(0.0)	1	(0.1)
心臓障害	1	(0.1)	0	(0.0)
心タンポナーデ	1	(0.1)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	1	(0.1)
血胸	0	(0.0)	1	(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)
胃出血	1	(0.1)	1	(0.1)
胃腸出血	0	(0.0)	2	(0.1)
胃十二指腸出血	1	(0.1)	0	(0.0)
大腸出血	0	(0.0)	1	(0.1)
食道潰瘍出血	1	(0.1)	0	(0.0)
食道静脈瘤出血	1	(0.1)	0	(0.0)
小腸出血	0	(0.0)	1	(0.1)
上部消化管出血	1	(0.1)	0	(0.0)
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)
処置による出血	1	(0.1)	0	(0.0)
外傷性頭蓋内出血	0	(0.0)	1	(0.1)
大出血	2	(0.1)	4	(0.2)
血管障害	0	(0.0)	1	(0.1)
出血性ショック	0	(0.0)	1	(0.1)
胃腸障害	2	(0.1)	2	(0.1)
出血性胃潰瘍	1	(0.1)	1	(0.1)
胃十二指腸出血	0	(0.0)	1	(0.1)
大腸出血	1	(0.1)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(0.1)
血尿	0	(0.0)	1	(0.1)
臨床的に重要な出血	98	(5.2)	83	(4.5)
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	(0.1)	0	(0.0)
腫瘍出血	1	(0.1)	0	(0.0)
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)
脊髄硬膜外血腫	1	(0.1)	0	(0.0)
視床出血	1	(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)
前房出血	1	(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 2.7.6.4-19　出血分類別の出血性有害事象の発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（2/4）

出血分類 器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 被験者数	(%)	Clopidogrel 75 mg N = 1862 被験者数	(%)
臨床的に重要な出血（つづき）				
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)
変色便	1	(0.1)	1	(0.1)
歯肉出血	1	(0.1)	1	(0.1)
上部消化管出血	1	(0.1)	1	(0.1)
肛門出血	1	(0.1)	0	(0.0)
出血性腸憩室	1	(0.1)	0	(0.0)
出血性胃腸潰瘍	0	(0.0)	1	(0.1)
出血性びらん性胃炎	0	(0.0)	1	(0.1)
痔出血	0	(0.0)	1	(0.1)
腸出血	0	(0.0)	1	(0.1)
マロリー・ワイス症候群	1	(0.1)	0	(0.0)
直腸出血	1	(0.1)	0	(0.0)
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)
筋肉内出血	1	(0.1)	0	(0.0)
腎および尿路障害	19	(1.0)	14	(0.8)
血尿	19	(1.0)	13	(0.7)
膀胱出血	0	(0.0)	1	(0.1)
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)
性器出血	1	(0.1)	1	(0.1)
血精液症	0	(0.0)	2	(0.1)
月経過多	1	(0.1)	0	(0.0)
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)
外傷性頭蓋内出血	1	(0.1)	1	(0.1)
脳挫傷	0	(0.0)	1	(0.1)
硬膜外血腫	0	(0.0)	1	(0.1)
外傷性出血	1	(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 2.7.6.4-19　出血分類別の出血性有害事象の発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（3/4）

出血分類 器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 被験者数	(%)	Clopidogrel 75 mg N = 1862 被験者数	(%)
その他の出血	533	(28.3)	476	(25.6)
感染症および寄生虫症	1	(0.1)	0	(0.0)
壊疽	1	(0.1)	0	(0.0)
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)
硝子体出血	1	(0.1)	1	(0.1)
眼瞼血腫	1	(0.1)	0	(0.0)
視神経乳頭出血	1	(0.1)	0	(0.0)
強膜出血	0	(0.0)	1	(0.1)
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)
血腫	1	(0.1)	0	(0.0)
静脈出血	0	(0.0)	1	(0.1)
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)
気道出血	1	(0.1)	0	(0.0)
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)
出血性胃炎	1	(0.1)	1	(0.1)
マロリー・ワイス症候群	2	(0.1)	0	(0.0)
胃腸ポリープ出血	1	(0.1)	0	(0.0)
大腸出血	0	(0.0)	1	(0.1)
口唇出血	0	(0.0)	1	(0.1)
食道出血	0	(0.0)	1	(0.1)
直腸出血	0	(0.0)	1	(0.1)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(0.1)
血性胆汁	0	(0.0)	1	(0.1)
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)
皮膚剥脱	1	(0.1)	0	(0.0)
出血性皮膚潰瘍	0	(0.0)	1	(0.1)

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

表 2.7.6.4-19　出血分類別の出血性有害事象の発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（4/4）

出血分類 器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 被験者数	(%)	Clopidogrel 75 mg N = 1862 被験者数	(%)
その他の出血（つづき）				
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)
尿路出血	1	(0.1)	0	(0.0)
膀胱出血	0	(0.0)	1	(0.1)
生殖系および乳房障害	1	(0.1)	3	(0.2)
性器出血	0	(0.0)	1	(0.1)
月経過多	1	(0.1)	0	(0.0)
陰嚢血瘤	0	(0.0)	1	(0.1)
腟出血	0	(0.0)	1	(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)
穿刺部位出血	1	(0.1)	1	(0.1)
潰瘍性出血	0	(0.0)	2	(0.1)
血管穿刺部位血腫	1	(0.1)	0	(0.0)
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)
処置後血尿	1	(0.1)	0	(0.0)
気管出血	1	(0.1)	0	(0.0)
創傷	1	(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

4.9.3.3　肝機能関連の有害事象

肝機能関連有害事象発現被験者数を表 2.7.6.4-20 に示す。

治験薬投与開始から後観察期終了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。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。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。

表 2.7.6.4-20　肝機能関連有害事象の発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験

	CS-747S 3.75 mg N = 1885		Clopidogrel 75 mg 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

4.9.3.4　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を添付資料 5.3.5.1-2　15.3.3 項に示す。

4.9.3.4.1　死亡

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。内訳は、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、及び 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、及び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、CS-747S 群で少なかった。内訳は、CS-747S 群では心タンポナーデ、肺炎、及び脳出血が各 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、及び肝内胆管癌が各 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は「関連あり」と判定された。

4.9.3.4.2　その他の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象の発現率は、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 0.5%以上に発現）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%）、及び頚動脈狭窄（0.3%、0.6%）であった。重篤な有害事象の発現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（3 名、3 名）、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）とその発現率は、出血性十二指腸潰瘍（0.2%、0.2%）、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。

CS-747S 群で認められた「関連あり」の重篤な有害事象のうち、2 件以上発現した有害事象は、出血性十二指腸潰瘍及び出血性胃潰瘍が各 3 件、直腸癌、脳梗塞、大腸ポリープ、及び硬膜下血腫が各 2 件であった。脳梗塞は、回復したが後遺症ありであった。その他の事象は、一部は治験薬投与中止に至ったものの、いずれも回復又は軽快した。

4.9.3.5　重要な有害事象

重要な有害事象の叙述を添付資料 5.3.5.1-2　15.3.3 項に示す。

本治験では、有害事象の発現によって治験薬の投与を中止せざるを得なかった事象を「他の重要な有害事象」とした。

治験薬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。主な治験薬投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で 0.5%以上に発現）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%）、及び胃癌（0.2%、0.5%）であった。治験薬投与中止に至った有害事象の発現が好発する時期はなかった。

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。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、主な治験薬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（0.3%、0.3%）、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%）、及び肝機能検査異常（0.0%、0.2%）であった。

4.9.4　臨床検査値の評価

血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査に、いずれの投与群でも投与前後で顕著な変動は認められなかった。

4.9.5　バイタルサインの評価

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

4.9.6　心電図の評価

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は、投与 48 週では CS-747S 群で 8 名、クロピドグレル群で 10 名であり、投与終了時では CS-747S 群で 7 名、クロピドグレル群で 14 名であった。

4.10 結論

虚血性脳血管障害患者（心原性脳塞栓症、奇異性脳塞栓症、無症候性脳梗塞は除く）に CS-747S 3.75 mg を投与したとき、脳心血管系イベント（脳梗塞症、心筋梗塞症、その他の血管死）の発現について、クロピドグレル硫酸塩 75 mg 投与に対する非劣性は検証されなかった。一方、脳心血管系イベント及びその他の各有効性イベント（脳梗塞症、心筋梗塞症、その他の血管死、虚血性脳血管イベント、全虚血性イベント、脳卒中、及び脳心血管性事故）の発現率は、クロピドグレル硫酸塩 75 mg 投与時と概ね同程度であった。したがって、主要評価項目で非劣性は検証されなかったものの、CS-747S 3.75 mg の有効性はクロピドグレル硫酸塩 75 mg と同程度と推定された。

生命を脅かす出血及び大出血、並びに生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血の発現率に、クロピドグレル硫酸塩 75 mg 投与と CS-747S 3.75 mg 投与で明らかな差はなかった。すべての出血性イベント及び出血性有害事象の発現率は、クロピドグレル硫酸塩 75 mg 投与と比較して、CS-747S 3.75 mg 投与ではやや高かったものの、重篤、重度、又は治験薬投与中止に至った出血性有害事象の発現率は、CS-747S 3.75 mg 投与時とクロピドグレル硫酸塩 75 mg 投与時で差はなかった。さらに、CS-747S 3.75 mg 投与時の重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象、その他の有害事象の発現率は、クロピドグレル硫酸塩 75 mg 投与時と同程度又は低かった。以上より、クロピドグレル硫酸塩 75 mg と比較して、CS-747S 3.75 mg の安全性に大きな問題はないと考えられた。

5. CS-747S 第 III 相試験
- 高齢又は低体重の虚血性脳血管障害患者を対象としたクロピドグレル硫酸塩との二重盲検試験 -

……資料番号 5.3.5.1-3

5.1 治験方法
5.1.1 概略

治験方法の概略を表 2.7.6.5-1 に示す。

表 2.7.6.5-1 治験方法の概略: J304 試験（1/5）

治験の目的	高齢又は低体重の虚血性脳血管障害患者を対象に、CS-747S の長期投与時の安全性について、クロピドグレル硫酸塩を対照薬として検討する。副次的に、脳心血管系イベント抑制効果を検討する。
治験責任医師名 治験実施施設	[redacted]、他 72 名 [redacted]、他 73 施設
治験期間	2012 年 9 月 6 日（最初の被験者の同意取得日）～2014 年 10 月 8 日（最終観察日）
対象	虚血性脳血管障害患者（心原性脳塞栓症、奇異性脳塞栓症、無症候性脳梗塞は除く）のうち、選択基準の 1)、2)のいずれか、又は両方の基準に合致し 3)～6)の基準をすべて満たす患者であって、除外基準のいずれにも抵触しない被験者を対象とした。なお、適格性が確認された患者の病型は TOAST に基づき分類し、国内での病型割合の実態に近づけるため[5]、アテローム血栓性（TOAST 分類での large-artery atherosclerosis）患者とラクナ梗塞（TOAST 分類での small-artery occlusion [lacune]）患者を同程度登録するように考慮した。 1. 選択基準 1) 同意取得時の年齢 75 歳以上 2) 体重 50 kg 以下、ただし同意取得時の年齢 20 歳以上 3) 同意取得時に、脳梗塞症の最終発作からの経過期間が 4 週間以上の患者（初発・再発、及び最終発作時の神経症状又は徴候が 24 時間以上持続していたか否かは問わない） 4) 頭部画像（MRI）で最終発作の原因と考えられる梗塞巣の存在が確認された患者（最終発作発現時から前観察期終了時までの頭部画像） 5) 病型を TOAST 分類に基づき分類可能な患者 6) 診療区分は入院又は外来（治験中の変更も可） 2. 除外基準 1) mRS が Grade 5 以上の患者

mRS

Grade 0	全く症状なし
Grade 1	症状はあるが特に問題となる障害なし（通常の日常生活及び活動は可能）
Grade 2	軽度の障害（以前の活動はできないが、介助なしに自分のことができる）
Grade 3	中等度の障害（何らかの介助を必要とするが、介助なしに歩行可能）
Grade 4	比較的高度の障害（介助なしに歩行や日常生活を行うことが困難）
Grade 5	高度の障害（寝たきり、失禁、常に看護や注意が必要）
Grade 6	死亡

表 2.7.6.5-1　治験方法の概略: J304 試験（2/5）

対象（つづき）

2) 頭部 MRI の撮像が不可能な患者
3) 心原性脳塞栓症、奇異性脳塞栓症、又は無症候性脳梗塞の患者
4) 心房細動又は心原性脳塞栓症の原因となるその他の心血管系疾患（人工弁、左室内血栓、拡張型心筋症などの TOAST 分類での塞栓源となる高リスクの心疾患）を有する患者
5) 急性冠症候群（不安定狭心症、心筋梗塞症）に対する冠動脈内ステント治療歴などを有し、アスピリンと ADP 受容体拮抗薬の併用投与が必要な患者（ただし、抗血小板剤 1 剤での治療が可能になった場合は登録可能）
6) 脳梗塞症又は TIA に対する治療として、脳血行再建術（CEA、CAS、バイパス術など）を施行し、複数の抗血小板薬の併用投与が必要な患者（ただし、抗血小板剤 1 剤での治療が可能になった場合は登録可能）
7) 脳内出血を認める又はその既往を有する患者（MRI 所見でのみ認められる無症候性微小出血は登録可能）
8) くも膜下出血を認める又はくも膜下出血のリスクが高い患者（5 mm 以上の未処置の未破裂脳動脈瘤を有する患者など）
9) 出血している又は出血リスクが高い患者（出血性梗塞、硝子体出血、網膜出血、喀血、吐血、血尿、血便、下血、痔出血、先天性・後天性出血疾患、血液凝固障害、血小板異常、消化性潰瘍など）ただし、既往の場合は登録可能
10) 血圧コントロール不良な高血圧症患者（治療期開始前の安静時座位血圧値が収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上）
なお、入院中は安静時臥位の血圧値も確認の対象とした。また、降圧療法は、「脳卒中治療ガイドライン 2009」の脳梗塞慢性期の再発予防で推奨される基準に従い、目標とする血圧レベルを 140/90 mmHg 未満として治療を行った。
11) 体重 40 kg 未満の患者
12) 重度の血液障害を有する患者（以下の基準のいずれかに該当する場合）

項目	基準
赤血球数	300 × 10^4/μL 未満
ヘモグロビン	9.5 g/dL 未満
白血球数	3000/μL 未満
好中球数	1500/μL 未満
血小板数	7.5 × 10^4/μL 未満

13) 重度の肝障害を有する患者（劇症肝炎、肝硬変、肝腫瘍のいずれかの既往を有する、又は以下の基準のいずれかに該当する場合）

項目	基準
総ビリルビン	3.0 mg/dL 以上
AST（GOT）	2.5 ×（基準値上限）以上、又は 100 U/L 以上
ALT（GPT）	2.5 ×（基準値上限）以上、又は 100 U/L 以上
ALP	2.5 ×（基準値上限）以上

14) 重度の腎障害を有する患者（クレアチニンが 2 mg/dL 以上又は蛋白尿が 2+ 以上）
15) 重度の心不全（NYHA 心機能分類 III～IV 度）患者
16) 重度の不整脈（房室伝導障害 II～III 度など）のある患者
17) 悪性腫瘍を有する患者
18) 血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症の既往を有する患者
19) 合併症や有害事象の治療目的で併用禁止薬を規定の併用禁止期間中に投与することが明らかな患者
20) チクロピジン塩酸塩又はクロピドグレル硫酸塩に対する重大な副作用の既往を有する患者

表 2.7.6.5-1　治験方法の概略: J304 試験（3/5）

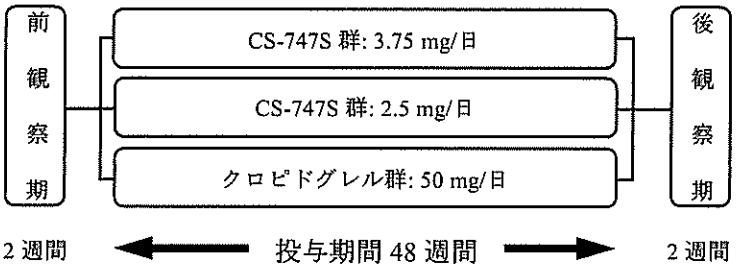
対象（つづき）	21) 過去に CS-747 又は CS-747S の治験に参加し、治験薬を割り付けられたことのある者 22) 本治験の同意取得前 12 週間以内に他の治験薬の投与を受けていた患者 23) 治験期間中に手術を予定している患者 24) 妊婦、授乳中の患者、妊娠している可能性のある患者、及び本治験中に妊娠を希望する患者 25) 同意取得以降、12 ヵ月以上の生存が見込めない患者 26) その他、治験責任医師などが本治験の対象として不適当と判断した患者
治験デザイン	治験デザイン: 多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、3 群並行群間比較試験 治験期間: 前観察期 2 週間（少なくとも 3 日間）、治療期 48 週間、後観察期 2 週間 
目標被験者数	600 名（200 名／群 ×3 群）
治験薬	被験薬: CS-747S 3.75 mg 錠（ロット番号:0747SF2H12T04） CS-747S 2.5 mg 錠（ロット番号:0747SF2H12T03） CS-747S プラセボ錠（ロット番号:0747SF2H12T01） 対照薬: クロピドグレル硫酸塩 25 mg 錠（ロット番号:PLV25A01） クロピドグレル硫酸塩プラセボ錠（ロット番号:PLV25P01）
用法・用量	• 被験薬の用法・用量: CS-747S 3.75 mg 錠 1 錠及びクロピドグレル硫酸塩プラセボ錠 2 錠、又は CS-747S 2.5 mg 錠 1 錠及びクロピドグレル硫酸塩プラセボ錠 2 錠を 1 日 1 回 48 週間、原則朝食後に経口投与した。 • 対照薬の用法・用量: クロピドグレル硫酸塩 25 mg 錠 2 錠及び CS-747S プラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回 48 週間、原則朝食後に経口投与した。
評価項目	安全性: 主要評価項目 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 副次評価項目 1) 出血性イベント 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以下の出血性イベントの発現率 • 生命を脅かす出血 • 生命を脅かす出血及び大出血 • 投与中止に至る出血性イベント • 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）

表 2.7.6.5-1　治験方法の概略: J304 試験（4/5）

評価項目
（つづき）

出血性イベント	定義
生命を脅かす出血	以下のいずれかに該当する出血 • 致死的な出血 • ヘモグロビン 5 g/dL 以上の低下を伴う出血 • 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[a]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	「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 • 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[a]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 • 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: 1 単位の輸血は 200 mL 相当

2) 有害事象
以下の各項目の発現率
- 重篤な有害事象
- すべての有害事象、副作用、及び重要な有害事象
- 肝機能関連の有害事象

3) 臨床検査、心電図、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、12 誘導心電図、バイタルサイン（血圧、脈拍数）の経時的推移

有効性:
以下の 1)～8)のイベントについて、治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日まで、及び治験薬投与開始から追跡終了までの発現率
1) 脳心血管系イベント（脳梗塞症、心筋梗塞症、その他の血管死）
2) 脳梗塞症
3) 心筋梗塞症
4) その他の血管死
5) 虚血性脳血管イベント: 脳梗塞症、TIA
6) 全虚血性イベント: 脳心血管系イベント（脳梗塞症、心筋梗塞症、その他の血管死）、TIA、不安定狭心症、末梢動脈閉塞症
7) 脳卒中
8) 脳心血管性事故: 脳心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞症

表 2.7.6.5-1　治験方法の概略: J304 試験（5/5）

評価項目 （つづき）	

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

薬力学:
1) VASP での PRI 値
2) VerifyNow $P2Y_{12}$ assay による PRU 値及び% inhibition

薬物動態:
CS-747S の不活性代謝物（R-95913、R-119251、及び R-106583）の血漿中濃度

ファーマコゲノミクス:
1) CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、ABCB1 遺伝子上の遺伝子多型頻度
2) 遺伝子多型ごとの PRI 値（VASP 測定）
3) 遺伝子多型ごとの PRU 値（VerifyNow System®測定）
4) 遺伝子多型ごとの% inhibition（VerifyNow System®測定）

観察・検査スケジュール	表 2.7.6.5-2 参照
統計手法	安全性の解析: 安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とした。 出血性イベントは、治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目まで、及び治験薬投与開始から投与終了・中止日までに認められた出血性イベントの発現率及び 95%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。また、イベントの累積発現率を Kaplan-Meier 法を用いて投与群ごとに推定し作図した。さらに、被験者層（75 歳以上かつ 50 kg 超、75 歳以上かつ 50 kg 以下、75 歳未満かつ 50 kg 以下のカテゴリ）ごとの集計を同様に行った。 有効性の解析: FAS を解析対象とした。また、感度分析を目的として、PPS を対象に同様の解析を行った。 投与群ごとのイベント発現率及びその 95%信頼区間を算出し、クロピドグレル群に対する CS-747S 各群のリスク比及びその 95%信頼区間、ハザード比とその 95%信頼区間を算出した。さらに、イベントの累積発現率を Kaplan-Meier 法で投与群ごとに推定し作図した。

表 2.7.6.5-2　観察・検査スケジュール: J304 試験

		前観察期			治療期						後観察期
時期（週）		−2 週	0 週		2 週	4 週	6 週	8〜44 週（4 週ごと）	終了時（48 週）	中止時	投与終了・中止後 2 週
Visit		0	1		2	3	4	5〜14	15	−	16
同意取得		○[a]									
被験者背景（選択／除外基準）		←	○	→							
被験者の登録		←	●	→							
診察・問診		○		○[b]	○	○	○	○	○	○	○
有害事象／出血性イベント					○	○	○	○	○	○	○
有効性イベント					○	○	○	○	○[c]	○[c]	
併用薬		○		○[b]	○	○	○	○	○	○	○
治験薬服用状況					○	○	○	○	○	○	
バイタル計測・	血圧	○		○[b]	○	○	○	○	○	○	○
	脈拍数	○		○[b]	○	○	○	○	○	○	○
	身長	←	○[d]	→							
	体重	←	○	→							
臨床検査	頭部画像[e]	←	○[f]	→							
	頸部画像[g]	←	○[f]	→							
	標準 12 誘導心電図	←	○[h]	→					○	○	○[i]
	血液学的検査	○			○	○	○	○[j]	○	○	○[i]
	血液生化学検査	○			○	○	○	○[j]	○	○	○[i]
	尿検査	○				○		○[j]	○	○	○[i]
薬力学	VASP[k]	←	○	→		○[l]		○[l,m]	○[i]	(○[l])	
	VerifyNow[k,n]	←	○	→		○[l]		○[l,m]	○[l]	(○[l])	
薬物濃度測定					○[o]	○[o]					
遺伝子解析[p]		←○→（8 週までに 1 回実施）									
バンキング[q]		←○→（8 週までに 1 回実施）									

○: 診察時に必ず実施　　←○→: 期間中に 1 回調査・測定　　(○): 可能な限り実施
←●→: 被験者の適格性確認の検査を実施し、適格性の確認後から Day 1 の治験薬投与開始までに実施

a: 同意取得以降を前観察期とした。
b: Day 0 以降 Day 1 の治験薬投与開始までに実施した。なお、登録との前後関係は問わないこととした。
c: 治験薬投与終了、中止の翌日まで調査した。
d: 同意取得前の測定値がある場合は、直近の測定値を代用可とした。
e: 撮像法は MRI（頭蓋内 MRA、diffusion、及び FLAIR［T1 画像も可］）とした。前観察期は脳内出血の有無の確認のため、これらに加え MRI（T2*強調画像）又は CT を撮像した。
f: 脳内出血の確認画像以外は、脳梗塞症最終発作発現後で治験実施計画書に規定された撮像法による画像があれば、同意取得前であっても代用可とした。
g: 撮像法は頚部 MRA、頚動脈エコー、頚部 CTA、頚部血管造影のいずれかとした。
h: 脳梗塞症最終発作発現後、かつ同意取得前 12 週以内の測定データがあれば代用可とした。
i: 治療期終了時又は中止時に臨床的に問題となる所見、異常変動が認められた場合に実施した。
j: 8 週時、16 週時、24 週時、32 週時、40 週時に実施した。
k: 有効性イベント発生時も、可能な場合実施した。
l: 来院当日を含めて連続 5 日間治験薬を服用している場合、治験薬服用後 8 時間以内に 1 回採血した。
m: 24 週時に実施した。
n: 実施可能な医療機関でのみ実施した。
o: 来院当日を含めて連続 5 日間治験薬を服用している場合、治験薬服用後 0.5〜4 時間の間に 1 回採血した。
p: すべての医療機関で、別途同意が得られた被験者のみ実施した。
q: 実施可能な医療機関で、別途同意が得られた被験者のみ実施した。
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 9.5-1

5.1.2　目標被験者数の設定根拠

目標被験者数は、1 群 200 名、合計 600 名とした。

国内第 II 相試験とクロピドグレル硫酸塩の申請資料概要の第 III 相試験 B での成績を参考に、1.5%以上で発現する臨床上重要な出血性イベントを十分大きな確率（0.95 以上）で少なくとも 1 名観察するためには 200 名／群が必要であることから、目標被験者数を 600 名と設定した。

5.1.3　用法・用量の設定根拠

CS-747S の投与量は 3.75 mg と 2.5 mg を選択した。3.75 mg は、J303 試験（5.3.5.1-2）で 75 歳未満かつ体重 50 kg 超の虚血性脳血管障害患者に対して用いている投与量であり、高齢・低体重患者に対しても十分な有効性が期待できた。さらに、J201 試験（5.3.5.2-1）で CS-747S 5 mg までの忍容性が確認されていること、及び CS0747S-A-J203 試験（以下 J203 試験、5.3.4.2-2）でのすべての出血性有害事象発現率は 2.5 mg 投与時 3.0%、3.75 mg 投与時 3.8%であり、いずれの投与量でも安全性に問題がなかったことから、3.75 mg は高齢・低体重患者でも十分な忍容性を示す可能性がある投与量と考えた。一方、本治験で対象となった患者は、出血のリスクが高いとされていることから、出血性有害事象に関する安全性面で CS-747S 3.75 mg より優れる可能性があり、かつ有効性に関してはクロピドグレル硫酸塩 75 mg と同程度の血小板凝集抑制効果を示す 2.5 mg の検討も併せて行うこととした。

クロピドグレル硫酸塩の投与量は 50 mg を選択した。本治験で対象としている高齢・低体重患者では、クロピドグレル硫酸塩投与により出血の危険性が高くなるおそれがあり、添付文書で 50 mg 1 日 1 回投与を考慮することとあるため（プラビックス添付文書）、出血に関する安全性面に配慮し 50 mg を選択した。

5.2　被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由の内訳を表 2.7.6.5-3 に示す。無作為化された被験者は 654 名であり、その内訳は CS-747S 3.75 mg 群 216 名、CS-747S 2.5 mg 群 215 名、クロピドグレル 50 mg 群 223 名であった。無作為化された被験者 654 名全員に治験薬を投与し、治験を完了した被験者は 556 名（CS-747S 3.75 mg 群 189 名、CS-747S 2.5 mg 群 181 名、クロピドグレル 50 mg 群 186 名、以下同順）であった。

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

年齢別（75 歳以上・未満）又は体重別（50 kg 超・以下）の中止被験者数に、投与群間の差は認められなかった。イベント追跡調査未実施又は未完了の被験者はいなかった。

表 2.7.6.5-3　被験者の内訳及び中止理由（無作為化被験者）：J304 試験

	CS-747S 3.75 mg		CS-747S 2.5 mg		Clopidogrel 50 mg		All	
同意取得被験者数							739	
無作為化被験者数	216		215		223		654	
投与被験者数	216	(100.0)	215	(100.0)	223	(100.0)	654	(100.0)
完了被験者数	189	(87.5)	181	(84.2)	186	(83.4)	556	(85.0)
中止被験者数	27	(12.5)	34	(15.8)	37	(16.6)	98	(15.0)
中止理由の内訳 [a]								
収縮期血圧 ≥160 mmHg 又は拡張期血圧 ≥100 mmHg を持続的に観察	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
血小板数 <7.5 × 10^4/μL	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象発現	14	(6.5)	16	(7.4)	27	(12.1)	57	(8.7)
同意撤回	7	(3.2)	4	(1.9)	8	(3.6)	19	(2.9)
その他の被験者側の理由	1	(0.5)	2	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.5)
治験薬投与終了時の調査、観察、及び検査が実施不能	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
選択基準違反又は除外基準抵触	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
併用禁止薬での継続的治療	1	(0.5)	10	(4.7)	7	(3.1)	18	(2.8)
連続 14 日を超える治験薬投与の一時中断	3	(1.4)	4	(1.9)	0	(0.0)	7	(1.1)
その他の重大な治験実施計画書違反	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
その他、治験責任医師又は治験分担医師の判断	5	(2.3)	5	(2.3)	4	(1.8)	14	(2.1)

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

5.3　解析対象

5.3.1　有効性の解析対象

有効性解析対象集団（FAS 及び PPS）の内訳を表 2.7.6.5-4 に示す。

無作為化された被験者 654 名全員（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、以下同順）を FAS とした。PPS は 647 名（212 名、214 名、221 名）であった。PPS から除外された被験者 7 名の除外理由は、中止基準違反 5 名（2 名、1 名、2 名）、併用禁止薬投与 5 名（2 名、1 名、2 名）、及び選択基準を満たさない又は除外基準に抵触 2 名（2 名、0 名、0 名）であった。併用禁止薬投与の 5 名と中止基準違反の 5 名は同一被験者であった。

緊急開鍵された 3 名の被験者（CS-747S 2.5 mg 群 2 名、クロピドグレル 50 mg 群 1 名）は、いずれも有効性の解析から除外されなかった。

表 2.7.6.5-4　有効性解析対象集団（無作為化被験者）：J304 試験

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

n（%）、N: 無作為化被験者数
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.1-13

イベント追跡期間（FAS）の算術平均値は、CS-747S 3.75 mg 群 356.7 日、CS-747S 2.5 mg 群 354.7 日、クロピドグレル 50 mg 群 356.1 日であった。

5.3.2　薬力学の解析対象

薬力学解析対象集団は 643 名（CS-747S 3.75 mg 群 214 名、CS-747S 2.5 mg 群 213 名、クロピドグレル 50 mg 群 216 名）であり、薬力学解析対象集団から除外された被験者 11 名（CS-747S 3.75 mg 群 2 名、CS-747S 2.5 mg 群 2 名、クロピドグレル 50 mg 群 7 名）の除外理由はいずれも、利用可能データなしであった。

5.3.3　薬物動態の解析対象

薬物動態解析対象集団は、429 名（CS-747S 3.75 mg 群 215 名、CS-747S 2.5 mg 群 214 名）であり、薬物動態解析対象集団から除外された被験者 2 名（CS-747S 3.75 mg 群 1 名、CS-747S 2.5 mg 群 1 名）の除外理由はいずれも、利用可能データなしであった。

5.3.4　ファーマコゲノミクスの解析対象

遺伝子解析対象集団は、586 名（CS-747S 3.75 mg 群 196 名、CS-747S 2.5 mg 群 195 名、クロピドグレル 50 mg 群 195 名）であり、遺伝子解析対象集団から除外された被験者 68 名（CS-747S 3.75 mg 群 20 名、CS-747S 2.5 mg 群 20 名、クロピドグレル 50 mg 群 28 名）の除外理由は、いずれも利用可能データなしであった。

5.3.5　安全性の解析対象

安全性解析対象集団は 654 名（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）であり、安全性解析対象集団から除外された被験者はいなかった。

治験薬が投与された期間（安全性解析対象集団）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。投与期間が 48 週以上の被験者は、CS-747S 3.75 mg 群 64.8%（140/216）、CS-747S 2.5 mg 群 62.3%（134/215）、クロピドグレル 50 mg 群 59.2%（132/223）であった。

5.4 被験者背景

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5-5 に示す。

主な被験者背景に投与群間の明らかな不均衡は認められなかった。

平均年齢は 76.4 歳で、75 歳以上の被験者は CS-747S 3.75 mg 群 79.6%（172/216）、CS-747S 2.5 mg 群 83.3%（179/215）、クロピドグレル 50 mg 群 76.7%（171/223）であった。

平均体重は 55.62 kg で、50 kg 以下の被験者は CS-747S 3.75 mg 群 39.4%（85/216）、CS-747S 2.5 mg 群 34.4%（74/215）、クロピドグレル 50 mg 群 39.0%（87/223）であった。

男性は 56.1%、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%、糖尿病を合併した被験者は 31.0%であった。既往歴ありの被験者は動脈硬化性疾患で 22.0%であり、脳梗塞症で 14.5%、TIA で 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 4 週以上 12 週未満が 26.1%、12 週以上 26 週未満が 13.5%、26 週以上 52 週未満が 9.6%、52 週以上が 50.8%であった。

PPS、安全性解析対象集団、薬力学解析対象集団、薬物動態解析対象集団、遺伝子解析対象集団の被験者背景は、FAS と同様であった。

表 2.7.6.5-5　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）：J304 試験（1/2）

		CS-747S 3.75 mg N = 216	CS-747S 2.5 mg N = 215	Clopidogrel 50 mg N = 223	All 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)

n (%)、Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.1-21、Table 15.1-22.1～4

表 2.7.6.5-5　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）：J304 試験（2/2）

		CS-747S 3.75 mg N = 216		CS-747S 2.5 mg N = 215		Clopidogrel 50 mg N = 223		All N = 654	
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に対する血行再建術	無	201	(93.1)	194	(90.2)	205	(91.9)	600	(91.7)
	有	15	(6.9)	21	(9.8)	18	(8.1)	54	(8.3)
	CAS	4	(1.9)	3	(1.4)	8	(3.6)	15	(2.3)
	CEA	2	(0.9)	5	(2.3)	2	(0.9)	9	(1.4)
	バイパス	2	(0.9)	5	(2.3)	1	(0.4)	8	(1.2)
	血栓溶解療法	7	(3.2)	8	(3.7)	6	(2.7)	21	(3.2)
脳梗塞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)
	BAD 該当	42	(60.9)	34	(58.6)	44	(59.5)	120	(59.7)
	BAD 非該当	27	(39.1)	24	(41.4)	30	(40.5)	81	(40.3)
mRS	Grade 0	52	(24.1)	63	(29.3)	72	(32.3)	187	(28.6)
	Grade 1	113	(52.3)	108	(50.2)	106	(47.5)	327	(50.0)
	Grade 2	31	(14.4)	26	(12.1)	32	(14.3)	89	(13.6)
	Grade 3	13	(6.0)	17	(7.9)	10	(4.5)	40	(6.1)
	Grade 4	7	(3.2)	1	(0.5)	3	(1.3)	11	(1.7)
動脈硬化性疾患の既往歴	無	169	(78.2)	163	(75.8)	178	(79.8)	510	(78.0)
	有	47	(21.8)	52	(24.2)	45	(20.2)	144	(22.0)
	脳梗塞症の既往	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)
	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 15.1-21、Table 15.1-22.1～4

5.5 有効性の結果

5.5.1 有効性イベント

治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた有効性イベントの発現率とその 95%信頼区間、及び CS-747S 群のクロピドグレル 50 mg 群に対するハザード比とその 95%信頼区間を表 2.7.6.5-6（FAS）に示す。

治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント（脳梗塞症、心筋梗塞症、その他の血管死）の発現率は、CS-747S 2.5 mg 群 3.3%（7/215）、クロピドグレル 50 mg 群 3.6%（8/223）であり、CS-747S 3.75 mg 群（216 名）での発現は認められなかった。内訳は CS-747S 2.5 mg 群では脳梗塞症（非致死性）7 名、クロピドグレル 50 mg 群では脳梗塞症（非致死性）6 名及び心筋梗塞症（非致死性）2 名であった。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 2.5 mg 群 0.895（0.324～2.467）であり、CS-747S 2.5 mg 群とクロピドグレル 50 mg 群の発現率は同程度であった。

治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた有効性イベント（脳心血管系イベント、虚血性脳血管イベント、全虚血性イベント、脳卒中、及び脳心血管性事故）は、CS-747S 3.75 mg 群では、同一被験者で認められた脳卒中（非虚血性）及び脳心血管性事故の各 1 件（同一事象: くも膜下出血）のみであり、各有効性イベントの発現率はクロピドグレル 50 mg 群より低かった。CS-747S 2.5 mg 群での各有効性イベントの発現率は、クロピドグレル 50 mg 群と概ね同程度であった。いずれの投与群でも、特定の時期に各有効性イベントの発現が集中することはなかった。

虚血性脳血管イベント（脳梗塞症及び TIA）の発現率は、CS-747S 2.5 mg 群 3.7%（8/215）、クロピドグレル 50 mg 群 2.7%（6/223）であり、CS-747S 3.75 mg 群での発現は認められなかった。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 2.5 mg 群 1.364（0.473～3.932）であり、CS-747S 2.5 mg 群とクロピドグレル 50 mg 群の発現率に明らかな差はなかった。

全虚血性イベント（脳梗塞症、心筋梗塞症、その他の血管死、TIA、不安定狭心症、末梢動脈閉塞症）の発現率は、CS-747S 2.5 mg 群 3.7%（8/215）、クロピドグレル 50 mg 群 3.6%（8/223）であり、CS-747S 3.75 mg 群での発現は認められなかった。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 2.5 mg 群 1.023（0.384～2.726）であり、CS-747S 2.5 mg 群とクロピドグレル 50 mg 群の発現率は同程度であった。

脳卒中の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群 0.5%（1/216）、CS-747S 2.5 mg 群 3.3%（7/215）、クロピドグレル 50 mg 群 2.7%（6/223）であった。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 0.165（0.020～1.371）、CS-747S 2.5 mg 群 1.193（0.401～3.549）であり、クロピドグレル 50 mg 群と比較して CS-747S 3.75 mg 群での発現率は低い傾向で、CS-747S 2.5 mg 群とクロピドグレル 50 mg 群の発現率は同程度であった。

脳心血管性事故（脳心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞症）の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群 0.5%（1/216）、CS-747S 2.5 mg 群 3.3%（7/215）、クロピドグレル 50 mg 群 3.6%（8/223）であった。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 0.124（0.015～0.989）、CS-747S 2.5 mg 群 0.895（0.324～2.467）であり、クロピドグレル 50 mg 群と比較して CS-747S 3.75 mg 群での発現率は低く、CS-747S 2.5 mg 群とクロピドグレル 50 mg 群の発現率は同程度であった。

PPS での結果は、FAS の結果と同様であった。治験薬投与開始から追跡終了までに認められた有効性イベントの発現率及びハザード比は、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。

表 2.7.6.5-6　有効性イベント発現被率及びハザード比（FAS）：J304 試験

	CS-747S 3.75 mg N = 216		CS-747S 2.5 mg N = 215		Clopidogrel 50 mg N = 223		Hazard ratio CS-747S 3.75 mg / Clopidogrel 50 mg		Hazard ratio CS-747S 2.5 mg / Clopidogrel 50 mg	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI
脳心血管系イベント[a]	0 (0.0)	0.0, 1.7	7 (3.3)	1.3, 6.6	8 (3.6)	1.6, 6.9	0.000	0.000, —	0.895	0.324, 2.467
脳梗塞症	0 (0.0)	0.0, 1.7	7 (3.3)	1.3, 6.6	6 (2.7)	1.0, 5.8	0.000	0.000, —	1.193	0.401, 3.549
心筋梗塞症	0 (0.0)	0.0, 1.7	0 (0.0)	0.0, 1.7	2 (0.9)	0.1, 3.2	0.000	0.000, —	0.000	0.000, —
その他の血管死	0 (0.0)	0.0, 1.7	0 (0.0)	0.0, 1.7	0 (0.0)	0.0, 1.6	—	—, —	—	—, —
虚血性脳血管イベント[b]	0 (0.0)	0.0, 1.7	8 (3.7)	1.6, 7.2	6 (2.7)	1.0, 5.8	0.000	0.000, —	1.364	0.473, 3.932
全虚血性イベント[c]	0 (0.0)	0.0, 1.7	8 (3.7)	1.6, 7.2	8 (3.6)	1.6, 6.9	0.000	0.000, —	1.023	0.384, 2.726
脳卒中	1 (0.5)	0.0, 2.6	7 (3.3)	1.3, 6.6	6 (2.7)	1.0, 5.8	0.165	0.020, 1.371	1.193	0.401, 3.549
脳心血管性事故[d]	1 (0.5)	0.0, 2.6	7 (3.3)	1.3, 6.6	8 (3.6)	1.6, 6.9	0.124	0.015, 0.989	0.895	0.324, 2.467

a: 脳梗塞症、心筋梗塞症、その他の血管死
b: 脳梗塞症、TIA
c: 脳心血管系イベント、TIA、不安定狭心症、末梢動脈閉塞症
d: 脳心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞症
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.2.1-1、Table 15.2.1-9

年齢別の脳心血管系イベントの発現率は、CS-747S 2.5 mg 群では 75 歳以上で 3.9%（7/179）であり、75 歳未満（36 名）では発現が認められなかった。クロピドグレル 50 mg 群では 75 歳以上で 4.1%（7/171）、75 歳未満で 1.9%（1/52）であった。

体重別の脳心血管系イベントの発現率は、CS-747S 2.5 mg 群では 50 kg 超で 5.0%（7/141）であり、50 kg 以下（74 名）では発現が認められなかった。クロピドグレル 50 mg 群では 50 kg 超で 3.7%（5/136）、50 kg 以下で 3.4%（3/87）であった。

5.6　薬力学の結果

5.6.1　血管拡張因子刺激性リン酸化タンパク質での PRI 値

VASP 測定により算出した PRI 値の時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.5-7 に、PRI 値の推移図（ボックスプロット）を図 2.7.6.5-1 に示す。

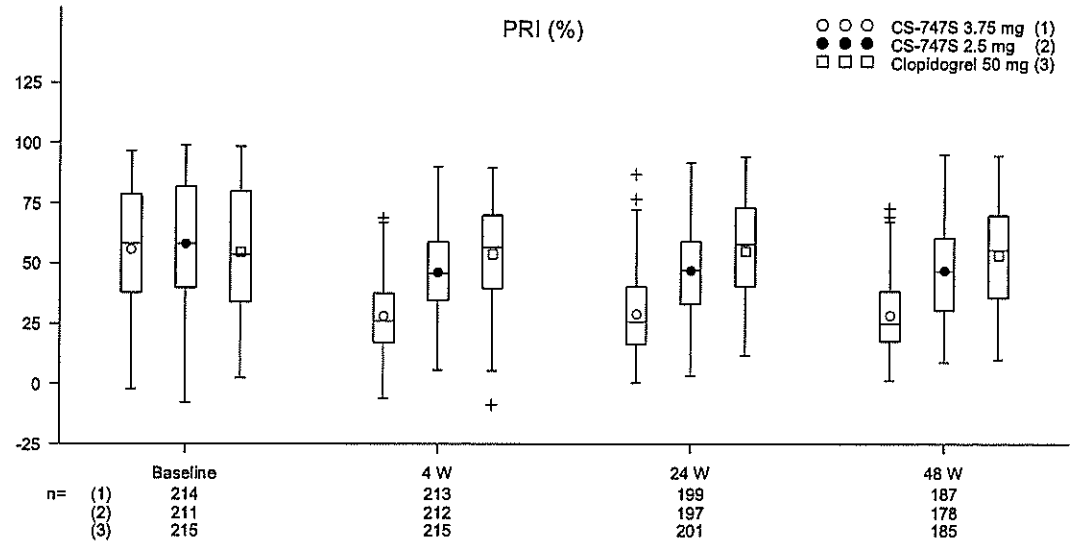
投与開始前の PRI 値の算術平均値は、CS-747S 3.75 mg 群 56.13%、CS-747S 2.5 mg 群 58.49%、クロピドグレル 50 mg 群 54.83%であり、4 週では CS-747S 3.75 mg 群 28.36%、CS-747S 2.5 mg 群 46.50%、クロピドグレル 50 mg 群 53.93%であった。投与 4 週目での PRI 値は、CS-747S 3.75 mg 群、CS-747S 2.5 mg 群、クロピドグレル 50 mg 群の順に低く、CS-747S 3.75 mg 群及び CS-747S 2.5 mg 群の 4 週以降の PRI 値は、クロピドグレル 50 mg 群と比較して一貫して低値を示し、投与 4 週、24 週、48 週目とほぼ一定に推移した。

表 2.7.6.5-7　PRI 値の要約統計量（薬力学解析対象集団）：J304 試験

		CS-747S 3.75 mg N = 214	CS-747S 2.5 mg N = 213	Clopidogrel 50 mg N = 216
Baseline	n	214	211	215
	Mean (%)	56.13	58.49	54.83
	SD	25.062	24.219	25.132
4 weeks	n	213	212	215
	Mean (%)	28.36	46.50	53.93
	SD	14.389	17.594	19.261
	Difference of mean	−25.58	−7.43	—
	95% CI	−28.81, −22.34	−10.94, −3.92	—
24 weeks	n	199	197	201
	Mean (%)	29.35	47.31	55.37
	SD	16.339	18.976	20.645
	Difference of mean	−26.02	−8.06	—
	95% CI	−29.68, −22.35	−11.97, −4.15	—
48 weeks	n	187	178	185
	Mean (%)	28.60	47.26	53.41
	SD	15.008	19.491	20.465
	Difference of mean	−24.80	−6.15	—
	95% CI	−28.46, −21.15	−10.27, −2.02	—

Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.2.2-1

図 2.7.6.5-1　PRI 値の推移（薬力学解析対象集団）：J304 試験



● ○ □, Arithmetic mean; +, Values between 1.5*IQR and 3*IQR from UQ/LQ; *, Values above/below 3*IQR from UQ/LQ.
IQR, Interquartile range; UQ, 75 percentile; LQ, 25 percentile.
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Figure 15.2.2-1

5.6.2　VerifyNow $P2Y_{12}$ assay による PRU 値及び% inhibition

5.6.2.1　PRU 値

VerifyNow $P2Y_{12}$ assay による PRU 値の時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.5-8 に、PRU 値の推移図（ボックスプロット）を図 2.7.6.5-2 に示す。

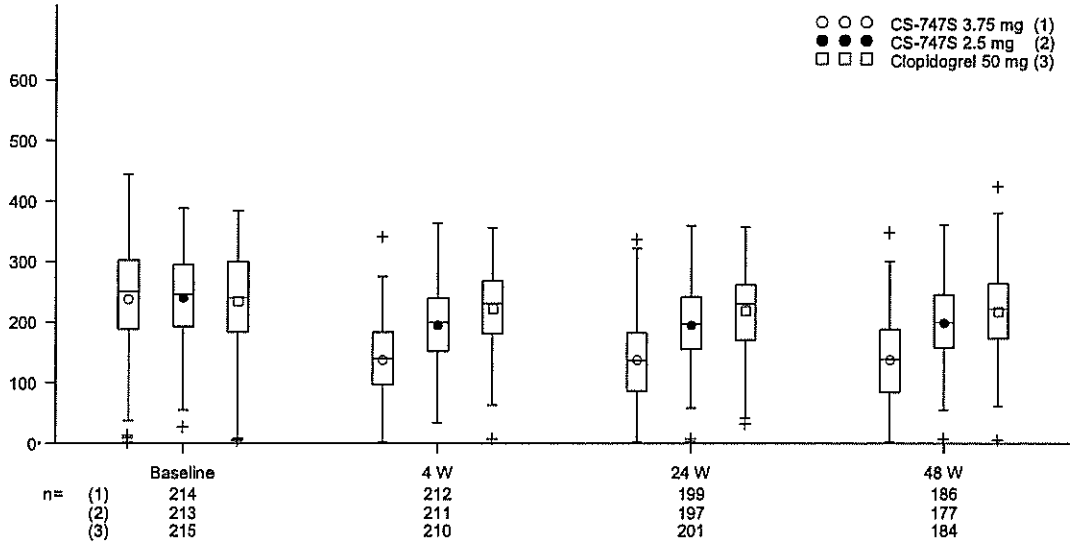
投与開始前の PRU 値の算術平均値は、CS-747S 3.75 mg 群 238.9、CS-747S 2.5 mg 群 241.2、クロピドグレル 50 mg 群 235.6 であり、4 週では CS-747S 3.75 mg 群 139.0、CS-747S 2.5 mg 群 196.6、クロピドグレル 50 mg 群 223.2 であった。投与 4 週目での PRU 値は、CS-747S 3.75 mg 群、CS-747S 2.5 mg 群、クロピドグレル 50 mg 群の順に低く、CS-747S 3.75 mg 群及び CS-747S 2.5 mg 群の 4 週以降の PRU 値は、クロピドグレル 50 mg 群と比較して一貫して低値を示し、投与 4 週、24 週、48 週目とほぼ一定に推移した。

表 2.7.6.5-8　PRU 値の要約統計量（薬力学解析対象集団）：J304 試験

		CS-747S 3.75 mg N = 214	CS-747S 2.5 mg N = 213	Clopidogrel 50 mg N = 216
Baseline	n	214	213	215
	Mean	238.9	241.2	235.6
	SD	83.73	71.79	79.10
4 weeks	n	212	211	210
	Mean	139.0	196.6	223.2
	SD	59.83	61.77	65.57
	Difference of mean	−84.2	−26.7	—
	95% CI	−96.2, −72.2	−38.9, −14.4	—
24 weeks	n	199	197	201
	Mean	138.6	196.1	219.3
	SD	64.23	65.13	63.61
	Difference of mean	−80.7	−23.2	—
	95% CI	−93.3, −68.1	−35.9, −10.5	—
48 weeks	n	186	177	184
	Mean	138.7	199.3	218.4
	SD	65.02	64.09	70.58
	Difference of mean	−79.7	−19.1	—
	95% CI	−93.6, −65.8	−33.0, −5.1	—

Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.2.2-3

図 2.7.6.5-2　PRU 値の推移（薬力学解析対象集団）：J304 試験



● ○ □, Arithmetic mean; +, Values between 1.5*IQR and 3*IQR from UQ/LQ; *, Values above/below 3*IQR from UQ/LQ.
IQR, Interquartile range; UQ, 75 percentile; LQ, 25 percentile.
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Figure 15.2.2-2

5.6.2.2　% Inhibition

VerifyNow $P2Y_{12}$ assay による% inhibition の要約統計量を表 2.7.6.5-9 に示す。

投与開始前の阻害率の算術平均値は、CS-747S 3.75 mg 群 27.2%、CS-747S 2.5 mg 群 25.2%、クロピドグレル 50 mg 群 27.0%であり、4 週では CS-747S 3.75 mg 群 56.7%、CS-747S 2.5 mg 群 38.5%、クロピドグレル 50 mg 群 29.8%であった。投与 4 週目での阻害率は、CS-747S 3.75 mg 群、CS-747S 2.5 mg 群、クロピドグレル 50 mg 群の順に高く、CS-747S 3.75 mg 群及び CS-747S

2.5 mg 群の 4 週以降の阻害率は、クロピドグレル 50 mg 群と比較して一貫して高値を示し、投与 4 週、24 週、及び 48 週目とほぼ一定に推移した。

表 2.7.6.5-9　% Inhibition の要約統計量（薬力学解析対象集団）：J304 試験

		CS-747S 3.75 mg N = 214	CS-747S 2.5 mg N = 213	Clopidogrel 50 mg N = 216
Baseline	n	214	213	215
	Mean (%)	27.2	25.2	27.0
	SD	23.36	19.86	22.52
4 weeks	n	212	211	210
	Mean (%)	56.7	38.5	29.8
	SD	18.62	17.87	19.74
	Difference of mean	27.0	8.8	—
	95% CI	23.3, 30.6	5.2, 12.4	—
24 weeks	n	199	197	201
	Mean (%)	55.5	36.6	29.0
	SD	20.55	19.20	19.34
	Difference of mean	26.5	7.7	—
	95% CI	22.6, 30.5	3.9, 11.5	—
48 weeks	n	186	177	184
	Mean (%)	55.0	34.6	28.9
	SD	20.20	18.95	20.14
	Difference of mean	26.1	5.7	—
	95% CI	22.0, 30.2	1.6, 9.7	—

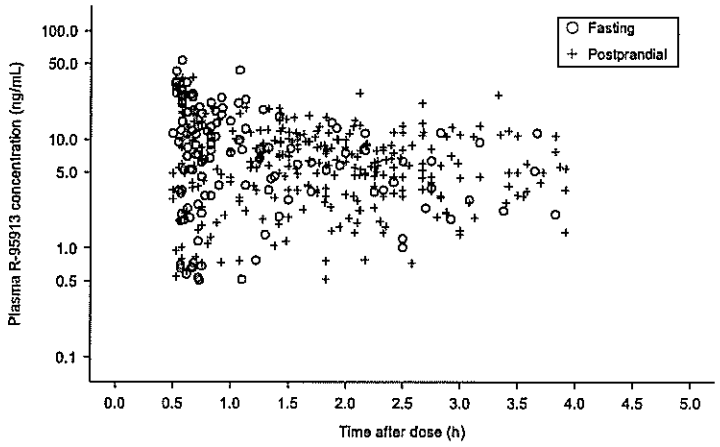
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.2.2-5

5.7　薬物動態の結果

血漿中の CS-747S 不活性代謝物（R-95913、R-119251、及び R-106583）濃度を投与量ごと、投与時の摂食状況（空腹時／食後）ごとに測定した。

CS-747S 3.75 mg 群の血漿中 R-95913 濃度を図 2.7.6.5-3 に示す。

図 2.7.6.5-3　CS-747S 3.75 mg 投与後の血漿中 R-95913 濃度推移（空腹時／食後投与）（薬物動態解析対象集団）：J304 試験



The plasma samples for PK analysis were collected at Week 2 or Week 4 after the initiation of CS-747S treatment.
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Figure 15.2.3-4

5.8 ファーマコゲノミクスの結果

5.8.1 CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、及び ABCB1 の遺伝子多型頻度

各遺伝子（CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、及び ABCB1）の、スターアレル遺伝型又は SNP 遺伝型の度数、頻度、及び HWE 法則への適合度検定結果を、表 2.7.6.5-10 に示す。

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

表 2.7.6.5-10 CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、ABCB1 のスターアレル遺伝型又は SNP 遺伝型の度数、頻度、及び HWE 法則への適合度検定（遺伝子解析対象集団）：J304 試験

		CS-747S 3.75 mg N = 196	CS-747S 2.5 mg N = 195	Clopidogrel 50 mg N = 195	Overall N = 586
CYP2B6	N_I	196	195	195	586
	*1/*1	135 (68.9)	130 (66.7)	137 (70.3)	402 (68.6)
	*1/*6	54 (27.6)	58 (29.7)	51 (26.2)	163 (27.8)
	*6/*6	7 (3.6)	7 (3.6)	7 (3.6)	21 (3.6)
	HWE *P* value	0.5830	0.8663	0.4143	0.3793
CYP2C9	N_I	196	195	195	586
	*1/*1	191 (97.4)	182 (93.3)	181 (92.8)	554 (94.5)
	*1/*3	5 (2.6)	13 (6.7)	14 (7.2)	32 (5.5)
	*3/*3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	HWE *P* value	0.8565	0.6301	0.6031	0.4968
CYP2C19	N_I	196	195	195	586
	*1/*1	66 (33.7)	58 (29.7)	62 (31.8)	186 (31.7)
	*1/*2	65 (33.2)	82 (42.1)	68 (34.9)	215 (36.7)
	*1/*3	29 (14.8)	24 (12.3)	29 (14.9)	82 (14.0)
	*2/*2	16 (8.2)	16 (8.2)	22 (11.3)	54 (9.2)
	*2/*3	19 (9.7)	12 (6.2)	11 (5.6)	42 (7.2)
	*3/*3	1 (0.5)	3 (1.5)	3 (1.5)	7 (1.2)
	HWE *P* value	0.4169	0.3543	0.6581	0.8514
ABCB1	N_I	196	195	195	586
	C/C	62 (31.6)	73 (37.4)	56 (28.7)	191 (32.6)
	C/T	94 (48.0)	97 (49.7)	97 (49.7)	288 (49.1)
	T/T	40 (20.4)	25 (12.8)	42 (21.5)	107 (18.3)
	HWE *P* value	0.6891	0.4097	0.9997	0.9314

n (%)、N_I: データがあるスターアレル遺伝型数又は SNP 遺伝型数
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.2.4-6

5.8.2 CYP2C9 及び CYP2C19 の表現型の頻度

CYP2C9 及び CYP2C19 の表現型の度数及び頻度を表 2.7.6.5-11 に示す。

CYP2C19 の表現型の頻度は、CS-747S 3.75 mg 群では EM 33.7%（66/196）、IM 48.0%（94/196）、PM 18.4%（36/196）であり、CS-747S 2.5 mg 群では EM 29.7%（58/195）、IM 54.4%（106/195）、PM 15.9%（31/195）、クロピドグレル 50 mg 群では EM 31.8%（62/195）、IM 49.7%（97/195）、PM 18.5%（36/195）であった。CYP2C19 及び CYP2C9 の表現型の頻度に、投与群間で顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.5-11　CYP2C9 及び CYP2C19 の表現型の度数及び頻度（遺伝子解析対象集団）：J304 試験

		CS-747S 3.75 mg N = 196	CS-747S 2.5 mg N = 195	Clopidogrel 50 mg N = 195	Overall N = 586
CYP2C9	N_I	196	195	195	586
	EM	191 (97.4)	182 (93.3)	181 (92.8)	554 (94.5)
	IM	5 (2.6)	13 (6.7)	14 (7.2)	32 (5.5)
	PM	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CYP2C19	N_I	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)

n (%)、N_I: 決定された表現型数
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.2.4-7

5.8.3　表現型ごとの PRI 値（VASP 測定）

投与 4 週目の CYP2C19 の表現型ごとの PRI 値を表 2.7.6.5-12 及び図 2.7.6.5-4 に示す。

投与 4 週目の PRI 値の算術平均値は、CS-747S 3.75 mg 群では EM 25.62%、IM 30.04%、PM 29.48%、CS-747S 2.5 mg 群では EM 45.76%、IM 46.40%、PM 47.81%であり、いずれの投与群でも CYP2C19 の表現型と PRI 値の間に一定の傾向は認められなかった。クロピドグレル 50 mg 群での投与 4 週目の PRI 値の算術平均値は、EM 41.97%、IM 54.95%、PM 70.84%であり、EM、IM、PM の順に低値を示した。

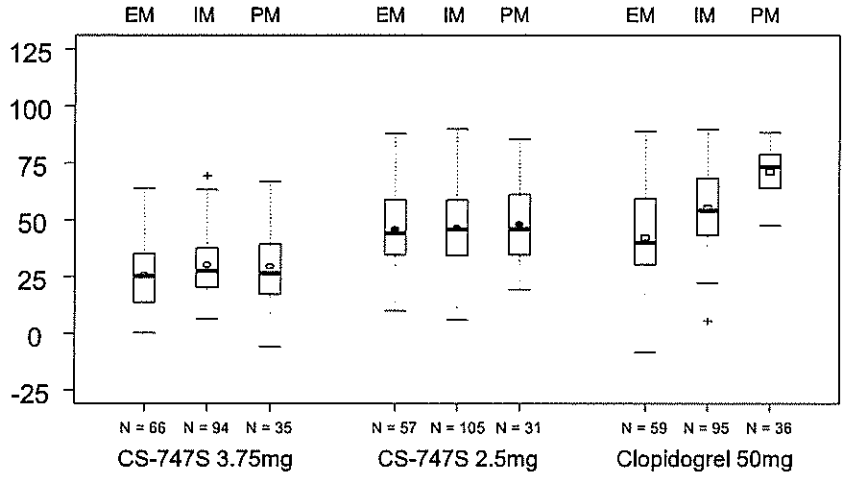
投与 4 週目の PRI 値は、クロピドグレル 50 mg 群と比較して、EM では CS-747S 3.75 mg 群は低く、CS-747S 2.5 mg 群は同程度であった。IM、PM では、CS-747S 3.75 mg 群、CS-747S 2.5 mg 群、クロピドグレル 50 mg 群の順に低かった。CS-747S 群及びクロピドグレル 50 mg 群のいずれも、投与 4 週目と同様の傾向が投与 24 週、48 週目にも認められた。

表 2.7.6.5-12　CYP2C19 表現型と PRI 値の要約統計量（4 週目）：J304 試験

		CS-747S 3.75 mg N = 195	CS-747S 2.5 mg N = 194	Clopidogrel 50 mg N = 191
EM	n	66	57	59
	Mean (%)	25.62	45.76	41.97
	SD	14.826	17.859	20.629
IM	n	94	105	95
	Mean (%)	30.04	46.40	54.95
	SD	13.537	18.069	16.491
PM	n	35	31	36
	Mean (%)	29.48	47.81	70.84
	SD	16.532	18.316	9.996
IM + PM	n	129	136	131
	Mean (%)	29.89	46.72	59.32
	SD	14.346	18.067	16.561

Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.2.4-11.2

図 2.7.6.5-4　CYP2C19 表現型と PRI 値（4 週目）：J304 試験



● ○ □, Arithmetic mean; +, Values between 1.5*IQR and 3*IQR from UQ/LQ; *, Values above/below 3*IQR from UQ/LQ.
IQR, Interquartile range; UQ, 75 percentile; LQ, 25 percentile.
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Figure 15.2.4-4.2

5.8.4　表現型ごとの PRU 値（VerifyNow System®測定）

投与 4 週目の CYP2C19 の表現型ごとの PRU 値を表 2.7.6.5-13 及び図 2.7.6.5-5 に示す。

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

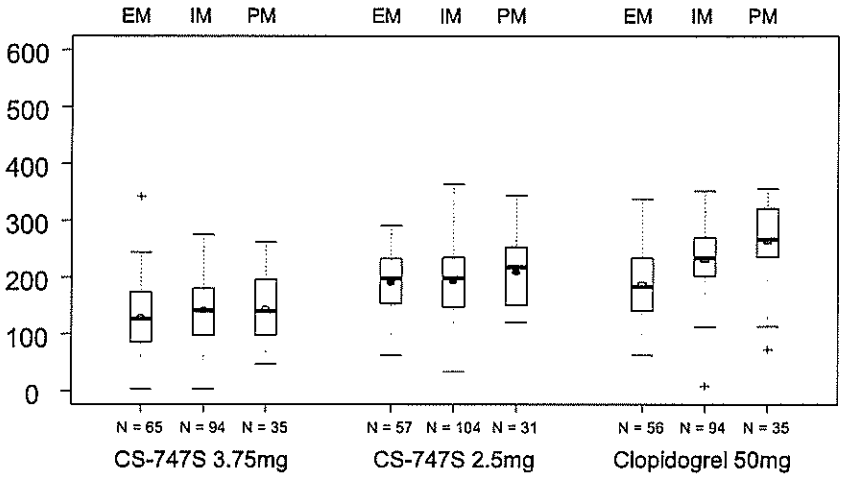
投与 4 週目の PRU 値は、クロピドグレル 50 mg 群と比較して、EM では CS-747S 3.75 mg 群は低く、CS-747S 2.5 mg 群は同程度であった。IM、PM では、CS-747S 3.75 mg 群、CS-747S 2.5 mg 群、クロピドグレル 50 mg 群の順に低かった。CS-747S 群及びクロピドグレル 50 mg 群のいずれも、投与 4 週目と同様の傾向が投与 24 週及び 48 週目にも認められた。

表 2.7.6.5-13　CYP2C19 表現型と PRU 値の要約統計量（4 週目）：J304 試験

		CS-747S 3.75 mg N = 195	CS-747S 2.5 mg N = 194	Clopidogrel 50 mg N = 191
EM	n	65	57	56
	Mean	128.9	190.3	185.8
	SD	66.20	54.19	68.86
IM	n	94	104	94
	Mean	141.8	193.5	231.5
	SD	57.36	66.81	54.99
PM	n	35	31	35
	Mean	144.0	209.4	264.5
	SD	57.43	60.94	64.35
IM + PM	n	129	135	129
	Mean	142.4	197.2	240.4
	SD	57.16	65.62	59.28

Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.2.4-12.2

図 2.7.6.5-5　CYP2C19 表現型と PRU 値（4 週目）：J304 試験



● ○ □, Arithmetic mean; +, Values between 1.5*IQR and 3*IQR from UQ/LQ; *, Values above/below 3*IQR from UQ/LQ.
IQR, Interquartile range; UQ, 75 percentile; LQ, 25 percentile.
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Figure 15.2.4-5.2

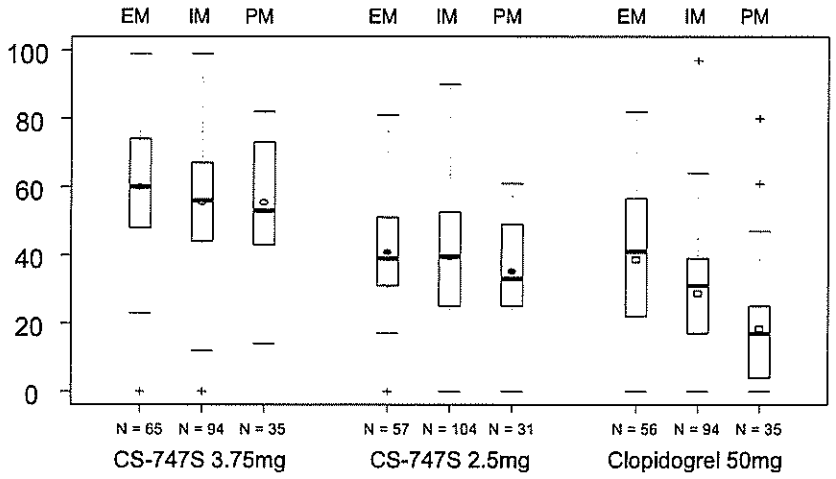
5.8.5　表現型ごとの% inhibition（VerifyNow System®測定）

投与 4 週目の CYP2C19 の表現型ごとの阻害率を図 2.7.6.5-6 に示す。

投与 4 週目の阻害率の算術平均値は、CS-747S 3.75 mg 群では EM 59.9%、IM 55.4%、PM 55.3%、CS-747S 2.5 mg 群では EM 40.8%、IM 39.4%、PM 35.2%であり、いずれの投与群でも CYP2C19 の表現型と阻害率の間に一定の傾向は認められなかった。クロピドグレル 50 mg 群での投与 4 週目の阻害率の算術平均値は EM 38.5%、IM 28.7%、PM 18.3%であり、EM、IM、PM の順に高値を示した。

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

図 2.7.6.5-6　CYP2C19 表現型と% inhibition（4 週目）: J304 試験



● ○ □, Arithmetic mean; +, Values between 1.5*IQR and 3*IQR from UQ/LQ; *, Values above/below 3*IQR from UQ/LQ.
IQR, Interquartile range; UQ, 75 percentile; LQ, 25 percentile.
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Figure 15.2.4-6.2

5.9 安全性の結果

5.9.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び投与量

治験薬が投与された期間（安全性解析対象集団）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。投与期間が 48 週以上の被験者は、CS-747S 3.75 mg 群 64.8%（140/216）、CS-747S 2.5 mg 群 62.3%（134/215）、クロピドグレル 50 mg 群 59.2%（132/223）であった。

5.9.2 出血性イベント

5.9.2.1 主要評価項目

5.9.2.1.1 安全性解析対象集団（全体集団）での成績

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）の発現率とその 95%信頼区間、及びクロピドグレル 50 mg 群に対する CS-747S 各群のハザード比とその 95%信頼区間を表 2.7.6.5-14 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臨床上重要な出血性イベントの発現率は、CS-747S 3.75 mg 群 4.2%（9/216）、CS-747S 2.5 mg 群 1.9%（4/215）、クロピドグレル 50 mg 群 3.6%（8/223）であった。内訳は、CS-747S 3.75 mg 群では生命を脅かす出血が 3 名、臨床的に重要な出血が 6 名、CS-747S 2.5 mg 群では、生命を脅かす出血が 1 名、大出血が 1 名、臨床的に重要な出血が 2 名、クロピドグレル 50 mg 群では、臨床的に重要な出血が 8 名であった。

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 2.7.6.5-14　臨床上重要な出血性イベントの発現率及びハザード比（安全性解析対象集団）：J304 試験

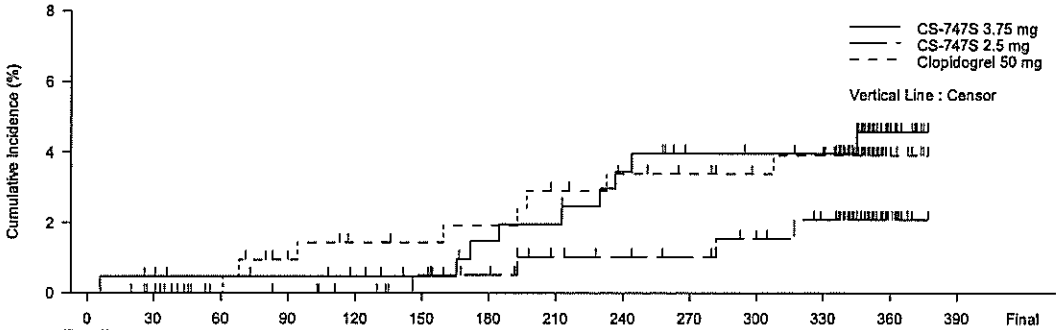
	CS-747S 3.75 mg N = 216		CS-747S 2.5 mg N = 215		Clopidogrel 50 mg N = 223		Hazard ratio CS-747S 3.75 mg / Clopidogrel 50 mg		Hazard ratio CS-747S 2.5 mg / Clopidogrel 50 mg	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI
臨床上重要な出血性イベント	9 (4.2)	1.9, 7.8	4 (1.9)	0.5, 4.7	8 (3.6)	1.6, 6.9	1.128	0.435, 2.925	0.510	0.154, 1.694
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	2 (0.9)	0.1, 3.3	8 (3.6)	1.6, 6.9	0.755	0.262, 2.176	0.255	0.054, 1.203

Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.3.1-2、Table 15.3.1-6

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 曲線）を図 2.7.6.5-7 に示す。

臨床上重要な出血性イベントの発現は、CS-747S 3.75 mg 群及び CS-747S 2.5 mg 群では治験薬投与後早期には認められず、特定の時期に発現が集中することはなかった。

図 2.7.6.5-7　臨床上重要な出血性イベントの累積発現率
（生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血）（安全性解析対象集団）：J304 試験



No. at Risk Prob.(%)	0 (Day 1)	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	Final
	Days from Day 1														
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

5.9.2.1.2　年齢及び体重別の成績

年齢別の臨床上重要な出血性イベントの発現率は、CS-747S 3.75 mg 群では 75 歳以上で 3.5%（6/172）、65 歳以上 75 歳未満で 6.9%（2/29）、65 歳未満で 6.7%（1/15）であり、75 歳以上で高い傾向は認められなかった。CS-747S 2.5 mg 群での臨床上重要な出血性イベントの発現率は、75 歳以上で 1.7%（3/179）、65 歳以上 75 歳未満で 4.3%（1/23）、65 歳未満で 0.0%（0/13）であり、75 歳以上で高い傾向は認められなかった。クロピドグレル 50 mg 群での臨床上重要な出血性イベントの発現率は、75 歳以上で 4.7%（8/171）であり、65 歳以上 75 歳未満（41 名）及び 65 歳未満（11 名）での発現はなかった。

体重別の臨床上重要な出血性イベントの発現率は、CS-747S 3.75 mg 群では 50 kg 以下で 3.5%（3/85）、50 kg 超で 4.6%（6/131）であり、体重による発現率に明らかな差はなかった。CS-747S 2.5 mg 群での臨床上重要な出血性イベントの発現率は、50 kg 以下で 1.4%（1/74）、50 kg 超で 2.1%（3/141）であり、体重による発現率に差はなかった。クロピドグレル 50 mg 群での臨床上重要な出血性イベントの発現率は、50 kg 以下で 1.1%（1/87）、50 kg 超で 5.1%（7/136）であった。

年齢及び体重別（75 歳以上かつ 50 kg 超、75 歳以上かつ 50 kg 以下、75 歳未満かつ 50 kg 以下のカテゴリ）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臨床上重要な出血性イベントの発現率とその 95%信頼区間、及びクロピドグレル 50 mg 群に対する

CS-747S 各群のハザード比とその 95%信頼区間を表 2.7.6.5-15 に示す。

臨床上重要な出血性イベントの発現率は、CS-747S 3.75 mg 群では 75 歳以上 50 kg 超で 4.6%（6/131）、75 歳未満 50 kg 以下で 6.8%（3/44）であり、75 歳以上 50 kg 以下（41 名）での発現はなかった。CS-747S 2.5 mg 群での臨床上重要な出血性イベントの発現率は、75 歳以上 50 kg 超で 2.1%（3/141）、75 歳未満 50 kg 以下で 2.8%（1/36）であり、75 歳以上 50 kg 以下（38 名）での発現はなかった。クロピドグレル 50 mg 群での臨床上重要な出血性イベントの発現率は、75 歳以上 50 kg 超で 5.1%（7/136）、75 歳以上 50 kg 以下で 2.9%（1/35）であり、75 歳未満 50 kg 以下（52 名）での発現はなかった。

表 2.7.6.5-15　年齢及び体重別の臨床上重要な出血性イベントの発現率及びハザード比（安全性解析対象集団）：J304 試験

	CS-747S 3.75 mg N = 216			CS-747S 2.5 mg N = 215			Clopidogrel 50 mg N = 223			Hazard ratio CS-747S 3.75 mg / Clopidogrel 50 mg		Hazard ratio CS-747S 2.5 mg / Clopidogrel 50 mg	
	N_I	n (%)	95% CI	N_I	n (%)	95% CI	N_I	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI
臨床上重要な出血性イベント													
75 歳以上 50 kg 超	131	6 (4.6)	1.7, 9.7	141	3 (2.1)	0.4, 6.1	136	7 (5.1)	2.1, 10.3	0.861	0.289, 2.561	0.410	0.106, 1.584
50 kg 以下	85	3 (3.5)	0.7, 10.0	74	1 (1.4)	0.0, 7.3	87	1 (1.1)	0.0, 6.2	3.018	0.314, 29.010	1.138	0.071, 18.200
75 歳未満 50 kg 以下	44	3 (6.8)	1.4, 18.7	36	1 (2.8)	0.1, 14.5	52	0 (0.0)	0.0, 6.8	—	—, —	—	—, —
75 歳以上 50 kg 以下	41	0 (0.0)	0.0, 8.6	38	0 (0.0)	0.0, 9.3	35	1 (2.9)	0.1, 14.9	0.000	0.000, —	0.000	0.000, —
生命を脅かす出血													
75 歳以上 50 kg 超	131	1 (0.8)	0.0, 4.2	141	0 (0.0)	0.0, 2.6	136	0 (0.0)	0.0, 2.7	—	—, —	—	—, —
50 kg 以下	85	2 (2.4)	0.3, 8.2	74	1 (1.4)	0.0, 7.3	87	0 (0.0)	0.0, 4.2	—	—, —	—	—, —
75 歳未満 50 kg 以下	44	2 (4.5)	0.6, 15.5	36	1 (2.8)	0.1, 14.5	52	0 (0.0)	0.0, 6.8	—	—, —	—	—, —
75 歳以上 50 kg 以下	41	0 (0.0)	0.0, 8.6	38	0 (0.0)	0.0, 9.3	35	0 (0.0)	0.0, 10.0	—	—, —	—	—, —
大出血													
75 歳以上 50 kg 超	131	0 (0.0)	0.0, 2.8	141	1 (0.7)	0.0, 3.9	136	0 (0.0)	0.0, 2.7	—	—, —	—	—, —
50 kg 以下	85	0 (0.0)	0.0, 4.2	74	0 (0.0)	0.0, 4.9	87	0 (0.0)	0.0, 4.2	—	—, —	—	—, —
75 歳未満 50 kg 以下	44	0 (0.0)	0.0, 8.0	36	0 (0.0)	0.0, 9.7	52	0 (0.0)	0.0, 6.8	—	—, —	—	—, —
75 歳以上 50 kg 以下	41	0 (0.0)	0.0, 8.6	38	0 (0.0)	0.0, 9.3	35	0 (0.0)	0.0, 10.0	—	—, —	—	—, —
臨床的に重要な出血													
75 歳以上 50 kg 超	131	5 (3.8)	1.3, 8.7	141	2 (1.4)	0.2, 5.0	136	7 (5.1)	2.1, 10.3	0.721	0.229, 2.272	0.273	0.057, 1.315
50 kg 以下	85	1 (1.2)	0.0, 6.4	74	0 (0.0)	0.0, 4.9	87	1 (1.1)	0.0, 6.2	1.012	0.063, 16.175	0.000	0.000, —
75 歳未満 50 kg 以下	44	1 (2.3)	0.1, 12.0	36	0 (0.0)	0.0, 9.7	52	0 (0.0)	0.0, 6.8	—	—, —	—	—, —
75 歳以上 50 kg 以下	41	0 (0.0)	0.0, 8.6	38	0 (0.0)	0.0, 9.3	35	1 (2.9)	0.1, 14.9	0.000	0.000, —	0.000	0.000, —

Stratification by Baseline Subject Characteristics

N_I: データがある被験者数

Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.3.1-10、Table 15.3.1-14

5.9.2.2　副次評価項目

5.9.2.2.1　安全性解析対象集団（全体集団）での成績

副次評価項目の、発現率とその 95%信頼区間、及びクロピドグレル 50 mg 群に対する CS-747S 各群のハザード比とその 95%信頼区間を表 2.7.6.5-16 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の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群 1.4%（3/216）、CS-747S 2.5 mg 群 0.5%（1/215）であり、クロピドグレル 50 mg 群（223 名）での発現はなかった。CS-747S 群で認められた生命を脅かす出血は、いずれも治験薬投与開始から 120 日以降に発現した。

生命を脅かす出血及び大出血の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群 1.4%（3/216）、CS-747S 2.5 mg 群 0.9%（2/215）であり、クロピドグレル 50 mg 群での発現はなかった。CS-747S 3.75 mg 群で認められたイベントはすべて生命を脅かす出血であり、CS-747S 2.5 mg 群での内訳は、生命を脅かす出血 1 名及び大出血 1 名であった。CS-747S 群で認められたこれらの出血は、いずれも治験薬投与開始から 120 日以降に発現した。

投与中止に至る出血性イベントの発現率は、CS-747S 3.75 mg 群 2.3%（5/216）、CS-747S 2.5 mg 群 0.9%（2/215）、クロピドグレル 50 mg 群 2.2%（5/223）であった。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 1.006（0.291～3.476）、CS-747S 2.5 mg 群 0.410（0.080～2.115）であり、CS-747S 3.75 mg 群ではクロピドグレル 50 mg 群での発現率と同程度、CS-747S 2.5 mg 群では低かった。いずれの投与群でも、投与中止に至る出血性イベントの発現が好発する時期はなかった。

すべての出血性イベントの発現率は、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。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 1.397（0.975～2.003）、CS-747S 2.5 mg 群 1.041（0.710～1.526）であり、CS-747S 3.75 mg 群ではクロピドグレル 50 mg 群での発現率より高く、CS-747S 2.5 mg 群では同程度であった。いずれの投与群でも、すべての出血性イベントの発現が好発する時期はなかった。

5.9.2.2.2　年齢及び体重別の成績

年齢及び体重別（75 歳以上かつ 50 kg 超、75 歳以上かつ 50 kg 以下、75 歳未満かつ 50 kg 以下のカテゴリ）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、生命を脅かす出血及び大出血、投与中止に至る出血性イベント、並びにすべての出血性イベントの発現率とその 95%信頼区間、及びクロピドグレル 50 mg 群に対する CS-747S 各群のハザード比とその 95%信頼区間を表 2.7.6.5-17 に示す。

表 2.7.6.5-16　出血性イベントの発現率及びハザード比（安全性解析対象集団）：J304 試験

	CS-747S 3.75 mg N = 216		CS-747S 2.5 mg N = 215		Clopidogrel 50 mg N = 223		Hazard ratio			
							CS-747S 3.75 mg / Clopidogrel 50 mg		CS-747S 2.5 mg / Clopidogrel 50 mg	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI
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	—	—, —	—	—, —
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	—	—, —	—	—, —
投与中止に至る出血性イベント	5 (2.3)	0.8, 5.3	2 (0.9)	0.1, 3.3	5 (2.2)	0.7, 5.2	1.006	0.291, 3.476	0.410	0.080, 2.115
その他の出血	65 (30.1)	24.1, 36.7	51 (23.7)	18.2, 30.0	48 (21.5)	16.3, 27.5	1.421	0.978, 2.063	1.090	0.735, 1.617
すべての出血性イベント [a]	69 (31.9)	25.8, 38.6	53 (24.7)	19.0, 31.0	52 (23.3)	17.9, 29.4	1.397	0.975, 2.003	1.041	0.710, 1.526

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
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.3.1-4、Table 15.3.1-8

表 2.7.6.5-17　年齢及び体重別の出血性イベントの発現率及びハザード比（安全解析対象集団）：J304 試験

	CS-747S 3.75 mg N = 216			CS-747S 2.5 mg N = 215			Clopidogrel 50 mg N = 223			Hazard ratio CS-747S 3.75 mg / Clopidogrel 50 mg		Hazard ratio CS-747S 2.5 mg / Clopidogrel 50 mg	
	N_I	n (%)	95% CI	N_I	n (%)	95% CI	N_I	n (%)	95% CI	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI
生命を脅かす出血													
75 歳以上 50 kg 超	131	1 (0.8)	0.0, 4.2	141	0 (0.0)	0.0, 2.6	136	0 (0.0)	0.0, 2.7	—	—, —	—	—, —
50 kg 以下	85	2 (2.4)	0.3, 8.2	74	1 (1.4)	0.0, 7.3	87	0 (0.0)	0.0, 4.2	—	—, —	—	—, —
75 歳未満 50 kg 以下	44	2 (4.5)	0.6, 15.5	36	1 (2.8)	0.1, 14.5	52	0 (0.0)	0.0, 6.8	—	—, —	—	—, —
75 歳以上 50 kg 以下	41	0 (0.0)	0.0, 8.6	38	0 (0.0)	0.0, 9.3	35	0 (0.0)	0.0, 10.0	—	—, —	—	—, —
生命を脅かす出血及び大出血													
75 歳以上 50 kg 超	131	1 (0.8)	0.0, 4.2	141	1 (0.7)	0.0, 3.9	136	0 (0.0)	0.0, 2.7	—	—, —	—	—, —
50 kg 以下	85	2 (2.4)	0.3, 8.2	74	1 (1.4)	0.0, 7.3	87	0 (0.0)	0.0, 4.2	—	—, —	—	—, —
75 歳未満 50 kg 以下	44	2 (4.5)	0.6, 15.5	36	1 (2.8)	0.1, 14.5	52	0 (0.0)	0.0, 6.8	—	—, —	—	—, —
75 歳以上 50 kg 以下	41	0 (0.0)	0.0, 8.6	38	0 (0.0)	0.0, 9.3	35	0 (0.0)	0.0, 10.0	—	—, —	—	—, —
投与中止に至る出血性イベント													
75 歳以上 50 kg 超	131	3 (2.3)	0.5, 6.5	141	1 (0.7)	0.0, 3.9	136	4 (2.9)	0.8, 7.4	0.762	0.171, 3.407	0.241	0.027, 2.154
50 kg 以下	85	2 (2.4)	0.3, 8.2	74	1 (1.4)	0.0, 7.3	87	1 (1.1)	0.0, 6.2	1.975	0.179, 21.776	1.138	0.071, 18.200
75 歳未満 50 kg 以下	44	2 (4.5)	0.6, 15.5	36	1 (2.8)	0.1, 14.5	52	0 (0.0)	0.0, 6.8	—	—, —	—	—, —
75 歳以上 50 kg 以下	41	0 (0.0)	0.0, 8.6	38	0 (0.0)	0.0, 9.3	35	1 (2.9)	0.1, 14.9	0.000	0.000, —	0.000	0.000, —
すべての出血性イベント [a]													
75 歳以上 50 kg 超	131	41 (31.3)	23.5, 40.0	141	32 (22.7)	16.1, 30.5	136	32 (23.5)	16.7, 31.6	1.354	0.853, 2.150	0.941	0.577, 1.536
50 kg 以下	85	28 (32.9)	23.1, 44.0	74	21 (28.4)	18.5, 40.1	87	20 (23.0)	14.6, 33.2	1.456	0.820, 2.584	1.238	0.671, 2.284
75 歳未満 50 kg 以下	44	15 (34.1)	20.5, 49.9	36	11 (30.6)	16.3, 48.1	52	10 (19.2)	9.6, 32.5	2.063	0.926, 4.596	1.789	0.759, 4.216
75 歳以上 50 kg 以下	41	13 (31.7)	18.1, 48.1	38	10 (26.3)	13.4, 43.1	35	10 (28.6)	14.6, 46.3	0.908	0.398, 2.073	0.800	0.333, 1.925

N_I: データがある被験者数、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

Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.3.1-12、Table 15.3.1-16

5.9.3　有害事象発現状況

5.9.3.1　有害事象

有害事象発現被験者数を表 2.7.6.5-18 に、主な事象別の有害事象被験者数（いずれかの投与群で 2%以上に発現）を表 2.7.6.5-19 に、すべての事象別の有害事象発現被験者数を付録 表 2.7.6.8-5 に、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象発現被験者数を付録 表 2.7.6.8-6 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。主な有害事象（いずれかの投与群で 5%以上に発現）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）、皮下出血（13.0%、9.8%、9.0%）、挫傷（8.3%、10.2%、7.2%）、便秘（7.4%、7.4%、5.8%）、創傷出血（7.4%、3.7%、1.3%）、下痢（5.6%、4.2%、5.4%）、鼻出血（5.6%、3.3%、2.7%）、背部痛（3.2%、7.4%、4.5%）、及び高血圧（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。「関連あり」と判定された主な有害事象（いずれかの投与群で 2%以上に発現）は、皮下出血（CS-747S 3.75 mg 群 10.6%、CS-747S 2.5 mg 群 5.6%、クロピドグレル 50 mg 群 4.9%、以下同順）、創傷出血（4.2%、2.3%、0.4%）、鼻出血（3.7%、2.8%、0.9%）、結膜出血（2.3%、1.4%、0.4%）、及び皮下血腫（0.9%、1.9%、2.2%）であった。

重度の有害事象の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群 2.8%（6/216）、CS-747S 2.5 mg 群 6.0%（13/215）、クロピドグレル 50 mg 群 6.3%（14/223）であった。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%）、及び硬膜下血腫（0.0%、0.0%、0.9%）であった。

「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、及び出血時間延長が各 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 群で認められた「関連あり」の重度の有害事象のうち、心タンポナーデ及びくも膜下出血は未回復であった。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」）により死亡しており、くも膜下出血を発現した被験者は意識の改善が認められず、今後も回復が見込めないとの判断により未回復となった。その他の事象は、すべて回復又は軽快し、出血性腸憩室及び急性腎不全は治験薬投与中止に至ったものの、その後回復した。重度の有害事象の発現が好発する時期はなかった。

表 2.7.6.5-18　有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J304 試験

	CS-747S 3.75 mg N = 216		CS-747S 2.5 mg N = 215		Clopidogrel 50 mg 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-J304) Table 15.3.1-26

表 2.7.6.5-19　事象別有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で 2%以上に発現）（安全性解析対象集団）：J304 試験（1/2）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 216		CS-747S 2.5 mg N = 215		Clopidogrel 50 mg N = 223	
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)

n（%）、MedDRA/J ver.17.1
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.3.1-30.1

表 2.7.6.5-19　事象別有害事象発現被験者数（いずれかの投与群で 2%以上に発現）
（安全性解析対象集団）：J304 試験（2/2）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 216		CS-747S 2.5 mg N = 215		Clopidogrel 50 mg N = 223	
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)
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)

n（%）、MedDRA/J ver.17.1
Source: M5.3.5.1-3 (CS0747S-A-J304) Table 15.3.1-30.1

5.9.3.2　出血性有害事象

出血性有害事象（出血性イベント評価委員会判定）発現被験者数を表 2.7.6.5-20 に、出血分類別の出血性有害事象（出血性イベント評価委員会判定）の発現率を表 2.7.6.5-21 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。「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）であり、クロピドグレル 50 mg 群と比較して、CS-747S 3.75 mg 群での発現率は高く、CS-747S 2.5 mg 群は同程度であった。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 2%以上に発現）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%)、及び血尿 (1.9%、0.0%、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。

生命を脅かす出血は 4 名で認められた。その内訳は、CS-747S 3.75 mg 群でくも膜下出血、出血性胃潰瘍及び硬膜下血腫が各 1 名、CS-747S 2.5 mg 群で心タンポナーデ 1 名であった。くも膜下出血は、解離性動脈瘤が血圧 180 mmHg 以上となり再破裂したものと考えられた。出血性胃潰瘍は、治験薬投与終了後クロピドグレル硫酸塩に切り替えた 2 日目に発現したものであった。硬膜下血腫については、被験者から外的要因が確認されなかったため、生命を脅かす出血に該当した事象であった。心タンポナーデは、死亡の原因となった大動脈解離 (治験薬との因果関係は「関連なし」) に伴い発現したものであった。最も懸念される脳内出血の発現は認められなかった。いずれの事象も重篤であり、「関連あり」と判定された。くも膜下出血及び心タンポナーデは未回復であったが、出血性胃潰瘍は投薬及び入院後、硬膜下血腫は治験薬投与中止後、回復した。

大出血は出血性腸憩室が CS-747S 2.5 mg 群の 1 名で認められ、重篤及び「関連あり」と判定された。

臨床的に重要な出血は CS-747S 3.75 mg 群 6 名 (2.8%)、CS-747S 2.5 mg 群 2 名 (0.9%)、クロピドグレル 50 mg 群 8 名 (3.6%) で認められ、CS-747S 3.75 mg 群及びクロピドグレル 50 mg 群と比較して、CS-747S 2.5 mg 群での発現率が低かった。CS-747S 3.75 mg 群で発現した臨床的に重要な出血は、網膜出血、鼻出血、メレナ、尿路出血、不正子宮出血、及び硬膜下血腫 (各 1 名) であった。いずれの事象も「関連あり」と判定され、そのうち、硬膜下血腫は重篤な事象であった。CS-747S 2.5 mg 群で発現した大腸出血及び創傷出血 (各 1 名) のうち、大腸出血は重篤な事象であったが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。クロピドグレル 50 mg 群での内訳は、硬膜下血腫が 2 名、結膜出血、鼻出血 (結膜出血及び鼻出血は同一被験者)、メレナ、出血性胃潰瘍、変色便、皮下出血 (変色便及び皮下出血は同一被験者)、血尿、外傷性出血、及び外傷性頭蓋内出血 (外傷性出血及び外傷性頭蓋内出血は同一被験者) が各 1 名であり、いずれの事象も「関連あり」と判定され、硬膜下血腫 (2 名)、メレナ、外傷性出血、及び外傷性頭蓋内出血は重篤な事象であった。

表 2.7.6.5-20　出血性有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J304 試験

	CS-747S 3.75 mg N = 216		CS-747S 2.5 mg N = 215		Clopidogrel 50 mg 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 2.7.6.5-21　出血分類別の出血性有害事象の発現被験者数（安全性解析対象集団）：J304 試験（1/2）

出血分類 器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 216		CS-747S 2.5 mg N = 215		Clopidogrel 50 mg N = 223	
	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 2.7.6.5-21　出血分類別の出血性有害事象の発現被験者数（安全性解析対象集団）：J304 試験（2/2）

出血分類 器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 216		CS-747S 2.5 mg N = 215		Clopidogrel 50 mg N = 223	
	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

5.9.3.3　肝機能関連の有害事象

肝機能関連有害事象発現被験者数を表 2.7.6.5-22 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 50 mg 群 6.7%（15/223）であった。「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 50 mg 群 4.0%（9/223）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。重篤な肝機能関連有害事象は、クロピドグレル 50 mg 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。

表 2.7.6.5-22　肝機能関連有害事象の発現被験者数（安全性解析対象集団）：J304 試験

評価被験者数	CS-747S 3.75 mg N = 216		CS-747S 2.5 mg N = 215		Clopidogrel 50 mg 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

5.9.3.4　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を添付資料 5.3.5.1-3　15.3.3 項に示す。

大動脈解離による死亡が CS-747S 2.5 mg 群の 1 名で認められたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

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 1%以上に発現）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%）、及び脊椎圧迫骨折（0.5%、0.5%、1.3%）であった。重篤な有害事象の発現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。CS-747S 3.75 mg 群では、硬膜下血腫が 2 名、くも膜下出血及び出血性胃潰瘍が各 1 名、CS-747S 2.5 mg 群では、心タンポナーデ、出血性腸憩室、大腸出血、及び出血時間延長が各 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、及び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「関連あり」と判定された。

「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、及び出血性胃潰瘍が各 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、及び出血時間延長が各 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、及び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 群で認められた「関連あり」の重篤な有害事象のうち、心タンポナーデ及びくも膜下出血は未回復であった。その他の事象は、すべて回復又は軽快し、硬膜下血腫（2 名）、膀胱癌、狭心症、出血性腸憩室、及び急性腎不全は治験薬投与中止に至ったものの、その後回復又は軽快した。

5.9.3.5　重要な有害事象

本治験では、有害事象の発現によって治験薬の投与を中止せざるを得なかった事象を「他の重要な有害事象」とした。治験薬投与中止に至った有害事象の叙述を添付資料 5.3.5.1-3 15.3.3 項に示す。

治験薬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%）、及び結腸癌（0.0%、0.0%、0.9%）であった。治験薬投与中止に至った有害事象の発現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。

「関連あり」と判定され、治験薬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。内訳は、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、及び尿路出血が各 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、及び白血球数減少が各 1 名であった。クロピドグレル 50 mg 群では硬膜下血腫が 2 名、狭心症、心房細動、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、不眠症、抑うつ症状（不眠症及び抑うつ症状は同一

被験者)、外傷性頭蓋内出血、肝機能検査異常、腎盂の悪性新生物、鼻出血、結膜出血（鼻出血及び結膜出血は同一被験者)、異常感、腹部不快感、下痢、薬疹、及び肝酵素上昇が各 1 名であった。

CS-747S 群で認められた「関連あり」の治験薬投与中止に至った有害事象のうち、くも膜下出血及び心タンポナーデは未回復であった。その他の事象は、すべて回復又は軽快した。

5.9.4　臨床検査値の評価

血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査に、いずれの投与群でも投与前後で顕著な変動は認められなかった。

5.9.5　バイタルサインの評価

バイタルサイン（血圧、脈拍数）では、血圧及び脈拍数の各平均値の推移に、いずれの投与群でも投与前後で臨床的に問題となる変化は認められなかった。

5.9.6　心電図の評価

標準 12 誘導心電図では、治験薬投与開始前に「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は、CS-747S 3.75 mg 群で 0 名、CS-747S 2.5 mg 群で 1 名、クロピドグレル 50 mg 群で 2 名であり、投与群間で差はなかった。

5.10 結論

高齢及び低体重の虚血性脳血管障害患者（心原性脳塞栓症、奇異性脳塞栓症、無症候性脳梗塞は除く）に CS-747S 3.75 mg 又は CS-747S 2.5 mg を投与したとき、主要評価項目である臨床上重要な出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血）の発現率は、クロピドグレル 50 mg 群と比較して、CS-747S 3.75 mg 群では同程度、CS-747S 2.5 mg 群では低かった。すべての出血性イベント及び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 群ではやや高かったものの、CS-747S 2.5 mg 群では同程度であった。さらに、CS-747S 3.75 mg 群又は CS-747S 2.5 mg 群の重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象（重要な有害事象)、その他の有害事象の発現率は、クロピドグレル 50 mg 群と比較して、同程度もしくは低かった。以上総合的に判断すると、クロピドグレル硫酸塩 50 mg と比較して、CS-747S 3.75 mg 及び CS-747S 2.5 mg のいずれも、安全性に大きな問題はないと考えられた。また、CS-747S 2.5 mg ではクロピドグレル硫酸塩 50 mg と同程度、CS-747S 3.75 mg ではそれ以上の有効性を示すことが期待できると考えられた。

6. CS-747S 第 II 相試験

- 慢性期脳梗塞症患者を対象とした安全性、有効性、及び薬力学の検討 -

……資料番号 5.3.5.2-1

6.1 治験方法

6.1.1 概略

治験方法の概略を表 2.7.6.6-1 に示す。

表 2.7.6.6-1 治験方法の概略: J201 試験（1/4）

治験の目的	慢性期脳梗塞症患者を対象に、CS-747S を 12 週間投与したときの安全性の検討を主目的とする。また、副次的に有効性及び薬力学を検討する。
治験責任医師名	[redacted]、他 15 名
実施医療機関	[redacted]、他 15 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終観察日）
対象	選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触しない被験者を対象とした。 1. 選択基準 1) 年齢: 20 歳以上、80 歳以下（同意取得時の満年齢） 2) 性別: 不問 3) 診療区分（入院・外来）: 外来 4) 頭部画像診断で脳梗塞病変の存在が確認された患者 5) 脳梗塞症の最終発作発現後 4 週間以上経過し、症状の安定している患者（同意取得時） 2. 除外基準 1) 観察期開始前 4 週間以内に TIA の発現を認めた患者 2) mRS が Grade 4 以上、又は DSM-III-R の重症度判定が「重度」以上である患者

mRS

Grade 0	全く症状なし
Grade 1	症状はあるが特に問題となる障害なし（通常の日常生活及び活動は可能）
Grade 2	軽度の障害（以前の活動はできないが、介助なしに自分のことができる）
Grade 3	中等度の障害（何らかの介助を必要とするが、介助なしに歩行可能）
Grade 4	比較的高度の障害（介助なしに歩行や日常生活を行うことが困難）
Grade 5	高度の障害（寝たきり、失禁、常に看護や注意が必要）
Grade 6	死亡

DSM-III-R

軽度	職業あるいは社会活動が明らかに障害されてはいるが、自立生活能力が残されており身辺の清潔を保ち、比較的正常な判断ができる
中等度	自立した生活は困難で、ある程度の監督が必要
重度	日常生活動作が障害され、たえず監督が必要。例えば、身辺の清潔が保てず、言葉は支離滅裂かあるいは全くしゃべらない

3) 心原性脳塞栓症患者、又は心原性脳塞栓症の原因となる心血管系疾患（心房細動、卵円孔開存など）を有する患者
4) 頭蓋内出血を認める、又はその既往歴を有する患者
5) 5 mm 以上の未破裂脳動脈瘤の存在が確認されている患者
6) 出血性疾患（血友病、von Willebrand 病、毛細血管脆弱症など）を有する患者
7) 遺伝性出血性疾患（血友病、von Willebrand 病、第 VII 因子欠乏症、第 X 因子欠乏症、第 XI 因子欠乏症、血小板機能異常症）の家族歴（直系血族の二親等まで）を有する患者

表 2.7.6.6-1　治験方法の概略: J201 試験（2/4）

対象（つづき）

8) 出血している患者（硝子体出血、網膜出血、喀血、吐血、血尿、血便、下血、痔出血）
9) 出血素因（鼻粘膜又は口腔粘膜から出血しやすい、など）を有する患者
10) 血圧コントロール不良な高血圧症患者（治療期開始時の座位血圧値が収縮期血圧 160 mmHg 以上、又は拡張期血圧 95 mmHg 以上）
11) 血糖コントロール不良な糖尿病患者（空腹時血糖 200 mg/dL 以上、ただし空腹時血糖のデータがない場合、食後血糖 300 mg/dL 以上）

12) 重度の血液障害を有する患者（以下の基準のいずれかに該当する場合）

項目	基準
赤血球数	$300 \times 10^4/\mu L$ 未満
ヘモグロビン	9.5 g/dL 未満
白血球数	3000/μL 未満
好中球数	1500/μL 未満
血小板数	$10 \times 10^4/\mu L$ 未満

13) 肝障害を有する患者（以下の基準のいずれかに該当する場合）

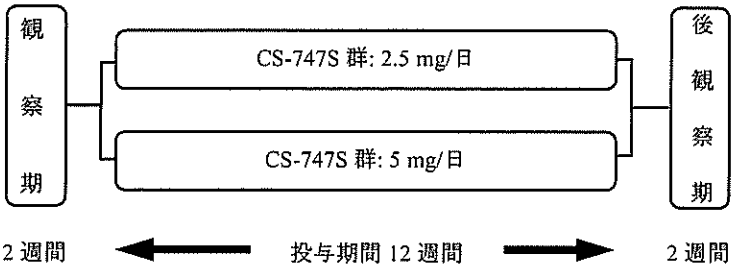
項目	基準
総ビリルビン	1.6 mg/dL 以上
AST（GOT）	1.25 ×（実施医療機関の基準値上限）以上、又は 50 U/L 以上
ALT（GPT）	1.25 ×（実施医療機関の基準値上限）以上、又は 50 U/L 以上
ALP	1.25 ×（実施医療機関の基準値上限）以上
γ-GT（γ-GTP）	1.5 ×（実施医療機関の基準値上限）以上
LDH	1.5 ×（実施医療機関の基準値上限）以上

14) 重度の腎障害を有する患者（以下の基準のいずれかに該当する場合）

項目	基準
血中尿素窒素	25 mg/dL 以上
クレアチニン	2 mg/dL 以上
蛋白尿	2+以上
血尿	肉眼的
K	5.5 mEq/L 以上

15) 不安定狭心症を合併している患者
16) 重度の心不全（NYHA 心機能分類 III～IV 度）患者
17) 重度の不整脈（房室伝導障害 II～III 度など）のある患者
18) 悪性腫瘍を有する患者
19) 観察期開始前 6 週間以内に心筋梗塞症の発現を認めた患者
20) 血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症の既往を有する患者
21) 重度の肝障害（劇症肝炎、肝硬変、肝腫瘍）の既往を有する患者
22) チクロピジン塩酸塩又はクロピドグレル硫酸塩に対する重大な副作用の既往を有する患者
23) 過去に CS-747 又は CS-747S の治験に参加した患者
24) 本治験の同意取得前 12 週間以内に他の治験薬の投与を受けていた患者
25) 治験期間中に手術を予定している患者
26) 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
27) その他、治験責任医師等が本治験の対象として不適当と判断した患者

表 2.7.6.6-1　治験方法の概略: J201 試験（3/4）

治験デザイン	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 治験期間:　観察期 2 週間、治療期 12 週間、後観察期 2 週間 
目標被験者数	100 名（CS-747S 2.5 mg 群、CS-747S 5 mg 群: 各 50 名）
治験薬	・ CS-747S 2.5 mg 錠（製剤バルクロット番号: F1-06T02） ・ CS-747S プラセボ錠（製剤バルクロット番号: F1-06T01）
用法・用量	1. 投与方法 以下に示すいずれかの投与群の治験薬を、治療期に 1 日 1 回朝食後経口投与した。 治験薬の投与量を以下に示す。 2. 投与期間 治療期: 12 週間
評価項目	1. 有効性 1)　脳梗塞症再発率 脳梗塞症は「新規の虚血性局所神経症状が 24 時間以上継続し、CT 又は MRI で脳梗塞病変の存在が確認された場合」と定義した。 2)　血栓性イベント発現率 血栓性イベントは、下記 i)～v)と定義した。 i)　脳梗塞症 ii)　心筋梗塞症 iii)　TIA iv)　不安定狭心症による入院 v)　冠動脈・頚動脈又は末梢血管の血行再建術施行 2. 薬力学 PRI 値 3. 安全性 1)　主要評価項目: 治験薬との因果関係を否定できない有害事象（自覚症状・他覚所見などの発現又は悪化［以下、「自覚症状・他覚所見」という］、臨床検査値異常変動） 2)　副次評価項目: 治験薬との因果関係を否定できない出血性有害事象 すべての有害事象 すべての出血性有害事象
観察・検査スケジュール	表 2.7.6.6-2 参照

投与群＼治験薬	CS-747S 2.5 mg 錠	CS-747S プラセボ錠
CS-747S 2.5 mg 群	1 錠	2 錠
CS-747S 5 mg 群	2 錠	1 錠

表 2.7.6.6-1　治験方法の概略: J201 試験（4/4）

統計解析手法	1. 薬力学 薬力学の解析対象は、薬力学解析対象集団とした。 VASP は投与群ごと、測定時点ごとに PRI 値の要約統計量を算出した。 2. 安全性 安全性の解析対象は、安全性評価対象被験者とした。 主要評価項目である治験薬との因果関係を否定できない有害事象及び副次評価項目である因果関係を問わない有害事象全体について、「自覚症状・他覚所見」及び臨床検査値異常変動に区分し、CS-747S 投与時全体及び投与群ごとに発現被験者数とその割合を算出した。

表 2.7.6.6-2　観察・検査スケジュール: J201 試験

項目＼時期（週）		観察期		治療期						後観察期
		−2	0	2	4	6	8	12（終了時）	中止時	投与終了・中止後 2 週
同意取得		○[a]								
被験者背景（選択／除外基準）		←	○ →							
診察・問診		○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象				○	○	○	○	○	○	○
併用薬		○	○	○	○	○	○	○	○	○
治験薬服薬状況				○	○	○	○	○	○	
バイタル計測・	血圧（座位）	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	脈拍数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	身長	←	○[b] →							
	体重	←	○ →							
臨床検査	頭部画像診断	←	○[c] →							
	標準 12 誘導心電図	←	○[c] →					○	○	○[e]
	血液学的検査	←	○ →	○	○	○	○	○	○	○[e]
	血液生化学検査	←	○ →	○	○	○	○	○	○	○[e]
	尿検査	←	○ →		○			○	○	○[e]
	便潜血検査	←	○ →		○			○	○	○[e]
VASP 測定		←	○ →	○[d]				○[d]	○[d]	

○: 診察時に必ず実施
←○→: 観察期に 1 回調査・測定
a: 観察期開始時までに取得（観察期開始時と同日可）
b: 同意取得前の測定値がある場合は、直近の測定値を代用可
c: 脳梗塞症最終発作発現後、かつ同意取得前 12 週以内の測定データがあれば代用可
d: 当日の治験薬服薬後 8 時間以内に採血
e: 治療期終了時又は中止時に臨床的に問題となる所見、異常変動が認められた場合のみ実施
Source: M5.3.5.2-1 (CS0747S-A-J201) 表 9.5.1-1

6.1.2　目標被験者数の設定根拠

目標被験者数は、100 名（50 名／群 × 2 群）とした。

海外で実施された安定期アテローム動脈硬化症患者を対象としたクロピドグレル硫酸塩との比較試験（第 I 相）（28 日間）での、治験薬との因果関係を否定できない出血性有害事象の発現率は、CS-747 負荷用量／維持用量 40/5 mg で 10.5%（2/19）、40/7.5 mg で 15.8%（3/19）、60/10 mg で 10.5%（2/19）であった。負荷用量の影響を排除して算出した維持用量時の出血性有害事象の発現率から、本治験での 12 週間投与時の出血性有害事象の発現率は 7%と見積もった。

以上から、本治験で、出血性有害事象を 95%の信頼性で少なくとも 1 名検出するために必要とされる被験者数は 1 群 43 名と算出し、脱落例を考慮して 1 群 50 名と設定した。

6.1.3　用法・用量の設定根拠

本治験で用いた投与量は、以下の 1)～3)のデータをもとに、国内試験で血小板凝集抑制作用及び安全性が確認され、海外での維持用量である 10 mg と同程度の薬効を示すと予想される 5 mg を選択した。また、クロピドグレル硫酸塩では、特定の患者集団（高齢者など）で出血性副作用発現率が高い傾向が示されており（プラビックス添付文書）、それらの患者では低用量の投与も考慮されている。このため、本治験でも CS-747S で血小板凝集抑制作用が認められている 2.5 mg についても検討することとした。

1) J102 試験での投与 7 日目 4 時間後の IPA は、2.5 mg、5 mg、7.5 mg、及び 10 mg のいずれの投与量でもプラセボと比較して有意に高く、また、いずれの投与量でも問題となる有害事象は発生せず忍容性は良好であった。
2) 海外では 10 mg を維持用量として選択し、急性冠症候群患者を対象とした第 III 相試験[1]を実施した。
3) 健康被験者を対象とした海外での臨床薬理試験（H7T-EW-TAAA 試験）及び J102 試験の結果から、日本人では外国人より低い投与量（約半量）で同程度の薬効が得られる可能性が示唆された。

6.2　被験者の内訳

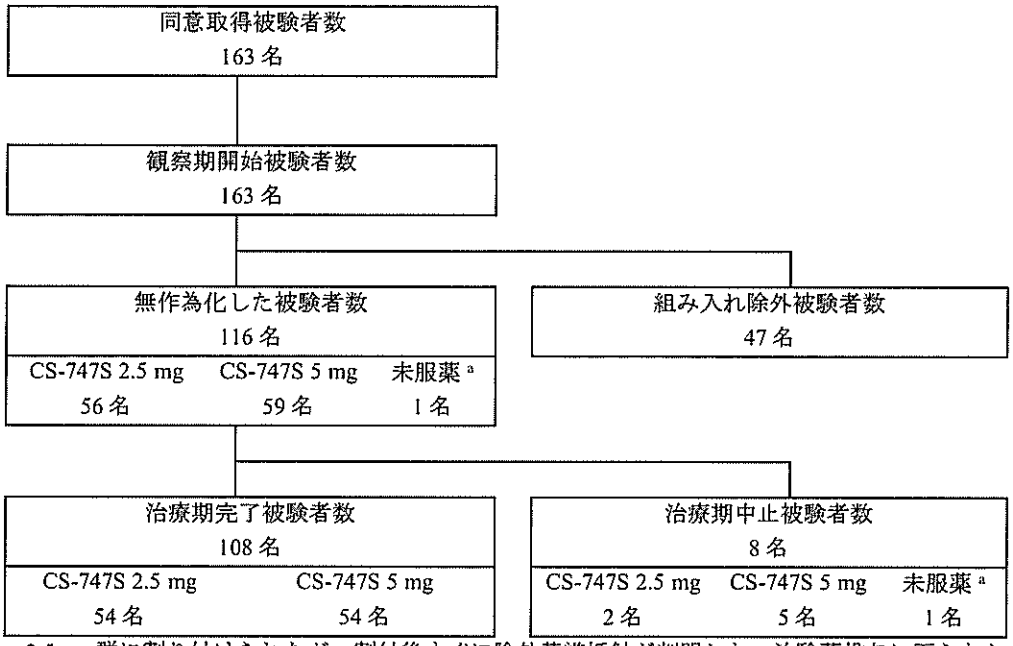
被験者の内訳を図 2.7.6.6-1 に示す。

163 名から同意を取得し、116 名を無作為化した。無作為化した被験者のうち、CS-747S 2.5 mg 群に割り付けられた 1 名は、観察期に γ-GT の除外基準への抵触が判明したため治験薬未服薬となり、治験薬の投与を開始したのは 115 名（CS-747S 2.5 mg 群 56 名、CS-747S 5 mg 群 59 名、以下同順）であった。

治療期を完了した被験者は 108 名（54 名、54 名）であり、中止被験者は 8 名（2 名、5 名、未服薬 1 名）であった。中止被験者の内訳は、CS-747S 2.5 mg 群では「有害事象の発現」が 1 名及び「その他、治験責任医師の判断」が 1 名であった。5 mg 群では「座位収縮期血圧が 180 mmHg 以上、あるいは座位拡張期血圧が 110 mmHg 以上が観察された」、「有害事象の発

現」が各 1 名、「同意撤回」が 2 名、及び「併用禁止薬の使用」が 1 名であった。その他、2.5 mg に割り付けられた前述の未服薬の被験者で「選択基準違反、除外基準抵触の判明」が 1 名であった。

図 2.7.6.6-1　被験者の内訳: J201 試験



a: 2.5 mg 群に割り付けられたが、割付後すぐに除外基準抵触が判明した。治験薬投与に至らなかったため、観察期中止被験者として扱っており、薬剤コードが入力されなかったことから別扱いとした。
Source: M5.3.5.2-1 (CS0747S-A-J201) Figure 14.1-1

6.3　解析対象

無作為化した被験者 116 名のうち、治験薬未服薬となった 1 名を薬力学評価対象集団から除外し、治験実施計画書に規定した基準を満たした 115 名（CS-747S 2.5 mg 群 56 名、CS-747S 5 mg 群 59 名）を薬力学評価対象集団とした。また、治験薬を投与した 115 名（CS-747S 2.5 mg 群 56 名、CS-747S 5 mg 群 59 名）を安全性評価対象被験者とした。なお、有効性評価対象集団では、有効性評価データである脳梗塞症や血栓性イベントが発現しなかったため、定義しないこととした。

6.4　被験者背景

薬力学評価対象集団の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.6-3 及び表 2.7.6.6-4 に示す。年齢は、65 歳以上の高齢者は全体の約 74%であり、その割合は、CS-747S 2.5 mg 群と比較して CS-747S 5 mg 群でやや高かった。また、年齢 75 歳以上の後期高齢者についても、その割合は、CS-747S 2.5 mg 群と比較して CS-747S 5 mg 群でやや高かった。体重 50 kg 以下の被験者は全体の約 15%であり、男性は約 72%、糖尿病の合併なしの被験者は約 77%であった。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。

安全性評価対象被験者の被験者背景は、薬力学評価対象集団と同一であった。

表 2.7.6.6-3　主な人口統計学的及び他の基準値の特性 - 定量値
（薬力学評価対象集団／安全性評価対象集団）：J201 試験

項目	投与群	被験者数	算術平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
年齢（同意取得時）（歳）	CS-747S 2.5 mg	56	67.4	7.6	68.0	48	79
	CS-747S 5 mg	59	69.3	6.8	71.0	48	80
	全体	115	68.3	7.2	70.0	48	80
身長（cm）	CS-747S 2.5 mg	56	158.91	9.25	160.15	142.0	178.0
	CS-747S 5 mg	59	159.71	8.31	160.40	143.0	178.0
	全体	115	159.32	8.75	160.40	142.0	178.0
体重（kg）	CS-747S 2.5 mg	56	60.78	9.06	61.00	39.0	79.0
	CS-747S 5 mg	59	62.81	10.61	62.00	45.0	86.8
	全体	115	61.82	9.89	61.10	39.0	86.8
BMI（kg/m^2）	CS-747S 2.5 mg	56	23.99	2.38	24.10	18.3	30.7
	CS-747S 5 mg	59	24.51	2.82	24.50	17.6	30.7
	全体	115	24.26	2.62	24.30	17.6	30.7
脳梗塞症の最終発作から治療期開始日までの日数（週）	CS-747S 2.5 mg	56	246.2	220.2	182.0	7	951
	CS-747S 5 mg	59	165.4	159.3	109.0	6	695
	全体	115	204.7	194.8	118.0	6	951

Source: M5.3.5.2-1 (CS0747S-A-J201) Table 14.1-1、Table 14.1-2

表 2.7.6.6-4　主な人口統計学的及び他の基準値の特性 - 定性値
（薬力学評価対象集団／安全性評価対象集団）：J201 試験（1/2）

		CS-747S 2.5 mg N = 56		CS-747S 5 mg N = 59		全体 N = 115	
項目		n	%	n	%	n	%
年齢（同意取得時）	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
	65 歳未満	20	35.7	10	16.9	30	26.1
	65 歳以上	36	64.3	49	83.1	85	73.9
	75 歳未満	48	85.7	46	78.0	94	81.7
	75 歳以上	8	14.3	13	22.0	21	18.3
体重	50 kg 以下	7	12.5	10	16.9	17	14.8
	50 kg 超 60 kg 以下	18	32.1	17	28.8	35	30.4
	60 kg 超 70 kg 以下	21	37.5	18	30.5	39	33.9
	70 kg 超	10	17.9	14	23.7	24	20.9
	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
	60 kg 未満	24	42.9	26	44.1	50	43.5
	60 kg 以上	32	57.1	33	55.9	65	56.5

Source: M5.3.5.2-1 (CS0747S-A-J201) Table 14.1-3、Table 14.1-4

表 2.7.6.6-4　主な人口統計学的及び他の基準値の特性 - 定性値
（薬力学評価対象集団／安全性評価対象集団）：J201 試験（2/2）

		CS-747S 2.5 mg N = 56		CS-747S 5 mg N = 59		全体 N = 115	
項目		n	%	n	%	n	%
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
閉塞血管領域（複数選択あり）	内頚動脈	2	3.6	5	8.5	7	6.1
	椎骨脳底動脈	23	41.1	13	22.0	36	31.3
	前大脳動脈	1	1.8	0	0.0	1	0.9
	中大脳動脈	28	50.0	35	59.3	63	54.8
	後大脳動脈	7	12.5	5	8.5	12	10.4
	その他	0	0.0	1	1.7	1	0.9
	不明	0	0.0	0	0.0	0	0.0
未破裂脳動脈瘤	なし	55	98.2	59	100.0	114	99.1
	あり（5 mm 未満）	1	1.8	0	0.0	1	0.9
	あり（5 mm 以上）	0	0.0	0	0.0	0	0.0
遺伝性出血性疾患	なし	56	100.0	59	100.0	115	100.0
	あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0
出血	なし	56	100.0	59	100.0	115	100.0
	あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0
出血素因	なし	56	100.0	59	100.0	115	100.0
	あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0
糖尿病	なし	43	76.8	46	78.0	89	77.4
	あり	13	23.2	13	22.0	26	22.6
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
観察期の VASP	26%未満	6	10.7	8	13.6	14	12.2
	26%以上 51%未満	10	17.9	7	11.9	17	14.8
	51%以上 76%未満	12	21.4	12	20.3	24	20.9
	76%以上	27	48.2	28	47.5	55	47.8
	不採用	1	1.8	4	6.8	5	4.3

Source: M5.3.5.2-1 (CS0747S-A-J201) Table 14.1-3、Table 14.1-4

6.5 有効性の結果

6.5.1 脳梗塞症再発率

脳梗塞症の再発が認められた被験者はなかった。

6.5.2 血栓性イベント発現率

血栓性イベント（脳梗塞症、心筋梗塞症、TIA、不安定狭心症による入院、冠動脈・頚動脈又は末梢血管の血行再建術施行）が認められた被験者はなかった。

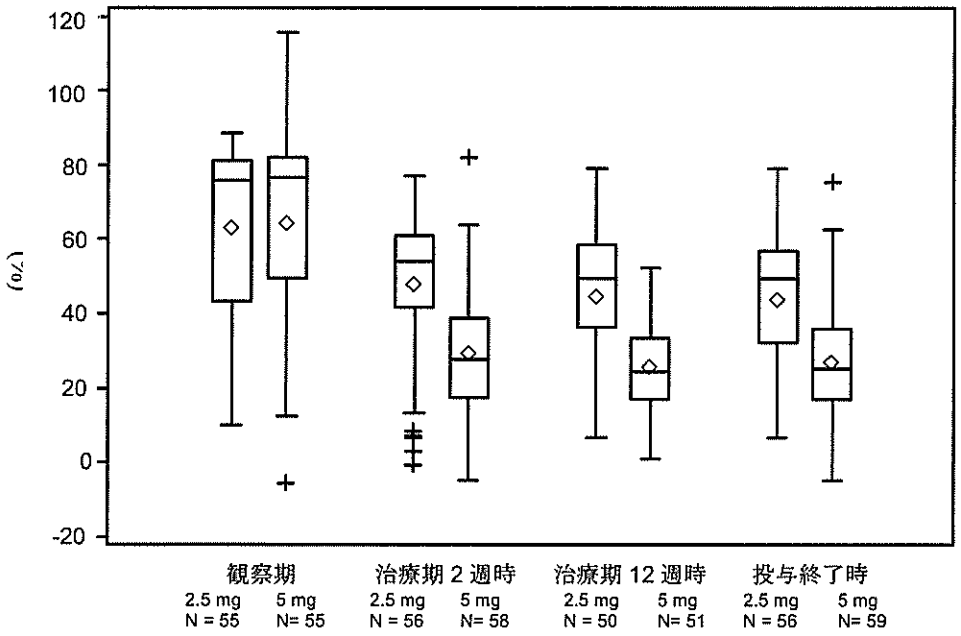
6.6 薬力学の結果

6.6.1 血管拡張因子刺激性リン酸化タンパク質での PRI 値

VASP 測定によって得られた PRI 値の推移図を図 2.7.6.6-2 に示す。

PRI 値は、CS-747S 2.5 mg 群、CS-747S 5 mg 群のいずれの投与群でも、観察期と比較して治療期 2 週時で低値を示し、治療期 12 週時まで同程度の値で推移した。治療期 12 週時の PRI 値（算術平均値）は CS-747S 2.5 mg 群、CS-747S 5 mg 群でそれぞれ 44.75%、25.74%であり、投与量の増加に伴い低値を示した。

図 2.7.6.6-2 PRI 値の推移（薬力学評価対象集団）：J201 試験



◇◇：算術平均値、＋：箱から1.5四分位範囲～3四分位範囲の値、○：箱から3四分位範囲より離れた値
Source: M5.3.5.2-1 (CS0747S-A-J201) Figure 14.2-2

6.7　安全性の結果

6.7.1　有害事象発現状況

6.7.1.1　有害事象

有害事象発現被験者数を表 2.7.6.6-5 に、有害事象（自覚症状・他覚所見）の事象別発現被験者数を表 2.7.6.6-6 に、有害事象（臨床検査値異常変動）の事象別発現被験者数を表 2.7.6.6-7 に示す。また、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象（自覚症状・他覚所見）の事象別発現被験者数を表 2.7.6.6-8 に、「関連あり」の有害事象（臨床検査値異常変動）の事象別発現被験者数を表 2.7.6.6-9 に示す。

有害事象（自覚症状・他覚所見、臨床検査値異常変動）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。

自覚症状・他覚所見は、CS-747S 投与群全体で 52.2%（60/115）に、投与量別では、CS-747S 2.5 mg 群で 55.4%（31/56）、CS-747S 5 mg 群で 49.2%（29/59）に発現した。主な事象（CS-747S 投与群全体での発現被験者数が 2 名以上のもの）は、鼻咽頭炎、創傷、アレルギー性鼻炎、背部痛、鼻出血、筋骨格硬直、血圧上昇、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、及びそう痒症であった。

臨床検査値異常変動は、CS-747S 投与群全体で 25.2%（29/115）に、投与量別では、CS-747S 2.5 mg 群で 17.9%（10/56）、CS-747S 5 mg 群で 32.2%（19/59）に発現した。主な事象（CS-747S 投与群全体での発現被験者数が 2 名以上のもの）は、尿中血陽性（症例報告書に記載された事象名: 尿潜血増加）、潜血陽性（症例報告書に記載された事象名: 便潜血増加）、血中尿素増加、ALT 増加、AST 増加、血中尿酸増加、及び尿中ブドウ糖陽性であった。

主要評価項目である、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。

「関連あり」の自覚症状・他覚所見は、CS-747S 投与群全体で 10.4%（12/115）に、投与量別では、CS-747S 2.5 mg 群で 8.9%（5/56）、CS-747S 5 mg 群で 11.9%（7/59）に発現した。主な事象（CS-747S 投与群全体での発現被験者数が 2 名以上のもの）は、皮下血腫、創傷、皮下出血（いずれも CS-747S 2.5 mg 群及び CS-747S 5 mg 群で各 1 名）、及び鼻出血（CS-747S 5 mg 群 2 名）であった。

「関連あり」の臨床検査値異常変動は、CS-747S 投与群全体で 17.4%（20/115）に、投与量別では、CS-747S 2.5 mg 群で 14.3%（8/56）、CS-747S 5 mg 群で 20.3%（12/59）に発現した。主な臨床検査値異常変動（CS-747S 投与群全体での発現被験者数が 2 名以上のもの）は、潜血陽性（CS-747S 2.5 mg 群 4 名、CS-747S 5 mg 群 5 名）、尿中血陽性（CS-747S 2.5 mg 群 1 名、CS-747S 5 mg 群 7 名）、ALT 増加及び AST 増加（いずれも CS-747S 2.5 mg 群 2 名）であった。

なお、主な有害事象のうち、肝機能検査値異常変動である ALT 増加、AST 増加、及びγ-GT

増加は、ALT 増加、AST 増加が各 2 名（AST 増加及び ALT 増加が発現した被験者が 2 名）、γ-GT 増加が 1 名であり、いずれも CS-747S 2.5 mg 群にのみ発現した。これらの肝機能検査値異常変動は、いずれも治験薬投与の中止を要するものではなく、無処置又は投薬により、すべて基準値範囲内、基準値上限、又は観察期と同程度の値に復した。

自覚症状・他覚所見の程度は、重度の 2 名（いずれも重篤な有害事象）を除いて、すべて軽度又は中等度であり、無処置、投薬、又は外用剤処置により、ほとんどの被験者（60 名中 56 名）で回復又は軽快した。臨床検査値異常変動は、無処置又は投薬によりほとんどの被験者（29 名中 28 名）で回復又は軽快した。未回復の有害事象（自覚症状・他覚所見の 4 名及び臨床検査値異常変動の 1 名の計 5 名、うち 1 名は自覚症状・他覚所見と臨床検査値異常変動が同一被験者に発現）は、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

表 2.7.6.6-5　有害事象発現被験者数（安全性評価対象集団）：J201 試験

項目	CS-747S 2.5 mg N = 56		CS-747S 5 mg N = 59		全体 N = 115	
	n	%	n	%	n	%
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
自覚症状・他覚所見（全体）	31	55.4	29	49.2	60	52.2
自覚症状・他覚所見（関連あり）	5	8.9	7	11.9	12	10.4
臨床検査値異常変動（全体）	10	17.9	19	32.2	29	25.2
臨床検査値異常変動（関連あり）	8	14.3	12	20.3	20	17.4
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) Table 14.3.1-2

表 2.7.6.6-6　事象別有害事象（自覚症状・他覚所見）発現被験者数（安全性評価対象集団）：J201 試験（1/2）

器官別大分類	基本語	CS-747S 2.5 mg N = 56		CS-747S 5 mg N = 59		全体 N = 115	
		n	%	n	%	n	%
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

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

表 2.7.6.6-6　事象別有害事象（自覚症状・他覚所見）発現被験者数（安全性評価対象集団）：J201 試験（2/2）

器官別大分類	基本語	CS-747S 2.5 mg N = 56		CS-747S 5 mg N = 59		全体 N = 115	
		n	%	n	%	n	%
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
臨床検査	血圧上昇	2	3.6	1	1.7	3	2.6
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
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) Table 14.3.1-3

表 2.7.6.6-7　事象別有害事象（臨床検査値異常変動）発現被験者数（安全性評価対象集団）：J201 試験

器官別大分類	基本語	CS-747S 2.5 mg N =56		CS-747S 5 mg N =59		全体 N = 115	
		n	%	n	%	n	%
臨床検査	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

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

表 2.7.6.6-8　事象別有害事象（自覚症状・他覚所見）発現被験者数（関連あり）（安全性評価対象集団）：J201 試験

器官別大分類	基本語	CS-747S 2.5 mg N = 56		CS-747S 5 mg N = 59		全体 N = 115	
		n	%	n	%	n	%
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
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) Table 14.3.1-4

表 2.7.6.6-9　事象別有害事象（臨床検査値異常変動）発現被験者数（関連あり）（安全性評価対象集団）：J201 試験

器官別大分類	基本語	CS-747S 2.5 mg N = 56		CS-747S 5 mg N = 59		全体 N = 115	
		n	%	n	%	n	%
臨床検査	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

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

6.7.1.2　出血性有害事象

有害事象のうち、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。CS-747S 投与群全体での主な事象は、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。

「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）、CS-747S 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事象は、潜血陽性（CS-747S 2.5 mg 群 4 名、CS-747S 5 mg 群 5 名、以下同順）、尿中血陽性（1 名、7 名）、皮下血腫（1 名、1 名）、創傷（1 名、1 名）、鼻出血（0 名、2 名）、及び皮下出血（1 名、1 名）であった。

主な出血性有害事象のうち、比較的多く認められた尿中血陽性は、CS-747S 2.5 mg 群と比較して CS-747S 5 mg 群で多く認められた。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又は軽快した。

治験実施計画書に定義した「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。

出血性有害事象は、いずれも軽度又は中等度であり、無処置、投薬、又はその他の処置（絆創膏貼付など）によりすべて回復又は軽快した。治験薬の投与の中止が必要となる出血性有害事象はなかった。

6.7.1.3　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象の叙述を添付資料 5.3.5.2-1　12.3.2 項に示す。重篤な有害事象は、CS-747S

2.5mg 群及び CS-747S 5mg 群の各 1 名に第 3 脳神経麻痺が認められ、いずれも治験薬の投与中止によって回復し、治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

6.7.1.4　重要な有害事象

本治験では、治験薬投与を中止せざるを得なかった事象を重要な有害事象とした。

有害事象の発現によって治験を中止した被験者は、6.7.1.3 に示した重篤な有害事象の 2 名のみであった。

6.7.2　臨床検査値の評価

治験期間を通しての臨床検査値の推移では、いずれの投与群でも特に問題となる所見は認められなかった。

6.7.3　バイタルサインの評価

いずれの投与群でも、投与前後で特記すべき変動を示した検査項目はなかった。なお、心房頻脈が CS-747S 2.5 mg 群の 1 名に認められ、治験責任医師は、治験薬との因果関係を「関連あり」と判定したが、一過性のものであり、投薬処置によって発現同日に回復した。また、血圧上昇が 3 名（CS-747S 2.5 mg 群 2 名、CS-747S 5 mg 群 1 名）に認められ、CS-747S 5 mg 群の 1 名を、治験責任医師は治験薬との因果関係を「関連あり」と判定したが、投薬処置 30 分後に回復し、その後は発現しなかった。

6.7.4　心電図の評価

標準 12 誘導心電図では、CS-747S 2.5 mg 群の 1 名で、投与終了時及び後観察期に心電図が「臨床上問題となる所見」と判定された。認められた異常は心房細動であり、有害事象として取り扱われた。治験責任医師は、加齢による偶発的な事象と考えるが、治験薬の影響も否定できないため、治験薬との因果関係を「関連あり」とした。本事象は無処置で治験薬投与終了後の追跡調査時に回復を確認した。また、CS-747S 5 mg 群の 1 名は、後観察期に心電図が「臨床上問題となる所見」と判定されたが、観察期の心電図も「臨床上問題となる所見」であり、治験責任医師は有害事象と判定しなかった。

6.8　結論

慢性期脳梗塞症患者を対象として CS-747S 2.5 mg 又は 5 mg を 12 週間投与した結果、有効性では、評価項目である脳梗塞症の再発、及び血栓性イベントの発現は認められなかった。薬力学では、評価項目である PRI 値は CS-747S 2.5 mg と 5 mg の投与群で投与量の増加に伴い低下した。安全性では、CS-747S 2.5 mg 又は 5 mg の 12 週間投与に特に問題はないと考えられた。

7. 参考文献

1. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007;357(20):2001-15.
2. Myrand SP, Sekiguchi K, Man MZ, et al. Pharmacokinetics/genotype associations for major cytochrome P450 enzymes in native and first- and third-generation Japanese populations: comparison with Korean, Chinese, and Caucasian populations. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(3):347-61.
3. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993;24(1):35-41.
4. 荒木信夫, 小林祥泰. 急性期脳卒中の実態. 小林祥泰編. 脳卒中データバンク 2015. 中山書店; 2015. p. 18-19.
5. 荒木信夫, 大櫛陽一, 小林祥泰. 病型別・年代別頻度—欧米・アジアとの比較: 小林祥泰編. 脳卒中データバンク 2009. 中山書店; 2009. p. 22-23.
6. Shinohara Y, Nishimaru K, Sawada T, et al. Sarpogrelate-Aspirin Comparative Clinical Study for Efficacy and Safety in Secondary Prevention of Cerebral Infarction (S-ACCESS): A randomized, double-blind, aspirin-controlled trial. Stroke. 2008;39(6):1827-33.

8. 付録

表 2.7.6.8-1　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J305 試験（1/6）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 120 n (%)		Clopidogrel 75/50 mg N = 114 n (%)	
Subjects with adverse events	92	(76.7)	94	(82.5)
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)
膀胱炎	1	(0.8)	2	(1.8)
帯状疱疹	3	(2.5)	0	(0.0)
インフルエンザ	3	(2.5)	0	(0.0)
咽頭炎	2	(1.7)	1	(0.9)
足部白癬	1	(0.8)	2	(1.8)
歯肉炎	1	(0.8)	1	(0.9)
外耳炎	2	(1.7)	0	(0.0)
蜂巣炎	0	(0.0)	1	(0.9)
慢性副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(0.9)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	(0.8)	0	(0.0)
爪の皮膚糸状菌症	1	(0.8)	0	(0.0)
単純ヘルペス	0	(0.0)	1	(0.9)
麦粒腫	1	(0.8)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	1	(0.9)
中耳炎	0	(0.0)	1	(0.9)
歯周炎	0	(0.0)	1	(0.9)
皮下組織膿瘍	1	(0.8)	0	(0.0)
白癬感染	1	(0.8)	0	(0.0)
手白癬	1	(0.8)	0	(0.0)
外陰部炎	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)
血液およびリンパ系障害	1	(0.8)	2	(1.8)
貧血	0	(0.0)	2	(1.8)
鉄欠乏性貧血	1	(0.8)	0	(0.0)
免疫系障害	1	(0.8)	0	(0.0)
季節性アレルギー	1	(0.8)	0	(0.0)

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

表 2.7.6.8-1　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J305 試験（2/6）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 120 n (%)		Clopidogrel 75/50 mg N = 114 n (%)	
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)
脂質異常症	0	(0.0)	2	(1.8)
低血糖	1	(0.8)	1	(0.9)
低カリウム血症	2	(1.7)	0	(0.0)
痛風	1	(0.8)	0	(0.0)
高コレステロール血症	0	(0.0)	1	(0.9)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	1	(0.9)
鉄欠乏	1	(0.8)	0	(0.0)
2 型糖尿病	0	(0.0)	1	(0.9)
精神障害	5	(4.2)	6	(5.3)
うつ病	1	(0.8)	3	(2.6)
不眠症	2	(1.7)	2	(1.8)
自殺既遂	0	(0.0)	1	(0.9)
落ち着きのなさ	1	(0.8)	0	(0.0)
身体症状症	1	(0.8)	0	(0.0)
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)
感覚鈍麻	2	(1.7)	1	(0.9)
一過性脳虚血発作	0	(0.0)	3	(2.6)
味覚不全	2	(1.7)	0	(0.0)
味覚減退	1	(0.8)	1	(0.9)
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)
頚腕症候群	0	(0.0)	1	(0.9)
末梢性ニューロパチー	0	(0.0)	1	(0.9)
失神寸前の状態	0	(0.0)	1	(0.9)
くも膜下出血	1	(0.8)	0	(0.0)
失神	0	(0.0)	1	(0.9)
血栓性脳梗塞	1	(0.8)	0	(0.0)
眼障害	8	(6.7)	5	(4.4)
眼精疲労	1	(0.8)	1	(0.9)
白内障	0	(0.0)	2	(1.8)
結膜出血	1	(0.8)	1	(0.9)
点状角膜炎	1	(0.8)	1	(0.9)
眼の異常感	1	(0.8)	0	(0.0)
一過性黒内障	1	(0.8)	0	(0.0)
眼瞼炎	1	(0.8)	0	(0.0)
アレルギー性結膜炎	1	(0.8)	0	(0.0)
ドライアイ	1	(0.8)	0	(0.0)
眼脂	1	(0.8)	0	(0.0)
眼虚血症候群	1	(0.8)	0	(0.0)
網膜裂孔	1	(0.8)	0	(0.0)
硝子体出血	0	(0.0)	1	(0.9)

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

表 2.7.6.8-1　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J305 試験（3/6）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 120 n (%)		Clopidogrel 75/50 mg N = 114 n (%)	
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)
突発性難聴	1	(0.8)	0	(0.0)
耳鳴 ・	0	(0.0)	1	(0.9)
頭位性回転性めまい	0	(0.0)	1	(0.9)
心臓障害	6	(5.0)	6	(5.3)
心房細動	1	(0.8)	3	(2.6)
動悸	2	(1.7)	1	(0.9)
冠動脈硬化症	1	(0.8)	0	(0.0)
徐脈	0	(0.0)	1	(0.9)
心筋梗塞	1	(0.8)	0	(0.0)
心筋虚血	0	(0.0)	1	(0.9)
頻脈	1	(0.8)	0	(0.0)
血管障害	9	(7.5)	5	(4.4)
高血圧	5	(4.2)	3	(2.6)
末梢動脈閉塞性疾患	2	(1.7)	1	(0.9)
深部静脈血栓症	1	(0.8)	0	(0.0)
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	16	(13.3)	9	(7.9)
鼻出血	8	(6.7)	2	(1.8)
咳嗽	3	(2.5)	0	(0.0)
誤嚥性肺炎	1	(0.8)	2	(1.8)
上気道の炎症	1	(0.8)	2	(1.8)
口腔咽頭痛	1	(0.8)	1	(0.9)
慢性気管支炎	1	(0.8)	0	(0.0)
呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.9)
過換気	0	(0.0)	1	(0.9)
鼻茸	0	(0.0)	1	(0.9)
口腔咽頭不快感	1	(0.8)	0	(0.0)
胸膜線維症	1	(0.8)	0	(0.0)
アレルギー性鼻炎	1	(0.8)	0	(0.0)
喀痰増加	1	(0.8)	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)
腹部不快感	1	(0.8)	2	(1.8)
上腹部痛	2	(1.7)	1	(0.9)
痔出血	1	(0.8)	2	(1.8)
悪心	1	(0.8)	2	(1.8)
歯周病	1	(0.8)	2	(1.8)
口内炎	0	(0.0)	3	(2.6)
口角口唇炎	1	(0.8)	1	(0.9)

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

表 2.7.6.8-1　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J305 試験（4/6）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 120 n (%)		Clopidogrel 75/50 mg N = 114 n (%)	
胃腸障害（つづき）				
慢性胃炎	0	(0.0)	2	(1.8)
腸炎	1	(0.8)	1	(0.9)
大腸ポリープ	0	(0.0)	2	(1.8)
嘔吐	1	(0.8)	1	(0.9)
下腹部痛	0	(0.0)	1	(0.9)
肛門びらん	1	(0.8)	0	(0.0)
裂肛	0	(0.0)	1	(0.9)
肛門出血	0	(0.0)	1	(0.9)
肛門の炎症	1	(0.8)	0	(0.0)
虚血性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.9)
齲歯	1	(0.8)	0	(0.0)
嚥下障害	0	(0.0)	1	(0.9)
胃炎	0	(0.0)	1	(0.9)
びらん性胃炎	1	(0.8)	0	(0.0)
胃腸障害	1	(0.8)	0	(0.0)
胃腸出血	0	(0.0)	1	(0.9)
胃食道逆流性疾患	1	(0.8)	0	(0.0)
舌炎	0	(0.0)	1	(0.9)
膵嚢胞	1	(0.8)	0	(0.0)
亜イレウス	0	(0.0)	1	(0.9)
肝胆道系障害	6	(5.0)	6	(5.3)
肝機能異常	3	(2.5)	6	(5.3)
胆嚢炎	1	(0.8)	0	(0.0)
胆石症	1	(0.8)	0	(0.0)
脂肪肝	1	(0.8)	0	(0.0)
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)
そう痒症	2	(1.7)	2	(1.8)
皮膚乾燥	0	(0.0)	3	(2.6)
接触皮膚炎	2	(1.7)	0	(0.0)
皮脂欠乏性湿疹	1	(0.8)	1	(0.9)
紫斑	2	(1.7)	0	(0.0)
蕁麻疹	1	(0.8)	1	(0.9)
脱毛症	0	(0.0)	1	(0.9)
皮膚嚢腫	0	(0.0)	1	(0.9)
異汗性湿疹	1	(0.8)	0	(0.0)
貨幣状湿疹	0	(0.0)	1	(0.9)
過角化	0	(0.0)	1	(0.9)
嵌入爪	0	(0.0)	1	(0.9)
点状出血	1	(0.8)	0	(0.0)
光線過敏性反応	1	(0.8)	0	(0.0)
痂皮	1	(0.8)	0	(0.0)
皮膚剥脱	1	(0.8)	0	(0.0)

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

表 2.7.6.8-1　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J305 試験（5/6）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 120 n (%)		Clopidogrel 75/50 mg N = 114 n (%)	
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)
関節周囲炎	1	(0.8)	2	(1.8)
筋肉痛	1	(0.8)	1	(0.9)
変形性脊椎症	0	(0.0)	2	(1.8)
腱鞘炎	0	(0.0)	2	(1.8)
関節炎	1	(0.8)	0	(0.0)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	(0.0)	1	(0.9)
側腹部痛	0	(0.0)	1	(0.9)
椎間板突出	1	(0.8)	0	(0.0)
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.8)	0	(0.0)
筋痙縮	1	(0.8)	0	(0.0)
筋骨格硬直	1	(0.8)	0	(0.0)
頚部痛	0	(0.0)	1	(0.9)
変形性関節症	0	(0.0)	1	(0.9)
リウマチ性多発筋痛	1	(0.8)	0	(0.0)
弾発指	1	(0.8)	0	(0.0)
腎および尿路障害	8	(6.7)	6	(5.3)
血尿	4	(3.3)	0	(0.0)
腎機能障害	2	(1.7)	2	(1.8)
尿路結石	1	(0.8)	1	(0.9)
夜間頻尿	2	(1.7)	0	(0.0)
急性腎障害	0	(0.0)	1	(0.9)
慢性腎臓病	0	(0.0)	1	(0.9)
緊張性膀胱	0	(0.0)	1	(0.9)
頻尿	1	(0.8)	0	(0.0)
尿管結石症	0	(0.0)	1	(0.9)
生殖系および乳房障害	2	(1.7)	4	(3.5)
良性前立腺肥大症	1	(0.8)	0	(0.0)
勃起不全	0	(0.0)	1	(0.9)
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)
子宮ポリープ	1	(0.8)	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)
末梢性浮腫	2	(1.7)	2	(1.8)
異常感	2	(1.7)	1	(0.9)
無力症	0	(0.0)	1	(0.9)
胸痛	0	(0.0)	1	(0.9)
注射部位そう痒感	0	(0.0)	1	(0.9)
口渇	1	(0.8)	0	(0.0)

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

表 2.7.6.8-1　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J305 試験（6/6）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 120 n (%)		Clopidogrel 75/50 mg N = 114 n (%)	
臨床検査	10	(8.3)	18	(15.8)
尿中血陽性	2	(1.7)	3	(2.6)
グリコヘモグロビン増加	2	(1.7)	1	(0.9)
便潜血陽性	0	(0.0)	3	(2.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	2	(1.8)
血圧上昇	2	(1.7)	0	(0.0)
血中トリグリセリド増加	1	(0.8)	1	(0.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.8)	1	(0.9)
ヘモグロビン減少	0	(0.0)	2	(1.8)
血中ビリルビン増加	1	(0.8)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	1	(0.9)
血中尿酸増加	0	(0.0)	1	(0.9)
好酸球数増加	0	(0.0)	1	(0.9)
肝酵素上昇	0	(0.0)	1	(0.9)
好中球数増加	0	(0.0)	1	(0.9)
便潜血	0	(0.0)	1	(0.9)
尿中蛋白陽性	1	(0.8)	0	(0.0)
白血球数増加	0	(0.0)	1	(0.9)
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)
靱帯捻挫	1	(0.8)	2	(1.8)
脊椎圧迫骨折	1	(0.8)	1	(0.9)
皮下血腫	1	(0.8)	1	(0.9)
眼外傷	1	(0.8)	0	(0.0)
足骨折	0	(0.0)	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)
歯牙破折	0	(0.0)	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 ver. 23.0
Source: M5.3.5.1-1 (CS0747S-A-J305) Table 14.3.1-7.1

表 2.7.6.8-2　事象別有害事象発現被験者数（関連あり）（安全性解析対象集団）：J305 試験

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 120 n (%)		Clopidogrel 75/50 mg N = 114 n (%)	
Subjects with drug-related adverse events	14	(11.7)	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）	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

表 2.7.6.8-3　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（1/27）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
Subjects with adverse events	1677	(89.0)	1680	(90.2)
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)
帯状疱疹	30	(1.6)	25	(1.3)
結膜炎	30	(1.6)	23	(1.2)
膀胱炎	24	(1.3)	27	(1.5)
気管支炎	14	(0.7)	22	(1.2)
歯肉炎	13	(0.7)	19	(1.0)
外耳炎	15	(0.8)	16	(0.9)
蜂巣炎	22	(1.2)	7	(0.4)
足部白癬	17	(0.9)	11	(0.6)
肺炎	11	(0.6)	16	(0.9)
口腔ヘルペス	16	(0.8)	10	(0.5)
麦粒腫	13	(0.7)	11	(0.6)
副鼻腔炎	12	(0.6)	12	(0.6)
鼻炎	10	(0.5)	13	(0.7)
歯髄炎	10	(0.5)	11	(0.6)
中耳炎	7	(0.4)	12	(0.6)
尿路感染	5	(0.3)	11	(0.6)
ヘリコバクター感染	9	(0.5)	5	(0.3)
上気道感染	7	(0.4)	7	(0.4)
慢性副鼻腔炎	7	(0.4)	6	(0.3)
感染性腸炎	4	(0.2)	8	(0.4)
毛包炎	8	(0.4)	3	(0.2)
感染性皮膚嚢腫	8	(0.4)	3	(0.2)
扁桃炎	4	(0.2)	7	(0.4)
口角口唇炎	6	(0.3)	4	(0.2)
白癬感染	7	(0.4)	3	(0.2)
爪の皮膚糸状菌症	7	(0.4)	2	(0.1)
爪囲炎	3	(0.2)	6	(0.3)
歯肉膿瘍	2	(0.1)	5	(0.3)
化膿	4	(0.2)	2	(0.1)
虫垂炎	3	(0.2)	2	(0.1)
体部白癬	2	(0.1)	3	(0.2)
ウイルス性腸炎	2	(0.1)	3	(0.2)
ノロウイルス性胃腸炎	3	(0.2)	2	(0.1)
ウイルス性胃腸炎	3	(0.2)	2	(0.1)
急性腎盂腎炎	2	(0.1)	3	(0.2)

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

表 2.7.6.8-3　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（2/27）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
感染症および寄生虫症（つづき）				
レンサ球菌感染	1	(0.1)	4	(0.2)
皮下組織膿瘍	4	(0.2)	1	(0.1)
手白癬	2	(0.1)	3	(0.2)
憩室炎	1	(0.1)	3	(0.2)
鼻前庭炎	2	(0.1)	2	(0.1)
耳下腺炎	2	(0.1)	2	(0.1)
腎盂腎炎	1	(0.1)	3	(0.2)
皮膚カンジダ	0	(0.0)	4	(0.2)
細菌性結膜炎	2	(0.1)	1	(0.1)
感染性皮膚炎	1	(0.1)	2	(0.1)
糖尿病性壊疽	3	(0.2)	0	(0.0)
ヘリコバクター性胃炎	1	(0.1)	2	(0.1)
単純ヘルペス	0	(0.0)	3	(0.2)
感染	2	(0.1)	1	(0.1)
急性中耳炎	2	(0.1)	1	(0.1)
皮膚感染	2	(0.1)	1	(0.1)
股部白癬	2	(0.1)	1	(0.1)
肛門膿瘍	1	(0.1)	1	(0.1)
アニサキス症	2	(0.1)	0	(0.0)
穿孔性虫垂炎	1	(0.1)	1	(0.1)
細菌感染	1	(0.1)	1	(0.1)
ウイルス性結膜炎	0	(0.0)	2	(0.1)
蓄膿	1	(0.1)	1	(0.1)
細菌性腸炎	2	(0.1)	0	(0.0)
精巣上体炎	0	(0.0)	2	(0.1)
膿痂疹	2	(0.1)	0	(0.0)
眼部単純ヘルペス	1	(0.1)	1	(0.1)
慢性中耳炎	1	(0.1)	1	(0.1)
軟骨膜炎	1	(0.1)	1	(0.1)
腹膜炎	1	(0.1)	1	(0.1)
細菌性肺炎	1	(0.1)	1	(0.1)
肺結核	2	(0.1)	0	(0.0)
歯膿瘍	1	(0.1)	1	(0.1)
尿道炎	1	(0.1)	1	(0.1)
ウイルス感染	1	(0.1)	1	(0.1)
ウイルス性上気道感染	2	(0.1)	0	(0.0)
膿瘍	1	(0.1)	0	(0.0)
顎膿瘍	1	(0.1)	0	(0.0)
頚部膿瘍	0	(0.0)	1	(0.1)
急性副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(0.1)
非定型マイコバクテリア感染	1	(0.1)	0	(0.0)
異型肺炎	0	(0.0)	1	(0.1)
菌血症	1	(0.1)	0	(0.0)
細菌性前立腺炎	1	(0.1)	0	(0.0)
心臓弁疣贅	0	(0.0)	1	(0.1)
ネコ引っかき病	0	(0.0)	1	(0.1)
感染性胆管炎	0	(0.0)	1	(0.1)
慢性 B 型肝炎	0	(0.0)	1	(0.1)

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

表 2.7.6.8-3　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（3/27）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
感染症および寄生虫症（つづき）				
涙嚢炎	1	(0.1)	0	(0.0)
耳感染	1	(0.1)	0	(0.0)
膿痂疹性湿疹	1	(0.1)	0	(0.0)
喉頭蓋炎	0	(0.0)	1	(0.1)
丹毒	0	(0.0)	1	(0.1)
紅色陰癬	0	(0.0)	1	(0.1)
壊疽	1	(0.1)	0	(0.0)
ヘリコバクター胃潰瘍	0	(0.0)	1	(0.1)
陰部ヘルペス	1	(0.1)	0	(0.0)
ヘルペス眼感染	1	(0.1)	0	(0.0)
感染性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.1)
椎間板炎	0	(0.0)	1	(0.1)
細菌性角膜炎	1	(0.1)	0	(0.0)
喉頭炎	1	(0.1)	0	(0.0)
肺膿瘍	0	(0.0)	1	(0.1)
肺感染	0	(0.0)	1	(0.1)
細菌性リンパ節炎	0	(0.0)	1	(0.1)
リンパ管炎	1	(0.1)	0	(0.0)
縦隔炎	1	(0.1)	0	(0.0)
口腔カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.1)
中咽頭カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.1)
骨髄炎	1	(0.1)	0	(0.0)
細菌性骨髄炎	0	(0.0)	1	(0.1)
歯冠周囲炎	1	(0.1)	0	(0.0)
扁桃周囲膿瘍	0	(0.0)	1	(0.1)
マイコプラズマ性肺炎	1	(0.1)	0	(0.0)
穿刺部位膿瘍	0	(0.0)	1	(0.1)
膿皮症	0	(0.0)	1	(0.1)
膿疱性皮疹	1	(0.1)	0	(0.0)
RS ウイルス感染	1	(0.1)	0	(0.0)
網膜炎	0	(0.0)	1	(0.1)
敗血症	0	(0.0)	1	(0.1)
須毛瘡	0	(0.0)	1	(0.1)
癤腫	1	(0.1)	0	(0.0)
歯感染	1	(0.1)	0	(0.0)
マイコプラズマ性気管気管支炎	0	(0.0)	1	(0.1)
結核性胸膜炎	1	(0.1)	0	(0.0)
前庭神経炎	0	(0.0)	1	(0.1)
ウイルス性咽頭炎	0	(0.0)	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）	69	(3.7)	80	(4.3)
結腸癌	10	(0.5)	8	(0.4)
胃癌	6	(0.3)	12	(0.6)
前立腺癌	6	(0.3)	5	(0.3)
皮膚乳頭腫	4	(0.2)	5	(0.3)
大腸腺腫	5	(0.3)	2	(0.1)
膀胱癌	5	(0.3)	1	(0.1)
肺の悪性新生物	3	(0.2)	3	(0.2)
脂漏性角化症	3	(0.2)	3	(0.2)

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

表 2.7.6.8-3　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（4/27）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
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） （つづき）				
肝転移	1	(0.1)	4	(0.2)
子宮平滑筋腫	2	(0.1)	3	(0.2)
リンパ腫	2	(0.1)	2	(0.1)
皮膚の新生物	1	(0.1)	3	(0.2)
膵癌	0	(0.0)	4	(0.2)
胆管癌	2	(0.1)	1	(0.1)
食道癌	2	(0.1)	1	(0.1)
直腸癌	2	(0.1)	1	(0.1)
甲状腺新生物	2	(0.1)	1	(0.1)
アクロコルドン	1	(0.1)	1	(0.1)
乳腺腺腫	0	(0.0)	2	(0.1)
乳癌	0	(0.0)	2	(0.1)
胃新生物	1	(0.1)	1	(0.1)
脂肪腫	1	(0.1)	1	(0.1)
肺腺癌	1	(0.1)	1	(0.1)
髄膜腫	1	(0.1)	1	(0.1)
リンパ節転移	1	(0.1)	1	(0.1)
化膿性肉芽腫	1	(0.1)	1	(0.1)
甲状腺新生物	1	(0.1)	1	(0.1)
副腎腺腫	0	(0.0)	1	(0.1)
副腎新生物	1	(0.1)	0	(0.0)
血管筋脂肪腫	0	(0.0)	1	(0.1)
B 細胞性リンパ腫	0	(0.0)	1	(0.1)
良性新生物	0	(0.0)	1	(0.1)
膀胱癌第 0 期、上皮内癌を伴う	0	(0.0)	1	(0.1)
遠隔転移を伴う骨癌	1	(0.1)	0	(0.0)
骨新生物	1	(0.1)	0	(0.0)
脳新生物	1	(0.1)	0	(0.0)
十二指腸のカルチノイド腫瘍	0	(0.0)	1	(0.1)
十二指腸新生物	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腺腫	1	(0.1)	0	(0.0)
肝臓血管腫	1	(0.1)	0	(0.0)
肝癌	0	(0.0)	1	(0.1)
肝細胞癌	0	(0.0)	1	(0.1)
膵管内乳頭粘液性腫瘍	0	(0.0)	1	(0.1)
悪性黒色腫	0	(0.0)	1	(0.1)
腎盂の悪性新生物	0	(0.0)	1	(0.1)
原発巣不明の悪性新生物	0	(0.0)	1	(0.1)
メラノサイト性母斑	1	(0.1)	0	(0.0)
肺転移	1	(0.1)	0	(0.0)
卵巣転移	1	(0.1)	0	(0.0)
悪性新生物	0	(0.0)	1	(0.1)
非小細胞肺癌	1	(0.1)	0	(0.0)
食道扁平上皮癌	0	(0.0)	1	(0.1)
卵巣新生物	1	(0.1)	0	(0.0)
POEMS 症候群	1	(0.1)	0	(0.0)
膵新生物	0	(0.0)	1	(0.1)
乳頭腫	0	(0.0)	1	(0.1)

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

表 2.7.6.8-3　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（5/27）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
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）（つづき）				
形質細胞性骨髄腫	0	(0.0)	1	(0.1)
直腸 S 状結腸癌	1	(0.1)	0	(0.0)
腎細胞癌	1	(0.1)	0	(0.0)
唾液腺新生物	0	(0.0)	1	(0.1)
脂腺腺腫	0	(0.0)	1	(0.1)
小細胞肺癌	1	(0.1)	0	(0.0)
遠隔転移を伴う小細胞肺癌	0	(0.0)	1	(0.1)
小腸癌	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚有棘細胞癌	1	(0.1)	0	(0.0)
汗腺腫瘍	1	(0.1)	0	(0.0)
甲状腺腺腫	1	(0.1)	0	(0.0)
移行上皮癌	0	(0.0)	1	(0.1)
腫瘍出血	1	(0.1)	0	(0.0)
子宮癌	0	(0.0)	1	(0.1)
血液およびリンパ系障害	25	(1.3)	26	(1.4)
貧血	13	(0.7)	14	(0.8)
鉄欠乏性貧血	6	(0.3)	2	(0.1)
リンパ節症	1	(0.1)	3	(0.2)
リンパ節炎	1	(0.1)	2	(0.1)
腎性貧血	1	(0.1)	1	(0.1)
抗リン脂質抗体症候群	1	(0.1)	0	(0.0)
骨髄浮腫	0	(0.0)	1	(0.1)
播種性血管内凝固	0	(0.0)	1	(0.1)
顆粒球減少症	1	(0.1)	0	(0.0)
低色素性貧血	1	(0.1)	0	(0.0)
小球性貧血	0	(0.0)	1	(0.1)
汎血球減少症	0	(0.0)	1	(0.1)
赤血球増加症	1	(0.1)	0	(0.0)
免疫系障害	19	(1.0)	21	(1.1)
季節性アレルギー	13	(0.7)	19	(1.0)
アナフィラキシーショック	2	(0.1)	1	(0.1)
金属アレルギー	1	(0.1)	0	(0.0)
アナフィラキシー反応	1	(0.1)	0	(0.0)
アナフィラキシー様反応	0	(0.0)	1	(0.1)
造影剤アレルギー	1	(0.1)	0	(0.0)
過敏症	1	(0.1)	0	(0.0)
内分泌障害	4	(0.2)	5	(0.3)
甲状腺腫瘤	2	(0.1)	1	(0.1)
甲状腺腫	1	(0.1)	1	(0.1)
甲状腺嚢腫	0	(0.0)	2	(0.1)
甲状腺機能亢進症	1	(0.1)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	0	(0.0)	1	(0.1)
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)
痛風	24	(1.3)	17	(0.9)

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

表 2.7.6.8-3　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（6/27）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
代謝および栄養障害（つづき）				
脱水	12	(0.6)	16	(0.9)
食欲減退	13	(0.7)	9	(0.5)
低血糖	8	(0.4)	14	(0.8)
高脂血症	6	(0.3)	3	(0.2)
低カリウム血症	6	(0.3)	2	(0.1)
2 型糖尿病	5	(0.3)	3	(0.2)
耐糖能障害	2	(0.1)	3	(0.2)
高トリグリセリド血症	2	(0.1)	2	(0.1)
コントロール不良の糖尿病	1	(0.1)	2	(0.1)
電解質失調	1	(0.1)	1	(0.1)
肥満	2	(0.1)	0	(0.0)
悪液質	0	(0.0)	1	(0.1)
高コレステロール血症	1	(0.1)	0	(0.0)
高血糖	1	(0.1)	0	(0.0)
高カリウム血症	1	(0.1)	0	(0.0)
高アルカリホスファターゼ血症	0	(0.0)	1	(0.1)
低ナトリウム血症	1	(0.1)	0	(0.0)
脂質代謝障害	0	(0.0)	1	(0.1)
栄養障害	1	(0.1)	0	(0.0)
ビタミン B12 欠乏	1	(0.1)	0	(0.0)
精神障害	70	(3.7)	76	(4.1)
不眠症	44	(2.3)	44	(2.4)
うつ病	7	(0.4)	9	(0.5)
不安障害	3	(0.2)	5	(0.3)
不安	0	(0.0)	4	(0.2)
初期不眠症	2	(0.1)	2	(0.1)
落ち着きのなさ	2	(0.1)	2	(0.1)
異常行動	1	(0.1)	1	(0.1)
自殺既遂	2	(0.1)	0	(0.0)
譫妄	0	(0.0)	2	(0.1)
神経症	2	(0.1)	0	(0.0)
心身症	1	(0.1)	1	(0.1)
身体疾患による精神病性障害	1	(0.1)	1	(0.1)
睡眠障害	1	(0.1)	1	(0.1)
急性ストレス反応	0	(0.0)	1	(0.1)
適応障害	0	(0.0)	1	(0.1)
アルコール症	1	(0.1)	0	(0.0)
双極性障害	0	(0.0)	1	(0.1)
振戦譫妄	0	(0.0)	1	(0.1)
気分変調性障害	0	(0.0)	1	(0.1)
幻覚	1	(0.1)	0	(0.0)
精神病性障害	1	(0.1)	0	(0.0)
統合失調症	1	(0.1)	0	(0.0)
季節性感情障害	1	(0.1)	0	(0.0)
自殺企図	1	(0.1)	0	(0.0)
タバコ離脱症状	1	(0.1)	0	(0.0)

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

表 2.7.6.8-3　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（7/27）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
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)
緊張性頭痛	25	(1.3)	13	(0.7)
頚動脈狭窄	10	(0.5)	25	(1.3)
頚腕症候群	13	(0.7)	20	(1.1)
一過性脳虚血発作	16	(0.8)	14	(0.8)
体位性めまい	12	(0.6)	14	(0.8)
味覚異常	10	(0.5)	11	(0.6)
意識消失	7	(0.4)	13	(0.7)
失神	9	(0.5)	11	(0.6)
坐骨神経痛	8	(0.4)	10	(0.5)
大脳動脈狭窄	7	(0.4)	10	(0.5)
ラクナ梗塞	6	(0.3)	11	(0.6)
手根管症候群	10	(0.5)	6	(0.3)
脳微小出血	8	(0.4)	5	(0.3)
末梢性ニューロパチー	5	(0.3)	8	(0.4)
傾眠	6	(0.3)	7	(0.4)
血栓性脳梗塞	7	(0.4)	6	(0.3)
てんかん	6	(0.3)	5	(0.3)
頚動脈硬化症	4	(0.2)	6	(0.3)
頚髄神経根障害	4	(0.2)	5	(0.3)
小脳梗塞	2	(0.1)	3	(0.2)
認知症	2	(0.1)	3	(0.2)
失神寸前の状態	3	(0.2)	2	(0.1)
アルツハイマー型認知症	2	(0.1)	2	(0.1)
神経痛	1	(0.1)	3	(0.2)
後頭神経痛	2	(0.1)	2	(0.1)
痙攣発作	1	(0.1)	3	(0.2)
振戦	1	(0.1)	3	(0.2)
脳幹出血	1	(0.1)	2	(0.1)
脳幹梗塞	2	(0.1)	1	(0.1)
脳出血	1	(0.1)	2	(0.1)
肘部管症候群	1	(0.1)	2	(0.1)
糖尿病性ニューロパチー	2	(0.1)	1	(0.1)
労作性めまい	3	(0.2)	0	(0.0)
肋間神経痛	3	(0.2)	0	(0.0)
片頭痛	2	(0.1)	1	(0.1)
視床出血	1	(0.1)	2	(0.1)
一過性全健忘	2	(0.1)	1	(0.1)
健忘	1	(0.1)	1	(0.1)
大脳基底核出血	2	(0.1)	0	(0.0)
小脳微小出血	0	(0.0)	2	(0.1)
大脳動脈閉塞	1	(0.1)	1	(0.1)
頚髄症	1	(0.1)	1	(0.1)
構音障害	1	(0.1)	1	(0.1)
塞栓性脳卒中	1	(0.1)	1	(0.1)

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

表 2.7.6.8-3　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（8/27）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
神経系障害（つづき）				
顔面麻痺	0	(0.0)	2	(0.1)
頭蓋内出血	2	(0.1)	0	(0.0)
頭部不快感	1	(0.1)	1	(0.1)
知覚過敏	1	(0.1)	1	(0.1)
頭蓋内動脈瘤	2	(0.1)	0	(0.0)
脳室内出血	1	(0.1)	1	(0.1)
パーキンソン病	2	(0.1)	0	(0.0)
パーキンソニズム	1	(0.1)	1	(0.1)
腓骨神経麻痺	1	(0.1)	1	(0.1)
被殻出血	1	(0.1)	1	(0.1)
感覚障害	1	(0.1)	1	(0.1)
胸郭出口症候群	1	(0.1)	1	(0.1)
第 7 脳神経麻痺	0	(0.0)	2	(0.1)
意識変容状態	1	(0.1)	0	(0.0)
筋萎縮性側索硬化症	1	(0.1)	0	(0.0)
運動失調	1	(0.1)	0	(0.0)
大脳基底核梗塞	1	(0.1)	0	(0.0)
脳底動脈狭窄	0	(0.0)	1	(0.1)
脳幹微小出血	0	(0.0)	1	(0.1)
頚動脈閉塞	0	(0.0)	1	(0.1)
中枢痛症候群	0	(0.0)	1	(0.1)
小脳出血	0	(0.0)	1	(0.1)
大脳動脈塞栓症	0	(0.0)	1	(0.1)
大脳障害	1	(0.1)	0	(0.0)
頚原性頭痛	0	(0.0)	1	(0.1)
複雑部分発作	1	(0.1)	0	(0.0)
意識レベルの低下	1	(0.1)	0	(0.0)
異常感覚	1	(0.1)	0	(0.0)
ジスキネジア	1	(0.1)	0	(0.0)
本態性振戦	0	(0.0)	1	(0.1)
顔面不全麻痺	1	(0.1)	0	(0.0)
微細運動機能障害	1	(0.1)	0	(0.0)
非痙攣性全般てんかん	0	(0.0)	1	(0.1)
出血性脳梗塞	0	(0.0)	1	(0.1)
不全片麻痺	1	(0.1)	0	(0.0)
味覚減退	1	(0.1)	0	(0.0)
低酸素性虚血性脳症	1	(0.1)	0	(0.0)
精神的機能障害	1	(0.1)	0	(0.0)
もやもや病	1	(0.1)	0	(0.0)
重症筋無力症	1	(0.1)	0	(0.0)
脊髄症	1	(0.1)	0	(0.0)
眼振	0	(0.0)	1	(0.1)
起立不耐性	0	(0.0)	1	(0.1)
錯感覚	1	(0.1)	0	(0.0)
麻痺	1	(0.1)	0	(0.0)
末梢神経病変	1	(0.1)	0	(0.0)
梨状筋症候群	0	(0.0)	1	(0.1)
逆行性健忘	1	(0.1)	0	(0.0)
単純部分発作	1	(0.1)	0	(0.0)

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

表 2.7.6.8-3　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（9/27）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
神経系障害（つづき）				
睡眠期リズム障害	1	(0.1)	0	(0.0)
脊髄梗塞	0	(0.0)	1	(0.1)
脊髄硬膜外血腫	1	(0.1)	0	(0.0)
くも膜下出血	1	(0.1)	0	(0.0)
足根管症候群	1	(0.1)	0	(0.0)
視床梗塞	1	(0.1)	0	(0.0)
三叉神経痛	0	(0.0)	1	(0.1)
尺骨神経管症候群	0	(0.0)	1	(0.1)
第 6 脳神経麻痺	1	(0.1)	0	(0.0)
迷走神経障害	0	(0.0)	1	(0.1)
血管性認知症	0	(0.0)	1	(0.1)
椎骨動脈閉塞	0	(0.0)	1	(0.1)
椎骨動脈狭窄	1	(0.1)	0	(0.0)
視野欠損	1	(0.1)	0	(0.0)
書痙	1	(0.1)	0	(0.0)
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)
網膜出血	26	(1.4)	35	(1.9)
糖尿病網膜症	24	(1.3)	27	(1.5)
眼乾燥	18	(1.0)	16	(0.9)
緑内障	10	(0.5)	16	(0.9)
眼精疲労	11	(0.6)	7	(0.4)
アレルギー性結膜炎	10	(0.5)	7	(0.4)
眼充血	6	(0.3)	10	(0.5)
結膜充血	8	(0.4)	6	(0.3)
硝子体出血	7	(0.4)	4	(0.2)
眼瞼炎	6	(0.3)	4	(0.2)
霧視	6	(0.3)	3	(0.2)
霰粒腫	5	(0.3)	3	(0.2)
網膜静脈閉塞	3	(0.2)	4	(0.2)
網膜剥離	5	(0.3)	1	(0.1)
硝子体浮遊物	4	(0.2)	2	(0.1)
眼脂	3	(0.2)	2	(0.1)
角膜炎	2	(0.1)	3	(0.2)
後嚢部混濁	2	(0.1)	3	(0.2)
眼痛	1	(0.1)	3	(0.2)
眼瞼下垂	2	(0.1)	2	(0.1)
点状角膜炎	2	(0.1)	2	(0.1)
視力障害	4	(0.2)	0	(0.0)
結膜弛緩症	1	(0.1)	2	(0.1)
眼そう痒症	2	(0.1)	1	(0.1)
黄斑変性	0	(0.0)	3	(0.2)
黄斑線維症	2	(0.1)	1	(0.1)
翼状片	2	(0.1)	1	(0.1)
網膜動脈閉塞	1	(0.1)	2	(0.1)
視力低下	2	(0.1)	1	(0.1)
加齢黄斑変性	1	(0.1)	1	(0.1)

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

表 2.7.6.8-3　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（10/27）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
眼障害（つづき）				
閉塞隅角緑内障	0	(0.0)	2	(0.1)
後天性涙道狭窄	1	(0.1)	1	(0.1)
複視	1	(0.1)	1	(0.1)
眼瞼紅斑	1	(0.1)	1	(0.1)
眼瞼浮腫	1	(0.1)	1	(0.1)
眼の異物感	2	(0.1)	0	(0.0)
流涙増加	1	(0.1)	1	(0.1)
高眼圧症	0	(0.0)	2	(0.1)
網膜裂孔	2	(0.1)	0	(0.0)
睫毛乱生	0	(0.0)	2	(0.1)
潰瘍性角膜炎	0	(0.0)	2	(0.1)
硝子体剥離	1	(0.1)	1	(0.1)
眼の異常感	0	(0.0)	1	(0.1)
一過性黒内障	1	(0.1)	0	(0.0)
アレルギー性眼瞼炎	0	(0.0)	1	(0.1)
眼瞼痙攣	0	(0.0)	1	(0.1)
糖尿病性白内障	1	(0.1)	0	(0.0)
核性白内障	1	(0.1)	0	(0.0)
嚢下白内障	0	(0.0)	1	(0.1)
網脈絡膜症	1	(0.1)	0	(0.0)
結膜沈着物	1	(0.1)	0	(0.0)
角膜沈着物	1	(0.1)	0	(0.0)
角膜びらん	0	(0.0)	1	(0.1)
嚢胞様黄斑浮腫	1	(0.1)	0	(0.0)
網膜色素上皮剥離	0	(0.0)	1	(0.1)
糖尿病性網膜浮腫	0	(0.0)	1	(0.1)
眼瞼湿疹	1	(0.1)	0	(0.0)
上強膜炎	1	(0.1)	0	(0.0)
落屑症候群	0	(0.0)	1	(0.1)
眼の障害	1	(0.1)	0	(0.0)
眼の炎症	0	(0.0)	1	(0.1)
眼刺激	1	(0.1)	0	(0.0)
眼部腫脹	1	(0.1)	0	(0.0)
眼瞼血腫	1	(0.1)	0	(0.0)
前房出血	1	(0.1)	0	(0.0)
涙道の炎症	1	(0.1)	0	(0.0)
虹彩炎	1	(0.1)	0	(0.0)
黄斑円孔	0	(0.0)	1	(0.1)
黄斑浮腫	0	(0.0)	1	(0.1)
正常眼圧緑内障	0	(0.0)	1	(0.1)
眼虚血症候群	1	(0.1)	0	(0.0)
視神経乳頭出血	1	(0.1)	0	(0.0)
眼傍結合織炎	0	(0.0)	1	(0.1)
眼窩脂肪ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.1)
羞明	1	(0.1)	0	(0.0)
瞼裂斑炎	0	(0.0)	1	(0.1)
網膜浮腫	1	(0.1)	0	(0.0)
閃輝暗点	1	(0.1)	0	(0.0)

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

表 2.7.6.8-3　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（11/27）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
眼障害（つづき）				
強膜出血	0	(0.0)	1	(0.1)
ぶどう膜炎	1	(0.1)	0	(0.0)
眼球乾燥症	1	(0.1)	0	(0.0)
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)
頭位性回転性めまい	20	(1.1)	19	(1.0)
耳鳴	15	(0.8)	16	(0.9)
突発性難聴	6	(0.3)	1	(0.1)
難聴	2	(0.1)	4	(0.2)
感音性難聴	0	(0.0)	5	(0.3)
耳不快感	3	(0.2)	2	(0.1)
耳出血	2	(0.1)	1	(0.1)
耳痛	0	(0.0)	3	(0.2)
メニエール病	0	(0.0)	2	(0.1)
耳漏	0	(0.0)	2	(0.1)
老人性難聴	0	(0.0)	2	(0.1)
外耳道びらん	1	(0.1)	0	(0.0)
耳垢栓塞	1	(0.1)	0	(0.0)
伝音難聴	0	(0.0)	1	(0.1)
片耳難聴	0	(0.0)	1	(0.1)
内リンパ水腫	1	(0.1)	0	(0.0)
耳管機能障害	0	(0.0)	1	(0.1)
聴覚障害	0	(0.0)	1	(0.1)
内耳障害	0	(0.0)	1	(0.1)
耳硬化症	1	(0.1)	0	(0.0)
心臓障害	78	(4.1)	85	(4.6)
心房細動	17	(0.9)	17	(0.9)
動悸	10	(0.5)	18	(1.0)
頻脈	12	(0.6)	14	(0.8)
狭心症	9	(0.5)	10	(0.5)
心室性期外収縮	7	(0.4)	2	(0.1)
急性心筋梗塞	5	(0.3)	3	(0.2)
プリンツメタル狭心症	6	(0.3)	2	(0.1)
不安定狭心症	1	(0.1)	4	(0.2)
上室性期外収縮	2	(0.1)	3	(0.2)
心筋梗塞	2	(0.1)	2	(0.1)
不整脈	0	(0.0)	3	(0.2)
急性心不全	2	(0.1)	0	(0.0)
心筋虚血	1	(0.1)	1	(0.1)
洞性頻脈	1	(0.1)	1	(0.1)
急性冠動脈症候群	0	(0.0)	1	(0.1)
完全房室ブロック	0	(0.0)	1	(0.1)
第一度房室ブロック	0	(0.0)	1	(0.1)
徐脈	1	(0.1)	0	(0.0)
左脚ブロック	0	(0.0)	1	(0.1)
右脚ブロック	0	(0.0)	1	(0.1)
心不全	1	(0.1)	0	(0.0)
心タンポナーデ	1	(0.1)	0	(0.0)

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

表 2.7.6.8-3　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（12/27）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
心臓障害（つづき）				
心肺停止	1	(0.1)	0	(0.0)
冠動脈閉塞	1	(0.1)	0	(0.0)
期外収縮	0	(0.0)	1	(0.1)
左室肥大	1	(0.1)	0	(0.0)
心膜炎	1	(0.1)	0	(0.0)
無症候性心筋梗塞	1	(0.1)	0	(0.0)
洞房ブロック	0	(0.0)	1	(0.1)
上室性頻脈	0	(0.0)	1	(0.1)
心室細動	0	(0.0)	1	(0.1)
心室性頻脈	1	(0.1)	0	(0.0)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1	(0.1)	0	(0.0)
血管障害	125	(6.6)	108	(5.8)
高血圧	84	(4.5)	65	(3.5)
起立性低血圧	6	(0.3)	13	(0.7)
低血圧	6	(0.3)	4	(0.2)
末梢動脈閉塞性疾患	5	(0.3)	4	(0.2)
末梢冷感	3	(0.2)	4	(0.2)
静脈瘤	4	(0.2)	3	(0.2)
動脈硬化症	5	(0.3)	1	(0.1)
大動脈瘤	1	(0.1)	3	(0.2)
ほてり	2	(0.1)	1	(0.1)
血性分泌物	2	(0.1)	0	(0.0)
深部静脈血栓症	1	(0.1)	1	(0.1)
本態性高血圧症	0	(0.0)	2	(0.1)
大動脈石灰化	1	(0.1)	0	(0.0)
大動脈拡張	1	(0.1)	0	(0.0)
動脈閉塞性疾患	1	(0.1)	0	(0.0)
動脈解離	0	(0.0)	1	(0.1)
循環虚脱	0	(0.0)	1	(0.1)
血腫	1	(0.1)	0	(0.0)
充血	0	(0.0)	1	(0.1)
高血圧緊急症	0	(0.0)	1	(0.1)
間欠性跛行	0	(0.0)	1	(0.1)
リンパ浮腫	1	(0.1)	0	(0.0)
末梢動脈瘤	0	(0.0)	1	(0.1)
末梢動脈狭窄	1	(0.1)	0	(0.0)
静脈炎	0	(0.0)	1	(0.1)
表在性静脈炎	1	(0.1)	0	(0.0)
腎血管性高血圧	1	(0.1)	0	(0.0)
出血性ショック	0	(0.0)	1	(0.1)
鎖骨下動脈狭窄	0	(0.0)	1	(0.1)
鎖骨下動脈スチール症候群	0	(0.0)	1	(0.1)
血栓性静脈炎	1	(0.1)	0	(0.0)
血管狭窄	1	(0.1)	0	(0.0)
血管炎	1	(0.1)	0	(0.0)
静脈出血	0	(0.0)	1	(0.1)

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

表 2.7.6.8-3　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（13/27）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
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)
アレルギー性鼻炎	22	(1.2)	24	(1.3)
口腔咽頭痛	15	(0.8)	18	(1.0)
鼻漏	15	(0.8)	8	(0.4)
喘息	8	(0.4)	11	(0.6)
喀血	13	(0.7)	4	(0.2)
口腔咽頭不快感	5	(0.3)	6	(0.3)
誤嚥性肺炎	5	(0.3)	3	(0.2)
発声障害	4	(0.2)	3	(0.2)
慢性閉塞性肺疾患	5	(0.3)	1	(0.1)
呼吸困難	4	(0.2)	2	(0.1)
慢性気管支炎	2	(0.1)	3	(0.2)
血胸	2	(0.1)	3	(0.2)
鼻閉	3	(0.2)	2	(0.1)
しゃっくり	2	(0.1)	2	(0.1)
胸膜炎	2	(0.1)	2	(0.1)
肺気腫	0	(0.0)	3	(0.2)
過換気	0	(0.0)	3	(0.2)
肺腫瘤	3	(0.2)	0	(0.0)
痰貯留	1	(0.1)	2	(0.1)
無気肺	1	(0.1)	1	(0.1)
気管支拡張症	2	(0.1)	0	(0.0)
間質性肺疾患	1	(0.1)	1	(0.1)
気胸	1	(0.1)	1	(0.1)
湿性咳嗽	1	(0.1)	1	(0.1)
肺塞栓症	1	(0.1)	1	(0.1)
肥厚性鼻炎	0	(0.0)	2	(0.1)
喀痰増加	1	(0.1)	1	(0.1)
急性呼吸窮迫症候群	1	(0.1)	0	(0.0)
アレルギー性気管支炎	0	(0.0)	1	(0.1)
アレルギー性咳嗽	1	(0.1)	0	(0.0)
気管支分泌物貯留	0	(0.0)	1	(0.1)
息詰まり感	1	(0.1)	0	(0.0)
びまん性汎細気管支炎	1	(0.1)	0	(0.0)
労作性呼吸困難	1	(0.1)	0	(0.0)
喉頭不快感	0	(0.0)	1	(0.1)
喉頭障害による呼吸困難	1	(0.1)	0	(0.0)
喉頭白斑症	1	(0.1)	0	(0.0)
肺障害	0	(0.0)	1	(0.1)
肺浸潤	1	(0.1)	0	(0.0)
鼻の炎症	0	(0.0)	1	(0.1)
鼻粘膜変色	0	(0.0)	1	(0.1)
副鼻腔粘膜肥厚	0	(0.0)	1	(0.1)
咽頭血腫	0	(0.0)	1	(0.1)
肺線維症	1	(0.1)	0	(0.0)
肺水腫	0	(0.0)	1	(0.1)

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

表 2.7.6.8-3　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（14/27）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害（つづき）				
呼吸不全	1	(0.1)	0	(0.0)
気道出血	1	(0.1)	0	(0.0)
睡眠時無呼吸症候群	0	(0.0)	1	(0.1)
くしゃみ	0	(0.0)	1	(0.1)
声帯萎縮	0	(0.0)	1	(0.1)
声帯の炎症	1	(0.1)	0	(0.0)
声帯ポリープ	1	(0.1)	0	(0.0)
あくび	0	(0.0)	1	(0.1)
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)
歯肉出血	36	(1.9)	36	(1.9)
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)
歯周病	36	(1.9)	33	(1.8)
腹部不快感	34	(1.8)	32	(1.7)
嘔吐	31	(1.6)	25	(1.3)
慢性胃炎	25	(1.3)	26	(1.4)
上腹部痛	22	(1.2)	27	(1.5)
痔出血	20	(1.1)	25	(1.3)
痔核	16	(0.8)	28	(1.5)
悪心	18	(1.0)	20	(1.1)
歯痛	23	(1.2)	15	(0.8)
胃炎	20	(1.1)	17	(0.9)
肛門出血	10	(0.5)	20	(1.1)
腸炎	16	(0.8)	14	(0.8)
腹痛	15	(0.8)	11	(0.6)
胃潰瘍	8	(0.4)	11	(0.6)
胃ポリープ	8	(0.4)	10	(0.5)
腹部膨満	6	(0.3)	10	(0.5)
消化不良	8	(0.4)	7	(0.4)
血便排泄	7	(0.4)	7	(0.4)
裂肛	4	(0.2)	8	(0.4)
裂孔ヘルニア	5	(0.3)	6	(0.3)
びらん性胃炎	5	(0.3)	5	(0.3)
大腸出血	6	(0.3)	4	(0.2)
出血性胃潰瘍	3	(0.2)	6	(0.3)
単径ヘルニア	4	(0.2)	5	(0.3)
虚血性大腸炎	1	(0.1)	7	(0.4)
歯嚢胞	1	(0.1)	7	(0.4)
腸憩室	6	(0.3)	2	(0.1)
十二指腸潰瘍	5	(0.3)	3	(0.2)
出血性十二指腸潰瘍	5	(0.3)	3	(0.2)
食中毒	2	(0.1)	6	(0.3)
胃出血	2	(0.1)	6	(0.3)
メレナ	4	(0.2)	3	(0.2)

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

表 2.7.6.8-3　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（15/27）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
胃腸障害（つづき）				
歯の脱落	5	(0.3)	2	(0.1)
大腸炎	3	(0.2)	3	(0.2)
歯肉痛	2	(0.1)	4	(0.2)
口の感覚鈍麻	3	(0.2)	3	(0.2)
口腔内出血	2	(0.1)	4	(0.2)
胃腸出血	1	(0.1)	4	(0.2)
歯肉腫脹	3	(0.2)	2	(0.1)
イレウス	2	(0.1)	3	(0.2)
下部消化管出血	2	(0.1)	3	(0.2)
変色便	1	(0.1)	3	(0.2)
舌炎	1	(0.1)	3	(0.2)
弛緩歯	2	(0.1)	2	(0.1)
痔瘻	0	(0.0)	3	(0.2)
アフタ性潰瘍	0	(0.0)	3	(0.2)
十二指腸ポリープ	2	(0.1)	1	(0.1)
心窩部不快感	1	(0.1)	2	(0.1)
胃腸障害	0	(0.0)	3	(0.2)
胃酸過多	1	(0.1)	2	(0.1)
マロリー・ワイス症候群	3	(0.2)	0	(0.0)
口の錯感覚	1	(0.1)	2	(0.1)
歯の知覚過敏	0	(0.0)	3	(0.2)
舌出血	1	(0.1)	2	(0.1)
上部消化管出血	2	(0.1)	1	(0.1)
下腹部痛	2	(0.1)	0	(0.0)
急性腹症	0	(0.0)	2	(0.1)
顕微鏡的大腸炎	0	(0.0)	2	(0.1)
潰瘍性大腸炎	1	(0.1)	1	(0.1)
排便障害	0	(0.0)	2	(0.1)
小腸炎	1	(0.1)	1	(0.1)
出血性胃炎	1	(0.1)	1	(0.1)
胃十二指腸出血	1	(0.1)	1	(0.1)
胃十二指腸潰瘍	1	(0.1)	1	(0.1)
腸閉塞	1	(0.1)	1	(0.1)
過敏性腸症候群	1	(0.1)	1	(0.1)
口腔内白斑症	1	(0.1)	1	(0.1)
食道不快感	2	(0.1)	0	(0.0)
直腸出血	1	(0.1)	1	(0.1)
直腸潰瘍	2	(0.1)	0	(0.0)
亜イレウス	1	(0.1)	1	(0.1)
腹部癒着	1	(0.1)	0	(0.0)
肛門ぴらん	1	(0.1)	0	(0.0)
肛門ポリープ	0	(0.0)	1	(0.1)
肛門脱	0	(0.0)	1	(0.1)
自己免疫性膵炎	1	(0.1)	0	(0.0)
バレット食道	0	(0.0)	1	(0.1)
ブルンネル腺過形成	0	(0.0)	1	(0.1)
便習慣変化	1	(0.1)	0	(0.0)
口唇炎	1	(0.1)	0	(0.0)

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

表 2.7.6.8-3　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（16/27）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
胃腸障害（つづき）				
憩室穿孔	1	(0.1)	0	(0.0)
出血性腸憩室	1	(0.1)	0	(0.0)
口内乾燥	0	(0.0)	1	(0.1)
十二指腸狭窄	1	(0.1)	0	(0.0)
十二指腸炎	0	(0.0)	1	(0.1)
嚥下障害	1	(0.1)	0	(0.0)
好酸球性食道炎	1	(0.1)	0	(0.0)
鼓腸	1	(0.1)	0	(0.0)
胃粘膜病変	0	(0.0)	1	(0.1)
胃十二指腸炎	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸粘膜障害	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸ポリープ出血	1	(0.1)	0	(0.0)
出血性胃腸潰瘍	0	(0.0)	1	(0.1)
歯肉増殖	1	(0.1)	0	(0.0)
出血性びらん性胃炎	0	(0.0)	1	(0.1)
腸出血	0	(0.0)	1	(0.1)
腸管穿孔	1	(0.1)	0	(0.0)
口唇出血	0	(0.0)	1	(0.1)
口唇潰瘍	1	(0.1)	0	(0.0)
機械的イレウス	0	(0.0)	1	(0.1)
腸間膜脂肪織炎	0	(0.0)	1	(0.1)
口腔内潰瘍形成	1	(0.1)	0	(0.0)
非感染性歯肉炎	1	(0.1)	0	(0.0)
食道出血	0	(0.0)	1	(0.1)
食道潰瘍	1	(0.1)	0	(0.0)
食道潰瘍出血	1	(0.1)	0	(0.0)
食道静脈瘤出血	1	(0.1)	0	(0.0)
食道炎	1	(0.1)	0	(0.0)
口腔上顎洞瘻	1	(0.1)	0	(0.0)
膵炎	0	(0.0)	1	(0.1)
急性膵炎	0	(0.0)	1	(0.1)
膵石症	1	(0.1)	0	(0.0)
耳下腺腫大	0	(0.0)	1	(0.1)
肛門周囲紅斑	0	(0.0)	1	(0.1)
歯状態不良	0	(0.0)	1	(0.1)
直腸ポリープ	0	(0.0)	1	(0.1)
小腸出血	0	(0.0)	1	(0.1)
舌障害	1	(0.1)	0	(0.0)
歯の障害	0	(0.0)	1	(0.1)
歯の磨耗	1	(0.1)	0	(0.0)
埋伏歯	1	(0.1)	0	(0.0)
臍ヘルニア	1	(0.1)	0	(0.0)
食道静脈瘤	1	(0.1)	0	(0.0)

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

表 2.7.6.8-3　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（17/27）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
肝胆道系障害	82	(4.4)	95	(5.1)
肝機能異常	32	(1.7)	47	(2.5)
脂肪肝	18	(1.0)	15	(0.8)
胆石症	9	(0.5)	9	(0.5)
薬物性肝障害	5	(0.3)	5	(0.3)
胆管結石	5	(0.3)	4	(0.2)
胆嚢炎	4	(0.2)	5	(0.3)
アルコール性肝疾患	1	(0.1)	6	(0.3)
肝障害	6	(0.3)	1	(0.1)
胆嚢ポリープ	4	(0.2)	0	(0.0)
胆管炎	2	(0.1)	1	(0.1)
急性胆嚢炎	1	(0.1)	2	(0.1)
肝硬変	2	(0.1)	1	(0.1)
過形成性胆嚢症	2	(0.1)	1	(0.1)
肝嚢胞	1	(0.1)	1	(0.1)
急性胆管炎	0	(0.0)	1	(0.1)
慢性胆嚢炎	0	(0.0)	1	(0.1)
胆汁うっ滞	0	(0.0)	1	(0.1)
血性胆汁	0	(0.0)	1	(0.1)
高ビリルビン血症	0	(0.0)	1	(0.1)
黄疸	0	(0.0)	1	(0.1)
胆汁うっ滞性黄疸	0	(0.0)	1	(0.1)
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)
そう痒症	32	(1.7)	35	(1.9)
蕁麻疹	33	(1.8)	33	(1.8)
皮脂欠乏性湿疹	19	(1.0)	26	(1.4)
皮膚炎	15	(0.8)	23	(1.2)
脂漏性皮膚炎	16	(0.8)	14	(0.8)
紅斑	8	(0.4)	9	(0.5)
貨幣状湿疹	3	(0.2)	13	(0.7)
薬疹	9	(0.5)	5	(0.3)
皮膚嚢腫	5	(0.3)	8	(0.4)
乾皮症	9	(0.5)	4	(0.2)
過角化	8	(0.4)	4	(0.2)
汗疹	8	(0.4)	4	(0.2)
ざ瘡	7	(0.4)	4	(0.2)
皮膚乾燥	4	(0.2)	7	(0.4)
皮膚剥脱	7	(0.4)	2	(0.1)
脱毛症	3	(0.2)	5	(0.3)
嵌入爪	4	(0.2)	3	(0.2)
痒疹	3	(0.2)	3	(0.2)
紫斑	2	(0.1)	3	(0.2)
円形脱毛症	2	(0.1)	2	(0.1)
褥瘡性潰瘍	3	(0.2)	1	(0.1)

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

表 2.7.6.8-3　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（18/27）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
皮膚および皮下組織障害（つづき）				
アレルギー性皮膚炎	1	(0.1)	3	(0.2)
手皮膚炎	1	(0.1)	3	(0.2)
爪床出血	1	(0.1)	3	(0.2)
爪変色	2	(0.1)	2	(0.1)
光線過敏性反応	0	(0.0)	4	(0.2)
全身性皮疹	2	(0.1)	2	(0.1)
皮膚出血	3	(0.2)	1	(0.1)
皮膚潰瘍	1	(0.1)	3	(0.2)
皮脂欠乏症	1	(0.1)	2	(0.1)
間擦疹	0	(0.0)	3	(0.2)
爪の障害	1	(0.1)	2	(0.1)
爪破損	0	(0.0)	3	(0.2)
掌蹠角皮症	1	(0.1)	2	(0.1)
全身性そう痒症	0	(0.0)	3	(0.2)
乾癬	1	(0.1)	2	(0.1)
膿疱性乾癬	1	(0.1)	2	(0.1)
皮膚びらん	2	(0.1)	1	(0.1)
うっ滞性皮膚炎	1	(0.1)	2	(0.1)
中毒性皮疹	3	(0.2)	0	(0.0)
血管浮腫	1	(0.1)	1	(0.1)
剥脱性皮膚炎	0	(0.0)	2	(0.1)
異汗性湿疹	2	(0.1)	0	(0.0)
環状紅斑	1	(0.1)	1	(0.1)
多形紅斑	2	(0.1)	0	(0.0)
扁平苔癬	0	(0.0)	2	(0.1)
丘疹	1	(0.1)	1	(0.1)
点状出血	0	(0.0)	2	(0.1)
ばら色粃糠疹	1	(0.1)	1	(0.1)
そう痒性皮疹	1	(0.1)	1	(0.1)
日光皮膚炎	1	(0.1)	1	(0.1)
慢性蕁麻疹	0	(0.0)	2	(0.1)
尋常性白斑	1	(0.1)	1	(0.1)
蝶形皮疹	0	(0.0)	1	(0.1)
肝斑	0	(0.0)	1	(0.1)
頭部粃糠疹	1	(0.1)	0	(0.0)
ざ瘡様皮膚炎	1	(0.1)	0	(0.0)
おむつ皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚筋炎	0	(0.0)	1	(0.1)
糖尿病性足病変	1	(0.1)	0	(0.0)
全身紅斑	1	(0.1)	0	(0.0)
多汗症	1	(0.1)	0	(0.0)
白斑	1	(0.1)	0	(0.0)
神経皮膚炎	1	(0.1)	0	(0.0)
寝汗	0	(0.0)	1	(0.1)
爪甲離床症	1	(0.1)	0	(0.0)
爪甲脱落症	0	(0.0)	1	(0.1)
色素沈着障害	0	(0.0)	1	(0.1)
紅斑性皮疹	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚亀裂	1	(0.1)	0	(0.0)

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

表 2.7.6.8-3　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（19/27）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
皮膚および皮下組織障害（つづき）				
皮膚硬結	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚腫瘤	1	(0.1)	0	(0.0)
出血性皮膚潰瘍	0	(0.0)	1	(0.1)
スティーブンス・ジョンソン症候群	0	(0.0)	1	(0.1)
顔面腫脹	0	(0.0)	1	(0.1)
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)
筋骨格痛	35	(1.9)	36	(1.9)
四肢痛	30	(1.6)	30	(1.6)
変形性脊椎症	27	(1.4)	30	(1.6)
筋痙縮	25	(1.3)	21	(1.1)
筋骨格硬直	22	(1.2)	18	(1.0)
頚部痛	18	(1.0)	20	(1.1)
椎間板突出	20	(1.1)	14	(0.8)
腱鞘炎	16	(0.8)	18	(1.0)
関節炎	17	(0.9)	15	(0.8)
腰部脊柱管狭窄症	18	(1.0)	8	(0.4)
肩回旋筋腱板症候群	12	(0.6)	6	(0.3)
弾発指	7	(0.4)	8	(0.4)
脊柱管狭窄症	3	(0.2)	9	(0.5)
滑液包炎	4	(0.2)	7	(0.4)
滑液嚢腫	4	(0.2)	7	(0.4)
顎関節症候群	8	(0.4)	3	(0.2)
側腹部痛	5	(0.3)	5	(0.3)
骨粗鬆症	5	(0.3)	5	(0.3)
関節腫脹	2	(0.1)	5	(0.3)
関節リウマチ	3	(0.2)	4	(0.2)
筋力低下	2	(0.1)	4	(0.2)
頚部脊柱管狭窄症	3	(0.2)	2	(0.1)
関節滲出液	2	(0.1)	3	(0.2)
四肢不快感	1	(0.1)	4	(0.2)
脊椎すべり症	2	(0.1)	3	(0.2)
筋膜炎	1	(0.1)	3	(0.2)
横紋筋融解症	3	(0.2)	1	(0.1)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	(0.0)	3	(0.2)
出血性関節症	0	(0.0)	3	(0.2)
椎間板障害	2	(0.1)	1	(0.1)
筋肉疲労	1	(0.1)	2	(0.1)
足底筋膜炎	1	(0.1)	2	(0.1)
脊椎靭帯骨化症	2	(0.1)	1	(0.1)
腱炎	2	(0.1)	1	(0.1)
狭窄性腱鞘炎	2	(0.1)	1	(0.1)
関節障害	2	(0.1)	0	(0.0)
外骨腫	1	(0.1)	1	(0.1)

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

表 2.7.6.8-3　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（20/27）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
筋骨格系および結合組織障害（つづき）				
痛風性関節炎	1	(0.1)	1	(0.1)
単径部痛	2	(0.1)	0	(0.0)
関節拘縮	0	(0.0)	2	(0.1)
筋骨格不快感	0	(0.0)	2	(0.1)
顎痛	2	(0.1)	0	(0.0)
リウマチ性多発筋痛	1	(0.1)	1	(0.1)
腱痛	1	(0.1)	1	(0.1)
骨痛	1	(0.1)	0	(0.0)
頚椎平坦化	0	(0.0)	1	(0.1)
尾骨痛	0	(0.0)	1	(0.1)
結晶性関節障害	0	(0.0)	1	(0.1)
デュプイトラン拘縮	1	(0.1)	0	(0.0)
指変形	1	(0.1)	0	(0.0)
靱帯痛	0	(0.0)	1	(0.1)
靱帯炎	1	(0.1)	0	(0.0)
下肢腫瘤	1	(0.1)	0	(0.0)
筋拘縮	1	(0.1)	0	(0.0)
筋肉内出血	1	(0.1)	0	(0.0)
筋腫瘤	1	(0.1)	0	(0.0)
筋固縮	1	(0.1)	0	(0.0)
筋緊張	1	(0.1)	0	(0.0)
筋攣縮	1	(0.1)	0	(0.0)
筋膜疼痛症候群	0	(0.0)	1	(0.1)
筋炎	0	(0.0)	1	(0.1)
骨硬化症	0	(0.0)	1	(0.1)
多発性関節炎	0	(0.0)	1	(0.1)
リウマチ性障害	1	(0.1)	0	(0.0)
側弯症	1	(0.1)	0	(0.0)
軟部組織腫瘤	0	(0.0)	1	(0.1)
脊柱平坦化	0	(0.0)	1	(0.1)
脊椎炎	1	(0.1)	0	(0.0)
滑膜障害	0	(0.0)	1	(0.1)
腱障害	1	(0.1)	0	(0.0)
腎および尿路障害	108	(5.7)	107	(5.7)
血尿	30	(1.6)	31	(1.7)
頻尿	15	(0.8)	18	(1.0)
排尿困難	9	(0.5)	14	(0.8)
緊張性膀胱	9	(0.5)	11	(0.6)
尿管結石	7	(0.4)	8	(0.4)
腎結石症	8	(0.4)	7	(0.4)
糖尿病性腎症	6	(0.3)	6	(0.3)
腎機能障害	7	(0.4)	4	(0.2)
慢性腎臓病	5	(0.3)	1	(0.1)
神経因性膀胱	4	(0.2)	2	(0.1)
夜間頻尿	3	(0.2)	3	(0.2)
尿路結石	1	(0.1)	4	(0.2)
水腎症	3	(0.2)	2	(0.1)
腎嚢胞	2	(0.1)	3	(0.2)

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

表 2.7.6.8-3　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（21/27）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
腎および尿路障害（つづき）				
尿道出血	1	(0.1)	3	(0.2)
尿閉	2	(0.1)	2	(0.1)
急性腎不全	1	(0.1)	2	(0.1)
低緊張性膀胱	1	(0.1)	1	(0.1)
蛋白尿	2	(0.1)	0	(0.0)
膀胱出血	0	(0.0)	2	(0.1)
尿失禁	1	(0.1)	1	(0.1)
慢性糸球体腎炎	1	(0.1)	0	(0.0)
尿路出血	1	(0.1)	0	(0.0)
毛細血管間糸球体硬化症	0	(0.0)	1	(0.1)
腎萎縮	1	(0.1)	0	(0.0)
腎仙痛	0	(0.0)	1	(0.1)
腎不全	1	(0.1)	0	(0.0)
腹圧性尿失禁	1	(0.1)	0	(0.0)
尿細管間質性腎炎	1	(0.1)	0	(0.0)
尿道カルンクル	1	(0.1)	0	(0.0)
尿道痛	0	(0.0)	1	(0.1)
切迫性尿失禁	1	(0.1)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	37	(2.0)	38	(2.0)
良性前立腺肥大症	18	(1.0)	22	(1.2)
不正子宮出血	7	(0.4)	2	(0.1)
前立腺炎	4	(0.2)	2	(0.1)
卵巣嚢胞	0	(0.0)	4	(0.2)
性器出血	1	(0.1)	2	(0.1)
腺筋症	1	(0.1)	1	(0.1)
勃起不全	2	(0.1)	0	(0.0)
血精液症	0	(0.0)	2	(0.1)
月経過多	2	(0.1)	0	(0.0)
萎縮性外陰膣炎	0	(0.0)	1	(0.1)
亀頭包皮炎	0	(0.0)	1	(0.1)
前立腺結石	1	(0.1)	0	(0.0)
子宮頚管ポリープ	1	(0.1)	0	(0.0)
子宮内膜増殖症	0	(0.0)	1	(0.1)
不規則月経	1	(0.1)	0	(0.0)
骨盤痛	0	(0.0)	1	(0.1)
陰茎水疱	0	(0.0)	1	(0.1)
陰部そう痒症	1	(0.1)	0	(0.0)
陰嚢血瘤	0	(0.0)	1	(0.1)
精索の炎症	0	(0.0)	1	(0.1)
精液瘤	1	(0.1)	0	(0.0)
膣出血	0	(0.0)	1	(0.1)
女性外陰部潰瘍	0	(0.0)	1	(0.1)
外陰部びらん	0	(0.0)	1	(0.1)
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(0.1)	3	(0.2)
先天性嚢胞性腎疾患	0	(0.0)	2	(0.1)
陰嚢水瘤	1	(0.1)	0	(0.0)
硬化性胼胝腫	0	(0.0)	1	(0.1)

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

表 2.7.6.8-3　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（22/27）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
一般・全身障害および投与部位の状態	126	(6.7)	139	(7.5)
発熱	23	(1.2)	19	(1.0)
末梢性浮腫	13	(0.7)	27	(1.5)
倦怠感	21	(1.1)	17	(0.9)
胸痛	13	(0.7)	21	(1.1)
異常感	9	(0.5)	10	(0.5)
疼痛	9	(0.5)	5	(0.3)
胸部不快感	5	(0.3)	8	(0.4)
末梢腫脹	4	(0.2)	7	(0.4)
疲労	7	(0.4)	3	(0.2)
口渇	6	(0.3)	3	(0.2)
嚢胞	1	(0.1)	3	(0.2)
浮腫	1	(0.1)	3	(0.2)
無力症	3	(0.2)	0	(0.0)
冷感	2	(0.1)	1	(0.1)
歩行障害	2	(0.1)	1	(0.1)
悪寒	0	(0.0)	2	(0.1)
廃用症候群	2	(0.1)	0	(0.0)
顔面浮腫	1	(0.1)	1	(0.1)
注入部位出血	0	(0.0)	2	(0.1)
穿刺部位出血	1	(0.1)	1	(0.1)
潰瘍性出血	0	(0.0)	2	(0.1)
死亡	0	(0.0)	1	(0.1)
溺死	1	(0.1)	0	(0.0)
熱感	1	(0.1)	0	(0.0)
線維症	0	(0.0)	1	(0.1)
炎症	1	(0.1)	0	(0.0)
注射部位漏出	0	(0.0)	1	(0.1)
注射部位硬結	1	(0.1)	0	(0.0)
限局性浮腫	1	(0.1)	0	(0.0)
粘膜びらん	1	(0.1)	0	(0.0)
非心臓性胸痛	0	(0.0)	1	(0.1)
ポリープ	1	(0.1)	0	(0.0)
穿刺部位疼痛	0	(0.0)	1	(0.1)
腫脹	1	(0.1)	0	(0.0)
圧痛	0	(0.0)	1	(0.1)
血管穿刺部位血腫	1	(0.1)	0	(0.0)
血管穿刺部位腫脹	1	(0.1)	0	(0.0)
臨床検査	281	(14.9)	270	(14.5)
肝機能検査異常	50	(2.7)	46	(2.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	29	(1.5)	32	(1.7)
血中尿酸増加	33	(1.8)	27	(1.5)
尿中血陽性	24	(1.3)	31	(1.7)
血圧上昇	25	(1.3)	28	(1.5)

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

表 2.7.6.8-3　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（23/27）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
臨床検査（つづき）				
血中トリグリセリド増加	19	(1.0)	18	(1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17	(0.9)	9	(0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	11	(0.6)	12	(0.6)
尿中ブドウ糖陽性	12	(0.6)	11	(0.6)
血中クレアチニン増加	14	(0.7)	5	(0.3)
血圧低下	11	(0.6)	8	(0.4)
尿中蛋白陽性	11	(0.6)	7	(0.4)
便潜血陽性	7	(0.4)	9	(0.5)
グリコヘモグロビン増加	6	(0.3)	5	(0.3)
白血球数増加	6	(0.3)	5	(0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6	(0.3)	4	(0.2)
血中カリウム増加	3	(0.2)	6	(0.3)
ヘモグロビン減少	6	(0.3)	2	(0.1)
血中ビリルビン増加	3	(0.2)	4	(0.2)
ヘリコバクター検査陽性	3	(0.2)	4	(0.2)
肝酵素上昇	1	(0.1)	6	(0.3)
低比重リポ蛋白増加	3	(0.2)	4	(0.2)
腎機能検査異常	3	(0.2)	4	(0.2)
体重増加	4	(0.2)	3	(0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	3	(0.2)	3	(0.2)
血中尿素増加	6	(0.3)	0	(0.0)
好中球数減少	0	(0.0)	6	(0.3)
血小板数減少	2	(0.1)	4	(0.2)
白血球数減少	5	(0.3)	1	(0.1)
好酸球数増加	0	(0.0)	5	(0.3)
体重減少	3	(0.2)	1	(0.1)
好中球数増加	2	(0.1)	1	(0.1)
便潜血	1	(0.1)	2	(0.1)
血小板数増加	1	(0.1)	2	(0.1)
前立腺特異性抗原増加	1	(0.1)	2	(0.1)
頚動脈内膜中膜肥厚度増加	2	(0.1)	0	(0.0)
心電図 ST-T 部分異常	2	(0.1)	0	(0.0)
心拍数増加	1	(0.1)	1	(0.1)
リンパ球数減少	0	(0.0)	2	(0.1)
単球数増加	0	(0.0)	2	(0.1)
尿検査異常	1	(0.1)	1	(0.1)
アミラーゼ増加	1	(0.1)	0	(0.0)
血中アルブミン減少	1	(0.1)	0	(0.0)
血中コレステロール増加	0	(0.0)	1	(0.1)
血圧異常	1	(0.1)	0	(0.0)
血中ナトリウム減少	0	(0.0)	1	(0.1)
血中尿酸異常	1	(0.1)	0	(0.0)
糖鎖抗原 19-9 増加	1	(0.1)	0	(0.0)
胸部X線異常	0	(0.0)	1	(0.1)
薬物濃度増加	0	(0.0)	1	(0.1)
心電図 ST 部分下降	1	(0.1)	0	(0.0)
心電図異常 T 波	0	(0.0)	1	(0.1)

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

表 2.7.6.8-3　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（24/27）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
臨床検査（つづき）				
心電図異常	0	(0.0)	1	(0.1)
脳波異常	1	(0.1)	0	(0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	1	(0.1)	0	(0.0)
ヘマトクリット増加	1	(0.1)	0	(0.0)
ヘモグロビン増加	1	(0.1)	0	(0.0)
高比重リポ蛋白減少	1	(0.1)	0	(0.0)
免疫グロブリン減少	0	(0.0)	1	(0.1)
脂質異常	0	(0.0)	1	(0.1)
QRS 軸異常	0	(0.0)	1	(0.1)
赤血球数増加	1	(0.1)	0	(0.0)
リウマチ因子陽性	1	(0.1)	0	(0.0)
造影スキャン異常	0	(0.0)	1	(0.1)
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)
靭帯捻挫	32	(1.7)	24	(1.3)
皮下血腫	26	(1.4)	22	(1.2)
節足動物刺傷	20	(1.1)	27	(1.5)
外傷性出血	21	(1.1)	19	(1.0)
裂傷	17	(0.9)	15	(0.8)
転倒	12	(0.6)	17	(0.9)
肋骨骨折	17	(0.9)	11	(0.6)
熱中症	9	(0.5)	16	(0.9)
歯牙破折	17	(0.9)	6	(0.3)
熱傷	6	(0.3)	16	(0.9)
損傷	13	(0.7)	8	(0.4)
処置後出血	6	(0.3)	13	(0.7)
足骨折	11	(0.6)	6	(0.3)
脊椎圧迫骨折	8	(0.4)	3	(0.2)
節足動物咬傷	5	(0.3)	5	(0.3)
靭帯損傷	7	(0.4)	3	(0.2)
橈骨骨折	8	(0.4)	2	(0.1)
凍瘡	4	(0.2)	4	(0.2)
歯牙損傷	4	(0.2)	4	(0.2)
眼挫傷	1	(0.1)	6	(0.3)
手骨折	3	(0.2)	4	(0.2)
外傷性血腫	3	(0.2)	4	(0.2)
上顎炎	4	(0.2)	2	(0.1)
頭部損傷	4	(0.2)	2	(0.1)
処置による疼痛	4	(0.2)	2	(0.1)
硬膜下血腫	3	(0.2)	3	(0.2)
剥離骨折	2	(0.1)	3	(0.2)
上腕骨骨折	3	(0.2)	2	(0.1)
関節脱臼	2	(0.1)	3	(0.2)
半月板損傷	2	(0.1)	3	(0.2)

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

表 2.7.6.8-3　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（25/27）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
傷害、中毒および処置合併症（つづき）				
外傷後後頸部症候群	3	(0.2)	2	(0.1)
動物咬傷	1	(0.1)	3	(0.2)
挫滅	1	(0.1)	3	(0.2)
大腿骨骨折	1	(0.1)	3	(0.2)
体内異物	3	(0.2)	1	(0.1)
眼内異物	4	(0.2)	0	(0.0)
爪裂離	0	(0.0)	4	(0.2)
処置による出血	2	(0.1)	2	(0.1)
引っかき傷	2	(0.1)	2	(0.1)
刺創	2	(0.1)	2	(0.1)
咬刺傷	2	(0.1)	1	(0.1)
軟骨損傷	1	(0.1)	2	(0.1)
鎖骨骨折	1	(0.1)	2	(0.1)
顔面骨骨折	2	(0.1)	1	(0.1)
前腕骨折	2	(0.1)	1	(0.1)
角膜損傷	2	(0.1)	1	(0.1)
筋挫傷	3	(0.2)	0	(0.0)
肉離れ	2	(0.1)	1	(0.1)
腱断裂	2	(0.1)	1	(0.1)
歯の完全脱臼	0	(0.0)	3	(0.2)
外傷性頭蓋内出血	1	(0.1)	2	(0.1)
手首関節骨折	2	(0.1)	1	(0.1)
アルコール中毒	0	(0.0)	2	(0.1)
足関節部骨折	2	(0.1)	0	(0.0)
脳挫傷	1	(0.1)	1	(0.1)
脳振盪	1	(0.1)	1	(0.1)
角膜擦過傷	2	(0.1)	0	(0.0)
耳擦過傷	0	(0.0)	2	(0.1)
大腿骨頸部骨折	1	(0.1)	1	(0.1)
骨折	1	(0.1)	1	(0.1)
尾骨骨折	1	(0.1)	1	(0.1)
外傷性血尿	0	(0.0)	2	(0.1)
四肢圧挫損傷	2	(0.1)	0	(0.0)
腰椎骨折	2	(0.1)	0	(0.0)
骨盤骨折	1	(0.1)	1	(0.1)
恥骨骨折	1	(0.1)	1	(0.1)
交通事故	0	(0.0)	2	(0.1)
舌損傷	1	(0.1)	1	(0.1)
創合併症	0	(0.0)	2	(0.1)
自律神経異常反射	0	(0.0)	1	(0.1)
骨挫傷	0	(0.0)	1	(0.1)
口腔熱傷	0	(0.0)	1	(0.1)
第 3 度熱傷	0	(0.0)	1	(0.1)
閉鎖性眼球損傷	0	(0.0)	1	(0.1)
圧迫骨折	0	(0.0)	1	(0.1)
ダンピング症候群	1	(0.1)	0	(0.0)
硬膜外血腫	0	(0.0)	1	(0.1)
眼の熱傷	0	(0.0)	1	(0.1)

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

表 2.7.6.8-3　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（26/27）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
傷害、中毒および処置合併症（つづき）				
歯肉損傷	0	(0.0)	1	(0.1)
熱射病	0	(0.0)	1	(0.1)
瘢痕ヘルニア	1	(0.1)	0	(0.0)
創部炎症	0	(0.0)	1	(0.1)
顎の骨折	1	(0.1)	0	(0.0)
関節損傷	1	(0.1)	0	(0.0)
下肢骨折	1	(0.1)	0	(0.0)
口腔内損傷	0	(0.0)	1	(0.1)
筋損傷	1	(0.1)	0	(0.0)
開放性眼球外傷	1	(0.1)	0	(0.0)
膝蓋骨骨折	0	(0.0)	1	(0.1)
処置後血尿	1	(0.1)	0	(0.0)
術後イレウス	1	(0.1)	0	(0.0)
肺挫傷	0	(0.0)	1	(0.1)
瘢痕	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚損傷	1	(0.1)	0	(0.0)
頭蓋骨骨折	1	(0.1)	0	(0.0)
脊柱損傷	1	(0.1)	0	(0.0)
脊髄損傷	1	(0.1)	0	(0.0)
頚椎部脊髄損傷	1	(0.1)	0	(0.0)
胸椎骨折	1	(0.1)	0	(0.0)
各種物質毒性	1	(0.1)	0	(0.0)
気管出血	1	(0.1)	0	(0.0)
尺骨骨折	0	(0.0)	1	(0.1)
上肢骨折	1	(0.1)	0	(0.0)
静脈損傷	0	(0.0)	1	(0.1)
外科および内科処置	29	(1.5)	23	(1.2)
白内障手術	8	(0.4)	7	(0.4)
抜歯	5	(0.3)	3	(0.2)
経頭蓋磁気刺激	0	(0.0)	3	(0.2)
動静脈瘻手術	1	(0.1)	1	(0.1)
運動療法	0	(0.0)	2	(0.1)
腫瘤切除	1	(0.1)	1	(0.1)
爪手術	1	(0.1)	1	(0.1)
動脈修復	1	(0.1)	0	(0.0)
心臓アブレーション	1	(0.1)	0	(0.0)
頚動脈内膜剥離術	0	(0.0)	1	(0.1)
手根管除圧	1	(0.1)	0	(0.0)
胆嚢切除	0	(0.0)	1	(0.1)
冠動脈バイパス	1	(0.1)	0	(0.0)
指切断	1	(0.1)	0	(0.0)
緑内障手術	1	(0.1)	0	(0.0)
脳内動脈瘤手術	1	(0.1)	0	(0.0)
関節形成	0	(0.0)	1	(0.1)
膝関節形成	0	(0.0)	1	(0.1)
椎弓形成術	1	(0.1)	0	(0.0)
水晶体手術	1	(0.1)	0	(0.0)
色素性母斑切除	1	(0.1)	0	(0.0)
鼻中隔手術	0	(0.0)	1	(0.1)

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

表 2.7.6.8-3　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J303 試験（27/27）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
外科および内科処置（つづき）				
膝蓋骨置換	0	(0.0)	1	(0.1)
経皮的冠インターベンション	1	(0.1)	0	(0.0)
胸膜切除	0	(0.0)	1	(0.1)
翼状片手術	1	(0.1)	0	(0.0)
異物除去	1	(0.1)	0	(0.0)
外科手術	0	(0.0)	1	(0.1)
社会環境	1	(0.1)	0	(0.0)
タンニング	1	(0.1)	0	(0.0)
製品の問題	2	(0.1)	5	(0.3)
医療機器不具合	1	(0.1)	5	(0.3)
医療機器破損	1	(0.1)	0	(0.0)

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

表 2.7.6.8-4　事象別有害事象発現被験者数（関連あり）（安全性解析対象集団）：J303 試験（1/9）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
Subjects with drug-related adverse events	617	(32.7)	584	(31.4)
感染症および寄生虫症	11	(0.6)	11	(0.6)
胃腸炎	2	(0.1)	1	(0.1)
鼻咽頭炎	2	(0.1)	1	(0.1)
歯周炎	1	(0.1)	2	(0.1)
口角口唇炎	0	(0.0)	2	(0.1)
結膜炎	2	(0.1)	0	(0.0)
非定型マイコバクテリア感染	1	(0.1)	0	(0.0)
異型肺炎	0	(0.0)	1	(0.1)
感染性胆管炎	0	(0.0)	1	(0.1)
帯状疱疹	0	(0.0)	1	(0.1)
細菌性リンパ節炎	0	(0.0)	1	(0.1)
口腔ヘルペス	1	(0.1)	0	(0.0)
肺炎	1	(0.1)	0	(0.0)
鼻炎	0	(0.0)	1	(0.1)
白癬感染	0	(0.0)	1	(0.1)
足部白癬	1	(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）	7	(0.4)	9	(0.5)
結腸癌	1	(0.1)	1	(0.1)
肺の悪性新生物	1	(0.1)	1	(0.1)
リンパ腫	1	(0.1)	1	(0.1)
肝転移	1	(0.1)	1	(0.1)
リンパ節転移	1	(0.1)	1	(0.1)
直腸癌	2	(0.1)	0	(0.0)
胆管癌	0	(0.0)	1	(0.1)
膀胱癌第 0 期、上皮内癌を伴う	0	(0.0)	1	(0.1)
乳腺腺腫	0	(0.0)	1	(0.1)
乳癌	0	(0.0)	1	(0.1)
胃癌	1	(0.1)	0	(0.0)
肝癌	0	(0.0)	1	(0.1)
肺腺癌	0	(0.0)	1	(0.1)
肺転移	1	(0.1)	0	(0.0)
食道癌	1	(0.1)	0	(0.0)
膵癌	0	(0.0)	1	(0.1)
前立腺癌	0	(0.0)	1	(0.1)
小腸癌	0	(0.0)	1	(0.1)
腫瘍出血	1	(0.1)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	9	(0.5)	7	(0.4)
貧血	8	(0.4)	6	(0.3)
低色素性貧血	1	(0.1)	0	(0.0)
汎血球減少症	0	(0.0)	1	(0.1)
内分泌障害	2	(0.1)	1	(0.1)
甲状腺腫	1	(0.1)	0	(0.0)
甲状腺機能亢進症	1	(0.1)	0	(0.0)
甲状腺腫瘤	0	(0.0)	1	(0.1)

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

表 2.7.6.8-4　事象別有害事象発現被験者数（関連あり）（安全性解析対象集団）：J303 試験（2/9）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
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)
糖尿病	3	(0.2)	4	(0.2)
脂質異常症	2	(0.1)	1	(0.1)
食欲減退	1	(0.1)	1	(0.1)
痛風	1	(0.1)	1	(0.1)
耐糖能障害	1	(0.1)	0	(0.0)
高脂血症	1	(0.1)	0	(0.0)
高アルカリホスファターゼ血症	0	(0.0)	1	(0.1)
低カリウム血症	0	(0.0)	1	(0.1)
脂質代謝障害	0	(0.0)	1	(0.1)
肥満	1	(0.1)	0	(0.0)
精神障害	5	(0.3)	5	(0.3)
不眠症	1	(0.1)	3	(0.2)
うつ病	1	(0.1)	1	(0.1)
気分変調性障害	0	(0.0)	1	(0.1)
神経症	1	(0.1)	0	(0.0)
精神病性障害	1	(0.1)	0	(0.0)
身体疾患による精神病性障害	1	(0.1)	0	(0.0)
自殺企図	1	(0.1)	0	(0.0)
神経系障害	56	(3.0)	41	(2.2)
脳微小出血	7	(0.4)	4	(0.2)
頭痛	5	(0.3)	5	(0.3)
感覚鈍麻	6	(0.3)	4	(0.2)
脳梗塞	4	(0.2)	5	(0.3)
味覚異常	7	(0.4)	1	(0.1)
浮動性めまい	4	(0.2)	0	(0.0)
脳幹出血	1	(0.1)	2	(0.1)
脳出血	1	(0.1)	2	(0.1)
末梢性ニューロパチー	2	(0.1)	1	(0.1)
視床出血	1	(0.1)	2	(0.1)
大脳基底核出血	2	(0.1)	0	(0.0)
小脳微小出血	0	(0.0)	2	(0.1)
体位性めまい	1	(0.1)	1	(0.1)
てんかん	0	(0.0)	2	(0.1)
頭蓋内出血	2	(0.1)	0	(0.0)
頭蓋内動脈瘤	2	(0.1)	0	(0.0)
脳室内出血	1	(0.1)	1	(0.1)
被殻出血	1	(0.1)	1	(0.1)
感覚障害	1	(0.1)	1	(0.1)
一過性全健忘	2	(0.1)	0	(0.0)
脳幹微小出血	0	(0.0)	1	(0.1)
頚動脈狭窄	0	(0.0)	1	(0.1)
手根管症候群	1	(0.1)	0	(0.0)
小脳出血	0	(0.0)	1	(0.1)
肘部管症候群	1	(0.1)	0	(0.0)
異常感覚	1	(0.1)	0	(0.0)
出血性脳梗塞	0	(0.0)	1	(0.1)
頭部不快感	1	(0.1)	0	(0.0)

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

表 2.7.6.8-4　事象別有害事象発現被験者数（関連あり）（安全性解析対象集団）：J303 試験（3/9）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
神経系障害（つづき）				
味覚減退	1	(0.1)	0	(0.0)
ラクナ梗塞	1	(0.1)	0	(0.0)
意識消失	0	(0.0)	1	(0.1)
重症筋無力症	1	(0.1)	0	(0.0)
錯感覚	1	(0.1)	0	(0.0)
傾眠	0	(0.0)	1	(0.1)
脊髄梗塞	0	(0.0)	1	(0.1)
脊髄硬膜外血腫	1	(0.1)	0	(0.0)
くも膜下出血	1	(0.1)	0	(0.0)
足根管症候群	1	(0.1)	0	(0.0)
緊張性頭痛	1	(0.1)	0	(0.0)
血栓性脳梗塞	1	(0.1)	0	(0.0)
一過性脳虚血発作	0	(0.0)	1	(0.1)
振戦	0	(0.0)	1	(0.1)
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)
硝子体出血	6	(0.3)	4	(0.2)
糖尿病網膜症	0	(0.0)	4	(0.2)
緑内障	3	(0.2)	1	(0.1)
眼の異常感	0	(0.0)	1	(0.1)
白内障	1	(0.1)	0	(0.0)
核性白内障	1	(0.1)	0	(0.0)
結膜充血	1	(0.1)	0	(0.0)
嚢胞様黄斑浮腫	1	(0.1)	0	(0.0)
眼乾燥	1	(0.1)	0	(0.0)
眼瞼血腫	1	(0.1)	0	(0.0)
眼充血	1	(0.1)	0	(0.0)
視神経乳頭出血	1	(0.1)	0	(0.0)
翼状片	1	(0.1)	0	(0.0)
網膜剥離	1	(0.1)	0	(0.0)
強膜出血	0	(0.0)	1	(0.1)
耳および迷路障害	8	(0.4)	13	(0.7)
回転性めまい	4	(0.2)	5	(0.3)
頭位性回転性めまい	2	(0.1)	3	(0.2)
耳出血	1	(0.1)	1	(0.1)
耳鳴	0	(0.0)	2	(0.1)
難聴	1	(0.1)	0	(0.0)
耳不快感	0	(0.0)	1	(0.1)
耳痛	0	(0.0)	1	(0.1)
聴力低下	0	(0.0)	1	(0.1)
心臓障害	12	(0.6)	16	(0.9)
心房細動	2	(0.1)	5	(0.3)
動悸	1	(0.1)	3	(0.2)
上室性期外収縮	2	(0.1)	2	(0.1)
心室性期外収縮	3	(0.2)	0	(0.0)
急性心筋梗塞	1	(0.1)	0	(0.0)

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

表 2.7.6.8-4　事象別有害事象発現被験者数（関連あり）（安全性解析対象集団）：J303 試験（4/9）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
心臓障害（つづき）				
左脚ブロック	0	(0.0)	1	(0.1)
右脚ブロック	0	(0.0)	1	(0.1)
心タンポナーデ	1	(0.1)	0	(0.0)
心肺停止	1	(0.1)	0	(0.0)
洞房ブロック	0	(0.0)	1	(0.1)
洞性頻脈	0	(0.0)	1	(0.1)
上室性頻脈	0	(0.0)	1	(0.1)
頻脈	1	(0.1)	0	(0.0)
心室細動	0	(0.0)	1	(0.1)
血管障害	7	(0.4)	8	(0.4)
高血圧	6	(0.3)	5	(0.3)
末梢冷感	0	(0.0)	2	(0.1)
血腫	1	(0.1)	0	(0.0)
出血性ショック	0	(0.0)	1	(0.1)
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)
血胸	2	(0.1)	2	(0.1)
間質性肺疾患	1	(0.1)	1	(0.1)
急性呼吸窮迫症候群	1	(0.1)	0	(0.0)
喘息	0	(0.0)	1	(0.1)
咳嗽	1	(0.1)	0	(0.0)
呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.1)
肺気腫	0	(0.0)	1	(0.1)
咽頭血腫	0	(0.0)	1	(0.1)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	1	(0.1)
上気道の炎症	0	(0.0)	1	(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)
上腹部痛	6	(0.3)	8	(0.4)
肛門出血	5	(0.3)	8	(0.4)
血便排泄	7	(0.4)	5	(0.3)
慢性胃炎	5	(0.3)	6	(0.3)
胃潰瘍	5	(0.3)	4	(0.2)
出血性胃潰瘍	3	(0.2)	6	(0.3)
口内炎	1	(0.1)	8	(0.4)
出血性十二指腸潰瘍	5	(0.3)	3	(0.2)
びらん性胃炎	4	(0.2)	3	(0.2)
大腸出血	4	(0.2)	3	(0.2)
大腸ポリープ	4	(0.2)	3	(0.2)
胃炎	2	(0.1)	4	(0.2)
胃腸出血	1	(0.1)	4	(0.2)
下部消化管出血	2	(0.1)	3	(0.2)
メレナ	3	(0.2)	2	(0.1)

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

表 2.7.6.8-4　事象別有害事象発現被験者数（関連あり）（安全性解析対象集団）：J303 試験（5/9）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
胃腸障害（つづき）				
悪心	2	(0.1)	3	(0.2)
十二指腸潰瘍	4	(0.2)	0	(0.0)
消化不良	2	(0.1)	2	(0.1)
胃出血	2	(0.1)	2	(0.1)
変色便	1	(0.1)	2	(0.1)
上部消化管出血	2	(0.1)	1	(0.1)
腹部膨満	2	(0.1)	0	(0.0)
腸炎	2	(0.1)	0	(0.0)
胃十二指腸出血	1	(0.1)	1	(0.1)
胃十二指腸潰瘍	1	(0.1)	1	(0.1)
裂孔ヘルニア	0	(0.0)	2	(0.1)
イレウス	1	(0.1)	1	(0.1)
マロリー・ワイス症候群	2	(0.1)	0	(0.0)
口腔内出血	1	(0.1)	1	(0.1)
嘔吐	0	(0.0)	2	(0.1)
腹痛	1	(0.1)	0	(0.0)
アフタ性潰瘍	0	(0.0)	1	(0.1)
便習慣変化	1	(0.1)	0	(0.0)
虚血性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.1)
出血性腸憩室	1	(0.1)	0	(0.0)
十二指腸ポリープ	1	(0.1)	0	(0.0)
十二指腸炎	0	(0.0)	1	(0.1)
心窩部不快感	1	(0.1)	0	(0.0)
胃ポリープ	0	(0.0)	1	(0.1)
胃十二指腸炎	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸ポリープ出血	1	(0.1)	0	(0.0)
出血性胃腸潰瘍	0	(0.0)	1	(0.1)
舌炎	0	(0.0)	1	(0.1)
出血性びらん性胃炎	0	(0.0)	1	(0.1)
痔核	0	(0.0)	1	(0.1)
胃酸過多	0	(0.0)	1	(0.1)
口の感覚鈍麻	1	(0.1)	0	(0.0)
腸出血	0	(0.0)	1	(0.1)
食道不快感	1	(0.1)	0	(0.0)
食道潰瘍出血	1	(0.1)	0	(0.0)
食道静脈瘤出血	1	(0.1)	0	(0.0)
膵炎	0	(0.0)	1	(0.1)
口の錯感覚	1	(0.1)	0	(0.0)
歯周病	1	(0.1)	0	(0.0)
直腸出血	1	(0.1)	0	(0.0)
歯の知覚過敏	0	(0.0)	1	(0.1)
小腸出血	0	(0.0)	1	(0.1)
舌出血	0	(0.0)	1	(0.1)
歯の脱落	1	(0.1)	0	(0.0)
歯痛	0	(0.0)	1	(0.1)
肝胆道系障害	19	(1.0)	32	(1.7)
肝機能異常	13	(0.7)	22	(1.2)
胆石症	2	(0.1)	3	(0.2)
薬物性肝障害	2	(0.1)	3	(0.2)

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

表 2.7.6.8-4　事象別有害事象発現被験者数（関連あり）（安全性解析対象集団）：J303 試験（6/9）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
肝胆道系障害（つづき）				
肝障害	1	(0.1)	1	(0.1)
胆管結石	0	(0.0)	1	(0.1)
急性胆管炎	0	(0.0)	1	(0.1)
胆嚢炎	1	(0.1)	0	(0.0)
胆汁うっ滞	0	(0.0)	1	(0.1)
血性胆汁	0	(0.0)	1	(0.1)
脂肪肝	0	(0.0)	1	(0.1)
過形成性胆嚢症	1	(0.1)	0	(0.0)
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)
蕁麻疹	5	(0.3)	4	(0.2)
そう痒症	2	(0.1)	2	(0.1)
皮膚炎	1	(0.1)	2	(0.1)
接触性皮膚炎	0	(0.0)	3	(0.2)
痒疹	1	(0.1)	2	(0.1)
紫斑	2	(0.1)	1	(0.1)
皮膚出血	2	(0.1)	1	(0.1)
脱毛症	0	(0.0)	2	(0.1)
薬疹	0	(0.0)	2	(0.1)
爪床出血	1	(0.1)	1	(0.1)
点状出血	0	(0.0)	2	(0.1)
ざ瘡	1	(0.1)	0	(0.0)
蝶形皮疹	0	(0.0)	1	(0.1)
剥脱性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚乾燥	1	(0.1)	0	(0.0)
紅斑	0	(0.0)	1	(0.1)
白斑	1	(0.1)	0	(0.0)
扁平苔癬	0	(0.0)	1	(0.1)
爪変色	1	(0.1)	0	(0.0)
爪破損	0	(0.0)	1	(0.1)
全身性皮疹	0	(0.0)	1	(0.1)
脂漏性皮膚炎	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚潰瘍	0	(0.0)	1	(0.1)
スティーブンス・ジョンソン症候群	0	(0.0)	1	(0.1)
慢性蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.1)
尋常性白斑	1	(0.1)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	16	(0.8)	21	(1.1)
筋肉痛	3	(0.2)	4	(0.2)
筋痙縮	3	(0.2)	1	(0.1)
関節痛	2	(0.1)	1	(0.1)
出血性関節症	0	(0.0)	3	(0.2)
四肢痛	1	(0.1)	2	(0.1)
背部痛	1	(0.1)	1	(0.1)
筋骨格痛	2	(0.1)	0	(0.0)
筋骨格硬直	1	(0.1)	1	(0.1)
頸部痛	1	(0.1)	1	(0.1)

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

表 2.7.6.8-4　事象別有害事象発現被験者数（関連あり）（安全性解析対象集団）：J303 試験（7/9）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
筋骨格系および結合組織障害（つづき）				
関節リウマチ	0	(0.0)	2	(0.1)
側腹部痛	0	(0.0)	1	(0.1)
筋肉内出血	1	(0.1)	0	(0.0)
筋腫瘤	1	(0.1)	0	(0.0)
筋攣縮	1	(0.1)	0	(0.0)
変形性関節症	0	(0.0)	1	(0.1)
関節周囲炎	0	(0.0)	1	(0.1)
肩回旋筋腱板症候群	0	(0.0)	1	(0.1)
変形性脊椎症	0	(0.0)	1	(0.1)
滑液嚢腫	0	(0.0)	1	(0.1)
腎および尿路障害	22	(1.2)	27	(1.5)
血尿	13	(0.7)	20	(1.1)
腎機能障害	2	(0.1)	1	(0.1)
糖尿病性腎症	0	(0.0)	2	(0.1)
腎結石症	1	(0.1)	1	(0.1)
尿管結石	0	(0.0)	1	(0.1)
慢性腎臓病	1	(0.1)	0	(0.0)
排尿困難	1	(0.1)	0	(0.0)
慢性糸球体腎炎	1	(0.1)	0	(0.0)
頻尿	1	(0.1)	0	(0.0)
蛋白尿	1	(0.1)	0	(0.0)
尿道出血	1	(0.1)	0	(0.0)
膀胱出血	0	(0.0)	1	(0.1)
尿閉	0	(0.0)	1	(0.1)
生殖系および乳房障害	10	(0.5)	5	(0.3)
不正子宮出血	7	(0.4)	2	(0.1)
性器出血	1	(0.1)	1	(0.1)
月経過多	2	(0.1)	0	(0.0)
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	1	(0.1)
勃起不全	1	(0.1)	0	(0.0)
血精液症	0	(0.0)	1	(0.1)
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(0.1)	0	(0.0)
陰嚢水瘤	1	(0.1)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	15	(0.8)	8	(0.4)
倦怠感	4	(0.2)	2	(0.1)
血管穿刺部位出血	4	(0.2)	1	(0.1)
末梢性浮腫	1	(0.1)	2	(0.1)
胸痛	2	(0.1)	0	(0.0)
口渇	2	(0.1)	0	(0.0)
嚢胞	0	(0.0)	1	(0.1)
死亡	0	(0.0)	1	(0.1)
異常感	1	(0.1)	0	(0.0)
歩行障害	1	(0.1)	0	(0.0)
穿刺部位出血	1	(0.1)	0	(0.0)
発熱	1	(0.1)	0	(0.0)
潰瘍性出血	0	(0.0)	1	(0.1)

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

表 2.7.6.8-4　事象別有害事象発現被験者数（関連あり）（安全性解析対象集団）：J303 試験（8/9）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
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)
血中アルカリホスファターゼ増加	5	(0.3)	5	(0.3)
便潜血陽性	4	(0.2)	6	(0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(0.3)	3	(0.2)
血中尿酸増加	4	(0.2)	3	(0.2)
尿中蛋白陽性	4	(0.2)	2	(0.1)
血圧上昇	1	(0.1)	3	(0.2)
ヘモグロビン減少	4	(0.2)	0	(0.0)
血小板数減少	1	(0.1)	3	(0.2)
好酸球数増加	0	(0.0)	3	(0.2)
血中クレアチニン増加	1	(0.1)	1	(0.1)
血中トリグリセリド増加	1	(0.1)	1	(0.1)
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.1)	1	(0.1)
グリコヘモグロビン増加	1	(0.1)	1	(0.1)
便潜血	1	(0.1)	1	(0.1)
血小板数増加	1	(0.1)	1	(0.1)
白血球数減少	1	(0.1)	1	(0.1)
白血球数増加	1	(0.1)	1	(0.1)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	1	(0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.1)
血中カリウム増加	0	(0.0)	1	(0.1)
血中尿酸異常	1	(0.1)	0	(0.0)
心電図異常	0	(0.0)	1	(0.1)
ヘマトクリット増加	1	(0.1)	0	(0.0)
ヘモグロビン増加	1	(0.1)	0	(0.0)
免疫グロブリン減少	0	(0.0)	1	(0.1)
単球数増加	0	(0.0)	1	(0.1)
好中球数減少	0	(0.0)	1	(0.1)
QRS 軸異常	0	(0.0)	1	(0.1)
赤血球数増加	1	(0.1)	0	(0.0)
尿検査異常	1	(0.1)	0	(0.0)
体重減少	1	(0.1)	0	(0.0)

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

表 2.7.6.8-4　事象別有害事象発現被験者数（関連あり）（安全性解析対象集団）：J303 試験（9/9）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 1885 n (%)		Clopidogrel 75 mg N = 1862 n (%)	
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)
処置後出血	4	(0.2)	7	(0.4)
眼挫傷	1	(0.1)	4	(0.2)
硬膜下血腫	3	(0.2)	2	(0.1)
処置による出血	2	(0.1)	1	(0.1)
外傷性血腫	0	(0.0)	2	(0.1)
外傷性頭蓋内出血	1	(0.1)	1	(0.1)
脳挫傷	0	(0.0)	1	(0.1)
上顎炎	1	(0.1)	0	(0.0)
硬膜外血腫	0	(0.0)	1	(0.1)
外傷性血尿	0	(0.0)	1	(0.1)

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

表 2.7.6.8-5　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J304 試験（1/10）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 216 n (%)		CS-747S 2.5 mg N = 215 n (%)		Clopidogrel 50 mg N = 223 n (%)	
Subjects with adverse events	180	(83.3)	180	(83.7)	190	(85.2)
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)
結膜炎	4	(1.9)	2	(0.9)	4	(1.8)
尿路感染	4	(1.9)	2	(0.9)	3	(1.3)
鼻炎	0	(0.0)	4	(1.9)	1	(0.4)
歯肉炎	0	(0.0)	3	(1.4)	1	(0.4)
インフルエンザ	1	(0.5)	2	(0.9)	1	(0.4)
外耳炎	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.9)
白癬感染	1	(0.5)	2	(0.9)	1	(0.4)
歯肉膿瘍	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.4)
口腔ヘルペス	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)
咽頭炎	2	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
腎盂腎炎	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.9)
足部白癬	3	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
蜂巣炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)
単純ヘルペス	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
中耳炎	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)
慢性中耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)
爪囲炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)
副鼻腔炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
上気道感染	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
アニサキス症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
穿孔性虫垂炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
感染性皮膚炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染性腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
毛包炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
ヘルペスウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
喉頭炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
臍炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
爪真菌症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯髄炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
慢性腎盂腎炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
皮膚細菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮膚カンジダ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮下組織膿瘍	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
扁桃炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
歯膿瘍	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス性ぶどう膜炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

表 2.7.6.8-5　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J304 試験（2/10）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 216 n (%)		CS-747S 2.5 mg N = 215 n (%)		Clopidogrel 50 mg N = 223 n (%)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8	(3.7)	7	(3.3)	8	(3.6)
結腸癌	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.9)
胃癌	2	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
大腸腺腫	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
前立腺癌	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮膚乳頭腫	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
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)
胃腺腫	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管腫	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)
食道癌	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)
直腸癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
脂漏性角化症	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
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	4	(1.9)	2	(0.9)	2	(0.9)
貧血	2	(0.9)	1	(0.5)	1	(0.4)
鉄欠乏性貧血	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
巨赤芽球性貧血	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
白血球減少症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
免疫系障害	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)
季節性アレルギー	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	16	(7.4)	6	(2.8)	17	(7.6)
糖尿病	4	(1.9)	2	(0.9)	3	(1.3)
脂質異常症	4	(1.9)	2	(0.9)	2	(0.9)
高尿酸血症	2	(0.9)	0	(0.0)	6	(2.7)
食欲減退	2	(0.9)	2	(0.9)	3	(1.3)
脱水	3	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)
低血糖症	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)
低カリウム血症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
ビタミン B12 欠乏	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
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)
急性ストレス反応	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
攻撃性	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
不安	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
不安障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
譫妄	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
抑うつ症状	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
精神症状	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
睡眠障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
ストレス	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

表 2.7.6.8-5　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J304 試験（3/10）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 216 n (%)		CS-747S 2.5 mg N = 215 n (%)		Clopidogrel 50 mg N = 223 n (%)	
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)
感覚鈍麻	0	(0.0)	4	(1.9)	2	(0.9)
緊張性頭痛	1	(0.5)	3	(1.4)	1	(0.4)
体位性めまい	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(1.3)
坐骨神経痛	1	(0.5)	2	(0.9)	1	(0.4)
頚動脈狭窄	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)
認知症	1	(0.5)	2	(0.9)	0	(0.0)
味覚異常	2	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
意識消失	1	(0.5)	2	(0.9)	0	(0.0)
失神	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)
頚腕症候群	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)
認知障害	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)
アルツハイマー型認知症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
末梢性ニューロパチー	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
失神寸前の状態	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
一過性脳虚血発作	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)
自律神経発作	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
頚動脈硬化症	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
手根管症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
大脳動脈塞栓症	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
大脳動脈閉塞	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
脳微小出血	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
頚髄症	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)
肋間神経痛	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
頭蓋内動脈瘤	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
記憶障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
片頭痛	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
後頭神経痛	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
感覚障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
くも膜下出血	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管性認知症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

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

表 2.7.6.8-5　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J304 試験（4/10）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 216 n (%)		CS-747S 2.5 mg N = 215 n (%)		Clopidogrel 50 mg N = 223 n (%)	
眼障害	16	(7.4)	18	(8.4)	13	(5.8)
白内障	3	(1.4)	3	(1.4)	4	(1.8)
結膜出血	5	(2.3)	3	(1.4)	2	(0.9)
眼乾燥	0	(0.0)	3	(1.4)	3	(1.3)
糖尿病網膜症	3	(1.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
網膜出血	3	(1.4)	1	(0.5)	1	(0.4)
緑内障	1	(0.5)	2	(0.9)	1	(0.4)
眼脂	0	(0.0)	3	(1.4)	0	(0.0)
アレルギー性結膜炎	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
加齢黄斑変性	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
眼精疲労	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
眼瞼炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
結膜沈着物	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
結膜充血	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
角膜びらん	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
眼瞼出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
涙液分泌低下	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
流涙増加	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
黄斑変性	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
正常眼圧緑内障	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
眼充血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
瞼裂斑炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
点状角膜炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
硝子体浮遊物	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
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)
メニエール病	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)
耳不快感	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
耳管狭窄	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
突発難聴	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
耳鳴	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	9	(4.2)	7	(3.3)	10	(4.5)
心房細動	2	(0.9)	1	(0.5)	3	(1.3)
動悸	2	(0.9)	2	(0.9)	2	(0.9)
狭心症	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)
心不全	1	(0.5)	2	(0.9)	0	(0.0)
頻脈	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
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)
徐脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
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)
上室性頻脈	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
上室性期外収縮	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)

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

表 2.7.6.8-5　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J304 試験（5/10）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 216 n (%)		CS-747S 2.5 mg N = 215 n (%)		Clopidogrel 50 mg N = 223 n (%)	
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)
低血圧	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.9)
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)
深部静脈血栓症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
血液量減少性ショック	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
起立性低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
末梢動脈閉塞性疾患	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
末梢動脈狭窄	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
末梢血管障害	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
レイノー現象	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
静脈瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
血管拡張	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
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)
アレルギー性鼻炎	3	(1.4)	3	(1.4)	1	(0.4)
喘息	3	(1.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
咳嗽	3	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	1	(0.5)	2	(0.9)	0	(0.0)
誤嚥性肺炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
鼻漏	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスピリン増悪呼吸器疾患	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
慢性気管支炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
間質性肺疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
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)
痰貯留	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
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)
腹部不快感	3	(1.4)	4	(1.9)	2	(0.9)
大腸ポリープ	3	(1.4)	3	(1.4)	3	(1.3)
痔出血	2	(0.9)	2	(0.9)	4	(1.8)
慢性胃炎	3	(1.4)	0	(0.0)	4	(1.8)
痔核	3	(1.4)	1	(0.5)	3	(1.3)
腹痛	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.9)
上腹部痛	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.9)
胃食道逆流性疾患	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.9)
歯肉出血	1	(0.5)	2	(0.9)	1	(0.4)
裂肛	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
口唇炎	1	(0.5)	2	(0.9)	0	(0.0)
腸炎	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)

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

表 2.7.6.8-5　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J304 試験（6/10）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 216 n (%)		CS-747S 2.5 mg N = 215 n (%)		Clopidogrel 50 mg N = 223 n (%)	
胃腸障害（つづき）						
血便排泄	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.4)
裂孔ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)
メレナ	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.4)
下腹部痛	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)
腸憩室	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
消化不良	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
心窩部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)
胃出血	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃ポリープ	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)
胃潰瘍	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)
出血性胃潰瘍	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
単径ヘルニア	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)
大腸出血	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)
口唇腫脹	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔内出血	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯痛	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)
腹部膨満	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
肛門出血	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
肛門脱	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
アフタ性口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
大腸炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
出血性腸憩室	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
十二指腸潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
排便障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
便失禁	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
変色便	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
食中毒	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
びらん性胃炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
歯肉紅斑	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯肉の炎症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
口の感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
口唇乾燥	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
腸間膜動脈閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
舌障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
舌潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
歯の脱落	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
歯槽出血	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
肝胆道系障害	6	(2.8)	6	(2.8)	2	(0.9)
肝機能異常	2	(0.9)	2	(0.9)	2	(0.9)
急性胆嚢炎	3	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
アルコール性肝疾患	0	(0.0)	2	(0.9)	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)
薬物性肝障害	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)

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

表 2.7.6.8-5　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J304 試験（7/10）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 216 n (%)		CS-747S 2.5 mg N = 215 n (%)		Clopidogrel 50 mg N = 223 n (%)	
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)
発疹	3	(1.4)	3	(1.4)	4	(1.8)
皮脂欠乏性湿疹	4	(1.9)	3	(1.4)	2	(0.9)
皮膚炎	2	(0.9)	2	(0.9)	3	(1.3)
接触性皮膚炎	1	(0.5)	2	(0.9)	4	(1.8)
蕁麻疹	4	(1.9)	1	(0.5)	2	(0.9)
紅斑	3	(1.4)	1	(0.5)	1	(0.4)
過角化	2	(0.9)	1	(0.5)	2	(0.9)
汗疹	3	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
ざ瘡	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)
薬疹	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)
貨幣状湿疹	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
全身紅斑	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)
脂漏性皮膚炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)
皮膚剥脱	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)
皮膚潰瘍	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)
脱毛症	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
皮膚乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
異汗性湿疹	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
爪床出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
寝汗	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
爪破損	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
痒疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
顔面腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
乾皮症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
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)
関節痛	3	(1.4)	4	(1.9)	4	(1.8)
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)
腰部脊柱管狭窄症	2	(0.9)	4	(1.9)	1	(0.4)
筋痙縮	3	(1.4)	4	(1.9)	0	(0.0)
骨粗鬆症	2	(0.9)	1	(0.5)	3	(1.3)
頚部痛	4	(1.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
関節周囲炎	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(1.3)
筋骨格痛	2	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
滑液包炎	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)

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

表 2.7.6.8-5　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J304 試験（8/10）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 216 n (%)		CS-747S 2.5 mg N = 215 n (%)		Clopidogrel 50 mg N = 223 n (%)	
骨格系および結合組織障害（つづき）						
脊椎すべり症	2	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
滑液嚢腫	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
弾発指	2	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
頚部脊柱管狭窄症	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)
側腹部痛	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
筋骨格系胸痛	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
脊柱管狭窄症	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)
顎関節症候群	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)
腱鞘炎	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)
関節炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
骨痛	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
椎間板突出	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
靱帯炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋固縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
筋骨格硬直	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋膜疼痛症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
骨膜炎	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)
腱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
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)
排尿困難	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(1.3)
頻尿	2	(0.9)	1	(0.5)	1	(0.4)
神経因性膀胱	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
腎機能障害	1	(0.5)	2	(0.9)	0	(0.0)
尿管結石	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)
水腎症	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)
腎嚢胞	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
膀胱結石	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
糖尿病性腎症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿路出血	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
緊張性膀胱	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
夜間頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
乏尿	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
急性腎不全	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
尿失禁	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	4	(1.9)	3	(1.4)	2	(0.9)
良性前立腺肥大症	1	(0.5)	3	(1.4)	2	(0.9)
女性化乳房	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
不正子宮出血	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
前立腺炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
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)
異常感	2	(0.9)	4	(1.9)	1	(0.4)
倦怠感	3	(1.4)	2	(0.9)	1	(0.4)
発熱	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.3)
注入部位出血	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)
カテーテル留置部位疼痛	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸部不快感	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.4)
胸痛	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.4)

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

表 2.7.6.8-5　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J304 試験（9/10）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 216 n (%)		CS-747S 2.5 mg N = 215 n (%)		Clopidogrel 50 mg N = 223 n (%)	
一般・全身障害および投与部位の状態（つづき）						
末梢腫脹	3	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
疲労	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
医療機器不具合	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
注射部位硬結	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
浮腫	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
穿刺部位疼痛	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
口渇	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
血管穿刺部位出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
血管穿刺部位知覚低下	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
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)
尿中血陽性	2	(0.9)	2	(0.9)	3	(1.3)
尿中ブドウ糖陽性	3	(1.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
白血球数減少	1	(0.5)	3	(1.4)	1	(0.4)
血圧上昇	3	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)
血中トリグリセリド増加	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.9)
血中尿酸増加	2	(0.9)	1	(0.5)	1	(0.4)
血圧低下	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
血中カリウム減少	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)
ヘリコバクター検査陽性	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
好中球数減少	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
便潜血陽性	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
出血時間延長	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中カリウム増加	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
好酸球数増加	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝酵素上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
低比重リポ蛋白増加	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
便潜血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
血小板数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
血小板数増加	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
尿中蛋白陽性	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
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)
擦過傷	4	(1.9)	2	(0.9)	3	(1.3)
脊椎圧迫骨折	2	(0.9)	3	(1.4)	4	(1.8)
節足動物刺傷	4	(1.9)	3	(1.4)	1	(0.4)
靭帯捻挫	4	(1.9)	2	(0.9)	1	(0.4)
外傷性出血	3	(1.4)	3	(1.4)	1	(0.4)
創傷	3	(1.4)	3	(1.4)	1	(0.4)
肋骨骨折	1	(0.5)	4	(1.9)	1	(0.4)

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

表 2.7.6.8-5　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J304 試験（10/10）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 216 n (%)		CS-747S 2.5 mg N = 215 n (%)		Clopidogrel 50 mg N = 223 n (%)	
傷害、中毒および処置合併症（つづき）						
損傷	2	(0.9)	3	(1.4)	0	(0.0)
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)
熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.8)
歯牙破折	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.9)
転倒	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.4)
手骨折	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.4)
上腕骨骨折	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.4)
脳振盪	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)
大腿骨骨折	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
足骨折	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)
頭部損傷	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
処置後出血	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
外傷後疼痛	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
刺創	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)
剥離骨折	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
第 3 度熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
頚椎骨折	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
結膜擦過傷	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
顔面骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
体内異物	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
仙骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
歯肉損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
熱中症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
裂傷	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
下肢骨折	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
腰椎骨折	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
半月板損傷	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
膝蓋骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
処置による出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
処置による疼痛	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
恥骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
橈骨骨折	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
脊髄損傷	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
歯牙損傷	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)
手首関節骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
外科および内科処置	1	(0.5)	3	(1.4)	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)
抜歯	0	(0.0)	1	(0.5)	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 15.3.1-30.1

表 2.7.6.8-6　事象別有害事象発現被験者数（関連あり）（安全性解析対象集団）：J304 試験（1/3）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 216 n (%)		CS-747S 2.5 mg N = 215 n (%)		Clopidogrel 50 mg N = 223 n (%)	
Subjects with drug-related adverse events	66	(30.6)	48	(22.3)	55	(24.7)
感染症および寄生虫症	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.4)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
帯状疱疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
歯周炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯髄炎	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）	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
膀胱癌	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)
血液およびリンパ系障害	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)
貧血	1	(0.5)	0	(0.0)	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)	2	(0.9)
高尿酸血症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
糖尿病	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
脂質異常症	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	4	(1.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
脳微小出血	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
味覚異常	1	(0.5)	0	(0.0)	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)
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)
網膜出血	1	(0.5)	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)	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	2	(0.9)	2	(0.9)	4	(1.8)
狭心症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
心房細動	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
動悸	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)
心タンポナーデ	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
心室性期外収縮	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
血管障害	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.9)
大動脈瘤	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
高血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
血管拡張	0	(0.0)	0	(0.0)	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)
誤嚥性肺炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
痰貯留	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

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

表 2.7.6.8-6　事象別有害事象発現被験者数（関連あり）（安全性解析対象集団）：J304 試験（2/3）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 216 n (%)		CS-747S 2.5 mg N = 215 n (%)		Clopidogrel 50 mg N = 223 n (%)	
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)
腹部不快感	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
慢性胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)
便秘	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
下痢	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃出血	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
出血性胃潰瘍	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
歯肉出血	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
メレナ	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
口内炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)
出血性腸憩室	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
消化不良	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
変色便	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃潰瘍	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
びらん性胃炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
歯肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
血便排泄	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
大腸出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
悪心	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯槽出血	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)
薬物性肝障害	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
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)
発疹	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
薬疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮脂欠乏性湿疹	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
そう痒症	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
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)
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)
生殖系および乳房障害	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
良性前立腺肥大症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
不正子宮出血	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(1.4)	1	(0.5)	4	(1.8)
異常感	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
倦怠感	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
胸部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
胸痛	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
注入部位出血	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
血管穿刺部位出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

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

表 2.7.6.8-6　事象別有害事象発現被験者数（関連あり）（安全性解析対象集団）：J304 試験（3/3）

器官別大分類 基本語	CS-747S 3.75 mg N = 216 n (%)		CS-747S 2.5 mg N = 215 n (%)		Clopidogrel 50 mg N = 223 n (%)	
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)
肝機能検査異常	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.9)
尿中血陽性	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)
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	(0.5)	0	(0.0)
出血時間延長	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
好酸球数増加	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝酵素上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
好中球数減少	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
便潜血陽性	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
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	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)
外傷性出血	2	(0.9)	2	(0.9)	1	(0.4)
硬膜下血腫	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.9)
処置後出血	2	(0.9)	0	(0.0)	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 15.3.1-31.1