

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成(一部2018に準拠)

抗血小板剤

ブリリント[®] 錠 60mg
BRILINTA[®] tablets 錠 90mg
チカグレロル錠

処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

剤形	フィルムコーティング錠		
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	[ブリリント錠 60mg] 1錠中チカグレロルを 60mg 含有 [ブリリント錠 90mg] 1錠中チカグレロルを 90mg 含有		
一般名	和名:チカグレロル(JAN) 洋名:Ticagrelor (JAN)		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日 2016年9月28日	薬価基準収載年月日 2016年11月18日	発売年月日 2017年2月8日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:アストラゼネカ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター Tel: 0120-189-115 医療関係者向けホームページ (MediChannel) http://med.astrazeneca.co.jp/		

本IFは2024年10月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

平成 20 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとす。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤, 注射剤, 外用剤)に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの, 製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」と略す)により作成された IF は, 電子媒体での提供を基本とし, 必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は, 平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については, 「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂, 再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ, 記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては, PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は, 電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については, 医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが, IF の原点を踏まえ, 医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ, IF の利用性を高める必要がある。また, 随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては, IF が改訂されるまでの間は, 当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等, あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに, IF の利用にあたっては, 最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお, 適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり, その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし, 薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により, 製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて, 当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから, 記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は, IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり, インターネットでの公開等も踏まえ, 薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	10
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果.....	10
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	2. 用法及び用量.....	13
		3. 臨床成績.....	15
II. 名称に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	44
1. 販売名.....	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	44
2. 一般名.....	3	2. 薬理作用.....	44
3. 構造式.....	3		
4. 分子式及び分子量	3	VII. 薬物動態に関する項目	57
5. 化学名(命名法).....	4	1. 血中濃度の推移・測定法	57
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	2. 薬物速度論的パラメータ.....	61
7. CAS 登録番号.....	4	3. 吸 収.....	61
		4. 分 布.....	61
III. 有効成分に関する項目	5	5. 代 謝.....	62
1. 物理化学的性質	5	6. 排 泄.....	63
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	7. トランスポーターに関する情報	63
3. 有効成分の確認試験法	6	8. 透析等による除去率	64
4. 有効成分の定量法.....	6		
		VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	65
IV. 製剤に関する項目	7	1. 警告内容とその理由	65
1. 剤 形.....	7	2. 禁忌内容とその理由	65
2. 製剤の組成.....	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	65
3. 懸濁液、乳剤の分散性に対する注意	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	65
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	5. 重要な基本的注意とその理由	66
5. 調整法及び溶解後の安定性.....	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	67
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	7. 相互作用.....	70
7. 溶出性.....	8	8. 副作用.....	75
8. 生物学的試験法.....	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	89
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	10. 過量投与.....	89
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	11. 適用上の注意.....	90
11. 力 価.....	9	12. その他の注意	90
12. 混入する可能性のある夾雑物	9		
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な 容器に関する情報.....	9		
14. その他	9		

IX. 非臨床試験に関する項目	91
1. 薬理試験.....	91
2. 毒性試験.....	95
X. 管理事項に関する項目	98
1. 規制区分.....	98
2. 有効期間又は使用期限.....	98
3. 貯法・保存条件.....	98
4. 薬剤取扱い上の注意点	98
5. 承認条件等.....	98
6. 包装.....	98
7. 容器の材質.....	99
8. 同一成分・同効薬.....	99
9. 国際誕生年月日.....	99
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	99
11. 薬価基準収載年月日.....	99
12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の 年月日及びその内容	99
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	99
14. 再審査期間.....	99
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	99
16. 各種番号.....	100
17. 保険給付上の注意.....	100
XI. 文 献	101
1. 引用文献.....	101
2. その他の参考文献	103
XII. 参考資料	104
1. 主な外国での発売状況.....	104
2. 海外における臨床支援情報	107
XIII. 備 考	109
その他の関連資料	109

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ブリリント[®]錠(以下、ブリリント)は、AstraCharnwood(現在のアストラゼネカ社)にて創薬された、シクロペンチルトリアゾロピリミジン群(cyclopentyltriazolopyrimidines:CPTPs)に分類される新規化合物、チカグレロルを含有する経口の抗血小板剤である。血小板のアデノシン二リン酸(ADP)受容体(P2Y₁₂受容体)に対して、選択的、直接的かつ可逆的な拮抗作用を有し、ADPによる血小板凝集を抑制する。

ブリリントは、急性冠症候群(ACS)患者の血栓性イベント発生抑制を目的として開発され、2010年12月に欧州、2011年7月に米国において「薬物治療又は経皮的冠動脈形成術(PCI)及び冠動脈バイパス術(CABG)で治療されている患者を含む急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇又はST上昇心筋梗塞)の患者における血栓性イベント(心血管死、心筋梗塞及び脳卒中)の抑制」の適応症で承認を取得した。2016年9月現在、100カ国以上において急性冠症候群の患者に対する血栓性イベントの抑制に対し承認を得ている。

また、「血栓性イベント(心血管死、心筋梗塞及び脳卒中)の発現リスクの高い心筋梗塞の既往歴(1年以上)を有する患者における血栓性イベントの抑制」の追加効能についても、2015年9月に米国、2016年2月に欧州で承認された。

日本では、急性冠症候群患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(PLATO試験)とアジア人患者(日本人を含む)を対象としたアジア共同第Ⅲ相臨床試験、及び心筋梗塞の既往歴を有する患者*(日本人を含む)を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(PEGASUS試験)において、アスピリンとの併用療法による有効性と安全性が検討され、その結果をもとに2016年9月に下記の効能・効果、用法・用量で承認された。

*心筋梗塞の既往歴がありアテローム血栓症発生のリスクが高い患者

4. 効能又は効果

〈ブリリント錠 90mg〉

経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞)(ただし、アスピリンを含む抗血小板剤 2 剤併用療法が適切である場合で、かつ、アスピリンと併用する他の抗血小板剤の投与が困難な場合に限る)

〈ブリリント錠 60mg〉

以下のリスク因子を1つ以上有する陳旧性心筋梗塞のうち、アテローム血栓症の発現リスクが特に高い場合

65 歳以上、薬物療法を必要とする糖尿病、2 回以上の心筋梗塞の既往、血管造影で確認された多枝病変を有する冠動脈疾患、又は末期でない慢性の腎機能障害

6. 用法及び用量

〈急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞)〉

通常、成人には、チカグレロルとして初回用量を 180mg、2 回目以降の維持用量を 90mg として、1 日 2 回経口投与する。

〈陳旧性心筋梗塞〉

通常、成人には、チカグレロルとして 1 回 60mg を 1 日 2 回経口投与する。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 直接的かつ可逆的な P2Y₁₂ 受容体拮抗薬で、シクロペンチルトリアゾピリミジン群 (CPTPs) に分類される経口抗血小板薬である。
- (2) 作用発現に代謝活性化を必要としないため、投与後早期から血小板凝集阻害作用が得られ、また、投与終了後には速やかに作用が消失した。また、CYP2C19 の遺伝子多型別の心血管死、心筋梗塞または脳卒中の複合イベント発生率を検討した急性冠症候群患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (PLATO 試験) サブ解析の複合イベント発生率は、CYP2C19 機能喪失アレルあり群が 8.6%、CYP2C19 機能喪失アレルなし群は 8.8% でした。(海外データ)

- (3) 急性冠症候群患者*を対象としたアジア共同第Ⅲ相臨床試験における、投与後 12 ヶ月時点の複合心血管イベント(心血管死、無症候性を除く心筋梗塞又は脳卒中)発生率は、ブリリント群 10.2%、クロピドグレル群 8.1% であった。(日本人を含む海外データ)

*PCI が予定された非 ST 上昇又は ST 上昇急性冠症候群患者

- (4) 急性冠症候群患者*を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (PLATO 試験) における、投与後 12 カ月時点の複合心血管イベント(心血管死、無症候性を除く心筋梗塞又は脳卒中)発生率は、ブリリント群 9.8%、クロピドグレル群 11.7% で、有意な差が認められた(ハザード比 0.84、95%CI 0.77-0.92、 $p < 0.001$ 、Cox 比例ハザードモデル)。(海外データ)

*非 ST 上昇又は ST 上昇急性冠症候群患者

- (5) 心筋梗塞の既往歴を有する患者*を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (PEGASUS 試験) における投与後 36 カ月時点の複合心血管イベント(心血管死、非致命的な心筋梗塞又は非致命的な脳卒中)発生率は、ブリリント 60mg 群 7.8%、プラセボ群 9.0% で、有意な差が認められた(ハザード比 0.84、95%CI 0.74-0.95、 $p < 0.01$ 、Cox 比例ハザードモデル)。(日本人を含む海外データ)

*心筋梗塞の既往がありアテローム血栓症の発現リスクの高い患者

- (6) 急性冠症候群(不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞)

アジア共同第Ⅲ相試験において、日本人を含む安全性評価対象 387 例中 147 例(38.0%)に副作用が認められ、主な副作用は、皮下出血 46 例(11.9%)、鼻出血 18 例(4.7%)、出血 12 例(3.1%)、穿刺部位出血 10 例(2.6%)、血尿 9 例(2.3%)、血腫 8 例(2.1%)であった。日本人患者では 349 例中 139 例(39.8%)に副作用が認められ、主な副作用は皮下出血 46 例(13.2%)、鼻出血 18 例(5.2%)、出血 12 例(3.4%)、穿刺部位出血 10 例(2.9%)、血尿 9 例(2.6%)、血腫 7 例(2.0%)であった。

外国人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (PLATO 試験) において、安全性評価対象 9,235 例中 1,746 例(18.9%)に副作用が認められ、主な副作用は鼻出血 314 例(3.4%)、挫傷 225 例(2.4%)、呼吸困難 195 例(2.1%)であった。

陳旧性心筋梗塞

国際共同第Ⅲ相試験 (PEGASUS 試験)*において、日本人を含む安全性評価対象 6,958 例中 2,403 例(34.5%)に副作用が認められ、主な副作用は、呼吸困難 593 例(8.5%)、内出血発生の増加傾向 373 例(5.4%)、鼻出血 332 例(4.8%)、挫傷 254 例(3.7%)、特発性血腫 197 例(2.8%)であった。

アジア共同第Ⅲ相試験、PLATO 試験、PEGASUS 試験において認められた重大な副作用は、出血(脳出血等の頭蓋内出血[1%]、消化器系出血[3.6%])、アナフィラキシー(頻度不明)、血管浮腫(頻度不明)であった。

主な副作用(3試験のいずれかで10%以上の発現)は、皮下出血および呼吸困難であった。

(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. 副作用」の項参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ブリリント[®]錠 60mg

ブリリント[®]錠 90mg

(2) 洋名

BRILINTA[®] ticagrelor Tablets 60mg

BRILINTA[®] ticagrelor Tablets 90mg

(3) 名称の由来

Brilliant (優れた) + Antiplatelet (抗血小板) : 優れた抗血小板効果が期待できることから命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

チカグレロル (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

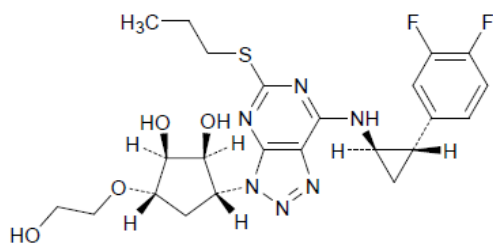
Ticagrelor (JAN)

ticagrelor (INN)

(3) ステム

-grel-

3. 構造式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₃H₂₈F₂N₆O₄S

分子量 : 522.57

5. 化学名(命名法)

和名 : (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-(7-([(1*R*,2*S*)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル]アミノ)-5-(プロピルスルファニル)-3*H*-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-*d*]ピリミジン-3-イル)-5-(2-ヒドロキシエトキシ)シクロペンタン-1,2-ジオール

洋名 : (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-(7-([(1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorophenyl)cyclopropyl]amino)-5-(propylsulfanyl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl)-5-(2-hydroxyethoxy)cyclopentane-1,2-diol

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 : AZD6140(治験番号)

7. CAS 登録番号

274693-27-5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～うすい赤色の粉末である。

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性(20±5°C)

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性
水	0.016	ほとんど溶けない
pH1.2の緩衝液	0.009	ほとんど溶けない
pH4.5の緩衝液	<0.006	ほとんど溶けない
pH6.8の緩衝液	<0.006	ほとんど溶けない
アセトニトリル	14	やや溶けにくい
エタノール	74	やや溶けやすい
メタノール	490	溶けやすい

(3) 吸湿性

吸湿性を示さない。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

本品は約 136.5～138.5°C で融解する。

(5) 酸塩基解離定数

生理学的 pH 内において解離定数を持たない。

(6) 分配係数

オクタノール／水での分配係数:>4.0

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25°C	60%RH	—	二重のLDPE袋/HDPE製容器	60カ月	規格内	
中間的試験	30°C	75%RH	—	二重のLDPE袋/HDPE製容器	60カ月	規格内	
加速試験	40°C	75%RH	—	二重のLDPE袋/HDPE製容器	6カ月	規格内	
苛酷試験	温度	50°C	—	—	二重のLDPE袋/HDPE製容器	6カ月	規格内
	光	—	—	曝光	無包装	総照度 120 万 lx·hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200W·h/m ² 以上	有機不純物量の若干の増加が認められたが、その他の項目は規格内であった。

試験項目：性状、純度試験（有機不純物及び遺伝毒性が疑われる不純物）、粒子径、結晶多形及び定量法
ただし、粒子径及び結晶多形は光に対する苛酷試験では実施していない。

LDPE: Low density polyethylene (低密度ポリエチレン)

HDPE: High density polyethylene (高密度ポリエチレン)

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法







4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	ブリリント錠 60mg	ブリリント錠 90mg
剤形	ごくうすい黄みの赤色の 円形のフィルムコーティング錠	うすい黄色の 円形のフィルムコーティング錠
外形 表面		
外形 裏面		
外形 側面		
直径	約 8.1mm	約 9.2mm
厚さ	約 3.8mm	約 4.6mm
重量	約 0.21g	約 0.31g

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

ブリリント錠 60mg	ブリリント錠 90mg
60T	90T

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

販売名	ブリリント錠 60 mg	ブリリント錠 90 mg
有効成分	1 錠中 チカグレロル 60mg	1 錠中 チカグレロル 90mg

(2) 添加物

販売名	ブリリント錠 60 mg	ブリリント錠 90 mg
添加剤	D-マンニトール、リン酸水素カルシウム水和物、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400、黒酸化鉄、三ニ酸化鉄	D-マンニトール、リン酸水素カルシウム水和物、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール 400、黄色三ニ酸化鉄

(3) その他

該当しない

3. 懸濁液、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25°C	60%RH	—	PTP包装	36カ月	規格内	
				HDPEボトル包装			
中間的試験	30°C	75%RH	—	PTP包装	12カ月	規格内	
				HDPEボトル包装			
加速試験	40°C	75%RH	—	PTP包装	6カ月	規格内	
				HDPEボトル包装			
苛酷試験	温度	50°C	—	—	HDPEボトル包装	6カ月	規格内
	温度及び湿度	40°C	75%RH	—	無包装	6カ月	規格内
	光	—	—	曝光	無包装	総照度 120 万 lx・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	規格内

試験項目：定量法、性状、溶出性、水分（水分は、温度、湿度及び湿度に対する苛酷試験で実施。）

温度、湿度及び湿度に対する苛酷試験はブリリタ錠 90 mg のみ実施。

HDPE: High density polyethylene (高密度ポリエチレン)

5. 調整法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性

パドル法

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈ブリリント錠 90mg〉

経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される急性冠症候群(不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞)(ただし、アスピリンを含む抗血小板剤 2 剤併用療法が適切である場合で、かつ、アスピリンと併用する他の抗血小板剤の投与が困難な場合に限る)

〈ブリリント錠 60mg〉

以下のリスク因子を 1 つ以上有する陳旧性心筋梗塞のうち、アテローム血栓症の発現リスクが特に高い場合
65 歳以上、薬物療法を必要とする糖尿病、2 回以上の心筋梗塞の既往、血管造影で確認された多枝病変を有する冠動脈疾患、又は末期でない慢性の腎機能障害

〈解説〉

急性冠症候群(不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞)

本剤の海外における製造販売承認の根拠になった第Ⅲ相国際共同試験(PLATO試験)において、有効性・安全性が確認され、PLATO試験に加え、日本人及びアジア人急性冠症候群患者を対象としたアジア共同第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を実施した。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団において、心血管性イベントの発生数はクロピドグレル群と比較してチカグレロル群で数値的に多かったものの、PLATO試験の侵襲的治療予定例における国別のサブグループと比較した結果、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団における主要評価項目のエンドポイントのハザード比はPLATO試験の国別のサブグループの範囲の上限に位置していた。より臨床的意義のある複合エンドポイント(心血管死、自然発症した心筋梗塞、又は脳卒中)について事後解析を行ったところ、ハザード比は、PLATO試験の国別サブグループの範囲内に位置し、チカグレロル群とクロピドグレル群の間に顕著な差は認められず、12カ月時点でのイベント発生率のKaplan-Meier推定値はチカグレロル群とクロピドグレル群の間で顕著な差は認められなかった。

PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験の安全性データを総合的に検討した結果、安全性プロファイルは急性冠症候群の標準治療薬であるクロピドグレルと大きく異なることが確認されたが、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団における結果を考慮し、「経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される急性冠症候群(不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞)(ただし、アスピリンを含む抗血小板剤 2 剤併用療法が適切である場合で、かつ、アスピリンと併用する他の抗血小板剤の投与が困難な場合に限る)」を設定した。

陳旧性心筋梗塞

本剤の海外における製造販売承認の根拠になった日本人患者を含む第Ⅲ相国際共同試験(PEGASUS 試験)の結果より、有効性及び安全性が確認された。加えて、日本人における心血管性イベント再発リスクについても検討を行った結果、本邦における類薬の記載内容及び海外で承認取得しているの本剤の効能・効果を考慮した結果、「以下のリスク因子を 1 つ以上有する陳旧性心筋梗塞のうち、アテローム血栓症の発現リ

スクが特に高い場合 65 歳以上、薬物療法を必要とする糖尿病、2 回以上の心筋梗塞の既往、血管造影で確認された多枝病変を有する冠動脈疾患、又は末期でない慢性の腎機能障害」を設定した。

5. 効能又は効果に関連する注意

〈急性冠症候群(不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞)〉

- 5.1 アスピリンと併用すべき本剤以外の P2Y₁₂ 受容体拮抗薬等の抗血小板剤の投与が副作用の発現等により困難な場合に、本剤の使用を考慮すること。
- 5.2 本剤の使用に際しては、「17.臨床成績」及び「11.副作用」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で投与すること。
- 5.3 経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用予定の急性冠症候群患者への投与は可能である。冠動脈造影により、保存的治療あるいは冠動脈バイパス術が選択され、PCI を適用しない場合には、以後の投与は控えること。

〈陳旧性心筋梗塞〉

- 5.4 本剤は、65 歳以上、薬物療法を必要とする糖尿病、2 回以上の心筋梗塞の既往、血管造影で確認された多枝病変を有する冠動脈疾患、又は末期でない慢性の腎機能障害(クレアチニンクリアランス 60mL/min 未満)のうち 1 つ以上を有する陳旧性心筋梗塞患者であって、さらに、患者背景、冠動脈病変の状況等から、イベント発現リスクが特に高く、出血の危険性を考慮しても、抗血小板剤 2 剤併用療法の継続が適切と判断される患者のみに投与すること。
- 5.5 心筋梗塞の発症後 1 年未満の患者における本剤 60mg1 日 2 回投与の有効性および安全性は確立していない。[17.1.3 参照]
- 5.6 陳旧性心筋梗塞に対して本剤が投与されている患者で急性冠症候群が発症した場合には、上記 5.1 及び 5.2 に従い、急性冠症候群に用いる抗血小板剤をあらためて検討すること。

〈解説〉

急性冠症候群(不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞)

- 5.1 アスピリンと併用すべき本剤以外の P2Y₁₂ 受容体拮抗薬等の抗血小板剤の投与が困難な場合としては以下のような例が挙げられる。
 - ・チエノピリジン系抗血小板薬に過敏症がある患者
 - ・血液疾患の既往(顆粒球減少症、無顆粒球症、血小板減少性紫斑病、後天性血友病、好中球減少症、汎血球減少症、再生不良性貧血等)があり、チエノピリジン系抗血小板薬の投与が困難な患者
 - ・チエノピリジン系抗血小板薬投与による肝機能異常、横紋筋融解症、間質性肺炎、好酸球性肺炎等の副作用が認められ同剤による継続治療が困難な患者
- 5.2 PCI が適用される急性冠症候群患者に対し、本剤を処方する際には、本剤の効能・効果を理解し、また、「V. 治療に関する項 3. 臨床成績」及び「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. 副作用」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤を投与することが必要であるため設定した。
- 5.3 急性冠症候群患者に PCI を適用する場合、その実施前に十分な抗血小板作用が得られていることが望ましいことから、PCI が適用予定の急性冠症候群患者へも本剤の使用が可能である旨の注意喚起をした。また、冠動脈造影後、冠動脈バイパス術あるいは保存的治療が選択された場合の日本人における有効性、安全性が十分に確立していないことから、これらの患者への投与は推奨されない。

陳旧性心筋梗塞

- 5.4 陳旧性心筋梗塞患者に対し、本剤を処方する際には、本剤の効能・効果を理解し、患者背景、冠動脈病変の状況等から、イベント発現リスクが特に高い患者で、出血の危険性を考慮した上でも、抗血小板剤 2 剤併用療法の継続が適切と判断される患者のみに投与することが必要であるため設定した。
- 5.5 心筋梗塞の既往歴がある患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (PEGASUS 試験) は、心筋梗塞発症後 1～3 年の患者を対象としており、心筋梗塞発症後 1 年未満における本剤 60mg1 日 2 回投与での有効性及び安全性は確立していない。(「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 2) 比較試験 ③ 国際共同第 III 相試験 (PEGASUS 試験: 試験 D5132C00001)」の項参照)
- 5.6 陳旧性心筋梗塞に対して本剤 60mg1 日 2 回投与の患者が急性冠症候群を発症した場合には、急性冠症候群の 5.1 及び 5.2 の注意事項を参照し、発症した急性冠症候群に対し本剤の使用が適切かどうか判断する必要があるため設定した。

2. 用法及び用量

〈急性冠症候群(不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞)〉

通常、成人には、チカグレロルとして初回用量を 180mg、2 回目以降の維持用量を 90mg として、1 日 2 回経口投与する。

〈陳旧性心筋梗塞〉

通常、成人には、チカグレロルとして 1 回 60mg を 1 日 2 回経口投与する。

〈解説〉

急性冠症候群(不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞)

アジア共同第Ⅲ相試験の用量選択にあたっては、海外第Ⅱ相試験(DISPERSE 試験及び DISPERSE2 試験)のデータをもとに用法用量が設定された PLATO 試験におけるアジアコホートのデータ、及びアジア共同第Ⅱ相試験の結果を参考にした。これら試験を総合的に評価した結果、本剤は PCI を適用される日本人急性冠症候群患者における血栓性イベントの抑制に対して有効であり、本剤のリスク・ベネフィットバランスは日本人以外の患者におけるリスク・ベネフィットバランスと差はなく十分に許容できるものであると結論づけた。加えて、アジア共同第Ⅲ相試験から得られた薬力学データにおいて、アジア共同第Ⅱ相試験、海外第Ⅱ相試験及び PLATO 試験における薬力学サブスタディの結果との一貫性がみられたことより、日本人急性冠症候群患者においても本剤 90mg 1 日 2 回の維持用量は妥当であるとの結論を得た。また、特殊集団において本剤の用量を調整する必要性を示唆する結果はみられなかった。

陳旧性心筋梗塞

PEGASUS 試験の用量選択にあたっては、PLATO 試験、海外第Ⅱ相試験(DISPERSE 試験)、アジア共同第Ⅱ相試験の結果を元に、チカグレロル 90mg 及び 60mg 1 日 2 回投与を検討した。PEGASUS 試験の結果、チカグレロル 90mg 又は 60mg 1 日 2 回ともにアスピリンと併用して長期投与することによりアテローム血栓症の再発が抑制され、主要複合エンドポイント(心血管死、心筋梗塞、脳卒中)の発生率において、試験期間を通じて一貫した有効性を示した。安全性の面ではチカグレロル 60mg 群とチカグレロル 90mg 群とで呼吸困難及び出血の発現リスクを比較した場合、チカグレロル 60mg 群で 90mg 群と比較して低く、60mg 群がより良好な忍容性及び安全性プロファイルを有することが示唆され、治験薬を中止した症例は 60mg 群がより少なかった。PEGASUS 試験のいずれのサブグループ(日本人サブグループを含む)においても、有効性の主要評価項目に関するチカグレロルの治療効果が維持されており、年齢、体重、性別、人種及びその他の臨床的な因子にかかわらずチカグレロルの一貫した有効性が示され、サブグループによって用量を調節する必要はないと考えられ、日本人陳旧性心筋梗塞患者において、本剤 60mg 1 日 2 回投与は妥当であると判断した。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 アスピリン(維持用量として 81~100mg/日)と併用すること。

7.2 スtent留置患者への本剤投与時には該当医療機器の電子添文を必ず参照すること。

〈陳旧性心筋梗塞〉

7.3 本剤の投与期間については、アテローム血栓性イベント発現リスクと出血リスクを考慮した上で症例毎に判断すること。

〈解説〉

7.1 急性冠症候群患者を対象とした PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験及び陳旧性心筋梗塞を対象とした PEGASUS 試験において、基礎治療としてアスピリンをそれぞれ 75~100mg/日、75~150mg/日の用量範囲で 1 日 1 回併用投与されたが、本邦においてはアスピリン 81mg 及び 100mg 錠のみが市販されていることから、81~100mg/日を維持用量として設定した。

7.2 Stent留置患者へ投与されることが想定されるため設定した。

7.3 PEGASUS 試験の結果、本剤とアスピリンとの併用投与は、複合エンドポイント(心血管死、心筋梗塞又は脳卒中)の発生率がアスピリン単剤投与に比較して有意に抑制されることが示され、その結果は試験期間(最長 47 カ月)を通じて一貫していたが、長期にわたる本剤とアスピリンの併用投与は出血リスクの増加を伴うため、投与期間については、各時点における想定される患者毎のアテローム血栓性イベント発現リスクと出血リスクの評価に基づき、ベネフィット・リスクのバランスを検討した上で、個別に投与継続の有無の判断が必要であるため設定した。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

◎: 評価資料 ○: 参考資料

試験の種類	試験番号	試験の相	対象(日本人/外国人)	評価/参考	概要
国内・海外 (日本人を含む) 臨床薬理	D5130C05266 [1]	I	日本人及び白人健康被験者	◎	チカグレロル単回投与(50、100、200、300、400 及び 600mg)時の安全性の検討
	D5130C05267 [1]	I	日本人及び白人健康男性被験者	◎	チカグレロル反復投与(100 及び 300mg 単回及び bid)時の安全性及び薬物動態の検討
	D5133C00001 [2]	I	日本人健康男性被験者	◎	チカグレロル市販予定製剤 90mg の単回投与時の日本人薬物動態の検討
アジア共同 薬力学・安全性 実薬対照	D5130C00065 (アジア共同 第II相試験) [3][4]	II	日本人を含むアジア人の安定期の冠動脈疾患患者	◎	チカグレロルの血小板凝集阻害作用の検討 <チカグレロル>45 又は 90mg bid <クロピドグレル>75mg qd 基礎療法としてアスピリン 75~100mg qd 投与期間:4 週間 被験者数:139 例(うち日本人 118 例)
海外 薬力学・安全性 実薬対照	D5130C00030 (RESPOND 試験) [5][6]	II	事前にクロピドグレル反応例又は非反応例と確認された安定期の冠動脈疾患外来患者	◎	チカグレロルの血小板凝集阻害作用の検討 <チカグレロル>LD:180mg 単回、MD:90mg bid <クロピドグレル>LD:600mg 単回、MD:75mg qd 基礎療法としてアスピリン 75~100mg qd 投与期間:28 日間(14 日間×2 期)、被験者数:98 例
	D5130C00048 (OFFSET 試験) [7][8]	II	安定期の冠動脈疾患患者	◎	チカグレロルの血小板凝集阻害作用の発現及び消失の検討 <チカグレロル>LD:180mg 単回、MD:90mg bid <クロピドグレル>LD:600mg 単回、MD:75mg qd 基礎療法としてアスピリン 75~100mg qd 投与期間:約 6 週間、被験者数:123 例
	D5130C00008 (DISPERSE 試験) [9]	II	アテローム性動脈硬化性疾患患者	○	チカグレロルの血小板凝集阻害作用の検討 <チカグレロル>50、100、200mg bid 又は 400mg qd <クロピドグレル>75mg qd 基礎療法としてアスピリン 75~100mg qd 投与期間:28 日間、被験者数:200 例
	D5130C00002 (DISPERSE2 試験) [10]	II	非 ST 上昇急性冠症候群患者	○	チカグレロルの安全性の検討 <チカグレロル>LD:270mg 単回、 MD:90mg 又は 180mg bid <クロピドグレル>LD:300mg 単回、MD:75mg qd 基礎療法としてアスピリン 75~100mg qd 投与期間:4~12 週間、被験者数:990 例
アジア共同 安全性・有効性 実薬対照	D5130C00027 (アジア共同 第III相試験) [11][12]	III	日本人を含むアジア人の PCI が予定される急性冠症候群(不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、又は ST 上昇心筋梗塞)患者	◎	チカグレロルの安全性及び有効性の検討 <チカグレロル>LD:180mg 単回、MD:90mg bid <クロピドグレル>LD:300mg 単回、MD:75mg qd 基礎療法としてアスピリン 75~100mg qd 投与期間:6~12 カ月 対象症例:801 例(うち日本人 723 例)
国際共同 有効性・安全性 実薬対照	D5130C05262 (PLATO 試験) [13][14]	III	急性冠症候群(不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、又は ST 上昇心筋梗塞)患者	◎	チカグレロルの有効性の検討 <チカグレロル>LD:180mg 単回、MD:90mg bid <クロピドグレル>LD:300mg 単回、MD:75mg qd 基礎療法としてアスピリン 75~100mg qd 投与期間:6~12 カ月、対象症例:18,624 例
国際共同 有効性・安全性 プラセボ対照	D5132C00001 (PEGASUS 試験) [16][17]	III	日本人を含む心筋梗塞の既往歴(1-3 年前)がありアテローム血栓症発症リスクが高い患者	◎	チカグレロルの有効性の検討 <チカグレロル>90mg bid、60mg bid 基礎療法としてアスピリン 75~150mg qd 投与期間:12~38 カ月 対象症例:21,162 例(うち日本人 903 例)

LD: 初回負荷用量、MD: 維持用量、bid: 1 日 2 回、qd: 1 日 1 回、PCI: 経皮的冠動脈形成術

注)日本における用法用量:

〈急性冠症候群(不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞)〉

通常、成人には、チカグレロルとして初回用量を 180mg、2 回目以降の維持用量を 90mg として、1 日 2 回経口投与する。

〈陳旧性心筋梗塞〉

通常、成人には、チカグレロルとして 1 回 60mg を 1 日 2 回経口投与する。

(2) 臨床効果

〈急性冠症候群(不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞)〉

1) アジア共同第 III 相試験(試験 D5130C00027)[11][12]

日本人を含むアジアの PCI が予定される急性冠症候群(不安定狭心症、非 ST 上昇型心筋梗塞、又は ST 上昇型心筋梗塞)患者を対象に、アスピリン 75~100 mg/日を基礎療法としてチカグレロル 90 mg 1 日 2 回(初回負荷用量 180 mg)の有効性及び安全性をクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回(初回負荷用量 300 mg)と比較検討する二重盲検無作為化並行群間試験であり、合計 801 例(うち日本人 723 例)の患者が無作為割付けされた。症例内訳は、チカグレロル 401 例、クロピドグレル 400 例、日本人集団としては、チカグレロル 363 例、クロピドグレル 360 例であり、投与期間は最短 6 カ月、最長 12 カ月であった。有効性の複合エンドポイント(心血管死、心筋梗塞、及び脳卒中)を用いて心血管性イベント発生抑制効果を検討した結果、12 カ月時点でのイベント発生率は、チカグレロル 10.2%、クロピドグレル 8.1%と推定された。日本人集団で評価した場合、12 カ月時点での同イベント発生率の推定値は、チカグレロル 10.3%、クロピドグレル 8.5%であった。

12 カ月時点での重大な出血の発現率はチカグレロルで 11.2%、クロピドグレルで 8.4%と推定された。日本人集団で評価した場合、12 カ月時点での重大な出血の発現率はチカグレロルで 10.5%、クロピドグレルで 8.5%と推定された。

日本人を含む安全性評価対象 387 例中 147 例(38.0%)に副作用が認められ、主な副作用は、皮下出血 46 例(11.9%)、鼻出血 18 例(4.7%)、出血 12 例(3.1%)、穿刺部位出血 10 例(2.6%)、血尿 9 例(2.3%)、血腫 8 例(2.1%)であった。日本人患者では 349 例中 139 例(39.8%)に副作用が認められ、主な副作用は、皮下出血 46 例(13.2%)、鼻出血 18 例(5.2%)、出血 12 例(3.4%)、穿刺部位出血 10 例(2.9%)、血尿 9 例(2.6%)、血腫 7 例(2.0%)であった。

2) 国際共同第 III 相試験(試験 D5130C05262[PLATO 試験])[13][14]

日本人を含まない海外の急性冠症候群(不安定狭心症、非 ST 上昇型心筋梗塞、又は ST 上昇型心筋梗塞)患者を対象に、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回(初回負荷用量 180 mg)の心血管性イベント発生抑制効果をクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回(初回負荷用量 300 mg)と比較する二重盲検無作為化並行群間有効性及び安全性試験(PLATO 試験)であり、合計 18,624 例の患者が無作為割付けされた。有効性の複合エンドポイント(心血管死、心筋梗塞、及び脳卒中)を用いて心血管性イベント発生予防効果を検討した結果、イベント発生例数はチカグレロル 864/9,333 例、クロピドグレル 1,014/9,291 例であった。12 カ月時点でのイベント発生率は、チカグレロル 9.8%、クロピドグレル 11.7%であり、チカグレロルは 12 カ月にわたる心血管性イベント発生予防効果において、クロピドグレルと比較して統計学的に有意に優れていた(相対リスク減少 16%、絶対リスク減少 1.9%、NNT=54)。重大な出血の発現率において、チカグレロルとクロピドグレルで顕著な差は認められなかったが(チカグレロル 11.6%、クロピドグレル 11.2%、ハザード比 1.04、95%信頼区間 0.95~1.13)、重大な出血及びその他の止血又は治療を要する出血が含まれる出血性イベントの発現率は、クロピドグレルと比較してチカグレロルで統計学的に有意に高かった(チカグレロル 16.1%、クロピドグレル 14.6%、ハザード比 1.11、95%信頼区間 1.03~1.20)。

PLATO 試験に割付けられた 18,624 例中 13,408 例の患者で無作為割付時に侵襲的治療が予定されていた。侵襲的治療予定例 13,408 例における有効性を検討した結果、イベント発生例数はチカグレロル 569 / 6,732 例、クロピドグレル 668 / 6,676 例であった。12 カ月時点でのイベント発生率は、チカグレロル 8.9%、クロピドグレル 10.6%であった(相対リスク減少 16%、絶対リスク減少 1.7%)。

安全性評価対象 9,235 例中 1,746 例(18.9%)に副作用が認められ、主な副作用は鼻出血 314 例(3.4%)、挫傷 225 例(2.4%)、呼吸困難 195 例(2.1%)であった。

〈陳旧性心筋梗塞〉

3) 国際共同第 III 相試験(PEGASUS 試験) [16] [17]

日本人を含む心筋梗塞の既往歴(1~3 年前)に加えてアテローム血栓症のリスク因子(65 歳以上、薬物療法を必要とする糖尿病、2 度目の心筋梗塞、血管造影で確認された多枝病変を有する冠動脈疾患、又は末期でない慢性の腎機能不全)を 1 つ以上有し、基礎療法としてアスピリンを併用する患者を対象にチカグレロルの心血管性イベント発生の予防効果をプラセボと比較する二重盲検無作為化並行群間試験(PEGASUS 試験)であり、合計 21,162 例(うち日本人 903 例)が無作為割付けされた。症例内訳は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 7,050 例、チカグレロル 60 mg 1 日 2 回 7,045 例、プラセボ 7,067 例であり、投与期間は最長 48 カ月(中央値チカグレロル 90 mg 28.1 カ月、チカグレロル 60 mg 29.2 カ月、プラセボ 30.3 カ月)であった。有効性の複合エンドポイント(心血管死、心筋梗塞、及び脳卒中)で評価した、36 カ月時点の心血管性イベント発生予防効果において、プラセボと比較してチカグレロル 60 mg は統計学的に有意に優れていた(チカグレロル 60mg 7.8%、プラセボ 9.0%、相対リスク減少 16%、絶対リスク減少 1.27%)。日本人集団における心血管性イベント発生率は、チカグレロル 60mg 3.3%、プラセボ 4.4%であった(ハザード比 0.72、95%信頼区間 0.29~1.79)。

重大な出血の発現率において、チカグレロル 60 mg はプラセボと比較して有意に高かった(チカグレロル 60 mg 2.3%、プラセボ 1.1%、ハザード比 2.32、95%信頼区間 1.68~3.21)。日本人集団における重大な出血の発現率は、チカグレロル 60mg 4.5%、プラセボ 1.2%であった。(「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果 5. 効能又は効果に関連する注意 5.5」の項参照)

日本人を含む安全性評価対象 6,958 例(60 mg)中 2,403 例(34.5%)に副作用が認められ、主な副作用は、呼吸困難 593 例(8.5%)、内出血発生の増加傾向 373 例(5.4%)、鼻出血 332 例(4.8%)、挫傷 254 例(3.7%)、特発性血腫 197 例(2.8%)であった。

日本人患者では、299 例(60mg)中 146 例(48.8%)に副作用が認められ、主な副作用は、内出血発生の増加傾向 47 例(15.7%)、挫傷 28 例(9.4%)、鼻出血 27 例(9.0%)であった。

(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験

1) 単回投与試験(試験 D5130C05266)[1]

目的	日本人及び白人健康被験者を対象に、本剤 50～600mg 単回経口投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討した。
試験デザイン	第 I 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単施設、用量漸増、単回投与試験
対象	日本人及び白人健康被験者(男女 40 例: 日本人 20 例、白人 20 例)
主な選択基準	(1) 年齢 20～45 歳の健康な男性及び閉経後又は外科的避妊手術を施術された女性 (2) BMI 18～30kg/m ² かつ体重 50kg 以上 (3) 身体所見、臨床検査値、12 誘導心電図及びバイタルサインに問題のない者
試験方法	日本人及び白人健康被験者を均等に A 群(本剤 50、200 及び 400mg を漸増単回投与)又は B 群(本剤 100、300 及び 600mg を漸増単回投与)に割り付け、さらに各群において本剤投与又はプラセボ投与のいずれかに無作為割り付けした。 増量は、A 群での最低用量 50mg 投与の安全性を確認後、B 群での 100mg 投与に移行(増量)し、以降も同様に、前用量での安全性を確認してから次用量へ移行(増量)した。各投与期の間にウォッシュアウト期間(5 日間以上)を設けた。 治験薬は一晚絶食後(10 時間以上)に投与し、その後 4 時間は絶食とした。 スクリーニング期間 21 日間以内、投与期×3 期(各 5 日間)、各投与期の間のウォッシュアウト期間 5 日間以上とし、最終投与後 7～14 日に追跡調査を設定した。
結果	<p><安全性及び忍容性></p> <p>本剤の忍容性は日本人及び白人健康被験者のいずれにおいても良好であった。重篤な有害事象は認められず、有害事象による試験中止例の報告はなかった。22 例に有害事象が発現し、多く報告された有害事象は、緊張性頭痛及び血管迷走神経性反応であった。大半の有害事象の重症度は軽度であり、重度の有害事象はなかった。その他の重要な有害事象は、血尿 1 例(400mg 投与の日本人被験者)、注射部位内出血 2 例(50mg 及び 100mg 投与の日本人被験者、各 1 例)及び歯肉出血 1 例(100mg 投与の白人被験者)であった。このうち、試験薬との関連性ありと判断された有害事象は歯肉出血のみであった。バイタルサイン、12 誘導心電図(QT 間隔の評価を含む)、臨床検査値及び身体所見に臨床上問題となる変化はみられなかった。</p> <p><薬力学></p> <p>「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績 3) 血小板凝集阻害作用 ①-b 健康被験者(単回投与)」の項参照</p>

注) 日本における用法用量:

〈急性冠症候群(不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞)〉

通常、成人には、チカグレロルとして初回用量を 180mg、2 回目以降の維持用量を 90mg として、1 日 2 回経口投与する。

〈陳旧性心筋梗塞〉

通常、成人には、チカグレロルとして 1 回 60mg を 1 日 2 回経口投与する。

2) 反復投与試験(試験 D5130C05267)[1]

目的	日本人及び白人健康男性被験者を対象に、本剤 100mg、300mg 又はプラセボを 1 日 2 回反復経口投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討した。
試験デザイン	第 I 相、無作為化、単盲検、プラセボ対照、多施設共同、2 群(2 用量漸増)、反復投与試験
対象	日本人及び白人健康男性被験者(日本人 36 例、白人 36 例)
主な選択基準	(1) 国内の実施医療機関の健康被験者は日本人男性、米国の実施医療機関の健康被験者は白人男性 (2) 年齢 20~45 歳 (3) BMI 18kg/m ² 以上 28kg/m ² 未満 (4) 体重 50kg 以上 (5) 身体所見、臨床検査値、12 誘導心電図及びバイタルサインに問題のない者
試験方法	各 36 例の日本人及び白人健康被験者を 18 例ずつ本剤 100mg を 1 日 2 回投与する A 群又は本剤 300mg を 1 日 2 回投与する B 群に分け、さらに各用量群とも、本剤投与又はプラセボ投与のいずれかに無作為に割り付けた。A 群での安全性を確認後、B 群へ移行(増量)した。 投与 1 日目及び 10 日目は一晚絶食後(10 時間)に治験薬を投与し、その後 4 時間は絶食とした。投与 4~9 日目は食事の 1 時間以上前に投与した。 投与期間は 8 日間(投与 1 日目及び 10 日目の単回投与、及び投与 4~9 日目の 6 日間の 1 日 2 回反復投与)。 スクリーニング期間 3~28 日間、投与期 13 日間(単回投与期 3 日間、反復投与期 10 日間)とし、最終投与後 5~10 日に追跡調査を設定した。
結果	<p><安全性及び忍容性></p> <p>日本人及び白人健康被験者のいずれにおいても、本剤 100mg 及び 300mg を 1 日 2 回反復投与したときの忍容性は良好であった。</p> <p>日本人被験者 3 例、白人被験者 22 例に合計 56 件の有害事象が発現した。投与別の発現例数は、本剤投与では白人 18 例(100mg 1 日 2 回 9 例 15 件、300mg 1 日 2 回 9 例 32 件)、日本人 3 例(100mg 1 日 2 回 2 例 2 件、300mg 1 日 2 回 1 例 1 件)で、プラセボ投与では白人 4 例であった。</p> <p>重篤な有害事象の発現はなかったが、有害事象により中止に至った被験者は 2 例であった。1 例は日本人被験者(300mg 1 日 2 回)で扁桃炎のために、他の 1 例は白人被験者(300mg 1 日 2 回)で排尿困難のために中止に至った。日本人被験者では本剤との関連性ありと判断された有害事象はなかった。</p> <p>その他の重要な有害事象は合計 10 例(すべて白人被験者)に 11 件発現した。1 例はプラセボ投与例であった。重症度はいずれも軽度であり、本剤との関連性ありと判断されたのは 11 件中 1 件(プラセボ投与における斑状出血)であった。</p> <p>本剤投与による臨床検査値の変動は認められず、バイタルサイン、12 誘導心電図(QT 間隔を含む)及び身体所見に臨床上問題となる変化は認められなかった。</p> <p><薬力学></p> <p>「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績 3) 血小板凝集阻害作用 ①-d 健康被験者(反復投与)」の項参照</p>

注) 日本における用法用量:

<急性冠症候群(不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞)>

通常、成人には、チカグレロルとして初回用量を 180mg、2 回目以降の維持用量を 90mg として、1 日 2 回経口投与する。

<陳旧性心筋梗塞>

通常、成人には、チカグレロルとして 1 回 60mg を 1 日 2 回経口投与する。

(4) 探索的試験:用量反応探索試験

該当評価資料なし

<参考>

1) 海外第 II 相試験(試験 D5130C00008:DISPERSE 試験)[9]

目的	アテローム性動脈硬化性疾患が確認されている患者を対象に、本剤(50、100、200mg 1日2回又は400mg 1日1回)とクロピドグレル(75mg 1日1回)とで、それぞれにアスピリンを併用したときの薬力学及び薬物動態を比較検討した。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、用量設定、多施設共同試験
対象	アテローム性動脈硬化性疾患患者(各群40例、合計200例)
主な選択基準	<p>(1) アテローム性動脈硬化性疾患が以下の1項目以上によって確認されている患者</p> <ul style="list-style-type: none"> a. 冠動脈造影法で50%以上の冠動脈狭窄を伴う冠動脈疾患の既往が確認された者 b. 投与開始の3カ月より前に心筋梗塞の既往歴を有する者 c. アテローム性動脈硬化に起因すると推定される労作誘発性の跛行を認め、かつ末梢動脈閉塞性疾患(PAOD)と診断された者、又は、末梢血管手術若しくは他の治療的介入を伴うPAODの既往歴を有する者 d. 50%以上の大脳動脈狭窄(頸動脈狭窄を含む)、椎骨動脈狭窄又は脳内動脈狭窄を認める者 e. 投与開始の3カ月より前に虚血性の無障害脳卒中の既往歴を有する者 f. 投与開始の3カ月より前に、50%以上の大脳動脈狭窄を伴う一過性虚血発作(TIA)の既往歴を有する者 <p>(2) 投与開始の2週間以上前からアスピリンによる治療を75~100mg 1日1回受けている者</p> <p>(3) 年齢25~85歳の男性及び女性</p>
主な除外基準	<p>(1) 投与開始の前3カ月以内に急性冠症候群、TIA又は脳卒中の既往がある者</p> <p>(2) 出血のリスク増加に関連する状態にある者</p> <p>(3) 試験期間中、経皮的インターベンション(冠動脈、末梢動脈又は脳血管)、頸動脈内膜アテローム切除術又は外科的手術を予定している者</p> <p>(4) 投与開始の前4カ月以内にバルーン又はステントを用いた経皮的インターベンションを受けた者</p> <p>(5) 末梢、脳血管又は冠動脈造影で動脈が正常所見であった者</p> <p>(6) 心房細動を伴う脳卒中又はTIAを併発している者</p> <p>(7) 慢性心房細動(固定性又は発作性)、リウマチ性弁疾患、弁置換術、又は弁膜症に対する手術歴を有する者</p> <p>(8) 投与開始前7日以内にアスピリン以外の抗血小板療法を併用している者</p>
試験方法	<p>患者を1群40例からなる5群(本剤50、100、200mg 1日2回又は400mg 1日1回、クロピドグレル75mg 1日1回)のいずれかの群に組み入れ、無作為に割り付けた。無作為割付けの2週間以上前から28日間の治験薬投与期間中、割り付けられた治験薬に加えてアスピリン75~100mg(一定用量)を1日1回連日併用投与。スクリーニング期間14日間、投与期間28日間とし、投与終了後7日目に追跡調査を設定した。</p> <div style="text-align: center;"> <p>治療期間</p> <p>チカグレロル 100mg (50mg 1日2回) チカグレロル 200mg (100mg 1日2回) チカグレロル 400mg (200mg 1日2回) 各群 n=40 チカグレロル 400mg (400mg 1日1回) クロピドグレル 75mg 1日1回</p> <p>Visit 1 (Day 1) Visit 2 (Day 7) Visit 3 (Day 14) Visit 4 (Day 21) Visit 5 (Day 28) Visit 6 (Day 35) 7-Day Follow-up (Day 35)</p> <p>3 to 14 days prior to Visit 2</p> <p>アスピリン 75~100mg 1日1回</p> </div>

結 果	<p><安全性></p> <p>本試験の対象である症候性のアテローム性動脈硬化性疾患患者において、本剤の安全性プロファイルは許容できると考えられた。</p> <p>治験薬投与期間中、Major bleeding*は全体で本剤 400mg 1日1回投与群の1例に1件(胃腸出血)発現したのみであった。Minor bleeding*は全体で82例に発現し、このうち75例(92%)では軽度、7例(8%)では中等度であった。Minor bleedingの発現には本剤の用量が高いほど増加する傾向がみられた。最も多く報告された出血事象は、本剤投与群及びクロピドグレル投与群ともに挫傷であった。出血を除く有害事象の中で最も多く報告されたのは呼吸困難であり、その発現には明らかに本剤の用量との関連性がみられた。</p> <p>本剤投与群では血中尿酸増加(約5~10%)の傾向が認められ、一方、クロピドグレル投与群では約10%の血中尿酸減少が認められた。他の検査項目では、個々の患者の変動はみられたものの、本剤投与との明らかな関連性を示すものではなかった。</p> <p>バイタルサイン、12誘導心電図(QT間隔を含む)及び身体所見には、本剤による臨床的に重要な影響はみられなかった。</p> <p><薬力学></p> <p>「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績 3) 血小板凝集阻害作用 ②-a 安定期の冠動脈疾患患者(外国人)」の項参照</p>
-----	--

*出血の重症度分類(DISPERSE試験の定義)

<p>次に挙げる基準のいずれかを満たす場合を <u>Major bleeding</u> とする</p> <ul style="list-style-type: none"> ・致死性 ・出血部位が重症な場合(頭蓋内、眼内、脊髄、心嚢内、関節内、後腹膜) ・2単位以上の輸血(全血又は濃縮赤血球)を伴う臨床的に明らかな出血 ・20g/Lを超えるヘモグロビン減少を伴う臨床的に明らかな出血 <p>その他の出血を <u>Minor bleeding</u> とする。</p>

注)日本における用法用量:

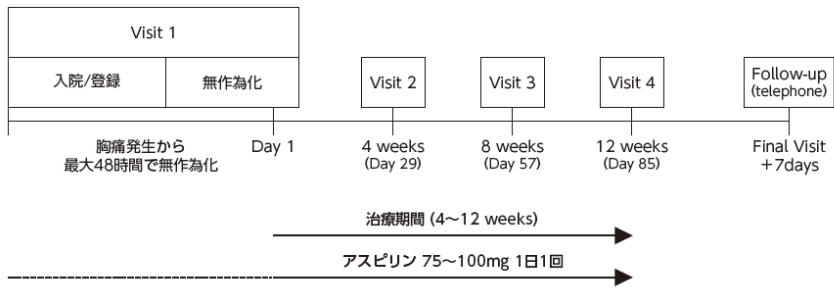
<急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞)>

通常、成人には、チカグレロルとして初回用量を180mg、2回目以降の維持用量を90mgとして、1日2回経口投与する。

<陳旧性心筋梗塞>

通常、成人には、チカグレロルとして1回60mgを1日2回経口投与する。

2) 海外第 II 相試験 (試験 D5130C00002:DISPERSE2 試験)[10]

目的	<p>非 ST 上昇急性冠症候群患者を対象に、異なる用量 (90 又は 180mg 1 日 2 回) の本剤をアスピリンと併用したときの安全性及び忍容性をクロピドグレル (75mg 1 日 1 回) とアスピリンを併用したときと比較検討した。</p> <p>また、クロピドグレル未投与患者を対象に、本剤をアスピリンと併用したときの薬力学作用を、クロピドグレルとアスピリンを併用したときと比較検討するサブスタディを実施した。</p>						
試験デザイン	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、多施設共同試験						
対象	非 ST 上昇急性冠症候群患者 990 例						
主な選択基準	<p>(1) 過去 48 時間以内に非 ST 上昇急性冠症候群の症状が確認された患者で、安静時に 10 分以上虚血症状が記録されており、かつ、以下の a 又は b の少なくとも 1 つに合致する者</p> <p>a. 心筋梗塞の証拠となる血液生化学マーカー:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 急性冠症候群の臨床症状発症のために入院してから最初の 24 時間以内に、少なくとも 1 時点で、トロポニン T 又は I の値、心筋型クレアチンキナーゼ (CK-MB) 分画の値が各地域の検査機関における心筋梗塞判断基準値を超える - トロポニン又は CK-MB が欠測の場合は、急性冠症候群の臨床症状発症のために入院してから最初の 24 時間の総クレアチンキナーゼ (CK) が心筋梗塞判断基準値の 2 倍を超える <p>b. 虚血を示す心電図の変化 (連続する 2 誘導以上で認められる以下の変化):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0.5mm (0.05mV) 以上の ST 下降 - 20 分未満、1mm (0.1mV) 以上の一過性の ST 上昇 - 1mm (0.1mV) 以上の陰性 T 波 <p>(2) 18 歳以上の女性又は男性</p>						
主な除外基準	<p>(1) 20 分以上の持続的な ST 上昇を認める者</p> <p>(2) 非 ST 上昇急性冠症候群の発症から治療開始 (試験薬初回投与) までの経過時間が 48 時間を超えると予測される者</p> <p>(3) 急性冠症候群による心筋虚血症状発症前 48 時間以内に PCI を受けた者、又は、無作為割付け前 48 時間以内に PCI を受けた者</p> <p>(4) 無作為割付け前 48 時間以内の冠動脈造影の結果、冠動脈に重要な狭窄又は直径 50% 未満の狭窄が認められなかった者</p>						
試験方法	<p>被験者を本剤 90mg (1 日 2 回投与) 群、180mg (1 日 2 回投与) 群またはクロピドグレル (75mg 1 日 1 回投与) 群に無作為割付けし、4、8 又は 12 週間にわたり投与を行った。本剤投与群の被験者全体の半数が本剤 270mg の負荷投与を受け、クロピドグレル投与群の被験者全員が、登録時に既にクロピドグレル投与を受けている場合を除いて、クロピドグレル 300mg の負荷投与を受けた。</p> <p>割り付けられた試験薬に加えてアスピリン 75~100mg (一定用量) を 1 日 1 回連日併用投与。</p> <div style="text-align: center;">  <p>The diagram illustrates the study timeline. It starts with 'Visit 1' at 'Day 1', which includes '入院/登録' (admission/registration) and '無作為化' (randomization). '胸痛発生から最大48時間で無作為化' (randomization within 48 hours of chest pain onset) is noted. Subsequent visits are 'Visit 2' at 4 weeks (Day 29), 'Visit 3' at 8 weeks (Day 57), and 'Visit 4' at 12 weeks (Day 85). The '治療期間 (4~12 weeks)' (treatment period) is indicated by a horizontal arrow. 'アスピリン 75~100mg 1日1回' (aspirin 75-100mg once daily) is shown as a continuous horizontal arrow below the treatment period. The 'Final Visit +7days' is marked at the end of the timeline.</p> </div> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>チカグレロル 90mg 1日2回^a+クロピドグレル プラセボ</td> <td>n=330</td> </tr> <tr> <td>チカグレロル 180mg 1日2回^a+クロピドグレル プラセボ</td> <td>n=330</td> </tr> <tr> <td>クロピドグレル 75mg 1日1回^b+チカグレロル プラセボ</td> <td>n=330</td> </tr> </table> <p>a) 半数の患者 (約 165 例) に初回負荷用量として本剤 270mg を投与した。 b) クロピドグレル未投与患者全例に初回負荷用量としてクロピドグレル 300mg を投与した。</p>	チカグレロル 90mg 1日2回 ^a +クロピドグレル プラセボ	n=330	チカグレロル 180mg 1日2回 ^a +クロピドグレル プラセボ	n=330	クロピドグレル 75mg 1日1回 ^b +チカグレロル プラセボ	n=330
チカグレロル 90mg 1日2回 ^a +クロピドグレル プラセボ	n=330						
チカグレロル 180mg 1日2回 ^a +クロピドグレル プラセボ	n=330						
クロピドグレル 75mg 1日1回 ^b +チカグレロル プラセボ	n=330						

結 果	<p><安全性></p> <p>本剤の全般的な安全性プロファイルはクロピドグレルと類似しており、死亡、重篤な有害事象、及び試験中止に至った有害事象の発現率に差は認められなかった。</p> <p>治験薬投与開始後 4 週間以内に発現した中央判定によるすべての出血(致命的/生命を脅かす Major bleeding、その他の Major bleeding 及び Minor bleeding)の発現率は、本剤 90 mg 群で 9.6%、180 mg 群で 7.7%、クロピドグレル群で 8.0%であり、投与群間で差はなかった。本剤投与群では、クロピドグレル 75mg 1 日 1 回投与群と比較して、Minimal bleeding の発現例数が多かった。</p> <p>呼吸困難に関連する用語としての息切れ感を発現した被験者数は、本剤90mg群及び180mg群でそれぞれ35例(10%)及び51例(16%)、クロピドグレル群で21例(6%)であった。試験期間中、血液学的検査値及び血液生化学検査値に著しい変化は認められなかった。無症候性のR-R間隔延長の発現率は、本剤投与群が高かった。</p> <p><薬力学></p> <p>「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績 3) 血小板凝集阻害作用 ③-a 急性冠症候群患者(外国人)」の項参照</p>
-----	--

注) 日本における用法用量:

<急性冠症候群(不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞)>

通常、成人には、チカグレロルとして初回用量を 180mg、2 回目以降の維持用量を 90mg として、1 日 2 回経口投与する。

<陳旧性心筋梗塞>

通常、成人には、チカグレロルとして 1 回 60mg を 1 日 2 回経口投与する。

(5) 検証的試験[3][4]

1) 無作為化並行用量反応試験(試験 D5130C00065:アジア共同第 II 相試験)

目的	安定期の冠動脈疾患を有する日本人及びアジア人患者を対象に、本剤の 2 用量(45 又は 90mg 1 日 2 回)と低用量のアスピリンを併用したときの血小板凝集阻害作用を、クロピドグレル 75mg 1 日 1 回と低用量のアスピリンを併用したときと比較検討する。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、トリプルダミー、並行群間比較、国際(アジア)多施設共同試験
対象	安定期の冠動脈疾患患者 139 例(うち日本人 118 例)
主な選択基準	(1) 20~80 歳の女性又は男性 (2) 以下のいずれかに合致する者: - 投与開始の 3 カ月より前に PCI を施行した - 投与開始の 3 カ月より前に急性冠症候群の既往歴を有する者 (3) 投与開始の 2 週間以上前からアスピリンによる治療を 75~100mg 1 日 1 回受けている者
主な除外基準	(1) 投与開始の前 3 カ月以内に急性冠症候群、TIA 又は脳卒中の既往がある者 (2) 心房細動を伴う脳卒中又は TIA を併発している者 (3) 投与開始の前 14 日以内にアスピリン以外の抗血小板療法を併用している者 (4) 臨床的判断により 2 剤による抗血小板療法を必要とする者 (5) 投与開始の前 2 週間以内に血栓溶解療法を実施、又は試験期間中に血栓溶解療法を予定している者 (6) 薬剤溶出ステントが留置されている者 (7) 試験期間中、経皮的インターベンション(冠動脈、末梢動脈又は脳血管)、頸動脈内膜アテローム切除術又は外科的手術を予定している者 (8) 慢性心房細動(固定性又は発作性)、リウマチ性弁疾患、弁置換術、又は弁膜症に対する手術歴を有する者
試験方法	<p>被験者を本剤 45 又は 90mg (1 日 2 回投与)群、又はクロピドグレル(75mg 1 日 1 回投与)群に無作為割付けした。無作為割付けの 2 週間以上前から治験薬投与期間中、割り付けられた治験薬に加えてアスピリン 75~100mg を 1 日 1 回連日併用投与。投与期間は 4 週間。</p> <p style="text-align: center;">アスピリン治療</p> <p style="text-align: center;">(E) 導入期間 (R) 治療期間 フォローアップ期間</p> <p style="text-align: center;">Week-2 Visit 1 0 1 2 4 8 Visit 2 3 4 5 6</p> <p style="text-align: center;">(E):登録 (R):無作為化</p>
結果	<p><薬力学></p> <p>「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績 3) 血小板凝集阻害作用 ②-b 安定期の冠動脈疾患患者」の項参照</p>

<p>結 果 (続 き)</p>	<p><安全性></p> <p>日本人患者及び日本人以外のアジア人患者ともに、重要な安全性上の懸念はなく、本剤の安全性プロファイルは、これまでに確認されているものと一致した。</p> <p>アジア人患者全体集団における全有害事象の発現率は、本剤 45mg 群(56.0%[28/50 例])及びクロピドグレル群(47.8%[22/46 例])よりも本剤 90mg 群(74.4%[32/43 例])で高かった。治験薬との関連性ありと判断された有害事象の発現率は、クロピドグレル群(17.4%[8/46 例])よりも本剤群(45mg 群(26.0%[13/50 例]及び 90mg 群 32.6%[14/43 例])で高かった。いずれの投与群でも大半の有害事象の重症度は軽度であった。重篤な有害事象は本剤群で 3 例(90mg 1 例、45mg 2 例)報告され、胃腸出血により試験中止した 45mg1 例が治験薬と関連ありと判断された。</p> <p>PLATO 試験の定義による Major bleeding (DISPERSE 試験で Major bleeding に分類)は、本剤 45mg 群の日本人患者 1 例に認められた。PLATO 試験の定義による Minor bleeding は本試験中には認められなかった。PLATO 試験の定義による Minimal bleeding (DISPERSE 試験で Minor bleeding に分類)の発現率は、本剤 45mg 群(26.0%)及びクロピドグレル群(21.7%)よりも本剤 90mg 群(39.5%)で高かった。</p> <p>試験期間中、本剤群の尿酸の平均値にベースラインから若干の増加が認められた評価時点があったのを除き、臨床検査値に臨床的に重要な変化はみられなかった。バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見には、本剤による臨床的に重要な影響はみられなかった。</p>
------------------------	---

※本試験では、出血の評価の一貫性を保つため、治験担当医師から報告された出血を PLATO 試験及び DISPERSE 試験双方の基準(出血の定義については、別項参照)に従ってクリニカルエンドポイント委員会(CEC)が盲検下で中央判定し、この CEC による判定を出血の主たる解析に用いた。

注)日本における用法用量:

<急性冠症候群(不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞)>

通常、成人には、チカグレロルとして初回用量を 180mg、2 回目以降の維持用量を 90mg として、1 日 2 回経口投与する。

<陳旧性心筋梗塞>

通常、成人には、チカグレロルとして 1 回 60mg を 1 日 2 回経口投与する。

2) 比較試験

① アジア共同第 III 相試験(試験 D5130C00027)[11][12]

目的	日本人を含むアジアの PCI が予定される急性冠症候群(不安定狭心症、非 ST 上昇型心筋梗塞、又は ST 上昇型心筋梗塞)患者を対象に、本剤と低用量アスピリンを併用したときの安全性と有効性をクロピドグレルと低用量アスピリンを併用したときと比較検討した。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、国際多施設共同試験
対象	PCI が予定される急性冠症候群患者 801 例(うち日本人 723 例)
主な選択基準	<p>(1) 20 歳以上の男性又は女性</p> <p>(2) 非ST上昇又はST上昇の急性冠症候群患者。胸痛を呈し急性冠症候群の疑いにより入院し、PCI を予定している患者で、急性冠症候群による直近の心筋虚血症状が無作為割付け前24時間以内に発現しており、安静時に10分以上持続する心筋虚血症状及び以下のいずれかが確認されている者:</p> <p>a. 2 つ以上の隣接した誘導における 1mm(0.1mV) 以上の持続的な ST 上昇</p> <p>b. 新規又は新規と推定される左脚ブロック</p> <p>c. 下記の 3 つの基準のうち 2 項目以上に該当する者</p> <p>(i) 心電図上で虚血を示す ST 変化として下記 2 項目のいずれかが確認:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 つ以上の隣接した誘導における 1mm(0.1mV) 以上の ST 低下 - 2 つ以上の隣接した誘導における 1mm(0.1mV) 以上の一過性の ST 上昇 <p>(ii) 心筋壊死バイオマーカー陽性として下記 2 項目のいずれかが確認:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 急性冠症候群イベントに関してトロポニン I、トロポニン T、CK-MB 又はヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白が 1 回以上基準値上限を超える(トロポニン値増加) - 急性冠症候群イベントに関してトロポニン I、トロポニン T、CK-MB 又はヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白が1回定性試験で陽性 <p>(iii) 下記リスク因子の 1 項目以上を有すること:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 年齢 60 歳以上 - 心筋梗塞又は CABG の既往歴 - 多枝病変を有する冠動脈疾患(2 枝以上で 50% 以上狭窄) - 虚血性脳卒中、一過性脳虚血発作(病院での診断)、頸動脈狭窄(50% 以上)、脳血行再建の既往歴 - 糖尿病 - 末梢動脈疾患(事前に客観的に確認された間欠性跛行、血行再建の既往、足関節・上腕血圧指数 0.9 未満のいずれか) - 慢性腎機能不全(Cockcroft Gault 式によるクレアチニンクリアランス算出値 60mL/min 未満)
主な除外基準	<p>(1) クロピドグレル、本剤若しくはアスピリンが禁忌又はその他の理由で投与不能となる理由(例:過敏症、活動性出血、中等症又は重症肝疾患、頭蓋内出血の病歴、過去 6 カ月間の消化管出血、30 日以内の大手術又は発現 14 日以内の虚血性脳卒中)を有する者</p> <p>(2) 以前施行された PCI の合併症による急性冠症候群である場合</p> <p>(3) 急性冠症候群発現から試験薬の初回投与までの間に PCI が施行された者</p> <p>(4) 経口抗凝固療法を受けていて中止できない者(長期の抗凝固療法を要する者)</p> <p>(5) 無作為割付け前 24 時間以内に血栓溶解療法を実施、又は無作為割付け後に血栓溶解療法を予定(例:ST 上昇心筋梗塞又は肺血栓塞栓症のため)している者</p> <p>(6) 徐脈の発現リスクが高い者</p>
試験方法	本剤群は初回負荷用量として 180mg を投与した後、90mg を 1 日 2 回経口投与し、クロピドグレル群は初回負荷用量として 300mg を投与した後(クロピドグレルによる未治療例の場合)、75mg を 1 日 1 回経口投与し、いずれもアスピリンと併用した。急性冠症候群の症状発現後 24 時間以内に患者をいずれかの投与群に無作為割付けした。被験者には 6~12 カ月間にわたり治験薬が投与された。

<p>試験方法 (続 き)</p>	<p>必須の来院</p> <p>来院 1 来院 2 来院 3 来院 4 来院 5 来院 6 来院 7^a 来院 8^a 来院 9^a 投与終了時 追跡調査のための来院^b</p> <p>胸痛発生から 24時間以内 1ヵ月後 ±5日 2ヵ月後 ±5日 3ヵ月後 ±5日 4ヵ月後 ±5日 5ヵ月後 ±5日 6ヵ月後 ±5日 9ヵ月後 ±10日 12ヵ月後 ±10日 投与終了時の来院+1ヵ月後 ±10日</p> <p>治験参加時期に応じて設定される来院</p> <p>必須の来院</p> <p>チカグレロル 90 mg 1 日2回 + クロピドグレルプラセボ 1日1回 (401例)</p> <p>チカグレロルプラセボ 1日2回 + クロピドグレル75 mg 1日1回 (400例)</p> <p>a) 治験を継続中の被験者は来院 7、8、9 が投与終了時の来院となる場合がある。その際、すべての検査を実施することとした。</p> <p>b) 治験薬の投与を早期に中止した被験者は、投与中止後できる限り早急に来院を実施し、1ヵ月後に追跡調査のための来院を実施することとした。治験参加への同意が撤回されない限り、割付け後12ヵ月まで又は試験が終了されるまで、予定の来院計画に従い追跡して、規定されたデータ収集並びに手順を実施することとした。ただし、追跡調査のための来院以降、治験薬を服用していない被験者では血液生化学及び血液学検査の採血は不要とした。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>安全性: PLATO 試験の定義による Total Major bleeding が最初に発現するまでの期間</p> <p>有効性: 複合イベント(心血管死、心筋梗塞、脳卒中)のいずれかが最初に発生するまでの期間</p>
<p>副次的評価項目</p>	<p><安全性></p> <p>(i) 出血</p> <ul style="list-style-type: none"> - Total Major bleeding、並びにCABG に関連しないMajor bleeding、処置に関連しない Major bleeding、冠動脈に対する処置(PCI、CABG 及び冠動脈造影)に関連するMajor bleeding、及び冠動脈処置以外の処置に関連するMajor bleeding - すべてのMinor bleeding - Major bleeding とMinor bleeding の合計(CABG に関連しないもの、処置に関連しないもの、冠動脈に対する処置[PCI、CABG 及び冠動脈造影]に関連するもの、及び冠動脈処置以外の処置に関連するもの) - すべてのMinimal bleeding <p>(ii) 有害事象、臨床検査値、12 誘導心電図、バイタルサイン、身体所見</p> <p><有効性></p> <p>(i) 死亡(死因を問わない)、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントのいずれかが最初に発生するまでの期間</p> <p>(ii) 心血管死、心筋梗塞(心電図で確認された無症候性心筋梗塞を含む)、脳卒中、再発性心筋虚血、一過性脳虚血発作、その他の動脈性血栓イベントのうち、いずれかのイベントが最初に発生するまでの期間</p> <p>(iii) 有効性の各主要評価項目(心筋梗塞、心血管死、脳卒中)が最初に発生するまでの期間</p> <p>(iv) 死亡(死因を問わない)が発生するまでの期間</p>
<p>結 果</p>	<p><有効性></p> <p><u>主要評価項目</u></p> <p>・複合イベント(心血管死、心筋梗塞、脳卒中)のいずれかが最初に発生するまでの期間</p> <p>全患者集団では、有効性の主要評価項目としてのイベント数は本剤群 36 例、クロピドグレル群 25 例、12 カ月時点でのイベント発生率は本剤群 10.2%、クロピドグレル群 8.1%と推定された(ハザード比 1.47[95%CI 0.88~2.44])。日本人患者集団で評価した場合、同イベント発生率の推定値は、本剤群 10.3%、クロピドグレル群 8.5%であった(ハザード比 1.44[95%CI 0.85~2.43])。</p>

結果
(続 き)

主要臨床エンドポイント: 心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベント (全患者及び日本人患者)

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

KM: Kaplan-Meier

ハザード比は投与群を探索的変数とした Cox 比例ハザードモデルから算出した。

KM%/年とは、KM: Kaplan-Meier 法により算出した 12 カ月時点でのイベント発生数を示す。

日本人患者集団について、手技に関連した心筋梗塞を除いた複合エンドポイント(心血管死、自然発症した心筋梗塞、又は脳卒中)で事後解析を行ったところ、イベント発生数は本剤群 16 例、クロピドグレル 12 例で、12 カ月時点でのイベント発生率の推定値はそれぞれ 4.9% 及び 4.8% となり、血管性イベント抑制効果について両投与群で顕著な差はみられなかった。

主要臨床エンドポイント: 心血管死、自然発症した心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントの事後解析 (日本人患者)

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

KM: Kaplan-Meier

ハザード比は投与群を探索的変数とした Cox 比例ハザードモデルから算出した。

KM%/年とは、Kaplan-Meier 法により算出した 12 カ月時点でのイベント発生率を示す

副次的目的

・日本人患者での有効性と PLATO 試験の結果の比較評価

本剤群のイベント発生率をみると、本試験の日本人患者(10.3%/年)は PLATO 試験の全患者(9.8%/年)と同様で、同じ PLATO 試験のアジアコホート(13.0%/年)より低かった。一方のクロピドグレル群では、本試験の日本人患者の発現率(8.5%/年)は PLATO 試験の全患者(11.7%/年)及びアジアコホート(16.2%/年)より低かった。本試験の日本人患者集団のハザード比は PLATO 試験の全患者と比較して高くなったが、PLATO 試験(全患者、侵襲的治療予定例それぞれを国別に評価)の国別サブグループのハザード比の範囲内に位置していた。

複合エンドポイント(心血管死、心筋梗塞、脳卒中、再発性心筋虚血、一過性脳虚血発作、その他の動脈血栓性イベント)としてのイベント発生率は、本剤群とクロピドグレル群で顕著な差はなかった(本剤群 36 例、クロピドグレル群 31 例[12 カ月時点でのイベント発生率の推定値: 10.9% vs 10.9%]、ハザード比 1.17[95%CI 0.73~1.90])。

有効性に関してクロピドグレルに対する優位性が検証された PLATO 試験の結果と総合して、本試験の結果からも有効性において、本剤がクロピドグレルと比較して著しく劣っていることは示されなかった。

<p>結 果 (続 き)</p>	<p><安全性> 本剤の全般的な安全性プロファイルは、今まで得られているプロファイルと一貫していた。</p> <p><u>出血</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・PLATO 試験の定義による Total Major bleeding が最初に発現するまでの期間 Total Major bleeding は、全患者では本剤群 40 例(11.2KM%/年)、クロピドグレル群 26 例(8.4KM%/年)(ハザード比 1.54[95%CI 0.94~2.53])で、日本人患者では本剤群 34 例(10.5KM%/年)、クロピドグレル群 24 例(8.5KM%/年)(ハザード比 1.41[95%CI 0.83~2.38])であった。本試験における Major bleeding のハザード比は、PLATO 試験の国別サブグループの範囲内に位置しており、本データは、PLATO 試験のデータと一貫していると考えられた。PLATO 試験の定義による Major bleeding+Minor bleeding の合計の発現率は、クロピドグレル群に比べて本剤群で高かった(ハザード比 1.72[95%CI 1.23~2.40])。 ・冠動脈処置に関連する出血及び関連しない出血 CABG に関連する Major bleeding は本剤群 2.1%、クロピドグレル群 1.3%、CABG に関連しない Major bleeding は本剤群 8.3%、クロピドグレル群 5.8%であった。同じく冠動脈処置に関連する Major bleeding は本剤群 3.6%、クロピドグレル群 2.9%、冠動脈処置に関連しない Major bleeding は本剤群 0.5%、クロピドグレル群 0.8%であった。 <p><u>有害事象</u></p> <p>有害事象(出血を除く)については、治験薬に関連する有害事象(本剤群 vs クロピドグレル群、11.9%vs 15.5%)、重篤な有害事象(23.8%vs 29.5%)、投与中止に至った有害事象(5.7%vs 8.7%)の発現率は本剤群で数値的に低かった。呼吸困難に関連する有害事象の発現率は、本剤群(6.7%)でクロピドグレル群(2.6%)に比べ高かった。不整脈に関連する有害事象の発現率は本剤群 13.4%、クロピドグレル群 11.6%であり、両群で同様であった。本剤群では 3 秒以上の R-R 間隔延長は認められなかった。腎臓関連の有害事象の発現率は、本剤群(13.4%)でクロピドグレル群(8.2%)に比べ高かった。血清クレアチニン値の平均値の経時的な変化は、両投与群で概ね類似しており、いずれの投与群でも増加がみられた。また日本人患者において、両投与群ともに約 2/3 の患者で、血清クレアチニン値にベースラインから最大で 30%以下の増加が認められた。尿酸に関連する有害事象の発現率は、本剤群 6.7%、クロピドグレル群 5.3%で、両投与群で同様であった。発現した尿酸に関連する有害事象の大半は高尿酸血症であった。痛風の発現率は本剤群 1.3%、クロピドグレル群 1.3%であった。また日本人患者において、血清尿酸値のベースラインからの平均変化量は本剤群 31~51μmol/L、クロピドグレル群 10~17μmol/L で、両投与群ともに、平均血清尿酸値の増加は、治療期間中の時間の経過により増大することはなく、安定していた。本剤群では投与中止後に平均血清尿酸値は減少したが、クロピドグレル群では減少しなかった。肝臓関連の有害事象全体の発現率は本剤群(5.7%)より、クロピドグレル群(6.8%)で高かった。</p> <p><u>副作用</u></p> <p>日本人を含む安全性評価対象 387 例中 147 例(38.0%)に副作用が認められ、主な副作用は、皮下出血 46 例(11.9%)、鼻出血 18 例(4.7%)、出血 12 例(3.1%)、穿刺部位出血 10 例(2.6%)、血尿 9 例(2.3%)、血腫 8 例(2.1%)であった。日本人患者では 349 例中 139 例(39.8%)に副作用が認められ、主な副作用は、皮下出血 46 例(13.2%)、鼻出血 18 例(5.2%)、出血 12 例(3.4%)、穿刺部位出血 10 例(2.9%)、血尿 9 例(2.6%)、血腫 7 例(2.0%)であった。</p> <p><薬力学></p> <p>「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績 3) 血小板凝集阻害作用 ③-b 急性冠症候群患者」の項参照</p>
------------------------	---

注)日本における用法用量:

<急性冠症候群(不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞)>

通常、成人には、チカグレロルとして初回用量を 180mg、2 回目以降の維持用量を 90mg とし、1 日 2 回経口投与する。

<陳旧性心筋梗塞>

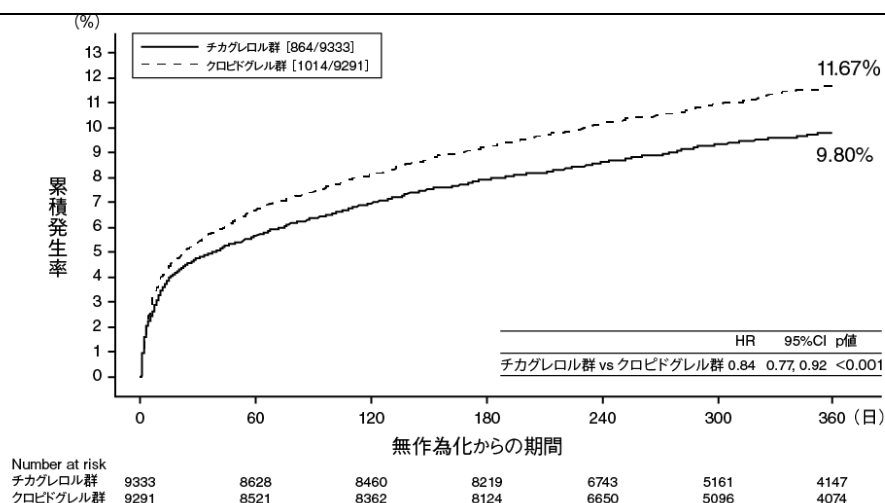
通常、成人には、チカグレロルとして 1 回 60mg を 1 日 2 回経口投与する。

② 国際共同第 III 相試験(PLATO 試験:試験 D5130C05262)[13][14][15]

目的	非 ST 上昇又は ST 上昇の急性冠症候群患者を対象に、本剤の血管性イベント抑制における有効性及び安全性をクロピドグレルと比較検討した。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、多施設共同試験
対象	日本人を含まない急性冠症候群(不安定狭心症、非 ST 上昇型心筋梗塞、又は ST 上昇型心筋梗塞)患者 18,624 例
主な選択基準	<p>(1) 非 ST 上昇又は ST 上昇の急性冠症候群患者。胸痛を呈し急性冠症候群の疑いにより入院している患者で、急性冠症候群による直近の心筋虚血症状が無作為割付け前 24 時間以内に発現しており、安静時に 10 分以上持続する心筋虚血症状及び以下のいずれかが確認されている者</p> <p>a. 2 つ以上の隣接した誘導における 1mm(0.1mV)以上の持続的な ST 上昇が認められ PCI が予定されている</p> <p>b. 新規又は新規と推定される左脚ブロックが認められ PCI が予定されている</p> <p>c. 下記の 3 つの基準のうち 2 項目以上に該当する者</p> <p>(i) 心電図上で虚血を示す ST 変化として下記 2 項目のいずれかが確認:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 つ以上の隣接した誘導における 1mm(0.1mV)以上の ST 低下 - 2 つ以上の隣接した誘導における 1mm(0.1mV)以上の一過性の ST 上昇 <p>(ii) 心筋壊死バイオマーカー陽性として下記 2 項目のいずれかが確認:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 急性冠症候群イベントに関連してトロポニン I 又はトロポニン T が 1 回以上基準値上限を超えて増加(トロポニン値増加) - 急性冠症候群イベントに関連して心筋型クレアチンキナーゼ(CK-MB[CK-MB マスアッセイが望ましい])が 1 回以上基準値上限を超えて増加 <p>(iii) 下記リスク因子の 1 項目以上を有すること:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 年齢 60 歳以上 - 心筋梗塞又は CABG の既往歴 - 多枝病変を有する冠動脈疾患(2 枝以上で 50%以上狭窄) - 虚血性脳卒中、一過性脳虚血発作(病院での診断)、頸動脈狭窄(50%以上)、脳血行再建の既往歴 - 糖尿病 - 末梢動脈疾患(事前に客観的に確認された間欠性跛行、血行再建の既往、足関節・上腕血圧指数 0.9 未満のいずれか) - 慢性腎機能不全(Cockcroft Gault 式によるクレアチンクリアランス[CrCL]算出値 60mL/分未満) <p>(2) 18 歳以上の男性又は女性</p>
主な除外基準	<p>(1) クロピドグレル又は本剤が禁忌、あるいはその他の理由で投与不能となる理由(例:過敏症、活動性出血、中等度又は重度の肝疾患、頭蓋内出血の病歴、過去 6 カ月間の消化管出血、30 日以内の大手術)を有する者</p> <p>(2) 以前施行された PCI の合併症による急性冠症候群である場合</p> <p>(3) 急性冠症候群発現から試験薬の初回投与までの間に PCI が施行された者</p> <p>(4) 経口抗凝固療法を受けていて中止できない者(長期の抗凝固療法を要する者)</p> <p>(5) 無作為割付け前 24 時間以内に血栓溶解療法を実施、又は無作為割付け後に血栓溶解療法を予定(例:ST 上昇心筋梗塞又は肺血栓塞栓症のため)している者</p> <p>(6) 徐脈の発現リスクが高い者</p>
試験方法	急性冠症候群の症状発現後 24 時間以内に患者を本剤群又はクロピドグレル群に無作為割付けした。本剤群は初回負荷用量として 180mg を投与した後、90mg を 1 日 2 回経口投与し、クロピドグレル群は初回負荷用量として 300mg を投与した後(クロピドグレルによる未治療例の場合)、75mg を 1 日 1 回経口投与した。いずれも低用量のアスピリンを連日併用投与。被験者には 6~12 カ月間にわたり試験薬が投与された。

<p>試験方法 (続 き)</p>	<p>必須の来院</p> <p>無作為割付時期に応じて設定される来院</p> <p>必須の来院</p> <p>来院 1 胸痛発生から 24時間以内</p> <p>来院 2 1ヵ月後 ±10日</p> <p>来院 3 3ヵ月後 ±10日</p> <p>来院 4^a 6ヵ月後 ±10日</p> <p>来院 5 9ヵ月後 ±10日</p> <p>来院 6 投与終了時来院^a 12ヵ月後 ±10日</p> <p>追跡調査のための来院^b 投与終了時来院 +1ヵ月 ±10日</p> <p>n=9,333</p> <p>① チカグレロル 90mg 1日2回^c+クロピドグレル プラセボ 1日1回</p> <p>n=9,291</p> <p>クロピドグレル 75mg 1日1回^d+チカグレロル プラセボ 1日2回</p> <p>a 被験者の無作為割付時期に応じて、全ての測定が必要である投与終了時来院は、来院4(6ヵ月後)、来院5(9ヵ月後)又は来院6(12ヵ月後)に実施可とした。本試験の最終登録被験者では、投与期間は6ヵ月間と最長であり、30日後に追跡調査のための来院が実施された。</p> <p>b 早期に試験を中止した被験者については、治験薬最終投与1ヵ月後に追跡調査のための来院を実施し、以降は来院スケジュールに従って追跡した。</p> <p>c チカグレロル初回負荷用量 180mgを投与した。PCIの施行が無作為割付から24時間を超えている場合、チカグレロル 90mgの負荷用量を追加投与した。急性冠症候群イベントのため入院して治療を受け、5日間を超えて治験薬投与が中断された被験者の場合、チカグレロル負荷用量 180mgを投与した。</p> <p>d 無作為割付前にクロピドグレル投与を受けていた被験者を除いて、クロピドグレル初回負荷用量 300mgを投与した。PCI 施行予定例では、無作為割付からの間隔に関係なく、治験責任医師の判断により、追加で負荷用量 300mgのクロピドグレルを投与可とした。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>・心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントのいずれかが最初に発生するまでの期間</p> <p>・Total Major bleeding が最初に発現するまでの期間</p>
<p>副次的評価項目</p>	<p><有効性></p> <p>(i) 無作為割付時に侵襲的治療を予定していた患者のサブグループにおいて、心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントのいずれかが最初に発生するまでの期間</p> <p>(ii) 死亡(死因を問わない)、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントのいずれかが最初に発生するまでの期間</p> <p>(iii) 心血管死、心筋梗塞(心電図で確認された無症候性心筋梗塞を含む)、脳卒中、重度の再発性心筋虚血、再発性心筋虚血、一過性脳虚血発作、その他の動脈性血栓イベントのうち、いずれかのイベントが最初に発生するまでの期間</p> <p>(iv) 心筋梗塞、心血管死、脳卒中の順番で有効性の主要評価項目の各要素が個々に初めて発現するまでの期間</p> <p>(v) 死亡(死因を問わない)が発生するまでの期間</p> <p><安全性></p> <p>・CABG に関連しないMajor bleeding、処置に関連しないMajor bleeding、冠動脈処置(PCI、CABG 及び冠動脈造影)に関連するMajor bleeding、及び冠動脈処置以外の処置に関連するMajor bleeding</p> <p>・全てのMinor bleeding、CABG に関連しないMinor bleeding、処置に関連しないMinor bleeding、冠動脈に対する処置(PCI、CABG 及び冠動脈造影)に関連するMinor bleeding、及び冠動脈に対する処置以外の処置に関連するMinor bleeding</p> <p>・Major bleeding とMinor bleeding の合計</p> <p>・有害事象、臨床検査値</p>
<p>結 果</p>	<p><有効性></p> <p>主要評価項目</p> <p>・複合イベント(心血管死、心筋梗塞、脳卒中)のいずれかが最初に発生するまでの期間</p> <p>本剤は、急性冠症候群患者において、12 カ月にわたる有効性の複合イベントの発生リスクをクロピドグレルに比べて有意に減少させた(ハザード比 0.84 [95%CI 0.77 ~ 0.92、p=0.0003])。12 カ月時点での複合イベントの発生率の Kaplan-Meier 推定値は本剤では9.8%、クロピドグレルでは11.7%であり、相対リスクは16%減少した。</p> <p>本剤群では絶対リスクは1.9%減少した。</p>

結果
(続き)



主要臨床エンドポイントの Kaplan-Meier プロット: 有効性の複合エンドポイントに含まれるイベントの初回発生リスクの推定 (PLATO 試験: 最大解析対象集団)

本剤は、有効性の複合イベントのうち、心血管死(相対リスク減少 21%、絶対リスク減少 1.1% : ハザード比 0.79 [95%CI 0.69~0.91]、 $p=0.0013$)及び心筋梗塞(相対リスク減少 16%、絶対リスク減少 1.1% : ハザード比 0.84 [95%CI 0.75~0.95]、 $p=0.0045$)については、クロピドグレルと比較して発生率を減少させたが、脳卒中の発生率については本剤群 (1.3%)とクロピドグレル群 (1.1%)の間で差はみられなかった(ハザード比 1.17 [95%CI 0.91~1.52]、 $p=0.2249$)。

・主要臨床エンドポイント: 治療効果の一貫性

有効性の主要な臨床エンドポイントについて本剤の治療効果の持続性を検討したところ、投与早期(投与 1~30 日目)の時点で、クロピドグレル群に対し、有意なベネフィットを示した(相対リスク減少 12%、 $p=0.0446$)。さらに、投与 1~30 日目で有効性の複合イベント発生がみられていなかった患者について、投与 31~360 日目における複合イベント発生率を検討した結果、ベネフィットはなおも継続した(相対リスク減少 19%、 $p=0.0008$)。本剤による治療効果は、投与 1~12 カ月にわたり継続することが示された。

主要臨床エンドポイント: 治療効果の経時的に一貫性 (PLATO 試験: 最大解析対象集団)

投与日数	チカグレロル 90mg 1日2回			クロピドグレル 75mg 1日1回			ハザード比 (95% CI)	p値
	例数	イベント発生例数 (%)	KM%/年	例数	イベント発生例数 (%)	KM%/年		
1~30 日目	9333	443(4.7%)	4.8%	9291	502(5.4%)	5.4%	0.88(0.77,1.00)	0.0446
31~360 日目	8763	413(4.7%)	5.3%	8688	510(5.9%)	6.6%	0.80(0.70,0.91)	0.0008

ハザード比及び p 値は、試験治療法のみを探索的変数とした Cox 比例ハザードモデルから算出した。

KM%/年とは、Kaplan-Meier 法により算出した各時点でのイベント発生率を示す。

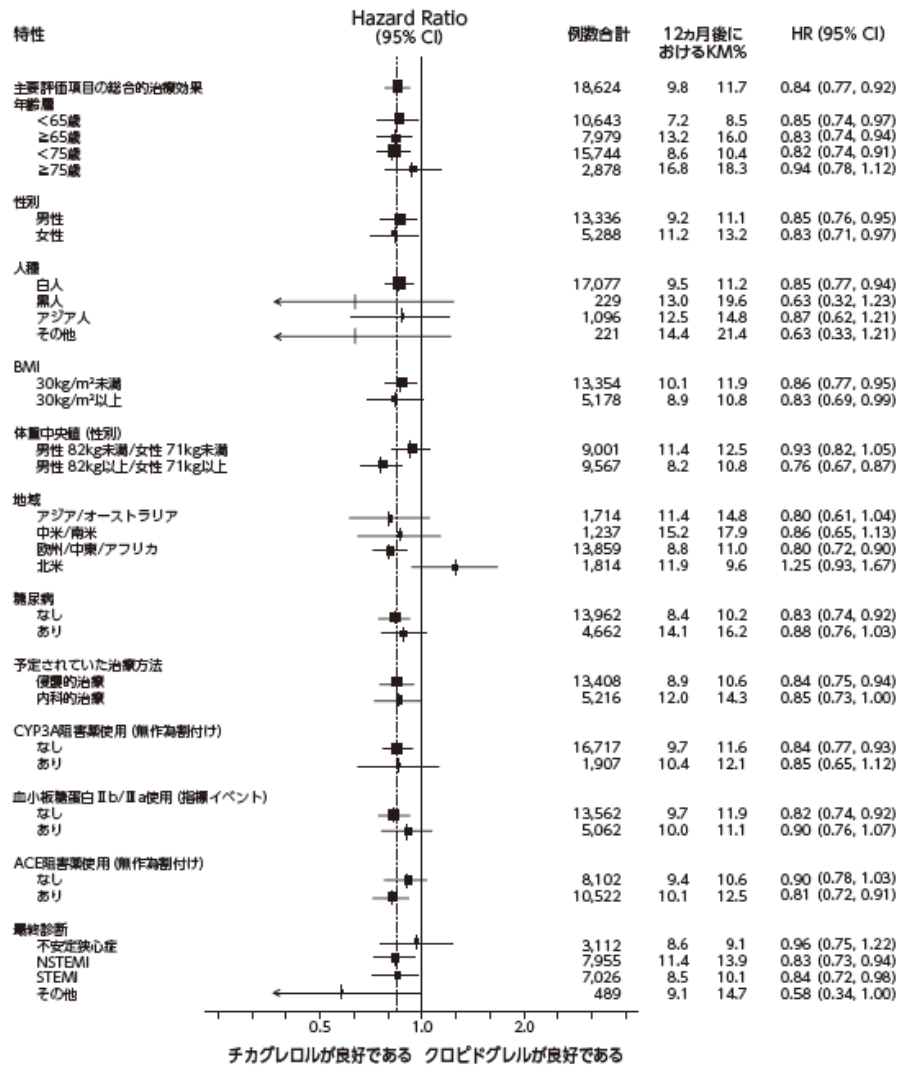
最初の期間(1~30 日目)でイベントが発生しなかった患者のみが、次の期間(31~360 日目)に含まれる。

CI: 信頼区間、KM: Kaplan-Meier

結果
(続 き)

・主要評価項目についての探索的サブグループ解析

有効性の主要評価項目について、人口統計学的特性(年齢、体重、性別、人種、既往歴及び併用薬)、急性冠症候群の最終診断や予定されていた治療法などを層別因子としてサブグループ解析を実施したところ、ほぼ一貫して、本剤はクロピドグレルより優れた治療効果を示すことが確認された。



有効性の主要評価項目のサブグループ別のハザード比及びイベント発生率
(PLATO 試験:最大解析対象集団)

注:症例報告書において、人種の分類は患者群の地理的な起源に基づいて定義した(例えば、日系二世又は三世のアメリカ人は、「アジア人」と定義)。「アジア人」には、先祖がインド人又は南西アジア人である患者は含まれない。

急性冠症候群イベントの最終診断は不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞、その他に分類した。

無作為割付け時点で糖尿病、中等度 CYP3A 阻害薬使用、ACE 阻害薬使用の有無に関するデータを収集した。

ACE:アンジオテンシン変換酵素;BMI:肥満指数;CI:信頼区間;CYP3A:チトクローム P4503A;NSTEMI:非 ST 上昇心筋梗塞;STEMI:ST 上昇心筋梗塞。

結果
(続き)

副次的評価項目

副次的評価項目	チカグレロル 90 mg 1日2回 9333例		クロピドグレル 75 mg 1日1回 9291例		ハザード比 (95% CI)	p 値
	イベント発生 例数 (%)	KM %/年	イベント発生 例数 (%)	KM %/年		
(i) 侵襲的治療予定例 ^a における心血管死/心筋梗塞 (無症候性のものを除く)/脳卒中の複合イベント	569 (8.5%)	8.9%	668 (10.0%)	10.6%	0.84(0.75, 0.94)	0.0025
(ii) 死亡 (死因を問わない)/心筋梗塞 (無症候性の ものを除く)/脳卒中の複合イベント	901 (9.7%)	10.2%	1065 (11.5%)	12.3%	0.84(0.77, 0.92)	0.0001
(iii) 心血管死/全ての心筋梗塞/脳卒中/重度の再発性 心筋虚血/再発性心筋虚血/一過性脳虚血発作/他の動 脈性血栓イベント	1290 (13.8%)	14.6%	1456 (15.7%)	16.7%	0.88(0.81, 0.95)	0.0006
(iv) 有効性の各主要評価項目						
心筋梗塞 (無症候性のものを除く)	504 (5.4%)	5.8%	593 (6.4%)	6.9%	0.84(0.75, 0.95)	0.0045
心血管死	353 (3.8%)	4.0%	442 (4.8%)	5.1%	0.79(0.69, 0.91)	0.0013
脳卒中	125 (1.3%)	1.5%	106 (1.1%)	1.3%	1.17(0.91, 1.52)	0.2249
(v) 死亡 (死因を問わない)	399 (4.3%)	4.5%	506 (5.4%)	5.9%	0.78(0.69, 0.89)	0.0003

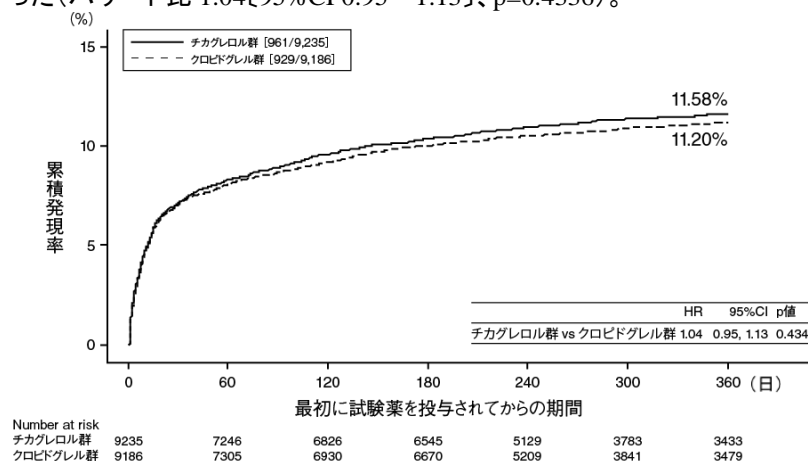
a 侵襲的治療予定例(チカグレロル群 6732 例、クロピドグレル群 6676 例)を分母として算出した。

<安全性>

出血

・Total Major bleeding が最初に発現するまでの期間

PLATO 試験の定義による Total Major bleeding (中央判定により「致命的又は生命を脅かす Major bleeding」又は「その他の Major bleeding」と判定されたもの)が最初に発現するまでの期間について、本剤とクロピドグレルとを比較した結果、投与群間で顕著な差はみられなかった(ハザード比 1.04[95%CI 0.95~1.13]、p=0.4336)。



主要評価項目: Total Major Bleeding が最初に発現する期間の推定(最大解析対象集団)

・冠動脈処置に関連する出血及び関連しない出血

CABG に関連する Major bleeding は本剤群(6.7%)と比較して、クロピドグレル群(7.1%)で高かった。CABG に関連しない Major bleeding は本剤群 3.9%、クロピドグレル群 3.3%であった。冠動脈処置に関連する Major bleeding は本剤群 7.9%、クロピドグレル群 8.1%で、ほぼ同じ割合であった。冠動脈処置に関連しない Major bleeding は本剤群 0.3%、クロピドグレル群 0.4%であった。

・探索的な出血のサブグループ解析

人種、年齢、性別、体重等のサブグループにおいて、本剤で認められた Total Major bleeding、CABG に関連しない Total Major bleeding、又は、処置に関連しない Total Major bleeding の発現の相対リスクは、クロピドグレル群と比較して同様であった。

<p>結 果 (続 き)</p>	<p><有害事象></p> <p>出血を除く有害事象の発現率は両投与群(本剤群68.6% vs クロピドグレル群66.6%)で同様であり、重篤な有害事象の発現率及び死亡例はクロピドグレル群と比較して本剤群で数値的に少なかった。</p> <p>有害事象による中止例はクロピドグレル群と比較してチカグレロル群で数値的に多かった。全般的な有害事象プロファイルは両投与群で概ね同様であった。</p> <p>呼吸困難に関連する有害事象の発現率はクロピドグレル群(6.5%)に比べ本剤群(12.0%)で高かった。</p> <p>徐脈性不整脈に関連する有害事象の発現率は、両投与群でほぼ同様であった(本剤群13.4% vs クロピドグレル群2/1%)。</p> <p>腎臓関連の有害事象の発現率は、本剤群4.9%、クロピドグレル群3.8%と本剤群で数値的に多かった。</p> <p>本剤群で平均血清尿酸値の増加がみられ、クロピドグレル群に比べて高尿酸血症の発現が多かった(本剤群0.5% vs. クロピドグレル群0.02%)が、痛風の発現率(本剤群0.6% vs クロピドグレル群0.6%)は両投与群で同程度であった。</p> <p>肝臓関連の有害事象、肝機能検査異常値の発現率は、両投与群で同様であった。</p> <p><副作用></p> <p>安全性評価対象9,235例中1,746例(18.9%)に副作用が認められ、主な副作用は鼻出血314例(3.4%)、挫傷225例(2.4%)、呼吸困難195例(2.1%)であった。</p> <p><遺伝子多型別解析></p> <p>無作為割り付け前後に遺伝子多型用DNAを採取していた症例(10,285例)において、CYP2C19遺伝子多型別に心血管死、心筋梗塞または脳卒中の複合イベント発生率を検討した。その結果、本剤における12カ月までの複合イベント発生率は、CYP2C19機能喪失アレルあり群(1,384例)が8.6%、CYP2C19機能喪失アレルなし群(3,554例)が8.8%であり、CYP2C19機能喪失アレルの有無にかかわらず同程度であった。</p>
------------------------	--

* 出血の重症度分類(PLATO 試験の定義)

<p>致死性的又は生命を脅かす Major bleeding: 以下のいずれかに該当するもの</p> <ul style="list-style-type: none"> ・致死性的出血 ・頭蓋内出血 ・心タンポナーデを伴う心嚢内出血 ・出血による血液量減少性ショック又は重度の低血圧で、昇圧剤又は手術を要するもの ・5 g/dL を超えるヘモグロビン減少(ヘモグロビン値が不明な場合は、15%以上のヘマトクリット値減少)を伴う臨床的に明らかな出血 ・4 単位以上の輸血(全血又は濃縮赤血球)を要する出血 <p>その他の Major bleeding: 以下のいずれかに該当するもの</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重大な障害(永久的な視力喪失をもたらす眼内出血等)をきたすもの ・3~5 g/dL のヘモグロビン減少(ヘモグロビン値が不明な場合は、9%以上 15%未満のヘマトクリット値減少)を伴う臨床的に明らかな出血 ・2~3 単位の輸血(全血又は濃縮赤血球)を要する出血 <p>Minor bleeding</p> <ul style="list-style-type: none"> ・止血又は治療を要するもの(充填止血のため来院を要する鼻出血等) <p>Minimal bleeding</p> <ul style="list-style-type: none"> ・処置又は治療を要しないその他の全ての出血
--

注)日本における用法用量:

<急性冠症候群(不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞)>

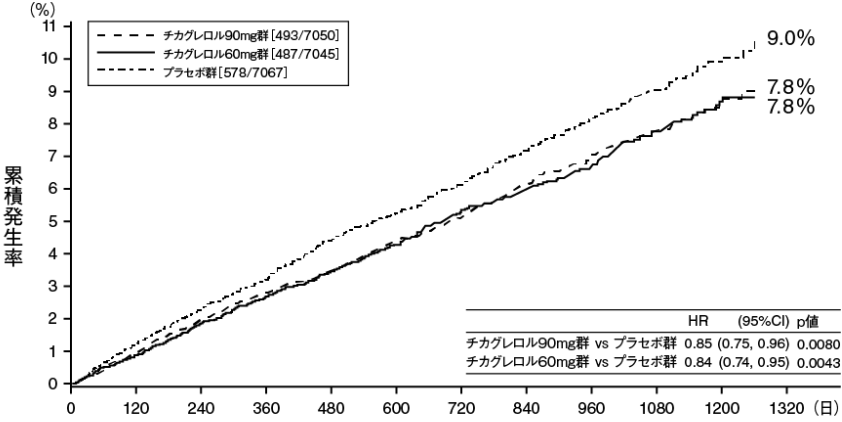
通常、成人には、チカグレロルとして初回用量を 180mg、2 回目以降の維持用量を 90mg とし、1 日 2 回経口投与する。

<陳旧性心筋梗塞>

通常、成人には、チカグレロルとして 1 回 60mg を 1 日 2 回経口投与する。

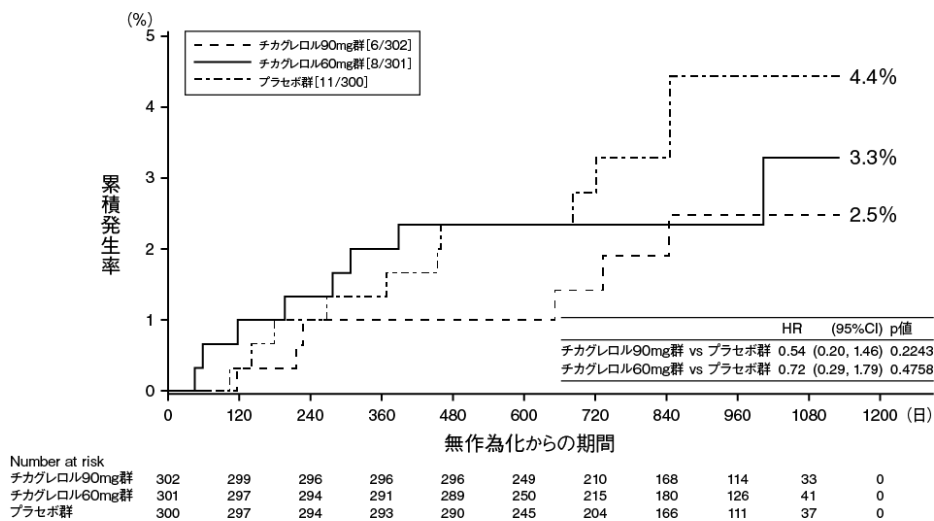
③ 国際共同第 III 相試験 (PEGASUS 試験: 試験 D5132C00001) [16] [17]

目的	心筋梗塞の既往歴がありアテローム血栓症発生のリスクが高い患者に、本剤の心血管性イベント抑制における有効性及び安全性をプラセボと比較検討した。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験
対象	心筋梗塞の既往歴(無作為割り付けの 1~3 年前)がありアテローム血栓症発生のリスクの高い患者 21,162 例(うち日本人 903 例)
主な選択基準	<p>(1) 年齢 50 歳以上の男性又は女性</p> <p>(2) 自然発症と思われる心筋梗塞(処置前後に発症したことがわかっているものや、明らかな二次性の心筋梗塞[極度の低血圧、緊急性高血圧、頻脈又は極度の貧血に起因するなど]を除く)の、医療記録で確認できる既往があり、直近の心筋梗塞発症が無作為割り付け前 1-3 年の期間中であり、かつ下記の危険因子の一つ以上を有する者</p> <ul style="list-style-type: none"> - 年齢 65 歳以上 - 薬物療法を必要とする糖尿病 - 2 度目の自然発症と思われる心筋梗塞の、医療記録で確認できる既往(1 年以上前) - 血管造影で確認された多枝病変を有する冠動脈疾患(主要冠動脈領域 2 カ所における 50%以上の狭窄。主要冠動脈領域は、冠動脈の主要枝、主要側枝又はバイパスグラフトを含む主要領域[すなわち左前下行枝、高位側壁枝、左回旋枝、右冠動脈]と定義する)の医療記録で確認できる既往 - 末期ではない慢性の腎機能不全(Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス算出値 60mL/分未満) <p>(3) 現在アスピリンの処方を受けていて忍容性があり、治療期間中に治験実施計画書に規定する 75~150mg/日 1 回投与が可能である者</p>
主な除外基準	<p>(1) アデノシン二リン酸(ADP)受容体拮抗薬(クロピドグレル、チクロピジン、プラスグレル等)、ジピリダモール又はシロスタゾールの使用を予定している者</p> <p>(2) 冠動脈、脳血管又は末梢動脈の血行再建を予定している者</p> <p>(3) 長期的経口抗凝固療法、又は静脈血栓症においては予防的投与量ではない長期的低分子ヘパリン療法を受ける必要がある者</p> <p>(4) 出血傾向又は凝固障害があることがわかっている者</p> <p>(5) 虚血性脳卒中の既往がある者</p> <p>(6) 徐脈イベントのリスクが高いと考えられる者</p>
試験方法	<p>本剤 60mg 1 日 2 回投与群、本剤 90mg 1 日 2 回投与群、又はプラセボ群に無作為割り付けた。いずれも低用量のアスピリンを連日併用投与。被験者には 12~48 カ月間にわたり治験薬が投与された。</p> <p>基本療法としてアスピリン 75mg~150mg/日を投与しながら割り付けられた治療を行う</p> <p>4ヵ月ごとの来院 6ヵ月ごとの来院 最長6週間 14-28日間</p> <p>12ヵ月後 CSED 投与終了 治験終了</p> <p>CSED: 全被験者の治療期間が12ヵ月以上かつ主要評価イベントが目標の1360件以上に達する日 (common study end date)</p>
主要評価項目	有効性: 心血管死、非致命的な心筋梗塞又は非致命的な脳卒中のうちいずれかのイベントが最初に発生するまでの期間
安全性評価項目	安全性: TIMI の定義による Major bleeding が最初に発現するまでの期間、更には TIMI 定義による Major 又は Minor bleeding が最初に発現するまでの期間及び PLATO の定義による Major bleeding が最初に発生するまでの期間

副次的評価項目	(i) 心血管死が発生するまでの期間 (ii) 死亡(死因は問わない)までの期間 (iii) 心血管死、非致死的心筋梗塞又は非致死の脳卒中又は緊急の冠動脈血行再建のうちいずれかのイベントが最初に発生するまでの期間 (iv) 心血管死、冠動脈又は脳血管動脈の血栓症による入院のうちいずれかのイベントが最初に発生するまでの期間 (v) 冠動脈疾患による死亡、非致死的心筋梗塞又は非致死の脳卒中のうちいずれかのイベントが発生するまでの期間 (vi) 心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中、TIMI の定義による Major bleeding のイベントのうちいずれかが最初に発生するまでの期間 (vii) 冠動脈ステント血栓症が最初に発生するまでの期間 (viii) 入院に伴う医療利用度及び EQ-5D で評価した利用度																																																																
結 果	<p><有効性> 主要評価項目 ・心血管死、非致死的心筋梗塞又は非致死の脳卒中のうちいずれかのイベントが最初に発生するまでの期間</p> <p>本剤90mg群、60mg群は、心血管イベント(心血管死、心筋梗塞又は脳卒中)の発生率を、プラセボと比較して有意に低下させた。36カ月時点のKaplan-Meier法による心血管イベントの発生率は本剤90mg群で7.8%、本剤60mg群で7.8%、プラセボ群で9.0%であり、ハザード比は本剤90mg群で0.85(95%CI 0.75~0.96、p=0.0080)、本剤60mg群で0.84(95%CI 0.74~0.95、p=0.0043)であった。</p>  <table border="1" data-bbox="986 1249 1369 1323"> <thead> <tr> <th></th> <th>HR</th> <th>(95%CI)</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>チカグレロル90mg群 vs プラセボ群</td> <td>0.85</td> <td>(0.75, 0.96)</td> <td>0.0080</td> </tr> <tr> <td>チカグレロル60mg群 vs プラセボ群</td> <td>0.84</td> <td>(0.74, 0.95)</td> <td>0.0043</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="427 1391 1262 1462"> <thead> <tr> <th>Number at risk</th> <th>0</th> <th>120</th> <th>240</th> <th>360</th> <th>480</th> <th>600</th> <th>720</th> <th>840</th> <th>960</th> <th>1080</th> <th>1200</th> <th>1320</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>チカグレロル90mg群</td> <td>7050</td> <td>6951</td> <td>6851</td> <td>6769</td> <td>6703</td> <td>6345</td> <td>5921</td> <td>4951</td> <td>3651</td> <td>2038</td> <td>692</td> <td></td> </tr> <tr> <td>チカグレロル60mg群</td> <td>7045</td> <td>6948</td> <td>6857</td> <td>6784</td> <td>6711</td> <td>6357</td> <td>5904</td> <td>4926</td> <td>3698</td> <td>2055</td> <td>710</td> <td></td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>7067</td> <td>6950</td> <td>6842</td> <td>6761</td> <td>6658</td> <td>6315</td> <td>5876</td> <td>4899</td> <td>3646</td> <td>2028</td> <td>714</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>主要評価項目: 心血管死、心筋梗塞又は脳卒中のいずれかが最初に発生するまでの期間(全解析対象集団)</p>		HR	(95%CI)	p値	チカグレロル90mg群 vs プラセボ群	0.85	(0.75, 0.96)	0.0080	チカグレロル60mg群 vs プラセボ群	0.84	(0.74, 0.95)	0.0043	Number at risk	0	120	240	360	480	600	720	840	960	1080	1200	1320	チカグレロル90mg群	7050	6951	6851	6769	6703	6345	5921	4951	3651	2038	692		チカグレロル60mg群	7045	6948	6857	6784	6711	6357	5904	4926	3698	2055	710		プラセボ群	7067	6950	6842	6761	6658	6315	5876	4899	3646	2028	714	
	HR	(95%CI)	p値																																																														
チカグレロル90mg群 vs プラセボ群	0.85	(0.75, 0.96)	0.0080																																																														
チカグレロル60mg群 vs プラセボ群	0.84	(0.74, 0.95)	0.0043																																																														
Number at risk	0	120	240	360	480	600	720	840	960	1080	1200	1320																																																					
チカグレロル90mg群	7050	6951	6851	6769	6703	6345	5921	4951	3651	2038	692																																																						
チカグレロル60mg群	7045	6948	6857	6784	6711	6357	5904	4926	3698	2055	710																																																						
プラセボ群	7067	6950	6842	6761	6658	6315	5876	4899	3646	2028	714																																																						

結果
(続 き)

日本人解析対象集団では、36カ月時点のKaplan-Meier法による心血管イベントの発生率は本剤90mg群で2.5%、本剤60mg群で3.3%、プラセボ群で4.4%であった。



主要評価項目(心血管死、心筋梗塞又は脳卒中のいずれかが最初に発生するまでの期間)(日本人解析対象集団)

副次的評価項目

- ・心血管死が発生するまでの期間
心血管死の発生率のハザード比は本剤90 mg 群、60 mgいずれもプラセボ群と比較して発生率が低下したが、有意差は認められなかった。
- ・死亡(死因を問わない)までの期間
死亡(死因を問わない)の発生率のハザード比は本剤60 mg 群ではプラセボ群と比較して発生率が低下したが、有意差は認められなかった。

主要評価項目と副次的評価項目(全解析対象集団、日本人解析対象集団)

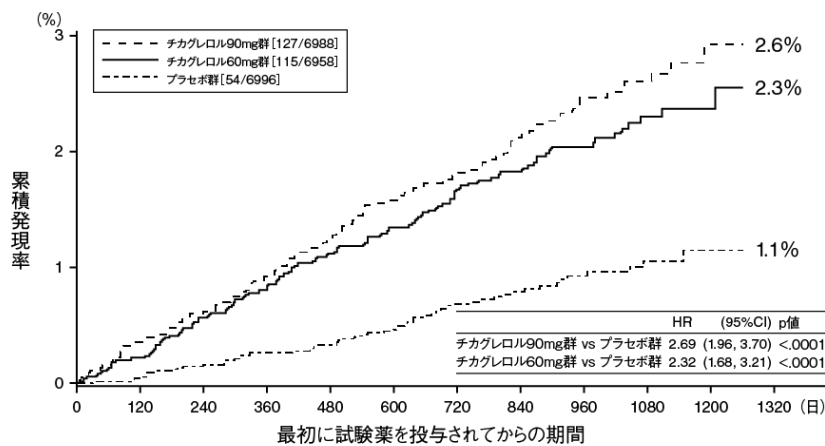
	チカグレロル 90 mg 1日2回				チカグレロル 60 mg 1日2回				プラセボ	
	イベント発生例数	KM%	ハザード比(95% CI)	p 値	イベント発生例数	KM%	ハザード比(95% CI)	p 値	イベント発生例数	KM%
全解析対象集団	7050 例				7045 例				7067 例	
複合エンドポイント(心血管死、心筋梗塞、脳卒中)	493 (7.0%)	7.8%	0.85 (0.75, 0.96)	0.0080 (s)	487 (6.9%)	7.8%	0.84 (0.74, 0.95)	0.0043 (s)	578 (8.2%)	9.0%
心血管死	182 (2.6%)	2.9%	0.87 (0.71, 1.06)	0.1547	174 (2.5%)	2.9%	0.83 (0.68, 1.01)	0.0676	210 (3.0%)	3.4%
死亡(死因を問わない)	326 (4.6%)	5.1%	1.00 (0.86, 1.16)	0.9851	289 (4.1%)	4.7%	0.89 (0.76, 1.04)	0.1350	326 (4.6%)	5.2%
日本人解析対象集団	302 例				301 例				300 例	
複合エンドポイント(心血管死、心筋梗塞、脳卒中)	6 (2.0%)	2.5%	0.54 (0.20, 1.46)	0.2243	8 (2.7%)	3.3%	0.72 (0.29, 1.79)	0.4758	11 (3.7%)	4.4%
心血管死	1 (0.3%)	0.3%			3 (1.0%)	1.6%			1 (0.3%)	0.3%
死亡(死因を問わない)	6 (2.0%)	2.4%			6 (2.0%)	2.7%			5 (1.7%)	2.3%

KM% : 36 カ月時点の Kaplan-Meier 法によるイベント発生率、(s) : 統計的に有意

<安全性>

- ・TIMIの定義によるMajor bleedingが最初に発生するまでの期間
36カ月時点のKaplan-Meier法によるTIMIの定義によるMajor bleedingの発現率は本剤90mg群で2.6%、本剤60mg群で2.3%、プラセボ群で1.1%であり、ハザード比は本剤90mg群で2.69 (95%CI 1.96 ~ 3.70、p<0.0001)、本剤60mg群で2.32 (95%CI 1.68 ~ 3.21、p<0.0001)であった。
日本人安全性解析対象集団では、36カ月時点のKaplan-Meier法によるTIMIの定義によるMajor bleedingの発現率は本剤90mg群で1.7%、本剤60mg群で4.5%、プラセボ群で1.2%であった。

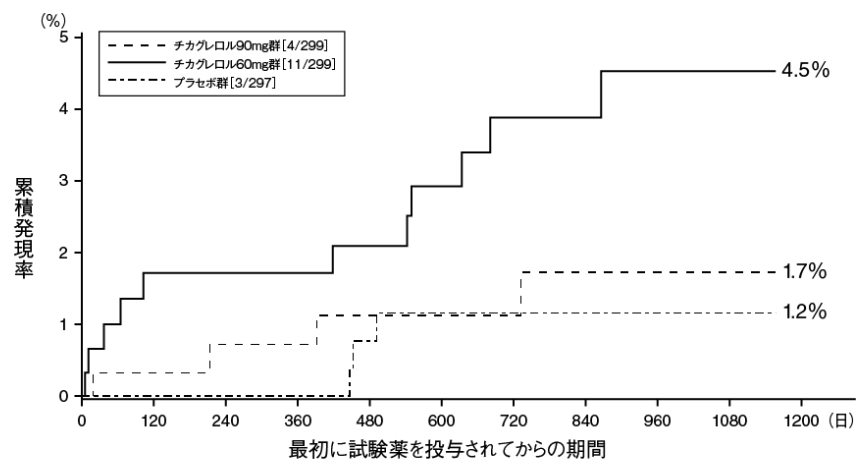
結 果
(続 き)



最初に試験薬を投与されてからの期間

Number at risk	0	120	240	360	480	600	720	840	960	1080	1200	1320 (日)
チカグレロル90mg群	6988	5947	5496	5203	4983	4634	4311	3571	2609	1528	540	
チカグレロル60mg群	6958	6157	5719	5474	5263	4908	4514	3776	2843	1722	599	
プラセボ群	6996	6536	6225	5997	5787	5444	5025	4192	3116	1817	634	

TIMIの定義によるMajor bleedingが最初に発生するまでの期間(全解析対象集団)



最初に試験薬を投与されてからの期間

Number at risk	0	120	240	360	480	600	720	840	960	1080	1200 (日)
チカグレロル90mg群	299	268	253	244	238	198	169	137	93	33	0
チカグレロル60mg群	299	274	265	254	250	218	184	155	110	38	0
プラセボ群	297	285	278	270	256	215	178	139	103	39	0

TIMIの定義によるMajor bleedingが最初に発生するまでの期間(日本人解析対象集団)

- ・TIMIの定義によるMajor又はMinor bleedingが最初に発生するまでの期間

36カ月時点のKaplan-Meier法によるTIMIの定義によるMajor又はMinor bleedingの発現率は本剤90mg群で3.9%、本剤60mg群で3.4%、プラセボ群で1.4%であり、ハザード比は本剤90mg群で3.05 (95%CI 2.32~4.00、p<0.0001)、本剤60mg群で2.54 (95%CI 1.93~3.35、p<0.0001)であった。

日本人集団では、36カ月時点のKaplan-Meier法によるTIMIの定義によるMajor又はMinor bleedingの発現率は本剤90mg群で3.8%、本剤60mg群で7.2%、プラセボ群で1.2%であった。
- ・PLATO試験の定義によるMajor bleedingが最初に発生するまでの期間

36カ月時点のKaplan-Meier法によるPLATO試験の定義によるMajor bleedingの発現率は本剤90mg群で4.0%、本剤60mg群で3.5%、プラセボ群で1.4%であり、ハザード比は本剤90mg群で3.12 (95%CI 2.38~4.07、p<0.0001)、本剤60mg群で2.57 (95%CI 1.95~3.37、p<0.0001)であった。

日本人集団では、36カ月時点のKaplan-Meier法によるPLATO試験の定義によるMajor bleedingの発現率は本剤90mg群で3.8%、本剤60mg群で7.6%、プラセボ群で1.2%であった。

結 果 (続 き)	<p><有害事象></p> <p>出血を含む有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった(本剤90mg群76.2%、本剤60mg群75.7%、プラセボ群69.1%)。</p> <p>死亡に至った有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった(本剤90mg群2.3%、本剤60mg群2.1%、プラセボ群2.9%)。</p> <p>重篤な有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった(本剤90mg群21.7%、本剤60mg群21.5%、プラセボ群21.6%)。</p> <p>治験薬の投与中止に至った出血を含む有害事象の発現率は、本剤90mg及び本剤60mg群においてプラセボ群と比較して高かった(本剤90mg群18.7%、本剤60mg群16.1%、プラセボ群8.5%)。</p> <p>日本人集団では、出血を含む有害事象の発現率は、本剤90mg群87.6%、本剤60mg群91.6%、プラセボ群86.2%であった。死亡に至った有害事象(本剤90mg群1.3%、本剤60mg群0.7%、プラセボ群1.0%)、重篤な有害事象(本剤90mg群17.1%、本剤60mg群23.7%、プラセボ群18.2%)、及び治験薬の投与中止に至った有害事象(本剤90mg群7.4%、本剤60mg群8.7%、プラセボ群7.1%)については、3投与群で大きな違いはなかった。</p> <p><副作用></p> <p>日本人を含む安全性評価対象6,958例(60mg)中2,403例(34.5%)に副作用が認められ、主な副作用は、呼吸困難593例(8.5%)、内出血発生の増加傾向373例(5.4%)、鼻出血332例(4.8%)、挫傷254例(3.7%)、特発性血腫197例(2.8%)であった。</p> <p>日本人患者では、299例(60mg)中146例(48.8%)に副作用が認められ、主な副作用は、内出血発生の増加傾向47例(15.7%)、挫傷28例(9.4%)、鼻出血27例(9.0%)であった。</p>
----------------	---

* 出血の重症度分類(TIMI の定義)

<p><u>Major bleeding</u></p> <p>頭蓋内出血又は臨床的に有意に明白な徴候を有する出血で、5g/dL を超えるヘモグロビン減少(ヘモグロビン値が不明な場合は、15%を超えるヘマトクリット値減少)を伴うもの</p> <p><u>生命を脅かす bleeding</u></p> <p>TIMI 出血基準の定義による Major bleeding のうち、以下に該当するもの</p> <ul style="list-style-type: none"> ・致死性出血 ・強心薬の静脈内投与を要する低血圧を来すもの ・出血に対し外科的処置を要するもの ・48 時間内に 4 単位以上の輸血(全血又は赤血球濃厚液)を要するもの ・症候性頭蓋内出血 <p><u>Minor bleeding</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・臨床的に顕著な徴候(画像診断を含む)を有する出血で、3g/dL 以上 5g/dL 以下のヘモグロビン減少(ヘモグロビン値が不明の場合は、9% 以上 15% 以下のヘマトクリット値減少)を伴うもの <p><u>Minimal bleeding</u></p> <p>臨床的に顕著な徴候(画像診断を含む)を有する出血で、3g/dL 未満のヘモグロビン減少(ヘモグロビン値が不明の場合は、9% 未満のヘマトクリット値減少)を伴うもの</p>

注)日本における用法用量:

〈急性冠症候群(不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞)〉

通常、成人には、チカグレロルとして初回用量を 180mg、2 回目以降の維持用量を 90mg とし、1 日 2 回経口投与する。

〈陳旧性心筋梗塞〉

通常、成人には、チカグレロルとして 1 回 60mg を 1 日 2 回経口投与する。

3) 安全性試験:長期投与試験

本剤の開発プログラムにおいて、主要目的として有効性又は忍容性の持続性を検討するためにデザインされた試験はなかったが、国際共同第Ⅲ相試験(PLATO 試験)及びアジア共同第Ⅲ相試験の治療期間は 6~12 カ月間(平均投与期間は、PLATO 試験の本剤群で約 246 日、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団における本剤群で 201 日)、国際共同第Ⅲ相試験(PEGASUS 試験)の治療期間は 12~38 カ月間で計画され(投与期間(中央値)は、本剤 90mg 群で 28.1 カ月、本剤 60mg 群で 29.2 カ月)であり、長期投与における安全性データはすでに得られている。

4) 患者・病態別試験

① 高齢者(外国人)(試験 D5130C00014)[18]

目的	高齢者における単回投与時の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性の検討																																																													
試験デザイン	第 I 相、非盲検、非無作為化、並行群間比較、単施設、単回投与試験																																																													
対象	高齢(65 歳以上)の健康被験者、若年(18~45 歳)の健康被験者																																																													
試験方法	若年健康被験者男女各 10 例及び高齢健康被験者男女各 10 例に、本剤 200mg ^{注)} を単回経口投与した。																																																													
結果	<p>高齢者では若年者に比べ、チカグレロルの曝露量(AUC 及び C_{max})は約 60% 高く、AR-C124910XX は約 50% 高かった。総じて、チカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量は、若年者に比べ高齢者で高く、男性より女性で高い傾向がみられた。</p> <p>投与後の ADP 誘発 IPA の平均値は、いずれのグループでも 1 時間までには 55% 超、2 時間までには 80% 超、4 時間及び 8 時間では 90% 超であった。12 時間ではいずれのグループでも 75% を超えていたが、若年男性(96%)で最も高く、高齢女性(78%)で最も低かった。24 時間では若年男性(85%)及び若年女性(65%)では高値を維持していたが、高齢男性(56%)及び高齢女性(44%)では低下した。</p> <p>本剤の忍容性は良好であり、安全性及び忍容性に対して、年齢又は性別による明らかな影響は認められなかった。</p> <p>若年及び高齢の健康な男性及び女性被験者にチカグレロル 200mg を単回経口投与したときのチカグレロルの C_{max}、AUC 及び AUC_{0-t} の比較:年齢と性別の交互作用を因子とする ANOVA(試験 D5130C00014:薬物動態解析対象集団)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">エンドポイント</th> <th colspan="4">チカグレロル 200mg 単回</th> </tr> <tr> <th>若年男性 10 例</th> <th>若年女性 9 例</th> <th>高齢男性 10 例</th> <th>高齢女性 10 例</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">AUC (ng・h/mL)</td> <td>平均値(標準偏差)</td> <td>6194.4(2540.2)</td> <td>9178.8(2741.4)</td> <td>11172.9(7058.1)</td> <td>12577.7(4193.4)</td> </tr> <tr> <td>幾何平均の比^a</td> <td>—</td> <td>1.53</td> <td>1.70</td> <td>2.08</td> </tr> <tr> <td>90%信頼区間</td> <td>—</td> <td>1.29, 1.82</td> <td>1.44, 2.00</td> <td>1.76, 2.46</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">AUC_{0-t} (ng・h/mL)</td> <td>平均値(標準偏差)</td> <td>6136.4(2515.8)</td> <td>9064.7(2755.4)</td> <td>11038.3(6891.8)</td> <td>12344.0(4029.7)</td> </tr> <tr> <td>幾何平均の比^a</td> <td>—</td> <td>1.53</td> <td>1.69</td> <td>2.06</td> </tr> <tr> <td>90%信頼区間</td> <td>—</td> <td>1.29, 1.81</td> <td>1.44, 2.00</td> <td>1.75, 2.44</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">C_{max} (ng/mL)</td> <td>平均値(標準偏差)</td> <td>727.7(320.3)</td> <td>1123.0(325.5)</td> <td>1274.9(596.5)</td> <td>1744.0(584.9)</td> </tr> <tr> <td>幾何平均の比^a</td> <td>—</td> <td>1.61</td> <td>1.73</td> <td>2.48</td> </tr> <tr> <td>90%信頼区間</td> <td>—</td> <td>1.37, 1.89</td> <td>1.48, 2.02</td> <td>2.12, 2.90</td> </tr> </tbody> </table> <p>若年被験者は年齢 18~45 歳、高齢被験者は年齢 65 歳以上 a: 若年男性被験者に対する幾何平均の比</p>				エンドポイント		チカグレロル 200mg 単回				若年男性 10 例	若年女性 9 例	高齢男性 10 例	高齢女性 10 例	AUC (ng・h/mL)	平均値(標準偏差)	6194.4(2540.2)	9178.8(2741.4)	11172.9(7058.1)	12577.7(4193.4)	幾何平均の比 ^a	—	1.53	1.70	2.08	90%信頼区間	—	1.29, 1.82	1.44, 2.00	1.76, 2.46	AUC _{0-t} (ng・h/mL)	平均値(標準偏差)	6136.4(2515.8)	9064.7(2755.4)	11038.3(6891.8)	12344.0(4029.7)	幾何平均の比 ^a	—	1.53	1.69	2.06	90%信頼区間	—	1.29, 1.81	1.44, 2.00	1.75, 2.44	C _{max} (ng/mL)	平均値(標準偏差)	727.7(320.3)	1123.0(325.5)	1274.9(596.5)	1744.0(584.9)	幾何平均の比 ^a	—	1.61	1.73	2.48	90%信頼区間	—	1.37, 1.89	1.48, 2.02	2.12, 2.90
エンドポイント		チカグレロル 200mg 単回																																																												
		若年男性 10 例	若年女性 9 例	高齢男性 10 例	高齢女性 10 例																																																									
AUC (ng・h/mL)	平均値(標準偏差)	6194.4(2540.2)	9178.8(2741.4)	11172.9(7058.1)	12577.7(4193.4)																																																									
	幾何平均の比 ^a	—	1.53	1.70	2.08																																																									
	90%信頼区間	—	1.29, 1.82	1.44, 2.00	1.76, 2.46																																																									
AUC _{0-t} (ng・h/mL)	平均値(標準偏差)	6136.4(2515.8)	9064.7(2755.4)	11038.3(6891.8)	12344.0(4029.7)																																																									
	幾何平均の比 ^a	—	1.53	1.69	2.06																																																									
	90%信頼区間	—	1.29, 1.81	1.44, 2.00	1.75, 2.44																																																									
C _{max} (ng/mL)	平均値(標準偏差)	727.7(320.3)	1123.0(325.5)	1274.9(596.5)	1744.0(584.9)																																																									
	幾何平均の比 ^a	—	1.61	1.73	2.48																																																									
	90%信頼区間	—	1.37, 1.89	1.48, 2.02	2.12, 2.90																																																									

注) 日本における用法用量:

〈急性冠症候群(不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞)〉

通常、成人には、チカグレロルとして初回用量を 180mg、2 回目以降の維持用量を 90mg として、1 日 2 回経口投与する。

〈陳旧性心筋梗塞〉

通常、成人には、チカグレロルとして 1 回 60mg を 1 日 2 回経口投与する。

② 腎障害者(外国人)(試験 D5130C00015)[19]

目的	腎機能障害患者における単回投与時の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性の検討																																																																																
試験デザイン	第 I 相、非盲検、非無作為化、並行群間比較、多施設共同、単回投与試験																																																																																
対象	重度腎障害者(CrCL 30mL/min 未満)、および腎機能正常(CrCL 80mL/min 以上)健康被験者																																																																																
試験方法	重度腎障害者 10 例と、背景(年齢・性別・体重)をマッチングさせた健康被験者 10 例に、本剤 180mg を単回経口投与した。																																																																																
結果	<p>重度腎障害者では健康被験者に比べ、チカグレロルの曝露量(C_{max} 及び AUC)は約 20% 低く、AR-C124910XX の AUC は約 17% 高かったが、全身曝露量、曝露量の腎機能グループ間差の評価から、全体的な C_{max} 及び AUC は両者で大きく異なることが示唆された。ADP 誘発 IPA は、健康被験者と重度腎障害者とで差はみられなかったが、個人差は重度腎障害者で大きかった。</p> <p>本剤の忍容性は、重度腎障害者及び健康被験者ともに概ね良好であった。</p> <p>重度腎障害者及び健康被験者にチカグレロル 180mg を単回経口投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータの比較(試験 D5130C00015:薬物動態解析対象集団)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">パラメータ</th> <th colspan="2">健康被験者</th> <th colspan="2">重度腎障害者</th> <th rowspan="3">点推定値</th> <th colspan="2">幾何平均の比^a</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">例数</th> <th rowspan="2">幾何平均</th> <th rowspan="2">例数</th> <th rowspan="2">幾何平均</th> <th colspan="2">90%信頼区間</th> </tr> <tr> <th>下限</th> <th>上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8">チカグレロル</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>10</td> <td>1341.58</td> <td>10</td> <td>1093.87</td> <td>0.815</td> <td>0.558</td> <td>1.191</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-7} (ng·h/mL)</td> <td>10</td> <td>9380.04</td> <td>10</td> <td>7545.52</td> <td>0.804</td> <td>0.533</td> <td>1.214</td> </tr> <tr> <td>AUC (ng·h/mL)</td> <td>10</td> <td>9584.16</td> <td>10</td> <td>7638.63</td> <td>0.797</td> <td>0.526</td> <td>1.207</td> </tr> <tr> <td colspan="8">AR-C124910XX</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>10</td> <td>349.38</td> <td>10</td> <td>363.59</td> <td>1.041</td> <td>0.815</td> <td>1.329</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-7} (ng·h/mL)</td> <td>10</td> <td>3463.05</td> <td>10</td> <td>4073.02</td> <td>1.176</td> <td>0.826</td> <td>1.674</td> </tr> <tr> <td>AUC (ng·h/mL)</td> <td>10</td> <td>3537.11</td> <td>10</td> <td>4141.13</td> <td>1.171</td> <td>0.819</td> <td>1.674</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 幾何平均の比: 重度腎障害者/健康被験者</p>	パラメータ	健康被験者		重度腎障害者		点推定値	幾何平均の比 ^a		例数	幾何平均	例数	幾何平均	90%信頼区間		下限	上限	チカグレロル								C_{max} (ng/mL)	10	1341.58	10	1093.87	0.815	0.558	1.191	AUC_{0-7} (ng·h/mL)	10	9380.04	10	7545.52	0.804	0.533	1.214	AUC (ng·h/mL)	10	9584.16	10	7638.63	0.797	0.526	1.207	AR-C124910XX								C_{max} (ng/mL)	10	349.38	10	363.59	1.041	0.815	1.329	AUC_{0-7} (ng·h/mL)	10	3463.05	10	4073.02	1.176	0.826	1.674	AUC (ng·h/mL)	10	3537.11	10	4141.13	1.171	0.819	1.674
パラメータ	健康被験者		重度腎障害者		点推定値	幾何平均の比 ^a																																																																											
	例数		幾何平均	例数		幾何平均		90%信頼区間																																																																									
		下限					上限																																																																										
チカグレロル																																																																																	
C_{max} (ng/mL)	10	1341.58	10	1093.87	0.815	0.558	1.191																																																																										
AUC_{0-7} (ng·h/mL)	10	9380.04	10	7545.52	0.804	0.533	1.214																																																																										
AUC (ng·h/mL)	10	9584.16	10	7638.63	0.797	0.526	1.207																																																																										
AR-C124910XX																																																																																	
C_{max} (ng/mL)	10	349.38	10	363.59	1.041	0.815	1.329																																																																										
AUC_{0-7} (ng·h/mL)	10	3463.05	10	4073.02	1.176	0.826	1.674																																																																										
AUC (ng·h/mL)	10	3537.11	10	4141.13	1.171	0.819	1.674																																																																										

③ 血液透析が必要な末期腎不全患者[20]

目的	血液透析が必要な末期腎不全患者と腎機能が正常な被験者におけるチカグレロルの薬物動態、薬力学、安全性の検討																																												
試験デザイン	単一用量、非盲検、無作為化、並行群間、クロスオーバー																																												
対象	血液透析が必要な末期腎不全患者および腎機能が正常な被験者(CrCL 90mL/min 以上)																																												
試験方法	末期腎不全患者を、血液透析の 1 日後または血液透析直前の単回チカグレロル 90mg 投与に無作為割り付けし、7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。また、腎機能被験者に単回チカグレロル 90mg の投与を行い、薬物動態、薬力学 (P2Y ₁₂ 反応単位[PRU]、血小板凝集阻害[IPA]) を評価した。																																												
結果	<p><薬物動態></p> <p>血液透析が必要な末期腎不全患者は、腎機能が正常な被験者と比べ、非透析時におけるチカグレロルの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 38% 及び 51% 高く、AR-C124910XX の AUC 及び C_{max} はそれぞれ 13% 及び 17% 高かった。透析直前に投与したときの曝露量は非透析時と同程度であり、血液透析によってチカグレロル及び AR-C124910XX が除去されないことが示された。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>透析直前 (13 例)</th> <th>透析 1 日後 (12 例)</th> <th>健康被験者 (13 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">チカグレロル</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>598.4 (47.9)</td> <td>560.3 (54.0)</td> <td>370.8 (37.3)</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{0-\infty}$ (ng·時/mL)</td> <td>3256.1 (52.5)</td> <td>3015.1 (54.2)</td> <td>2188.8 (22.6)</td> </tr> <tr> <td>t_{max} (h)</td> <td>2.0 (1.0-4.0)</td> <td>2.0 (1.0-4.0)</td> <td>2.0 (1.0-6.0)</td> </tr> <tr> <td>$t_{1/2}$ (h)</td> <td>8.4 (24.8)</td> <td>8.2 (16.2)</td> <td>8.3 (14.9)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">AR-C124910XX</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>152.3 (54.3)</td> <td>130.8 (38.3)</td> <td>111.7 (60.6)</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{0-\infty}$ (ng·時/mL)</td> <td>1144.2 (36.2)</td> <td>1127.8 (39.3)</td> <td>1000.4 (33.2)</td> </tr> <tr> <td>t_{max} (h)</td> <td>2.0 (2.0-4.0)</td> <td>2.0 (2.0-4.0)</td> <td>2.0 (2.0-6.0)</td> </tr> <tr> <td>$t_{1/2}$ (h)</td> <td>7.4 (24.8)</td> <td>7.3 (28.2)</td> <td>8.4 (22.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>C_{max}: 最大血漿中濃度、$AUC_{0-\infty}$: 0 時間から無限時間までの血中濃度-時間曲線 t_{max}: 最高濃度到達時間、$t_{1/2}$: 消失半減期</p>		透析直前 (13 例)	透析 1 日後 (12 例)	健康被験者 (13 例)	チカグレロル				C_{max} (ng/mL)	598.4 (47.9)	560.3 (54.0)	370.8 (37.3)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·時/mL)	3256.1 (52.5)	3015.1 (54.2)	2188.8 (22.6)	t_{max} (h)	2.0 (1.0-4.0)	2.0 (1.0-4.0)	2.0 (1.0-6.0)	$t_{1/2}$ (h)	8.4 (24.8)	8.2 (16.2)	8.3 (14.9)	AR-C124910XX				C_{max} (ng/mL)	152.3 (54.3)	130.8 (38.3)	111.7 (60.6)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·時/mL)	1144.2 (36.2)	1127.8 (39.3)	1000.4 (33.2)	t_{max} (h)	2.0 (2.0-4.0)	2.0 (2.0-4.0)	2.0 (2.0-6.0)	$t_{1/2}$ (h)	7.4 (24.8)	7.3 (28.2)	8.4 (22.3)
	透析直前 (13 例)	透析 1 日後 (12 例)	健康被験者 (13 例)																																										
チカグレロル																																													
C_{max} (ng/mL)	598.4 (47.9)	560.3 (54.0)	370.8 (37.3)																																										
$AUC_{0-\infty}$ (ng·時/mL)	3256.1 (52.5)	3015.1 (54.2)	2188.8 (22.6)																																										
t_{max} (h)	2.0 (1.0-4.0)	2.0 (1.0-4.0)	2.0 (1.0-6.0)																																										
$t_{1/2}$ (h)	8.4 (24.8)	8.2 (16.2)	8.3 (14.9)																																										
AR-C124910XX																																													
C_{max} (ng/mL)	152.3 (54.3)	130.8 (38.3)	111.7 (60.6)																																										
$AUC_{0-\infty}$ (ng·時/mL)	1144.2 (36.2)	1127.8 (39.3)	1000.4 (33.2)																																										
t_{max} (h)	2.0 (2.0-4.0)	2.0 (2.0-4.0)	2.0 (2.0-6.0)																																										
$t_{1/2}$ (h)	7.4 (24.8)	7.3 (28.2)	8.4 (22.3)																																										

<p><薬力学> 血液透析が必要な末期腎不全患者における本剤の血小板凝集阻害活性は、腎機能が正常な被験者と類似していた。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>透析直前 (13 例)</th> <th>透析 1 日後 (12 例)</th> <th>健康被験者 (13 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IPA_{max} (%)</td> <td>92.8 (9.3)</td> <td>95.5 (7.6)</td> <td>95.9 (5.3)</td> </tr> <tr> <td>TIPA_{max} (h)</td> <td>4.0 (2.0-12.0)</td> <td>2.0 (2.0-12.0)</td> <td>2.0 (2.0-2.0)</td> </tr> <tr> <td>AUEC_{0-48,IPA} (%・h)</td> <td>2576.4 (32.1)</td> <td>2550.3 (27.3)</td> <td>2472.4 (46.0)</td> </tr> <tr> <td>E_{max} (%)</td> <td>92.1 (4.3)</td> <td>105.3 (10.4)</td> <td>101.3 (10.4)</td> </tr> <tr> <td>EC₅₀ (ng/mL)</td> <td>9.0 (1.4)</td> <td>15.5 (6.4)</td> <td>8.4 (3.4)</td> </tr> <tr> <td>Gamma</td> <td>1.1 (0.2)</td> <td>0.7 (0.1)</td> <td>0.7 (0.2)</td> </tr> <tr> <td>PRU_{min} (PRU)</td> <td>83.8 (115.3)</td> <td>33.4 (265.3)</td> <td>7.3 (170.9)</td> </tr> <tr> <td>TPRU_{min} (h)</td> <td>2.0 (2.0-12.0)</td> <td>2.0 (2.0-4.0)</td> <td>2.0 (2.0-6.0)</td> </tr> <tr> <td>AUEC_{0-48,PRU} (PRU・h)</td> <td>12,440.0 (26.2)</td> <td>12,577.2 (30.5)</td> <td>7144.9 (42.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>IPAm_{ax} : 最大血小板凝集阻害、TIPA_{max} : 最大血小板凝集阻害の達成時間、AUEC_{0-48,IPA} : 投与後0 時間から48時間までの血小板凝集阻害作用-時間曲線下面積、E_{max} : 最大効果、EC₅₀ : 50%有効濃度、Gamma : シグモイド性もしくは形状係数、PRU_{min} : 最小P2Y₁₂反応単位、TPRU_{min} : 最小P2Y₁₂反応単位の到達時間、AUEC_{0-48,PRU} : 投与0時間から48時間までのP2Y₁₂反応単位作用-時間曲線下面積</p> <p><安全性> 安全性または忍容性の問題は特定されなかった。</p>					透析直前 (13 例)	透析 1 日後 (12 例)	健康被験者 (13 例)	IPA _{max} (%)	92.8 (9.3)	95.5 (7.6)	95.9 (5.3)	TIPA _{max} (h)	4.0 (2.0-12.0)	2.0 (2.0-12.0)	2.0 (2.0-2.0)	AUEC _{0-48,IPA} (%・h)	2576.4 (32.1)	2550.3 (27.3)	2472.4 (46.0)	E _{max} (%)	92.1 (4.3)	105.3 (10.4)	101.3 (10.4)	EC ₅₀ (ng/mL)	9.0 (1.4)	15.5 (6.4)	8.4 (3.4)	Gamma	1.1 (0.2)	0.7 (0.1)	0.7 (0.2)	PRU _{min} (PRU)	83.8 (115.3)	33.4 (265.3)	7.3 (170.9)	TPRU _{min} (h)	2.0 (2.0-12.0)	2.0 (2.0-4.0)	2.0 (2.0-6.0)	AUEC _{0-48,PRU} (PRU・h)	12,440.0 (26.2)	12,577.2 (30.5)	7144.9 (42.9)
	透析直前 (13 例)	透析 1 日後 (12 例)	健康被験者 (13 例)																																								
IPA _{max} (%)	92.8 (9.3)	95.5 (7.6)	95.9 (5.3)																																								
TIPA _{max} (h)	4.0 (2.0-12.0)	2.0 (2.0-12.0)	2.0 (2.0-2.0)																																								
AUEC _{0-48,IPA} (%・h)	2576.4 (32.1)	2550.3 (27.3)	2472.4 (46.0)																																								
E _{max} (%)	92.1 (4.3)	105.3 (10.4)	101.3 (10.4)																																								
EC ₅₀ (ng/mL)	9.0 (1.4)	15.5 (6.4)	8.4 (3.4)																																								
Gamma	1.1 (0.2)	0.7 (0.1)	0.7 (0.2)																																								
PRU _{min} (PRU)	83.8 (115.3)	33.4 (265.3)	7.3 (170.9)																																								
TPRU _{min} (h)	2.0 (2.0-12.0)	2.0 (2.0-4.0)	2.0 (2.0-6.0)																																								
AUEC _{0-48,PRU} (PRU・h)	12,440.0 (26.2)	12,577.2 (30.5)	7144.9 (42.9)																																								

④ 肝障害者(外国人)(試験 D5130C00016)[21]

目的	肝機能障害者における単回投与時の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性の検討																																																																																	
試験デザイン	第 I 相、非盲検、非無作為化、並行群間比較、単施設、単回投与試験																																																																																	
対象	軽度肝障害者 (Child-Pugh 分類 A)、および肝機能正常な健康被験者																																																																																	
試験方法	軽度肝障害者 10 例と、背景(年齢・性別・人種・体重など)をマッチングさせた健康被験者 10 例に、本剤 90mg を単回経口投与した。																																																																																	
結果	<p>軽度肝障害者では健康被験者に比べ、チカグレロルの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 12% 及び 23% 高く、AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 17% 及び 66% 高かった。本剤の血小板凝集阻害作用は軽度肝障害者と健康被験者とで差はみられなかった。本剤の忍容性は、軽度肝障害者及び健康被験者ともに良好であった。</p> <p>軽度肝障害者及び健康被験者にチカグレロル 90mg を単回経口投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータの比較(試験 D5130C00016:薬物動態解析対象集団)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">パラメータ</th> <th colspan="2">健康被験者</th> <th colspan="2">軽度肝障害者</th> <th colspan="3">幾何平均の比^a</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">例数</th> <th rowspan="2">幾何平均</th> <th rowspan="2">例数</th> <th rowspan="2">幾何平均</th> <th rowspan="2">点推定値</th> <th colspan="2">90%信頼区間</th> </tr> <tr> <th>下限</th> <th>上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>チカグレロル</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>10</td> <td>580.675</td> <td>10</td> <td>651.389</td> <td>1.122</td> <td>0.836</td> <td>1.505</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞} (ng・h/mL)</td> <td>10</td> <td>3405.199</td> <td>10</td> <td>4673.854</td> <td>1.373</td> <td>0.933</td> <td>2.020</td> </tr> <tr> <td>AUC (ng・h/mL)^b</td> <td>9</td> <td>3689.627</td> <td>9</td> <td>4538.359</td> <td>1.230</td> <td>0.843</td> <td>1.795</td> </tr> <tr> <td>AR-C124910XX</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>10</td> <td>158.965</td> <td>10</td> <td>186.207</td> <td>1.171</td> <td>0.916</td> <td>1.497</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞} (ng・h/mL)</td> <td>10</td> <td>1242.340</td> <td>10</td> <td>2021.599</td> <td>1.627</td> <td>1.230</td> <td>2.153</td> </tr> <tr> <td>AUC (ng・h/mL)</td> <td>10</td> <td>1303.763</td> <td>10</td> <td>2164.777</td> <td>1.660</td> <td>1.229</td> <td>2.243</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 幾何平均の比: 軽度肝障害者/健康被験者 b: 健康被験者 1 例で AUC を算出できなかったため、被験者背景が合うよう当該健康被験者をマッチングさせた軽度肝障害者 1 例を AUC の要約に含めなかった。</p>	パラメータ	健康被験者		軽度肝障害者		幾何平均の比 ^a			例数	幾何平均	例数	幾何平均	点推定値	90%信頼区間		下限	上限	チカグレロル								C _{max} (ng/mL)	10	580.675	10	651.389	1.122	0.836	1.505	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	10	3405.199	10	4673.854	1.373	0.933	2.020	AUC (ng・h/mL) ^b	9	3689.627	9	4538.359	1.230	0.843	1.795	AR-C124910XX								C _{max} (ng/mL)	10	158.965	10	186.207	1.171	0.916	1.497	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	10	1242.340	10	2021.599	1.627	1.230	2.153	AUC (ng・h/mL)	10	1303.763	10	2164.777	1.660	1.229	2.243
パラメータ	健康被験者		軽度肝障害者		幾何平均の比 ^a																																																																													
	例数		幾何平均	例数	幾何平均	点推定値	90%信頼区間																																																																											
		下限					上限																																																																											
チカグレロル																																																																																		
C _{max} (ng/mL)	10	580.675	10	651.389	1.122	0.836	1.505																																																																											
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	10	3405.199	10	4673.854	1.373	0.933	2.020																																																																											
AUC (ng・h/mL) ^b	9	3689.627	9	4538.359	1.230	0.843	1.795																																																																											
AR-C124910XX																																																																																		
C _{max} (ng/mL)	10	158.965	10	186.207	1.171	0.916	1.497																																																																											
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	10	1242.340	10	2021.599	1.627	1.230	2.153																																																																											
AUC (ng・h/mL)	10	1303.763	10	2164.777	1.660	1.229	2.243																																																																											

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)
該当資料なし
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

直接的可逆的 P2Y₁₂ 受容体拮抗薬

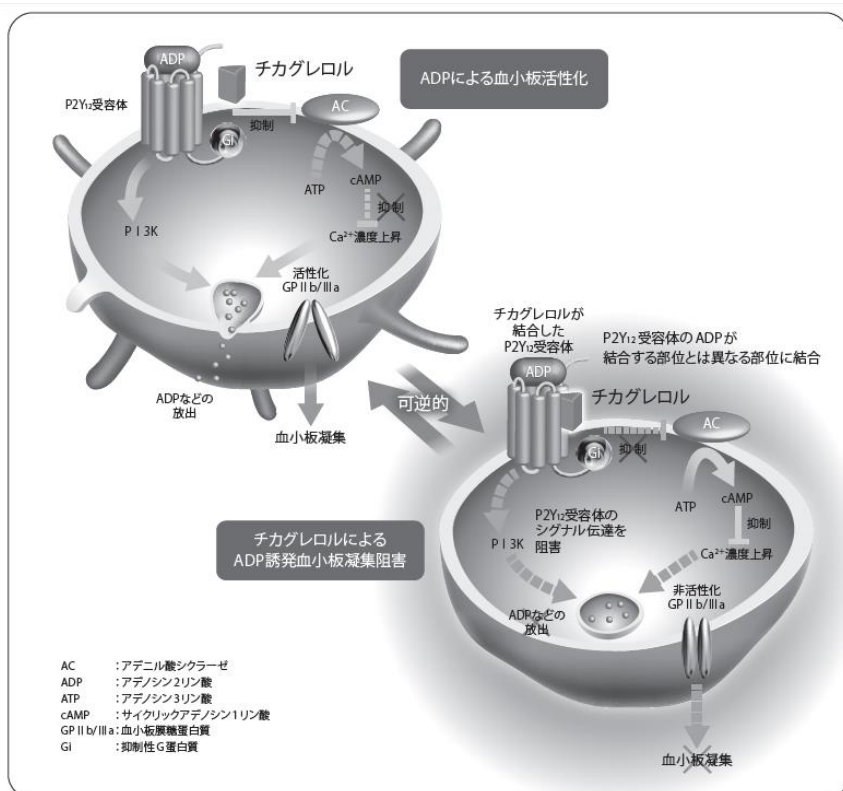
シクロペンチルtriaゾロピリミジン群 cyclopentyltriazolopyrimidines (CPTPs)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序 [22][23][24] [25] [26]

チカグレロルは、アデノシン三リン酸(ADP)受容体である P2Y₁₂ 受容体に対する選択的且つ可逆的な拮抗薬であり、ADP 誘発血小板凝集を阻害する。チカグレロルは、P2Y₁₂ 受容体の ADP 結合部位とは異なる部位に結合し、血小板 P2Y₁₂ 受容体のシグナル伝達を阻害する。

作用機序・模式図



また、チカグレロルは受動拡散型ヌクレオシドトランスポーター-1(ENT-1)を阻害し、局所アデノシン濃度を上昇させる作用を有する。チカグレロルの ENT-1 阻害によりアデノシン半減期が延長し、アデノシン局所濃度が上昇することで局所におけるアデノシン作用が増強する可能性がある。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro* 試験

① P2Y₁₂ 受容体に対する親和性 [27]

健康被験者より採取した血液を調整して作製した洗浄血小板に、特異的 P2Y₁₂ 受容体放射性リガンド (¹²⁵I-AR-C98597XX)、種々の濃度のチカグレロル (0.01~1000nmol/L) を作用させ、結合放射活性を測定することにより P2Y₁₂ 受容体に対する親和性を評価した。

ヒト洗浄血小板において、チカグレロルは ¹²⁵I-AR-C98597XX の P2Y₁₂ 受容体への結合を強力に阻害した (K_i 値=2.0nmol/L)。

② *in vitro* における血小板凝集に対する作用 [28][29] [30]

ヒト血液(健康被験者)及びラット血液から洗浄血小板及び多血小板血漿の両方又はいずれか一方を調整し、ヘパリン化全血を健康被験者及びマーモセットより採取した。

ADP 誘発血小板凝集に対する作用を、洗浄血小板及び多血小板血漿は ADP 添加後の吸光度 (650nm) の減少により、ヘパリン化全血はインピーダンス凝集計により、それぞれ測定評価した。

チカグレロルは、ヒト及びラットの洗浄血小板、ヒト多血小板血漿、マーモセット及びヒトの全血で ADP 誘発血小板凝集を強力に阻害した。

種々の *in vitro* 試験系におけるチカグレロルの血小板凝集阻害作用の IC₅₀ 値

化合物	濃度	試験系	試験数 (n)	ADP 濃度 (umol/L)	平均 IC ₅₀ 値	
					(nmol/L)	(ng/mL)
チカグレロル	0.1~1000nmol/L	ヒト洗浄血小板	8	30	13	6.8
チカグレロル	0.01~300nmol/L	ラット洗浄血小板	4	3	20	10.5
チカグレロル	0.001~100 μmol/L	ヒト多血小板血漿	8	1	398	208
チカグレロル	10~300nmol/L	マーモセット全血	10	10	35*	18.3*
チカグレロル	1~1000nmol/L	ヒト全血	4	3	58	30

* 各マーモセットより採取した血液量が少量であったため、各動物から IC₅₀ 値を算出することはできなかった。そのため、プール全血の成績を用いて、チカグレロル濃度と阻害率の散布図から最小二乗近似曲線を作製し、IC₅₀ 値を算出した。

③ 循環血中主要代謝物 AR-C124910XX の作用 [31]

チカグレロルのヒト循環血中の主要代謝物 AR-C124910XX の P2Y₁₂ 受容体に対する結合、ADP 誘発血小板凝集に対する作用を、それぞれヒト洗浄血小板、ヒト多血小板血漿を用いて前記①、②試験と同様の方法により検討した。

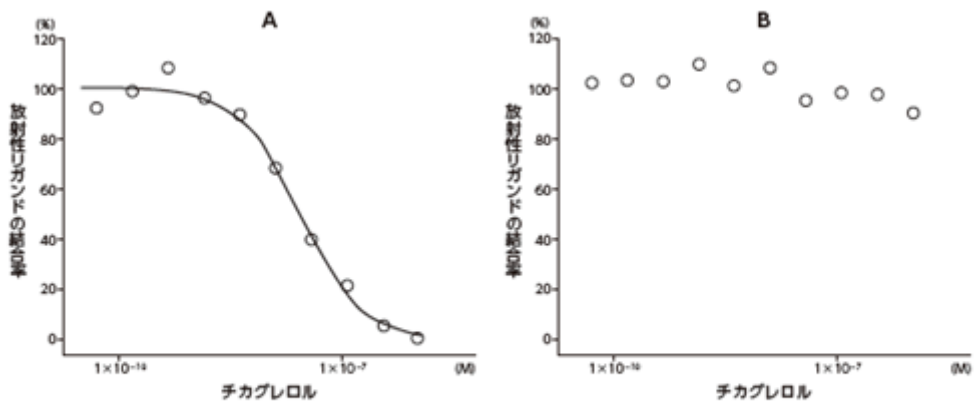
AR-C124910XX は、P2Y₁₂ 受容体に対し強力な拮抗作用を示し (K_i 値=2.5nmol/L)、ADP 誘発血小板凝集を強力に阻害した (IC₅₀ 値=126nmol/L)。

④ P2Y₁₂ 受容体に対する作用様式の検討 [23]

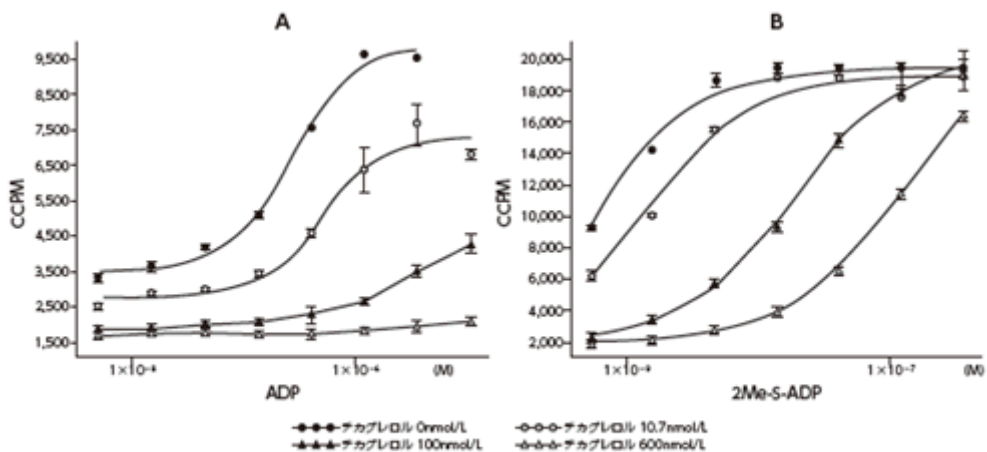
放射性リガンド結合試験は、ヒト P2Y₁₂ 受容体を導入した Chinese Hamster Ovary K1 細胞から調整した膜分画を用いて、³H-ADP 又は ¹²⁵I-AZ11931285 (チカグレロルの構造類縁体で P2Y₁₂ 受容体合成拮抗薬)、種々の濃度のチカグレロルを添加、インキュベート後に濾過し、フィルター上の結合放射活性をシンチレーションカウンターにて測定した。

³⁵S-GTPγS 結合試験は、³⁵S-GTPγS、種々の濃度のチカグレロル、ADP 又は 2-methyl-thio-ADP (2-Me-S-ADP) を添加し、同様の方法で測定した。

チカグレロルは ADP の P2Y₁₂ 受容体への結合は阻害せず、AZ11931285 に対し競合的拮抗作用を示した。チカグレロルは ADP 及び 2Me-S-ADP による P2Y₁₂ 受容体シグナル伝達を阻害した。以上より、チカグレロルは ADP とは異なる部位に結合し、ADP で誘発される血小板 P2Y₁₂ 受容体からのシグナル伝達を阻害することが示された。



組換えヒトP2Y₁₂受容体における放射性リガンドとの競合結合試験 (A) ¹²⁵I-AZ11931285 (IC₅₀値=26nmol/L, n=2)、(B) ³H-ADP (n=1)

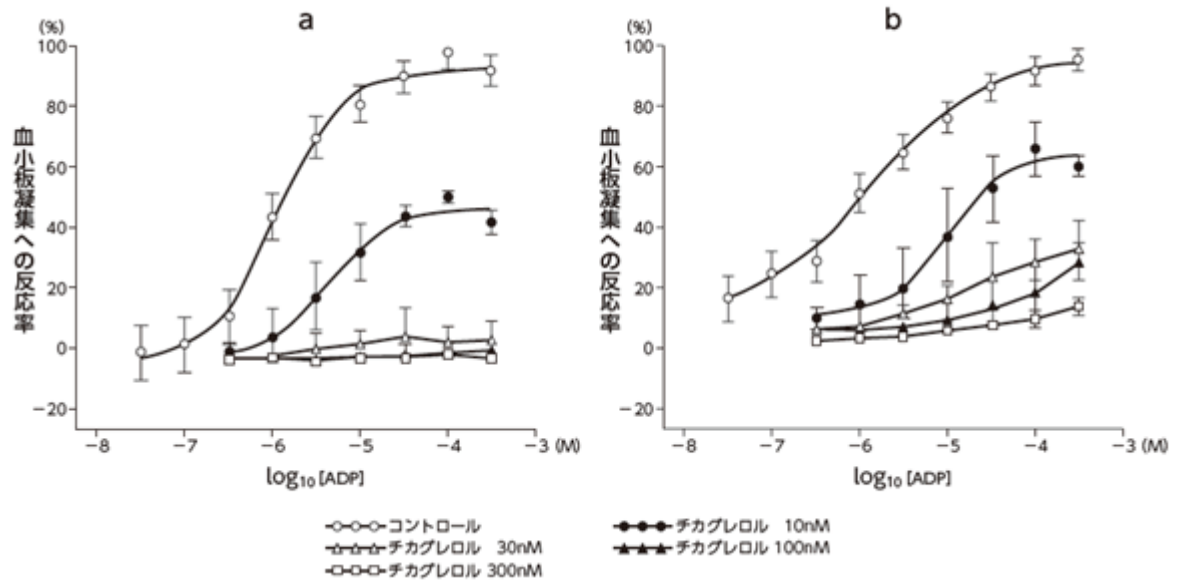


GTPγS結合試験におけるADP (A) 又は2Me-S-ADP (B) に対するチカグレロルの拮抗作用
ADP又は2Me-S-ADPの濃度反応曲線を示す。

⑤ P2Y₁₂ 受容体に対する結合の可逆性 [22]

ヒト洗浄血小板(健康被験者から採取した血液を調整)とチカグレロル(10~300nmol/L)をプレインキュベートし、ADP(0.03~1000 μ mol/L)添加 5、10、30、60 及び 90 分後の吸光度(650nm)の減少により、ADP 誘発血小板凝集を測定した。

ADP 添加 5 分後において、ADP 誘発血小板凝集に対するチカグレロルの阻害作用は insurmountable であった。ADP 添加後の時間を長くすると、より完全な平衡関係に達し、血小板凝集の濃度反応曲線の最大反応の低下はより小さくなった。以上より、チカグレロルは P2Y₁₂ 受容体に対して可逆的に結合することが示された。

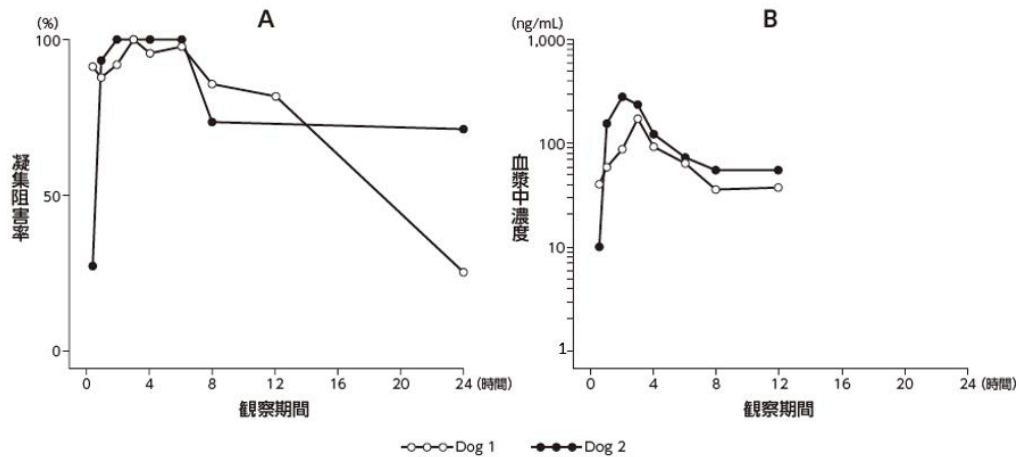


ヒト洗浄血小板の ADP 誘発血小板凝集に対するチカグレロルのプレインキュベーション(5 分間)の影響
ADP 添加 5 分後(a)、ADP 添加 90 分後(b) 値は平均値±標準誤差(n=4)

2) *in vivo* 試験

① 覚醒イヌにおける ADP 誘発血小板凝集阻害作用 (*ex vivo*) [32]

覚醒雄性ビーグル犬にチカグレロル (0.8mg/kg) を単回経口投与し、血液サンプルを投与 0.5、1、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間後に採取して、ADP (約 10 μ mol/L) 誘発血小板凝集阻害作用を *ex vivo* にて評価した。チカグレロルは ADP 誘発血小板凝集を顕著に阻害した (90% 超)。その阻害作用は経口投与後速やかに発現し (2 時間以内で最大作用)、6 時間まで維持され、その推移は血漿中濃度推移と対応していた。



覚醒イヌにおけるチカグレロル (0.8mg/kg) の単回経口投与後の *ex vivo* における ADP 誘発血小板凝集阻害作用 (A) 及びチカグレロルの血漿中濃度推移 (B)

値は各個体の成績を示す。

② 麻酔イヌにおける大腿動脈周期的血栓形成の阻害作用 [33]

大腿動脈の内皮傷害及び血管狭窄の処置を施した麻酔雄性ビーグル犬にチカグレロル、クロピドグレル及び orbofiban 活性代謝物 (GP II b/III a 拮抗薬: 国内未発売) を投与し、動脈血栓形成 (血小板凝集を介した血栓形成に起因する周期的血流減少 [CFR])、出血時間 (BT)、*ex vivo* における ADP 誘発血小板凝集に対する影響をそれぞれ比較評価した。

いずれの薬物においても、用量依存的な CFR 及び血小板凝集の阻害、出血時間の延長が認められ、血栓形成の消失 (CFR の消失) と ADP 誘発血小板凝集の阻害作用はほぼ同じ用量で認められた。チカグレロルの抗血栓作用と出血時間延長作用との乖離 (BT_{3.5-fold}: CFR ID₅₀ 比 [CFR を 50% 阻害する用量と出血時間を 3.5 倍延長させる用量の比] 14.0) は、クロピドグレル (同 5.7) よりも大きいことが示唆されたものの、両群間で有意差はみとめられなかった。orbofiban 活性代謝物 (同 0.83) に対しては有意に大きな乖離を示した。

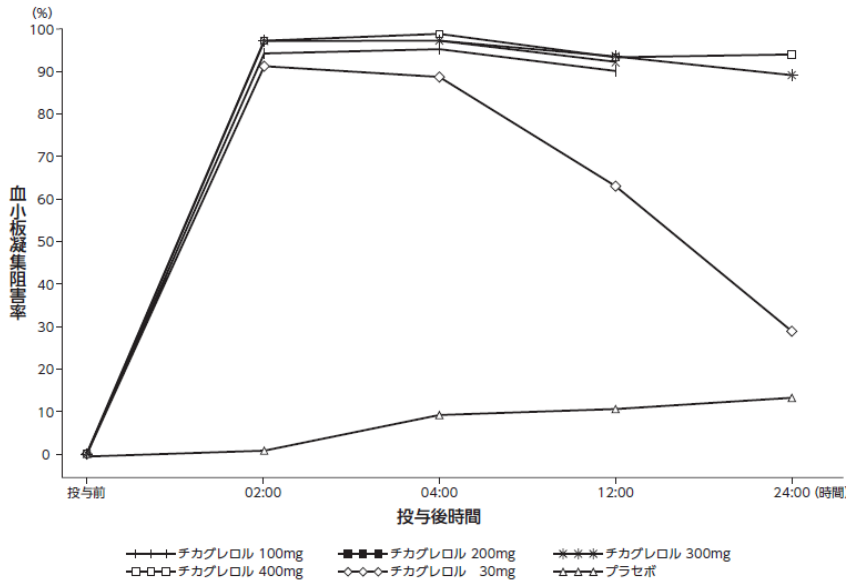
3) 血小板凝集阻害作用

①-a 健康被験者(単回投与)(外国人) [34]

健康被験者 25 例にチカグレロル 0.1^{注)}、0.3^{注)}、1.0^{注)}、3.0^{注)}、10^{注)}、30^{注)} 及び 100^{注)}mg 又はプラセボを単回投与、及び健康被験者 13 例にチカグレロル 30^{注)}、100^{注)}、200^{注)}、300^{注)} 及び 400^{注)}mg 又はプラセボを単回投与したときの ADP 誘発血小板凝集阻害(IPA)を評価した。

用量 10mg までは、プラセボと比較して IPA に顕著な差は認められなかったが、30~400mg では 5 及び 20 μ mol/L の ADP 誘発 IPA は用量依存的に高くなった。5 及び 20 μ mol/L の ADP 誘発 IPA の平均値は、チカグレロル 100~400mg 投与後 2 時間でそれぞれ 94~97% 及び 88~95% であった。時間の経過によりチカグレロルの血漿中濃度の低下とともに IPA の低下が認められた。

注)本剤の承認用量は初回用量として 180mg、維持用量として 60mg~90mg1 日 2 回である。



健康被験者にチカグレロル 30、100、200、300 及び 400mg 又はプラセボを経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与したときの 5 μ mol/L ADP 誘発血小板凝集阻害薬 (多血小板血漿を用いた光透過血小板凝集能測定法により最終凝集率を測定) の平均値の推移 (試験 SC-532-5171:ITT 解析対象集団)

①-b 健康被験者(単回投与)[1]

日本人及び白人健康被験者各 20 例にチカグレロル 50^{注)}、100^{注)}、200^{注)}、300^{注)}、400^{注)} 及び 600^{注)}mg 又はプラセボを単回経口投与し、ADP 誘発 IPA を日本人と白人被験者で比較した。

20 μ mol/L ADP 誘発 IPA は、すべての用量において日本人と白人被験者の間で臨床的に明らかな差は認められなかった。日本人及び白人被験者ともに、単回投与後 2 時間の ADP 誘発 IPA の平均値は用量 50mg でも約 80%、100mg 以上では 90% 超であり、投与後 2 時間までに検討したすべての用量で十分に高い血小板凝集阻害作用が認められた。また、日本人及び白人被験者ともに、投与後 12 時間の ADP 誘発 IPA の平均値は、200mg 以上の用量で 91~100% であった。チカグレロルの抗血小板作用は投与後 24 時間維持されており、投与後 24 時間の ADP 誘発 IPA の平均値は、日本人被験者では 300mg 以上の用量で、白人被験者では 400mg 以上の用量で 90% を超えていた。

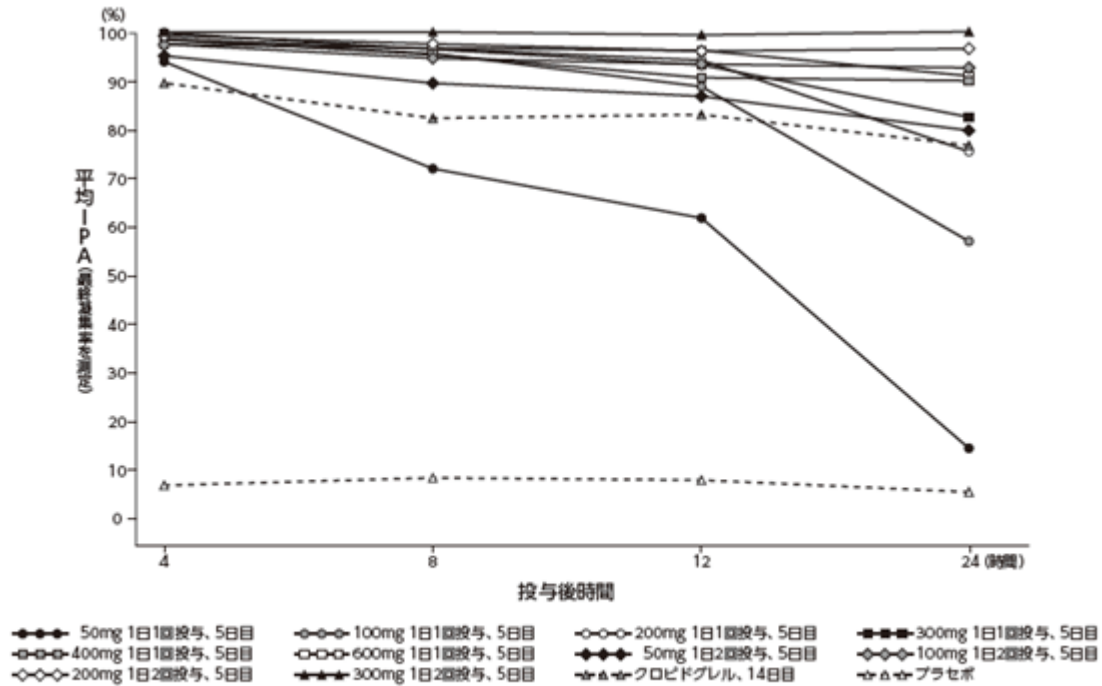
注)本剤の承認用量は初回用量として 180mg、維持用量として 60mg~90mg1 日 2 回である。

①-c 健康被験者(反復投与)(外国人) [35]

健康被験者 48 例を対象に、チカグレロル 50^{注)}、100^{注)}、200^{注)}、300^{注)}、400^{注)}及び 600^{注)}mg を 1 日 1 回、及び 50、100、200 及び 300mg を 1 日 2 回反復投与したときの ADP 誘発 IPA を評価した。

すべての用量で高い IPA が認められ、用量の増加とともに IPA は高くなり、阻害作用の持続時間が延長した。朝投与後 24 時間における 20 μ mol/L ADP 誘発 IPA は、1 日 2 回投与の方が同じ 1 日用量を 1 日 1 回投与するよりも良好に維持された。

注)本剤の承認用量は初回用量として 180mg、維持用量として 60mg~90mg1 日 2 回である。



健康被験者にチカグレロルを反復経口投与したときの平均IPA (最終凝集率を測定、20 μ mol/L ADP誘発)

①-d 健康被験者(反復投与)[1]

日本人及び白人健康被験者 60 例*を対象に、チカグレロル 100mg^{注)}及び 300mg^{注)}又はプラセボを単回投与並びに 1 日 2 回反復投与し、ADP 誘発 IPA を日本人と白人被験者で比較した。

日本人及び白人被験者のいずれにおいても、チカグレロル 100mg 及び 300mg の単回投与並びに反復投与後に、ほぼ完全な IPA が速やかに認められた。日本人及び白人被験者のいずれも、チカグレロルの血漿中濃度の低下に伴って、ADP 誘発 IPA がベースライン値まで回復したことから、IPA 反応の可逆性が示された。

*IPA 解析対象例は単回投与 60 例、反復投与 56 例

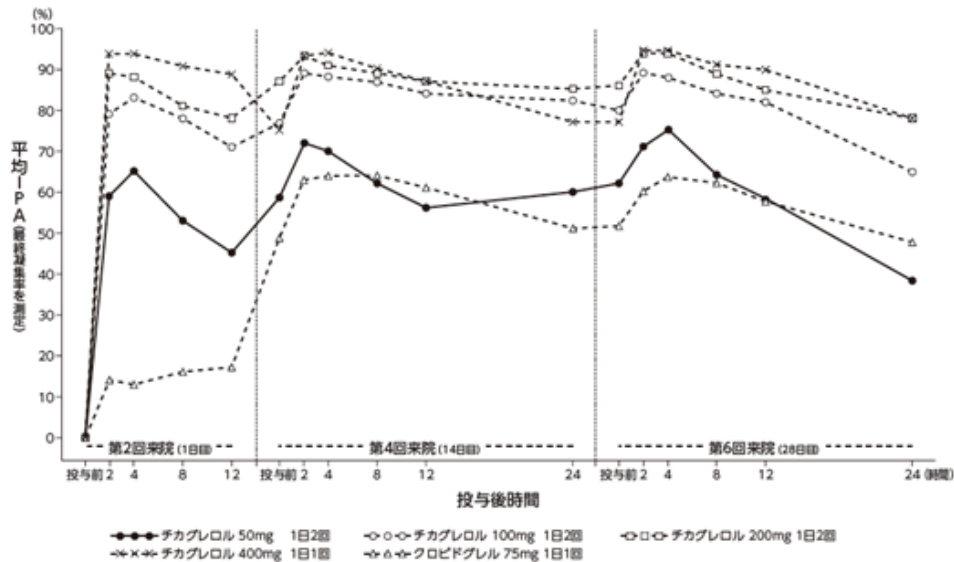
注)本剤の承認用量は初回用量として 180mg、維持用量として 60mg~90mg1 日 2 回である。

②-a 安定期の冠動脈疾患患者(外国人) [9]

DISPERSE 試験にて、アテローム性動脈硬化症患者 200 例を対象に、チカグレロル 50^{注)}、100^{注)}、200^{注)}mg 1 日 2 回又は 400mg^{注)} 1 日 1 回を 28 日間投与したときの ADP 誘発 IPA を、クロピドグレル 75mg 1 日 1 回(いずれもアスピリン 75~100mg による基礎療法を併用)と比較検討した。

チカグレロルの 100mg 1 日 2 回及び 200mg 1 日 2 回投与は、クロピドグレルに比べて高い IPA が得られ、投与後のピーク値とトラフ値の差が小さいことが示された。チカグレロルの 400mg 1 日 1 回投与では、100mg 1 日 2 回及び 200mg 1 日 2 回投与に比べて、より速やかに高い IPA が得られたが、IPA のピーク値とトラフ値の差が大きかった。IPA の個体差はクロピドグレルに比べてチカグレロルの方が小さかった。

注)本剤の承認用量は初回用量として 180mg、維持用量として 60mg~90mg1 日 2 回である。



アテローム性動脈硬化症患者における平均IPA (最終凝集率を測定、ADP誘発)

注:4及び6週目の投与後12時間には、チカグレロルを投与しなかった。

②-b 安定期の冠動脈疾患患者 [3][4]

アジア共同第II相試験において安定期の冠動脈疾患を有する患者 130 例(日本人患者 118 例及びアジア人患者 12 例)を対象に、チカグレロルの 2 用量(45^{注)}及び 90mg)を 1 日 2 回 28 日間投与したときの ADP 誘発 IPA を、クロピドグレル 75mg 1 日 1 回(いずれもアスピリン 75~100mg による基礎療法を併用)と比較した。

日本人患者において、投与 28 日目の投与後 12 時間(投与間隔の最終時点)における平均 IPA の群間差は、チカグレロル 90mg 1 日 2 回投与群と 45mg 1 日 2 回投与群では 9.97% (95%CI 0.49~19.45)、チカグレロル 45mg 1 日 2 回投与群とクロピドグレル 75mg 1 日 1 回投与群では 15.09% (95%CI 5.81~24.37)、チカグレロル 90mg 1 日 2 回投与群とクロピドグレル 75mg 1 日 1 回投与群では 25.06% (95%CI 15.47~34.65)であり、チカグレロル 90mg 1 日 2 回投与群でより良好な薬力学プロファイルを示した。

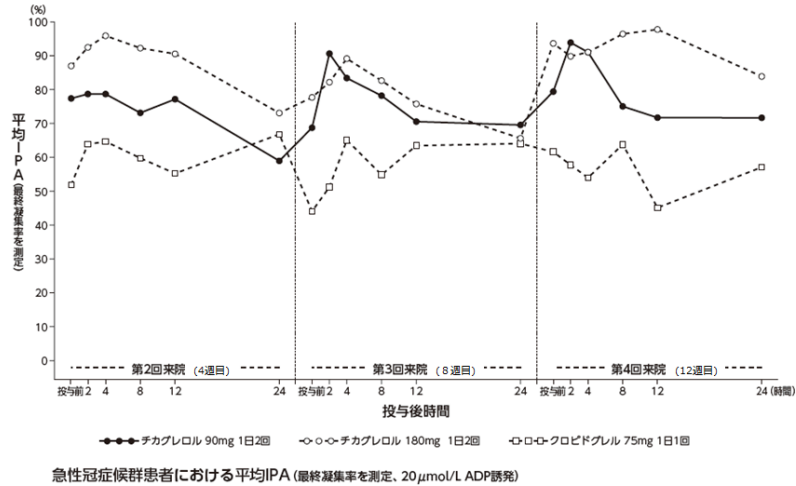
注)本剤の承認用量は初回用量として 180mg、維持用量として 60mg~90mg1 日 2 回である。

③-a 急性冠症候群患者(外国人) [36]

DISPERSE2 試験において、PK/PD サブグループのうち、クロピドグレル未投与 46 例を対象に、チカグレロル (90mg 及び 180mg 注) を 1 日 2 回 12 週間投与したときの ADP 誘発 IPA を、クロピドグレル 75mg 1 日 1 回 (いずれもアスピリン 75~100mg による基礎療法を併用) と比較した。

投与開始 4、8 及び 12 週目において、チカグレロル投与 (90mg 1 日 2 回及び 180mg 1 日 2 回) では、クロピドグレル 75mg 1 日 1 回投与に比べて、より高い ADP 誘発 IPA が認められた。

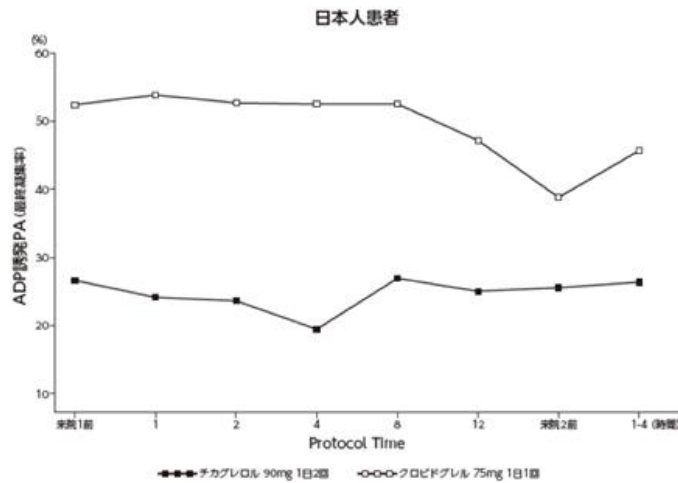
注) 本剤の承認用量は初回用量として 180mg、維持用量として 60mg~90mg 1 日 2 回である。



③-b 急性冠症候群患者 [11][12]

アジア共同第Ⅲ相試験において、薬物動態/薬力学サブスタディに参加した日本人急性冠症候群患者 25 例を対象に、チカグレロル 90mg を 1 日 2 回 28 日間投与したときの ADP 誘発血小板凝集率 (PA) を、クロピドグレル 75mg 1 日 1 回 (いずれもアスピリン 75~100mg による基礎療法を併用) と比較した。

チカグレロル 90mg 1 日 2 回投与における平均 PA は約 25%、クロピドグレルでは約 50% であり、チカグレロル より強い血小板凝集阻害作用を発現することが確認された。

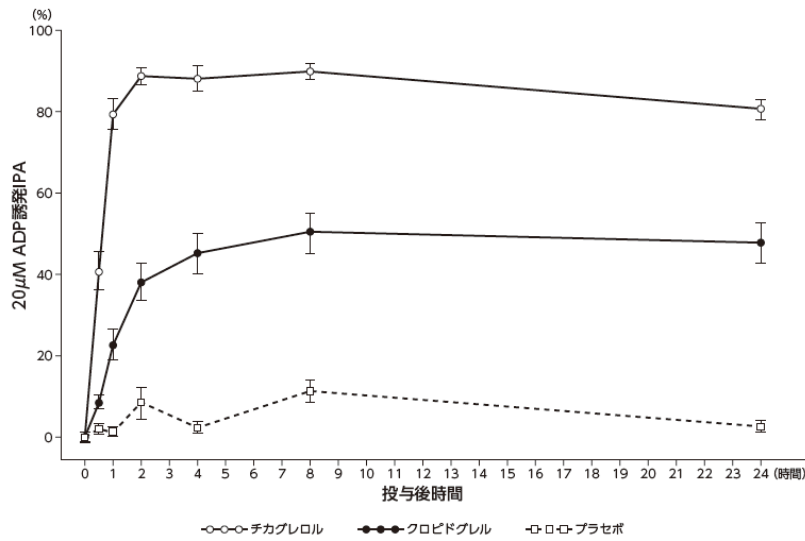


無作為割付け後初期におけるADP誘発PA (最終凝集率) の経時推移 - 日本人患者 (試験D5130C00027: 薬物動態/薬力学サブスタディ解析対象集団)
無作為割付け後初期: 来院1 (本試験登録 (急性冠症候群発症後24時間以内) の4日後又は来院時 (来院前日から採血開始可) のいずれか早い時点) の治療投与前並びに投与後1、2、4、8及び12時間の各時点で採血した。

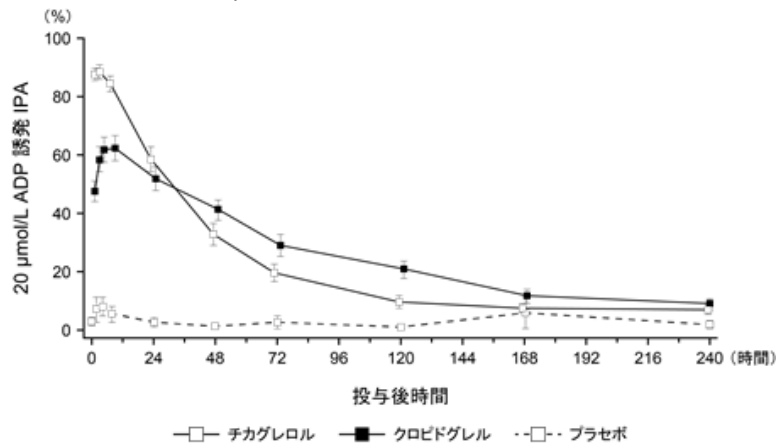
④ 血小板凝集阻害作用の発現と消失(外国人) [7][8]

OFFSET 試験において安定期の冠動脈疾患を有する患者 123 例を対象に、チカグレロル(初回負荷用量 180mg 投与後に維持用量 90mg 1 日 2 回)、クロピドグレル(初回負荷用量 600mg 投与後に維持用量 75mg 1 日 1 回)又はプラセボに割付け、アスピリン 75~100mg による基礎療法と併用して 6 週間投与し、チカグレロルの血小板凝集阻害作用の発現と消失の特性をクロピドグレルと比較検討した。

初回負荷用量投与後 24 時間までのすべての評価時点で、チカグレロル群の ADP 誘発 IPA はクロピドグレル群に比べて有意に高かった($p<0.0001$)。チカグレロルの作用発現は速やかで、初回負荷用量投与後 0.5 時間の平均 IPA(約 40.7%)はクロピドグレル投与後 8 時間における最高値(50.0%)に近かった。チカグレロルの IPA は投与後 2 時間に約 88%の最高値に達し、投与後 2~8 時間にわたり 87~89%で維持された。維持用量投与期間中の平均 IPA はすべての時点でチカグレロルの方がクロピドグレルよりも高値であったが、最終投与後 24 時間時点では両剤の IPA は類似していた。チカグレロル最終投与後 3 日目の平均 IPA はクロピドグレル最終投与後 5 日目の値と同程度、チカグレロル最終投与後 5 日目の平均 IPA はクロピドグレル最終投与後 7 日目の値と同程度であり、チカグレロルによる残存抗血小板作用のベースライン値への回復はクロピドグレルに比べて速やかであることが示された。



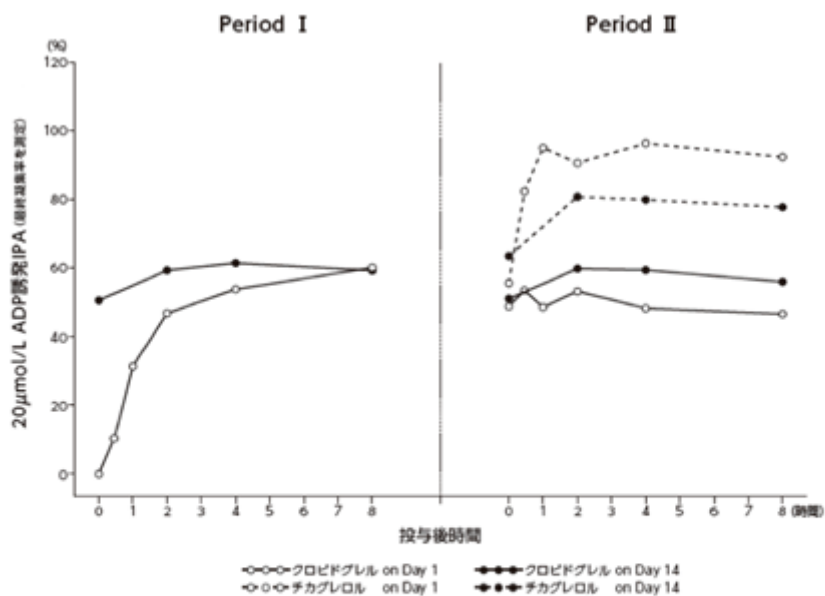
安定期の冠動脈疾患患者にチカグレロル 180mg、クロピドグレル 600mg又はプラセボを初回負荷投与したときの平均IPA (最終凝集率を測定、20µmol/L ADP誘発)



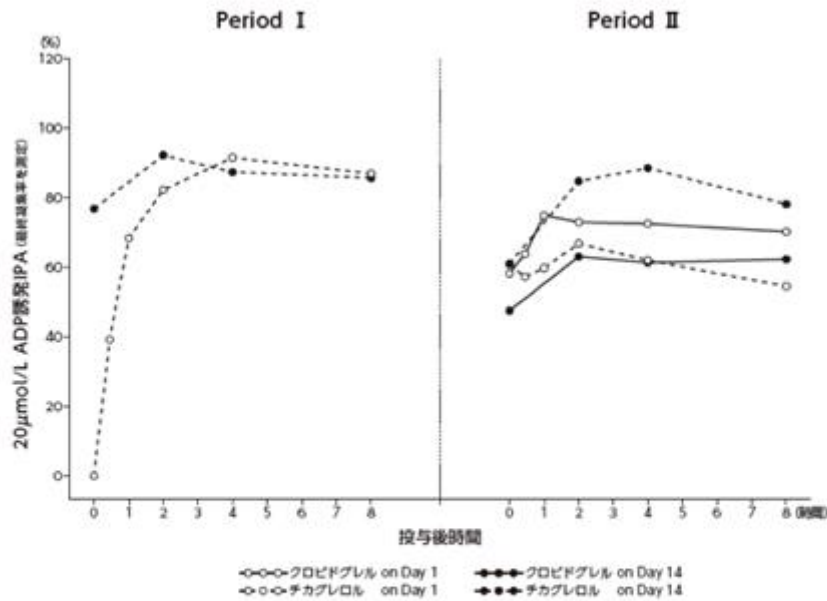
最終投与後の20µmol/L ADP誘発IPA (%) (最終凝集率を測定)の推移

⑤ クロピドグレル反応例及び非反応例におけるチカグレロルの血小板凝集阻害作用(外国人) [5] [6]

RESPOND 試験においてクロピドグレル反応例(57 例)又は非反応例(41 例)であることが事前に確認された安定期の冠動脈疾患患者を対象に、アスピリン 75~100mg による基礎療法下でチカグレロル(初回負荷用量 180mg 投与後 90mg 1 日 2 回を 2 週間投与)の血小板凝集阻害作用をクロピドグレル(初回負荷用量 600mg 投与後 75mg 1 日 1 回を 2 週間投与)と比較した(ウォッシュアウト期間なしの 2 期クロスオーバーデザイン)。クロピドグレル反応例では、クロピドグレルからチカグレロルに切り替えたとき、IPA は絶対値で平均 26.4% 高くなり、チカグレロルからクロピドグレルに切り替えたときは絶対値で平均 24.5% 低くなった。クロピドグレル非反応例では、クロピドグレルからチカグレロルへの切り替えによって、IPA は絶対値で平均 40% 高くなった。クロピドグレル投与中止後 24 時間以降にチカグレロルを投与したときのチカグレロルの体内動態は、反応例と非反応例と同様であり、クロピドグレルの残留濃度による影響を受けなかった。クロピドグレル反応例、非反応例のいずれにおいても、チカグレロル投与後に、クロピドグレルと比較して一貫して高い IPA が達成された。チカグレロル初回負荷量投与後 4~8 時間における平均 IPA は、事前のクロピドグレル投与の有無に関わらず、クロピドグレル反応例で 82.6~96.4%、非反応例で 73.8~90.3% であった。抗血小板作用を維持したまま、クロピドグレルからチカグレロルへの切り替えが可能であることが示唆された。

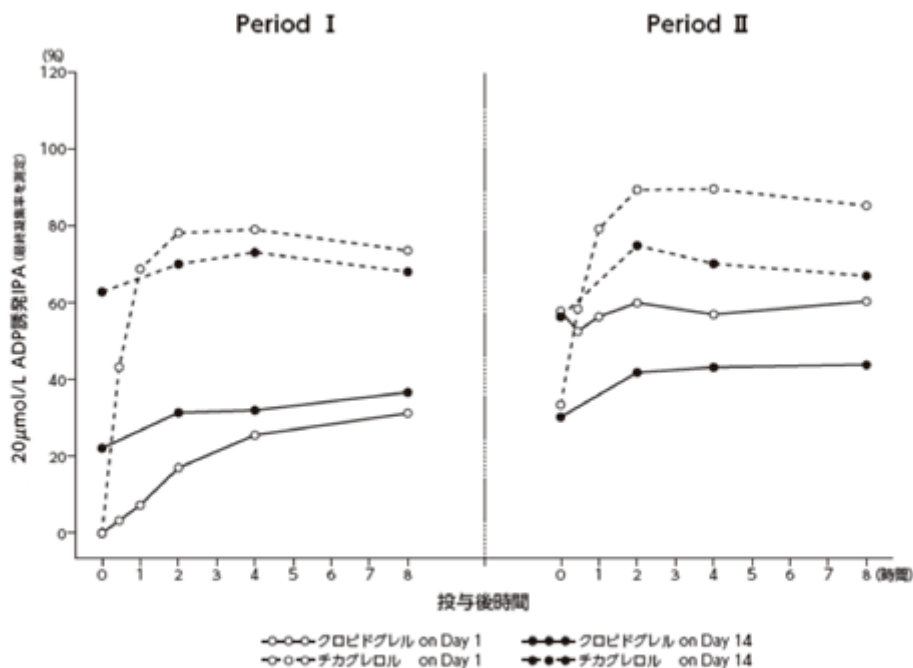


クロピドグレル反応例における20 μmol/L ADP誘発IPA (最終凝集率を測定) の平均値の推移 — クロピドグレルからチカグレロルに切り替えた場合とクロピドグレルを継続した場合の比較 (試験D5130C00030: ITT解析対象集団)
 投与順序AA (クロピドグレル-クロピドグレル) 又はAB (クロピドグレル-チカグレロル) により投与
 投与A: クロピドグレルの初回負荷量 600mg投与後 (Period Iのクロピドグレル on Day 1)、75mg 1日1回2週間投与 (Period I及びPeriod IIのクロピドグレル on Day 14); ただし、Period IIのクロピドグレル on Day 1はクロピドグレル初回負荷量の投与なし
 投与B: チカグレロルの初回負荷量 180mg投与後 (Period IIのチカグレロル on Day 1)、90mg 1日2回2週間投与 (Period IIのチカグレロル on Day 14)



クロピドグレル反応例における20µmol/L ADP誘発IPA (最終凝集率を測定) の平均値の推移 -チカグレロルからクロピドグレルに切り替えた場合とチカグレロルを継続した場合の比較 (試験05130C00030:ITT解析対象集団)

投与順序BA (チカグレロル-クロピドグレル) 又はBB (チカグレロル-チカグレロル) により投与
 投与A: クロピドグレルの初回負荷量 600mg投与後 (Period IIのクロピドグレル on Day 1), 75mg 1日1回2週間投与 (Period IIのクロピドグレル on Day 14)
 投与B: チカグレロルの初回負荷量 180mg投与後 (Period Iのチカグレロル on Day 1), 90mg 1日2回2週間投与 (Period I及びPeriod IIのチカグレロル on Day 14); ただし, Period IIのチカグレロル on Day 1はチカグレロル初回負荷量の投与なし



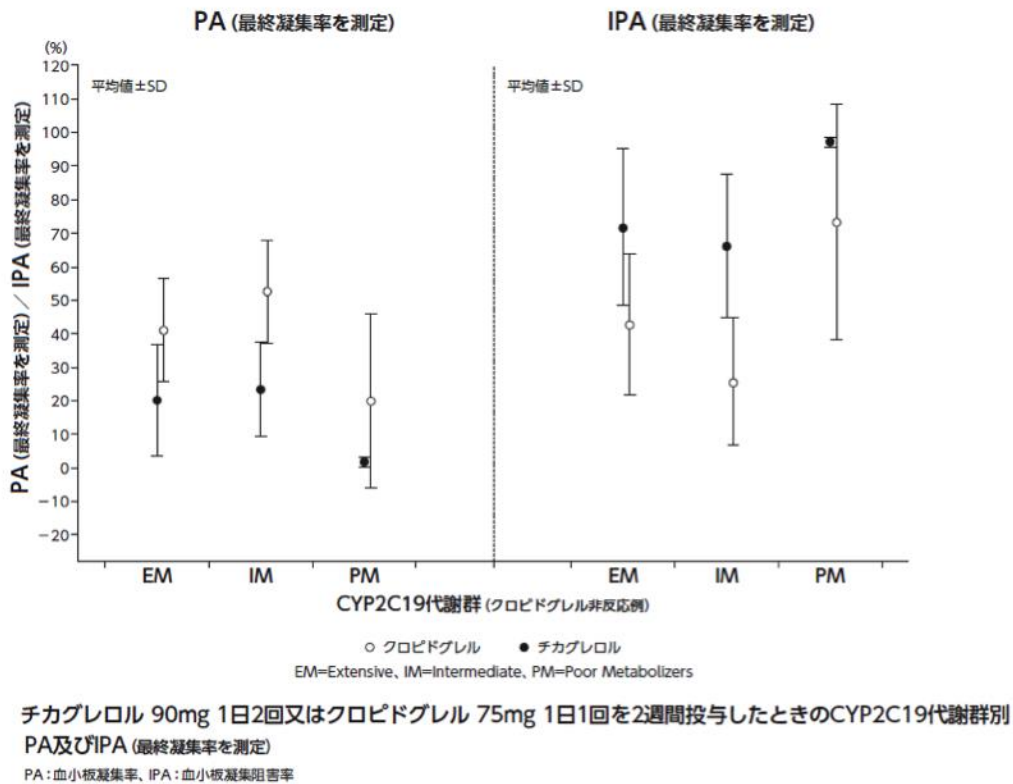
クロピドグレル非反応例における20µmol/L ADP誘発IPA (最終凝集率を測定) の平均値の推移 (試験D5130C00030:ITT解析対象集団)

投与順序AB (クロピドグレル-チカグレロル) 又はBA (チカグレロル-クロピドグレル) により投与
 投与A: クロピドグレルの初回負荷量 600mg投与後 (クロピドグレル on Day 1), 75mg 1日1回2週間投与 (クロピドグレル on Day 14)
 投与B: チカグレロルの初回負荷量 180mg投与後 (チカグレロル on Day 1), 90mg 1日2回2週間投与 (チカグレロル on Day 14)

⑥ 血小板凝集阻害作用における CYP2C19 遺伝子型の影響(外国人) [5]

安定期の冠動脈疾患を対象とした RESPOND 試験において CYP2C19 の遺伝子型と IPA の関連性を調べるため、レトロスペクティブに実施した探索的な遺伝学的解析により CYP2C19 の遺伝子型を調査した。クロピドグレルの非反応例 28 例及び反応例 43 例の計 71 例の患者において遺伝子分析用の検体が採取できた。患者は遺伝子型から予測される代謝能によって、extensive metaboliser (EM)、intermediate metaboliser (IM) 及び poor metaboliser (PM) の 3 つの代謝群に分類した。

チカグレロルは、CYP2C19 の遺伝子型はその薬物動態や IPA に影響しなかった。これは、IPA_{max} を評価した臨床薬理試験においてチカグレロル 90mg 以上の投与例で IPA_{max} が 50% 未満の症例がいなかったことと一致しており、チカグレロルに非反応例がないことを示唆している。



(3) 作用発現時間・持続時間

「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

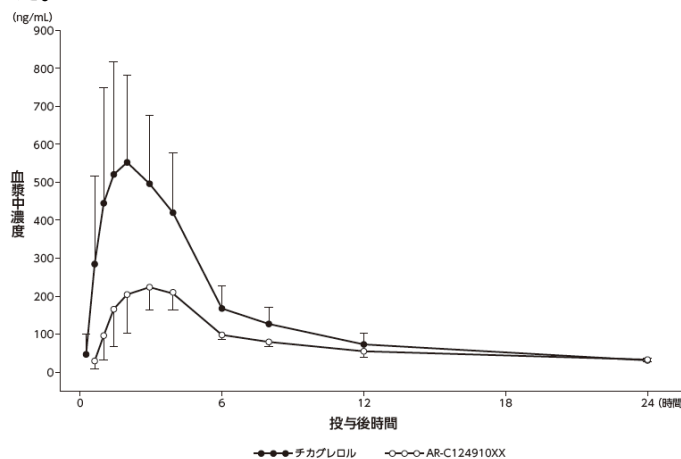
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人男性における検討

① 単回投与時の薬物動態 [2]

日本人健康成人男性 12 例に本剤 90mg を単回経口投与したときの血漿中の薬物動態を評価した。

チカグレロルの血漿中濃度は本剤投与から 2.0 時間で C_{max} (703ng/mL) に達し、活性を保持する代謝物である AR-C124910XX の血漿中濃度は 2.5 時間で C_{max} (263ng/mL) を示した。チカグレロルの AUC は 3720ng·h/mL、AR-C124910XX の AUC は 2290ng·h/mL であり、消失半減期 ($t_{1/2}$) はチカグレロルで 8.7 時間、AR-C124910XX で 10.0 時間であった。



日本人健康成人男性にチカグレロル 90mg を単回経口投与したときのチカグレロル及び代謝物 AR-C124910XX の血漿中濃度推移 (n=12、算術平均及び標準偏差)

日本人健康成人男性にチカグレロル 90mg を単回経口投与したときのチカグレロル及び代謝物 AR-C124910XX の体内動態パラメータ (n=12、幾何平均値及び変動係数)

パラメータ	チカグレロル	AR-C124910XX
C_{max} (ng/mL)	703 (26.2%)	263 (20.2%)
t_{max} (h)	2.0 (1.0, 4.0)	2.5 (1.5, 4.0)
AUC (ng·h/mL)	3720 (29.8%)	2290 (20.1%)
$T_{1/2}$ (h)	8.7 (24.0%)	10.0 (30.0%)

t_{max} のみ中央値及び範囲で示した。

② 反復投与時の薬物動態 [1]

日本人健康成人男性各 15 例及び 14 例にそれぞれ本剤 100mg^{注)} 及び 300mg^{注)} を 1 日 2 回反復投与したときの血漿中の薬物動態を評価した。

定常状態 (投与 10 日目) におけるチカグレロルの C_{max} の幾何平均値は 100mg 群で 667ng/mL、300mg 群で 2275ng/mL、AUC の幾何平均値は 100mg 群で 4007 ng·h/mL、300mg 群で 13723 ng·h/mL であった。チカグレロルの累積係数はそれぞれ 1.4 及び 1.8 であり、消失半減期から類推される予測値と概ね一致していた。また、AR-C124910XX の累積係数についても予測値と一致し、それぞれ 1.9 及び 2.7 であった。

注) 本剤の承認用量は初回用量として 180mg、維持用量として 60mg~90mg 1 日 2 回である。

2) 薬物動態に対する年齢及び性別の影響(外国人) [18]

外国人高齢健康被験者(男女各10例、65歳以上)、若年健康被験者(男女各10例、18~45歳)に本剤200mg^{注)}を単回経口投与したところ、高齢者におけるチカグレロル及びAR-C124910XXのC_{max}は若年者と比べてそれぞれ63%及び61%高く、AUCでは52%及び48%高かった。また、女性におけるチカグレロル及びAR-C124910XXのC_{max}は男性に比べてそれぞれ52%、56%高く、AUCでは男性に比べて女性でそれぞれ37%及び55%高かった。総じて、チカグレロル及びAR-C124910XXの曝露量は、若年者に比べ高齢者で高く、男性より女性で高い傾向がみられたが、曝露量の違いによる臨床的意義はないものと考えられた。

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 4) 患者・病態別試験」の項参照
注)本剤の承認用量は初回用量として180mg、維持用量として60mg~90mg1日2回である。

3) 腎機能障害者における薬物動態(外国人)[19][20]

重度の腎機能障害者(クレアチンクリアランス(CrCL)30mL/min未満)10名に本剤180mgを経口投与したとき、腎機能が正常な被験者(CrCL80mL/min以上)と比べ、重度の腎機能障害者におけるチカグレロルのAUCは20%低く、AR-C124910XXのAUCは17%高かった。チカグレロルの血小板凝集阻害活性は腎機能障害者と腎機能が正常な被験者とで類似していた。

血液透析が必要な末期腎不全(ESRD)患者13名にチカグレロル90mgを経口投与したとき、腎機能が正常な被験者(クレアチンクリアランス90mL/min以上)と比べ、非透析時におけるチカグレロルのAUC及びC_{max}はそれぞれ38%及び51%高く、AR-C124910XXのAUC及びC_{max}はそれぞれ13%及び17%高かった。透析直前に投与したときの曝露量は非透析時と同程度であり、血液透析によってチカグレロル及びAR-C124910XXが除去されないことが示された。ESRD患者における本剤の血小板凝集阻害活性は、腎機能が正常な被験者と類似していた。

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 4) 患者・病態別試験」の項参照

4) 肝機能障害者における薬物動態(外国人) [21]

軽度肝機能障害者(Child-Pugh分類A)10例に本剤90mgを経口投与したとき、軽度肝障害者におけるチカグレロルのC_{max}及びAUCは健康被験者と比べてそれぞれ12%及び23%高かったが、チカグレロルの血小板凝集阻害作用は類似していた。

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 4) 患者・病態別試験」の項参照

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響(外国人) [37]

本剤270mg(90mg×3錠)^{注)}を経口投与したときの本剤の体内動態における高脂肪食摂取の影響を評価した試験では、高脂肪食の摂取によりチカグレロルのAUCが21%増加し、AR-C124910XXのC_{max}が22%減少し、チカグレロルのC_{max}及びAR-C124910XXのAUCに影響は認められなかった。チカグレロル及びAR-C124910XXの曝露量に対する食事の影響は小さく、臨床的な重要性はわずかであると考えられ、本剤は食事に関する規定なく投与可能である。

注)本剤の承認用量は初回用量として180mg、維持用量として60mg~90mg1日2回である。

2) 併用薬の影響

*In vitro*の検討において、チカグレロルの代謝に関与する主要なチトクロームP450(CYP)酵素は、CYP3A4及びCYP3A5であった。CYP3A4はAR-C124910XXの形成に関与する主要な酵素であり、AR-C124910XXの更なる代謝にも関与した。その他のCYP酵素はチカグレロルの代謝にそれほど大きくは関与しなかった。

① ケトコナゾール併用(経口剤:国内未発売、外国人) [38]

健康成人男女14例に本剤90mgとケトコナゾール200mgと本剤90mgを併用投与したとき、チカグレロルのC_{max}は135%、AUCは632%に増加した。AR-C124910XXのC_{max}及びAUCはそれぞれ89%及び56%減少した。強力なCYP3A4阻害剤であるケトコナゾールが、本剤の体内動態に影響を及ぼすことが示された。

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項参照

② リファンピシン併用(外国人) [39]

健康成人男女14例にリファンピシン600mgと本剤180mgを併用投与したとき、チカグレロルの C_{max} 及びAUCはそれぞれ73%及び86%減少した。CYP3A誘導薬であるリファンピシンが本剤の体内動態に影響を及ぼすことが示された。AR-C124910XXの C_{max} はリファンピシンの併用による影響を受けなかったが、AUCは46%減少した。リファンピシンの併用によって、 IPA_{max} (最大血小板凝集阻害)及び $AUEC_{0-12}$ (投与後0時間から無限大時間までの作用一時間曲線下面積)はほとんど変化しなかったが、 $AUEC_{0-24}$ は有意に減少した。血小板凝集阻害作用は、チカグレロル及びAR-C124910XXの血漿中濃度に依存するため、リファンピシン存在下でチカグレロル及びAR-C124910XXの曝露量が減少したことにより、血小板凝集阻害作用がより速やかに消失したと考えられた。

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項参照

③ ジルチアゼム併用(外国人) [38]

健康成人男女17例にジルチアゼム240mgと本剤90mgを併用投与したとき、チカグレロルの C_{max} 及びAUCはそれぞれ69%、174%増加した。AR-C124910XXの C_{max} は38%減少したが、AUCには変化は認められなかった。一方、ジルチアゼムの血漿中濃度に対して本剤併用投与の影響は認められなかった。本剤の体内動態は中等度のCYP3A4阻害剤であるジルチアゼムの影響を受けるものの、ジルチアゼムの体内動態は本剤による明らかな影響を受けなかったことが示された。

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項参照

④ シンバスタチン併用(外国人) [40]

健康成人男女20例にシンバスタチン80mgと本剤180mgを併用投与したとき、本剤がCYP3A4を阻害することにより、シンバスタチンの C_{max} 及びAUCはそれぞれ81%及び56%増加し、なかには2~3倍まで増加した症例も認められた。両剤の併用により、シンバスタチン酸の C_{max} 及びAUCはそれぞれ64%及び52%増加した。一方、チカグレロル及びAR-C124910XXの曝露量にシンバスタチン併用による有意な変化は認められなかった。

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項参照

⑤ シクロスポリン併用(外国人) [41]

健康成人男性24例にシクロスポリン600mgと本剤180mgを併用投与したとき、チカグレロルの C_{max} 及びAUCはそれぞれ130%及び183%増加した。AR-C124910XXの C_{max} は15%減少し、AUCは32.5%増加した。シクロスポリンの血漿中濃度に影響は認められなかった。

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項参照

⑥ ジゴキシン併用(外国人) [42]

健康成人男女18例にジゴキシン0.25mgと本剤400mg^{注)}を併用投与したとき、ジゴキシンの $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,T}$ はそれぞれ75%及び28%増加した。ジゴキシンに対する相互作用の程度から、本剤は弱いP-糖蛋白質の阻害薬と考えられた。ジゴキシンの Ae_{ss} (定常状態における投与間隔内の累積尿中未変化体排泄量)は24%増加し、 CL_{Rss} (腎クリアランス)は変化しなかった。 $t_{1/2}$ の中央値は10時間延長した。一方、ジゴキシンはチカグレロル及びAR-C124910XXの体内動態に影響を及ぼさなかった。

注)本剤の承認用量は初回用量として180mg、維持用量として60mg~90mg1日2回である。

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項参照

⑦ モルヒネ(外国人)[43]

モルヒネを投与された患者においてチカグレロルの吸収が遅延し、チカグレロル及びAR-C124910XXのAUCはそれぞれ36%及び37%低下した。

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項参照

⑧ ヘパリン併用(外国人) [44]

健康成人男女27例に本剤180mg経口投与2時間後にヘパリン100IU/kgを静脈内投与したとき、チカグレロル及びAR-C124910XXの血漿中濃度に影響は認められなかった。(IPA[最終凝集率を測定、以下同様])に対してヘパリン併用による臨床的に重要な影響は認められなかった。また活性化部分トロンボプラスチン時間(aPPT)及び活性凝固時間(ATC)を指標として評価したヘパリンの薬理作用に対して、本剤併用による影響はなかった。

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項参照

⑨ ミダゾラム併用(外国人) [45]

健康成人男女 26 例にミダゾラム 7.5mg と本剤 400mg^{注)}を併用投与したとき、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 27% 及び 32% 減少し、本剤が CYP3A 基質であるミダゾラムの体内動態に影響を及ぼすことが示された。一方、ミダゾラムとの併用は、定常状態にあるチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。

注)本剤の承認用量は初回用量として 180mg、維持用量として 60mg～90mg 1 日 2 回である。

⑩ アトルバスタチン併用(外国人) [40]

健康成人男女 21 例にアトルバスタチン 80mg と本剤 90mg を併用投与したとき、本剤が CYP3A4 を阻害することにより、アトルバスタチンの AUC は平均で 36% 増加したが、症例ごとのばらつきが大きく、14% 減少から 3 倍に増加までの幅を示した。アトルバスタチンの C_{max} は平均で 23% 増加し、AUC の変化と同様に症例ごとのばらつきが大きく、58% 減少から 5.25 倍に増加までの幅を示した。アトルバスタチンの代謝物それぞれの C_{max} 及び AUC は、いずれもアトルバスタチンと同様に増加した。チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態にアトルバスタチン併用による有意な変化は認められなかった。

⑪ トルブタミド併用(外国人) [46]

健康成人男女 21 例にトルブタミド 500mg と本剤 180mg を併用投与したとき、トルブタミド及び代謝物である 4-水酸化トルブタミドの血漿中濃度に影響は認められなかった。また、チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度にも影響は認められなかった。

⑫ アスピリン併用(外国人) [47]

健康成人男女 13 例にアスピリン 300mg と本剤 50mg^{注)} 或いは 200mg^{注)} (ともに 1 日 2 回) を併用投与したとき、チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度に影響は認められなかった。ADP 誘発 IPA は併用投与の影響を受けなかったが、コラーゲン誘発 IPA は増加し、併用による影響が示された。

注)本剤の承認用量は初回用量として 180mg、維持用量として 60mg～90mg 1 日 2 回である。

⑬ エノキサパリン併用(外国人) [44]

健康成人男女 26 例に本剤 180mg 経口投与 2 時間後にエノキサパリン 1mg/kg を皮下投与したとき、チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度に影響は認められなかった。IPA に対してエノキサパリン併用による臨床的に重要な影響は認められなかった。エノキサパリンの薬理作用である活性化第 Xa 因子活性阻害にも本剤併用による影響はなかった。

⑭ 経口避妊薬併用(外国人) [48]

健康成人女性 22 例に経口避妊薬(レボノルゲストレル 0.15mg、エチニルエストラジオール 0.03mg の配合剤) と本剤 90mg を併用投与したとき、エチニルエストラジオールの曝露量は約 20% 増加したが、レボノルゲストレルの血漿中濃度に影響は認められなかった。

⑮ デスマプレシン併用(外国人) [49]

健康成人男女 18 例に本剤 180mg 経口投与 2 時間後にデスマプレシン 0.3µg/kg を静脈内投与したとき、チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度に影響は認められなかった。デスマプレシン併用は、本剤の IPA に影響を及ぼさなかった。デスマプレシンと本剤の併用により、出血時間の中央値に臨床的に重要な低下は認められなかったが、PFA-100TM で評価した止血時間の有意な短縮が認められた。

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因(外国人) [50]

国際共同第Ⅲ相試験(PLATO 試験)において、急性冠症候群患者に本剤を投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態に及ぼす影響因子について探索した。中程度の CYP3A 阻害薬及び中程度の CYP3A 誘導薬はチカグレロルのクリアランスをそれぞれ中程度に減少及び増加させ、AR-C124910XX のクリアランスに対する影響も同様であった。他の因子の影響は概して小さかった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態パラメータとして、投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC)、最高血漿中濃度 (C_{max})、最高血漿中濃度到達時間 (t_{max})、消失半減期 ($t_{1/2}$) をノンコンパートメント法により算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ (外国人) [51]

生物薬剤学試験において、健康成人男性 11 例に本剤 90mg を単回経口投与及び 15mg を 30 分間の単回静脈内投与したときの AUC から推定したチカグレロルの絶対バイオアベイラビリティは平均で 36% (95%CI 30~42) であった。チカグレロルの代謝及び AR-C124910XX の生成に関連する主要な CYP 酵素は CYP3A4 (及び CYP3A5) であることから、チカグレロルのバイオアベイラビリティが比較的低いことは、初回通過代謝が大きいことを示唆しているものと思われる。チカグレロルに対する AR-C124910XX の AUC 比は静脈内投与時で 0.173、経口投与時で 0.530 であり、チカグレロルの代謝には主に初回通過代謝が関与しており、消化管及び肝臓で AR-C124910XX が生成する。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス (外国人) [51]

健康成人男性 11 例に本剤 15mg 単回静脈内投与したとき、全身クリアランスは 14.2L/h で、ヒトにおける肝血流量よりもかなり小さく、チカグレロルの肝消失が血液中でのフリー体濃度と肝固有クリアランスに支配されていることが示唆された。

(6) 分布容積 (外国人) [51]

健康成人男性 11 例に本剤を 15mg 単回静脈内投与したときの定常状態分布容積は 87.5L で、これは体内水分量 (約 42L) の概ね 2 倍に相当する。このことから、チカグレロルは組織に広範に分布したり、結合したりしないことが示唆された。

(7) 血漿蛋白結合率 [52]

チカグレロル及び AR-C124910XX のヒト血漿蛋白結合を *in vitro* 平衡透析法により検討した。チカグレロル及び AR-C124910XX は血漿蛋白と著しく結合し、その蛋白結合率はそれぞれ 99.4% 及び 99.9% と高かった。また、年齢、性別、重度腎障害及び軽度肝障害による影響を受けなかった。

3. 吸収

(1) 吸収部位

該当資料なし

(2) 腸肝循環

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

有色及び白色ラットに ^{14}C -チカグレロル 20mg/kg (5MBq/kg) を単回経口投与したとき、脳に放射能はほとんど観測されなかった。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

交配 Lister-Hooded 雌ラット(妊娠 18 日)に ^3H -チカグレロル 3mg/kg(350MBq/kg)を投与したときの放射能の胎盤通過と胎児における放射能分布を評価した。妊娠ラットにおける放射能の組織分布及び消失は雄ラットと同様であった。生殖組織では、投与後 5 分に胎盤で認められた放射能濃度が最も高く、循環血中の放射能濃度の約 2 倍であったが、この時点での胎児における放射能濃度は胎盤における濃度の 1%未満であり、放射能は胎盤から胎児へはほとんど通過しないと考えられた。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

授乳期のラットに ^{14}C -チカグレロル 60mg/kg(10MBq/kg)を単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度は投与後 1 時間及び 4 時間で同程度であったが、乳汁中の放射能濃度は投与後 4 時間で最高となった。乳汁中には母動物の血漿中よりも顕著に高い放射能が認められた。乳汁中の放射能は母動物の血漿中の放射能の消失速度と同じ速さで消失した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

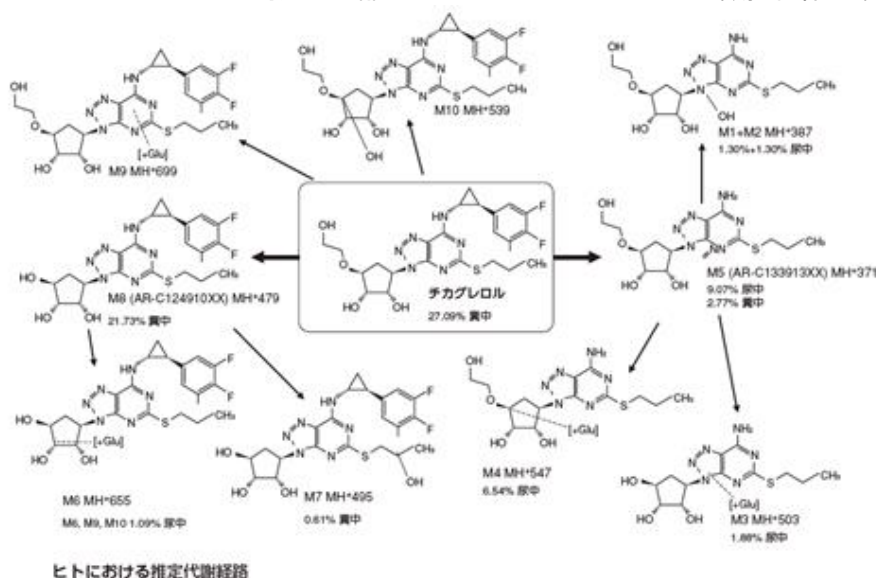
<参考>

有色ラットに ^{14}C -チカグレロル 20mg/kg(5MBq/kg)を単回経口投与したとき、放射能は広範に分布し、大部分の組織で投与後 4 時間に最も高い濃度が認められた。代謝及び排泄に関連する臓器(肝臓、腎臓)及び副腎のような腺組織で高濃度の放射能が観測された。放射能は速やかに消失し、大部分の組織で投与後 24 時間以内に測定限界未満になった。腺組織では投与後 72 時間においても放射能の残留が認められた。すべての組織で投与後 168 時間以内に放射能は測定限界未満となった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 [53]

チカグレロルの主要な代謝経路は肝臓における代謝であり、AR-C124910XX は胆汁中に排泄されると考えられる。ヒドロキシエチル側鎖の脱離により AR-C124910XX が形成され、ジフルオロフェニル-シクロプロピル基の脱離により AR-C133913XX が形成される。検出したその他の微量代謝物としては、チカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX の水酸化体又はグルクロン酸抱合体、またヒドロキシエチル側鎖及びジフルオロフェニル-シクロプロピル基の両方が脱離したチカグレロルのグルクロン酸抱合体であった。



ヒトにおける推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種 [54][55]

In vitro の試験成績から、チカグレロル及び AR-C124910XX はチトクローム P450 3A(CYP3A)分子種の基質かつ中程度の阻害剤であり、基質によっては CYP3A4 の関与する代謝を活性化する。チカグレロル及び AR-C124910XX はヒト CYP1A2、CYP2C19 活性に対して阻害作用を有していない。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 [51]

健康成人男性 11 例に本剤 90mg を単回経口投与及び 15mg を 30 分間の単回静脈内投与したとき、チカグレロルに対する AR-C124910XX の C_{max} 比及び AUC 比はともに静脈内投与時(0.037、0.173)より経口投与時(0.356、0.530)に高かったことから、AR-C124910XX の大部分が経口投与後の吸収過程において初回通過代謝の一部として形成されることが示唆された。

「VII. 薬物動態に関する項目 2. 薬物速度論的パラメータ (3) バイオアベイラビリティ」の項参照

(4) 代謝物の活性の有無及び比率(外国人) [35]

代謝物 AR-C124910XX は P2Y₁₂ 受容体に対し強力な拮抗作用を示し、ADP 誘発血小板凝集を強力に阻害する。

「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績 ③ 循環血中主要代謝物 AR-C124910XX の作用」の項参照

なお、健康成人 48 例にチカグレロルの複数用量を反復投与した時の AR-C124910XX の全身曝露量はチカグレロルの曝露量の概ね 30-40%であった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路 (外国人) [53]

チカグレロルは主に肝代謝によって血中より消失する。¹⁴C-チカグレロル 200mg^{注)}を健康成人男性 6 例に単回経口投与したときの放射能の平均回収率は 84.3%で、うち 57.8%が糞中に、26.5%が尿中に回収された。投与された放射能の大部分が糞中に排泄され、その内訳は未変化体のチカグレロル(27.1%)と AR-C124910XX(21.7%)であった。尿中の主要代謝物は活性のない AR-C133913XX とそのグルクロン酸抱合体であり、チカグレロル及び AR-C124910XX の尿中累積排泄率はそれぞれ 0.02%及び 0.04%であった。

注)本剤の承認用量は初回用量として 180mg、維持用量として 60mg~90mg1 日 2 回である。

(2) 排泄率

「VII. 薬物動態に関する項目 6. 排泄 (1) 排泄部位及び経路」の項参照

(3) 排泄速度(外国人)

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報 [56][57]

MDR1-MDCK 細胞を用いた *in vitro* 試験において、チカグレロル及びその活性を保持する代謝物である AR-C124910XX は P-糖蛋白質の基質であることが示された。また、チカグレロル及び AR-C124910XX はジゴキシンの P 糖蛋白質 を介した輸送に対して弱い阻害活性(それぞれの IC₅₀ は 8 μmol/L 及び 10 μmol/L)を示した。アフリカツメガエル卵母細胞を用いた *in vitro* 試験で、チカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX は、有機アニオントランスポーター3(OAT3)を介した ¹⁴C-尿酸塩の取り込みを阻害した。また *in vitro* 評価系で、AR-C124910XX は有機アニオントランスポーター1(OAT1)を介した取り込みも阻害した。3 つの化合物すべてが、尿酸塩トランスポーター1(URAT1)遺伝子導入 HEK293 細胞における URAT1 を介した ¹⁴C-尿酸塩の取り込みに対して弱い阻害作用を示した。ヒト腎臓において OAT1 及び OAT3 は尿酸塩分泌を媒介し、URAT1 はヒト腎臓における尿酸塩の再吸収に関与する。ヒト近位尿細管細胞の単層膜を介した二方向性輸送試験において、これら化合物を基底膜側への添加により、尿酸塩の分泌が阻害された。

8. 透析等による除去率

腹膜透析、血液透析、直接血液灌流

血液透析: 除去されない

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 4) 患者・病態別試験」の項参照

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 3) 腎機能障害患者における薬物動態」の項参照

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 出血している患者(頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等)、血友病の患者[出血を助長するおそれがある。]
- 2.2 頭蓋内出血の既往歴のある患者[出血を助長するおそれがある。]
- 2.3 中等度又は重度の肝障害のある患者[9.3.1 参照]
- 2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.5 強い CYP3A 阻害剤(イトラコナゾール、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル、コビシスタットを含む薬剤、エンシトレルビルフマル酸)を投与中の患者[10.1 参照]
- 2.6 強い CYP3A 誘導剤(リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、セイヨウオトギリソウ含有食品)を投与中の患者[10.1 参照]

(解説)

- 2.1 本剤は、血小板凝集抑制作用を有するため、出血している患者に本剤を投与した場合、出血を助長するおそれがある。出血している患者には本剤を投与しないこと。
- 2.2 頭蓋内出血は生命を脅かす重篤な事象であり、頭蓋内出血の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、頭蓋内出血を助長するおそれがあるため、頭蓋内出血の既往歴のある患者には本剤を投与しないこと。
- 2.3 中等度又は重度の肝障害のある患者では、血液凝固因子の産生低下により出血の危険性が増大する可能性があるため、中等度又は重度の肝障害のある患者には本剤を投与しないこと。(「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (3) 肝機能障害患者」の項参照)
- 2.4 一般的注意事項である。海外の市販後使用において、本剤投与による過敏症が報告されている。本剤の投与に際しては、問診等を行い、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には本剤を投与しないこと。
- 2.5 強い CYP3A 阻害剤との併用により、本剤の血漿中濃度が著しく上昇するおそれがあるため、強い CYP3A 阻害剤を投与中の患者には本剤を投与しないこと。(「VIII. 7. 相互作用 (1) 併用禁忌とその理由」の項参照)
- 2.6 強い CYP3A 誘導剤との併用により、本剤の血漿中濃度が著しく低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、強い CYP3A 誘導剤を投与中の患者には本剤を投与しないこと。(「VIII. 7. 相互作用 (1) 併用禁忌とその理由」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤による血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合には、5 日以上前に投与を中止することが望ましい。なお、十分な休薬期間を設けることができない場合は重大な出血リスクが高まることが報告されているので十分に観察すること。また、投与中止期間中の血栓症や塞栓症のリスクの高い症例では、適切な発症抑制策を講じること。手術後に本剤の再投与が必要な場合には、手術部位の止血を確認してから再開すること。
- 8.2 出血を起こす危険性が高いと考えられる場合には、中止等を考慮すること。また、出血を示唆する臨床症状が疑われた場合は、適切な検査や処置を行うこと。[11.1.1 参照]
- 8.3 初回負荷投与及びアスピリンとの併用によって出血リスクが高まる可能性があることを十分考慮すること。
- 8.4 患者には通常よりも出血しやすくなることを説明し、異常な出血が認められた場合には医師に連絡するよう注意を促すこと。また、他院(他科)を受診する際には、本剤を服用している旨を医師に必ず伝えるよう患者に注意を促すこと。
- 8.5 患者には飲み忘れることのないよう指導すること。服用を忘れた場合は、次の服用予定時間に通常どおり 1 回分を服用し、1 度に 2 回分を服用しないよう指導すること。

(解説)

- 8.1 PLATO 試験において、本剤の最終投与から CABG(冠動脈バイパス術)までの期間が 4 日を超えると出血の発現率が低くなったため、本剤による血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合には、5 日以上前に投与を中止すること。十分な休薬期間を設けることができない場合は重大な出血リスクが高まることが報告されているため、十分に観察すること。また、手術後に本剤を再投与が必要な場合には、手術部位の止血を確認してから再開すること。
- 8.2 本剤は、血小板凝集抑制作用を有しており、出血には最も注意が必要である。本剤の使用により出血のリスクが増加するため、個々の患者の出血リスクを考慮し、出血又は出血の増悪がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また出血を示唆する臨床症状が疑われる場合には、直ちに血球検査等の適切な検査を実施すること。(「VIII. 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)
- 8.3 初回負荷投与(1 回 180mg)及びアスピリンとの併用により出血リスクが高まる可能性があることを十分考慮すること。
- 8.4 本剤は抗血小板剤であるため出血しやすくなることを説明し、鼻や歯ぐきからの出血が続く等、異常な出血が認められた場合は医師に連絡するように指導すること。また、他の医療機関(診療科)を受診する場合には、本剤を服用していることを医師に必ず伝えるよう指導すること。
- 8.5 急性冠症候群患者及び陳旧性心筋梗塞患者が本剤を含めて抗血小板治療を中止した場合、基礎疾患により心血管死又は心筋梗塞を発症するリスクが高まる可能性がある。
OFFSET 試験では、本剤群、クロピドグレル群両群で類似した最終投与後 24 時間における血小板抑制作用(IPA)が得られており、本剤 90mg 1 日 2 回を投与中の患者が 1 回投与を忘れた場合でも、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与を受けている患者と同程度の IPA が維持できることが示唆されている。服用を忘れた場合は、次の服用予定時間に通常どおり 1 回分を服用し、1 度に 2 回分を服用しないよう指導すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 出血傾向及びその素因のある患者(受傷後または術後間もない患者等)

出血の危険性が高い。

9.1.2 高血圧が持続している患者

本剤投与中は十分な血圧コントロールを行うこと。出血の危険性が高い。

9.1.3 低体重の患者

出血の危険性が高い。

9.1.4 脳梗塞又は一過性脳虚血発作(TIA)の既往歴のある患者

本剤の投与は避けることが望ましい。出血のリスクが特に高まる可能性がある。陳旧性心筋梗塞患者を対象とした国際共同第 III 相試験(PEGASUS 試験)では、出血リスクを考慮して、虚血性脳卒中の既往歴のある患者の組入れが中止された。

9.1.5 徐脈の発現リスクの高い患者(洞不全症候群、第 2 度、第 3 度房室ブロックを有する患者等)

本剤の投与は避けることが望ましい。洞不全等の徐脈が発現する可能性がある。

9.1.6 β 遮断薬を投与中の患者

徐脈が発現する可能性がある。

9.1.7 COPD、気管支喘息等の呼吸器疾患を有する患者、うっ血性心不全の合併等により呼吸困難を発現する可能性のある患者

本剤の投与は避けることが望ましい。本剤投与中に呼吸困難が発現した場合には、適切な検査を行い、必要に応じて処置を行うこと。症状の改善が認められない場合には本剤の投与を中止すること。

9.1.8 高尿酸血症、痛風又は尿酸腎症の既往のある患者

血清尿酸値の増加が認められている。

(解説)

- 9.1.1 本剤は、血小板凝集抑制作用を有するため、特に出血傾向、その素因がある患者に投与する場合、出血の危険性が高くなるおそれがあるため、慎重に投与すること。
- 9.1.2 高血圧は抗血栓薬服用中の頭蓋内出血の危険因子であり、高血圧が持続している患者には慎重に投与すること。
高血圧は抗血栓薬服用中の頭蓋内出血の危険因子であり、投与中は厳格な血圧管理を行うこと。
- 9.1.3 一般的に、低体重の患者は出血のリスクが高いため、低体重の患者には慎重に投与すること。
- 9.1.4 一般的に、脳梗塞又は一過性脳虚血発作(TIA)の既往歴のある患者は出血のリスクが高まる可能性があるため、脳梗塞又は一過性脳虚血発作(TIA)の既往歴のある患者には慎重に投与すること。
一般的に、脳梗塞又は一過性脳虚血発作(TIA)の既往歴のある患者は出血のリスクが高まる可能性があるため避けることが望ましいが、投与する場合には慎重に投与すること。なお、PEGASUS 試験において、出血リスクを考慮し、虚血性脳卒中の既往歴のある患者の試験への組入れを中止した。
- 9.1.5 PLATO 試験の全安全性解析対象集団及びアジア共同第 III 相試験において、徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象の発現例数は、本剤群とクロピドグレル群で同程度であったが、PLATO 試験では R-R 間隔延長(大半は無症候性)がみられ、PEGASUS 試験では、徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象の発現は、本剤群の方がプラセボ群に比べて多く、本剤群の発現率が高かった事象は、めまい、低血圧、失神であった。
また、海外で実施された初期臨床試験において R-R 間隔延長及び徐脈に関連する有害事象が認められたため、上記の臨床試験では徐脈性不整脈の発現リスクの高い患者(洞不全症候群、第 2 度、3 度房室ブ

ロックを有する患者等)を除外しており、このような患者での使用経験が限られていることも考慮し、注意喚起している。

臨床試験でR-R間隔延長や徐脈性不整脈に関連する可能性がある事象がみられたことから、徐脈の発現リスクの高い患者への本剤の投与は避けることが望ましいが、これらの患者に投与する場合は慎重に投与すること。

9.1.6 本剤投与患者ではβ遮断薬が併用されることが多いことを想定している。

臨床試験の結果からは、β遮断薬併用による相加的又は相乗的な影響はみられていないが、上述のように臨床試験でR-R間隔延長や徐脈性不整脈に関連する可能性がある事象がみられたことから、β遮断薬を投与中の患者には慎重に投与すること。

9.1.7 本剤投与による呼吸困難(主に息切れ)が発現することが報告されていることから、COPD、気管支喘息等の呼吸器疾患を有する患者には慎重に投与すること。

本剤投与による呼吸困難(主に息切れ)が発現することが報告されているため、呼吸困難を発現する可能性のある患者での注意喚起が必要であり、また、心疾患を有する患者は、本剤以外の原因(心不全、COPD等)により呼吸困難が発現するリスクがあり、それらの合併症を特定し、適切に治療をすることが重要である。適切な検査・治療を行っても症状の改善が認められない場合には本剤の投与の中止を考慮すること。

9.1.8 PLATO試験、アジア共同第III相試験、及びPEGASUS試験で、多くは痛風症状を発現していなかったものの、血中尿酸値の明らかな増加が認められた。またPEGASUS試験ではプラセボ群に比べて本剤群で痛風を発現した患者が多く見られた。高尿酸血症、痛風又は尿酸腎症の既往のある患者には慎重に投与すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

出血の危険性が高い。臨床試験において、クレアチンクリアランス 60mL/min 未満の患者で出血リスクが増加する傾向が認められたとの報告がある。

(解説)

PEGASUS試験において、クレアチンクリアランス 60mL/min 未満の患者では、60mL/min 以上の患者に比べて出血リスクが増大する傾向が認められているため、腎機能障害患者には、慎重に投与すること。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度又は重度の肝機能障害患者

投与しないこと。肝機能障害が進行することにより血液凝固因子の産生が低下し、出血を助長するおそれがある。[2.3 参照]

(解説)

中等度又は重度の肝障害のある患者では、血液凝固因子の産生低下により出血の危険性が増大する可能性があるため、中等度又は重度の肝障害のある患者には本剤を投与しないこと。

(「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

(4) 生殖能を有する者 設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

胚・胎児発生に関する動物実験(ラット、ウサギ)において、ラットで全胚吸収の増加、発育遅延、骨化遅延、ウサギで骨格変異等が認められた(安全域※:ラット胎児で約 4.4 倍、ウサギ胎児で約 0.9 倍)。また、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する動物実験(ラット)において、妊娠期間中における母動物の体重増加の減少、出生後の出生児の生存率低下、出生時体重減少、出生児の成長遅延等の影響が認められた(安全域※:約 4.0 倍)。

※:ヒトに本剤を投与(90mg1日2回投与)したときの血漿中濃度との比較による

(解説)

妊婦又は授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊娠中の本剤曝露に関する臨床データはほとんどない。動物実験(ラット、ウサギ)において、以下の所見が認められている。

[胚・胎児発生に関する動物試験(ラット)]

300 mg/kg/日投与により、全吸収胚の増加、発育遅延、骨格に対する影響として、余剰椎骨及び下肢帯の結合変位、第 14 過剰肋骨、胸骨分節不完全骨化、胸骨分節の分裂/形態異常/不整、後肢踵骨の骨化遅延を含む軽度の発育遅延が認められた(安全域:約 4.4 倍)。

[胚・胎児発生に関する動物試験(ウサギ)]

63 mg/kg/日投与により、骨格に対する影響として、舌骨不完全骨化、恥骨不完全骨化、胸骨分節不完全骨化、胸骨分節非骨化が認められた(安全域:約 0.9 倍)。

[出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する動物試験(ラット)]

180 mg/kg/日投与により、妊娠期間中における母動物の体重増加量の減少、出生後の出生児の生存率低下、出生時体重減少、及び出生児の成長遅延等の影響が認められた(安全域:約 4.0 倍)。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。

(解説)

授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、授乳婦における安全性は確立していない。

ヒトにおいては不明であるが、ラットにおける試験でチカグレロル(本剤の有効成分)とその活性を保持する代謝物が乳汁中に分泌されることが報告されている[58]。

(7) 小児等

9.7 小児等

国内において、小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

国内で小児等を対象とした試験は実施しておらず、使用経験がないため安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者
 出血の危険性が高い。
 アジア共同第 III 相試験において、75 歳を超える高齢者で出血の発現率が高くなる傾向が認められた。

(解説)

一般的に高齢者では生理機能が低下しており、有害事象を発現するリスクが高いことが知られている。PLATO 試験では、有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率は、投与群に関わらず高齢になるほど高く、アジア共同第 III 相試験では、75 歳超で本剤において Major bleeding の発現率が高くなる傾向がみられ、PEGASUS 試験では、高齢者で本剤による出血リスクが高まる明らかな傾向は示されなかったものの、全ての投与群において有害事象の発現リスクが高まる傾向が示されている。以上より、高齢者に対し本剤を投与する際は、患者の状態を十分観察し、慎重に投与すること。

7. 相互作用

10. 相互作用
 チカグレロル及びその主代謝物である AR-C124910XX はシトクロム P450 3A(CYP3A)分子種の基質かつ弱い阻害剤でもある (*in vivo*)。また P-糖蛋白質の基質であり、阻害剤でもある。チカグレロルは乳癌耐性蛋白 (BCRP) の阻害剤である。

(解説)

シトクロム P450 3A(CYP3A)は、本剤の有効成分のチカグレロルの代謝と、主代謝物 AR-C124910XX(チカグレロルと同程度の薬理活性を有する)の形成に関わる主要な代謝酵素である。チカグレロル及び AR-C124910XX の CYP3A に及ぼす影響は基質によって異なり、活性化又は阻害作用を示す。チカグレロル及び AR-C124910XX は、P-糖蛋白質の基質であり、阻害剤である。チカグレロルは乳癌耐性蛋白 (BCRP) の阻害剤である。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール(イトリゾール) ポリコナゾール(ブイフェンド) クラリスロマイシン(クラリシッド) リトナビル(ノービア等) コピシタットを含む薬剤(スタリビルド等) エンシトレルビルフマル酸(ゾコーバ) [2.5、16.7.1 参照]	本剤の血小板凝集抑制作用が増強するおそれがある。	CYP3A を強く阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、本剤の血漿中濃度が著しく上昇するおそれがある。

(解説)

本剤と強い CYP3A 阻害剤の併用により、本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、強い CYP3A 阻害剤との併用は避けること。

(「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

<参考>

健康成人男女14 例にチカグレロル90 mg をケトコナゾール200 mg と併用投与したとき、チカグレロルのC_{max} 及びAUC はそれぞれ135%及び632%増加し、AR-C124910XXのC_{max} 及びAUC はそれぞれ89%及び56%低下

した[38]。(「VII. 1. 血中濃度の推移・測定法 (5)食事・併用薬の影響」の項参照)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い CYP3A 誘導剤 リファンピシン(リファジン) リファブチン(ミコブティン) カルバマゼピン(テグレートール) フェノバルビタール(フェノバル等) フェニトイン(アレビアチン等) セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 [2.6、16.7.2 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがある。	CYP3A を強く誘導することにより、本剤の代謝が著しく亢進され、本剤の血漿中濃度が著しく低下するおそれがある。

(解説)

本剤と強いCYP3A誘導剤を併用により、本剤の代謝が亢進し、本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、強いCYP3A誘導剤との併用は避けること。

(「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

<参考>

健康成人男女14 例にチカグレロル180 mg をリファンピシン600 mg と併用投与したとき、チカグレロルのC_{max}及びAUC はそれぞれ73%及び86%低下し、AR-C124910XXのC_{max} は変化せず、AUC は46%低下した[39]。(「VII. 1. 血中濃度の推移・測定法 (5)食事・併用薬の影響」の項参照)

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ワルファリン、ヘパリン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、アルテプラナーゼ等 非ステロイド性消炎鎮痛剤 ナプロキセン等	出血した時、それを助長するおそれがある。併用時には出血等の副作用に注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。

(解説)

本剤は血小板凝集抑制作用を有することから、本剤投与中に他の抗凝固剤あるいは血栓溶解薬と併用すると、出血を助長するおそれがあるため、これらの薬剤と併用する場合には出血等の副作用に十分に注意すること。

<参考>

ヘパリン:健康成人男女 27 例にチカグレロル 180 mg の経口投与 2 時間後にヘパリン 100 IU/kg を静脈内投与したとき、チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度は変化せず、IPA には臨床問題となる影響は認められなかった。また活性化部分トロンボプラスチン時間(aPPT)及び活性凝固時間(ACT)により評価したヘパリンの薬理作用に影響を及ぼさなかった[44]。

(「VII. 1. 血中濃度の推移・測定法 (5)食事・併用薬の影響」の項参照)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A 阻害剤 ジルチアゼム ベラパミル フルコナゾール等 [16.7.3 参照]	本剤の血小板凝集抑制作用が増強するおそれがある。	CYP3A を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。

(解説)

本剤と CYP3A 阻害剤を併用したとき、CYP3A によるチカグレロルの代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、CYP3A 阻害剤と併用する場合には注意すること。

<参考>

健康成人男女 17 例に本剤 90mg をジルチアゼム 240mg と併用投与したとき、チカグレロルの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 69%、174% 増加した。AR-C124910XX の C_{max} は 38% 減少したが、AUC には変化は認められなかった。ジルチアゼムの血漿中濃度に対して本剤併用投与の影響は認められなかった[38]。

(「VII. 1. 血中濃度の推移・測定法 (5)食事・併用薬の影響」の項参照)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A 誘導剤 エファビレンツ モダフィニル等	本剤の有効性が減弱するおそれがある。	CYP3A を誘導することにより、本剤の代謝が亢進され、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。

(解説)

本剤と CYP3A 誘導剤を併用したとき、CYP3A による代謝が亢進され、本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、CYP3A 誘導剤と併用する場合には注意すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シンバスタチン [16.7.4 参照]	シンバスタチンの作用が増強する可能性がある。	本剤が CYP3A を阻害することにより、シンバスタチンの代謝が阻害され、シンバスタチンの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。

(解説)

本剤とシンバスタチンを併用したとき、シンバスタチンの血漿中濃度を上昇させるおそれがあるため併用には注意すること。

<参考>

健康成人男女 20 例に、チカグレロル 180 mg とシンバスタチン 80 mg を併用投与したとき、シンバスタチンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 81% 及び 56% 増加し、なかには 2~3 倍まで増加した症例も認められた[40]。

(「VII. 1. 血中濃度の推移・測定法 (5)食事・併用薬の影響」の項参照)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-糖蛋白質を阻害する薬剤 シクロスポリン キニジン等 [16.7.5 参照]	本剤の血小板凝集抑制作用が増強するおそれがある。	P-糖蛋白質を阻害することにより、本剤の排出が阻害され、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。

(解説)

P-糖蛋白質を阻害することにより、本剤の排出が阻害され、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあり、本剤の血小板凝集抑制作用が増強するおそれがあるため、P-糖蛋白質を阻害する薬剤と併用する場合には注意すること。

<参考>

健康成人男性 24 例にチカグレロル 180mg とシクロスポリン 600mg を併用投与したとき、チカグレロルの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 130% 及び 183% 増加した。AR-C124910XX の C_{max} は 15% 減少し、AUC は 32.5% 増加した。シクロスポリンの血漿中濃度に影響はなかった[41]。

(「VII. 1. 血中濃度の推移・測定法 (5)食事・併用薬の影響」の項参照)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロスバスタチン	ロスバスタチンの血漿中濃度上昇により横紋筋融解症やミオパチーのリスクが増加するおそれがある。	本剤がBCRPを阻害することにより、ロスバスタチンの排出が阻害され、ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。

(解説)

Lehtisalo らの文献[66] [67]で、チカグレロルが腸管の BCRP を阻害すること、また、本剤とロスバスタチン (BCRP 基質)との併用により、ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇することが報告されたことから、CCDS (Company Core Data Sheet:企業中核データシート)の相互作用の項に「ロスバスタチン」が追加された。

本邦においても、本剤が BCRP を阻害することにより、ロスバスタチンの血漿中濃度が増加し、横紋筋融解症やミオパチーのリスクが増加するおそれがある旨を注意喚起すべきと判断し、相互作用の冒頭に「本剤がBCRPの阻害剤」を、併用注意に「ロスバスタチン」を追記した。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン [16.7.6 参照]	ジゴキシンの作用が増強する可能性があるため、臨床症状及び検査による適切な観察を行うことが望ましい。	本剤が P-糖蛋白質を阻害することにより、ジゴキシンの排出が阻害され、ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させる。

(解説)

本剤が P-糖蛋白質を阻害することによって、ジゴキシンの排泄が阻害され、ジゴキシンの血漿中濃度が増加するため、本剤との併用時は、臨床症状及び検査による適切な観察を行うことが望ましい。

<参考>

健康成人男女 18 例にチカグレロル 400 mg とジゴキシン 0.25 mg と併用投与したとき、ジゴキシンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 75% 及び 28% 増加した [42]。

(「VII. 1. 血中濃度の推移・測定法 (5)食事・併用薬の影響」の項参照)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モルヒネ [16.7.7 参照]	本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。	モルヒネの消化管運動抑制作用により、本剤の吸収が遅延するとの報告がある。

(解説)

モルヒネの消化管運動抑制作用により、本剤の吸収が遅延するとの報告があり、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがあるため、モルヒネと併用する場合には注意すること。

<参考>

モルヒネを投与された患者においてチカグレロルの吸収が遅延し、チカグレロル及び AR-C124910XX の AUC はそれぞれ 36% 及び 37% 低下した [43]。

(「VII. 1. 血中濃度の推移・測定法 (5) 食事・併用薬の影響」の項参照)

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血: 脳出血等の頭蓋内出血(初期症状:頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等、1%)、消化器系出血(歯肉出血、直腸出血、出血性胃潰瘍等、3.6%)等の出血があらわれることがある。[8.2参照]

(解説)

承認時まで実施された日本人を含むアジア共同第Ⅲ相試験において、頭蓋内出血関連事象として脳出血等が、消化器系出血事象として胃腸出血、上部消化管出血等が報告されている。(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照)

また、国際共同第Ⅲ相試験(PEGASUS 試験)において、頭蓋内出血関連事象として出血性卒中等が、消化器系出血事象として胃腸出血、出血性胃潰瘍等が報告されている。

以下に該当症例を記す。

症例報告(脳出血)_アジア共同第Ⅲ相臨床試験からの報告

副作用名:	脳出血		
性別: 男	年齢: 80代	人種: 日本人	投与群: チカグレロル 90mg、1日2回
既往歴:	なし		
現病歴:	ST 上昇心筋梗塞(STEMI)(最終診断)、腰部脊柱管狭窄症		
併用薬:	カルベジロール、ロスバスタチンカルシウム、ファモチジン、インスリン アスパルト(遺伝子組換え)、オルメサルタン、メドキシミル、アスピリン		
経過・処置	投与開始 本剤及びアスピリン投与開始。 ・126日目 本剤最終投与。 ・127日目 (発現日) 構音障害及び右側麻痺が発現し、救急車で救急治療室に搬送された。CT で脳出血が認められたため、治療のため脳卒中治療室に入院となった。 ・129日目 一般病棟に転院した。 ・130日目 入院加療を行った。 ・142日目 状態は改善傾向だが、意識状態は不安定であった。リハビリテーションのために早期に転院が必要であり、転院の手続きが進められた。 ・144日目 深夜を過ぎてから体温が低下し反応もわずかに低下したが、バイタルサインに変化は認められなかった。 早期、呼吸状態が不良であったが、四肢の動きを確認した。下顎呼吸が認められた。収縮期血圧(sBP)70~80、酸素飽和度(SpO ₂)80~90、心拍数(HR)50~60。静脈路確保中に心肺停止(CPA)となり心肺蘇生を実施したが、蘇生しなかった。死亡を確認した。頭部、胸腹部及び骨盤の CT スキャンを行ったが、CPA の明らかな原因は特定されなかった。剖検実施されず。		

症例報告(食道潰瘍出血)_PEGASUS 試験からの報告

副作用名:	食道潰瘍出血		
性別:女	年齢:70代	人種:日本人	投与群:チカグレロル 90mg、1日2回*
アテローム血栓症の危険因子:	ST 上昇心筋梗塞(STEMI)、65 歳以上、2 型糖尿病、多枝冠動脈疾患		
既往歴:	治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症、激しい運動時の狭心症		
現病歴:	貧血、背部痛、手根管症候群、白内障、アレルギー性結膜炎、胃炎、胃食道逆流性疾患、変形性関節症、骨粗鬆症、アレルギー性鼻炎、白癬感染		
併用薬:	アスピリン、ナテグリニド、ファモチジン、ニフェジピン、アトルバスタチンカルシウム水和物、ベボタスチンベシル酸塩、アレンドロン酸、含糖酸化鉄、クロモグリク酸ナトリウム、芍薬甘草湯、ケトプロフェン、ルリコナゾール、メコバラミン、ミグリトール、ネチコナゾール塩酸塩、オルメサルタン_メドキシミル、レバミピド、複合ビタミン B 製剤、テルビナフィン塩酸塩、クエン酸第一鉄ナトリウム		
経過・処置			
開始日	本剤及びアスピリン投与開始。		
・108 日目	本剤及びアスピリン一時中止。		
・109 日目 (発現日)	起床時、気分が悪かった。黒色嘔吐及び意識消失が認められたため、病院到着時に貧血あり。意識消失は自然に回復した。タール便が認められた。 頭部CT 検査にて、重要な所見は認められなかった。内視鏡検査にて、露出血管、食道裂傷が認められ、クリップでの止血が行われた。薬物治療及び精査目的で入院。静注用オメプラゾール20 mg 静注投与、アルギン酸ナトリウム、レバミピド投与。		
・111 日目	アスピリン投与再開。		
・120 日目	退院。		
・127 日目	本剤投与再開。		
・389 日目	食道潰瘍出血消失。を確認。		

*本邦における陳旧性心筋梗塞の承認用量は 60mg 1 日 2 回である。

本剤の投与により、脳出血等の頭蓋内出血(初期症状:頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等)、消化器系出血(歯肉出血、直腸出血、出血性胃潰瘍等)の出血があらわれることがあるので、初期症状等をよく観察し、症状が認められた場合には、本剤の投与を中止するとともに、適切な処置を行うこと。

11.1.2 アナフィラキシー、血管浮腫(頻度不明):アナフィラキシー、血管浮腫を含む過敏症状があらわれることがある。

(解説)

海外市販後において、血管浮腫等の過敏症が報告されている。過敏症状の徴候を認めただけの場合には本剤を中止し、適切な処置を行うこと。

海外市販後における血管浮腫を含む過敏症状の発現状況

No.	年齢 性別	副作用名	投与開始から 発現までの日数	転帰	本剤の処置	治療法
1	70代 女性	喉頭浮腫	1日	回復	投与中止	プレドニゾロン、 抗ヒスタミン剤
		舌腫脹	1日	不明		
2	50代 男性	血管浮腫	2日	回復	投与中止	デキサメタゾン、 抗ヒスタミン剤
3	50代 女性	薬物過敏症	2日	回復	投与中止	不明
		顔面腫脹	2日	回復		
		発疹	2日	回復		
4	50代 男性	胸痛	36時間	回復	投与中止	アドレナリン、 コルチコステロイド
		薬物過敏症	36時間	回復		
		嚥下障害	36時間	回復		
		血管浮腫	36時間	回復		
5	80代 女性	紅斑	0日	回復	投与中止	不明
		発疹	0日	回復		
		そう痒症	0日	回復		
		顔面腫脹	0日	回復		
6	70代 女性	呼吸困難	1日	回復	投与中止	不明
		皮膚灼熱感	2-3日	回復		
		紅斑	2-3日	回復		
		発疹	2-3日	回復		

11.1.3 高度な房室ブロック、洞停止等の徐脈性不整脈(頻度不明):

(解説)

全世界における実臨床下での報告数増加に基づき CCDS(企業中核データシート)が改定され、徐脈性不整脈と房室ブロックが追記された。

日本における報告は数例であるが、注意喚起すべきと判断し、事象の重篤性を考慮し重大な副作用として記載することとした。

なお、承認時から医薬品リスク管理計画(RMP)において「徐脈性不整脈」を「重要な特定されたリスク」として設定しており、また、「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 6 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に「9.1.5 徐脈の発現リスクの高い患者(洞不全症候群、第2度、第3度房室ブロックを有する患者)」として注意喚起している。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用					
	10%以上	1～10%未満	0.1～1%未満	0.01～0.1%未満	頻度不明
出血傾向	皮下出血	内出血発生の増加傾向、鼻出血、挫傷、注射部位出血、突発性の血腫、外傷性出血、血尿、喀血	出血傾向、処置後出血、皮膚出血、筋肉内出血、出血性関節症、結膜出血、網膜出血、耳出血、性器出血	眼内出血、硝子体出血、腫瘍出血、後腹膜出血、血精液症、膀胱出血	
皮膚			そう痒症		発疹
呼吸器	呼吸困難				
消化器			悪心、下痢		
腎臓			血中クレアチニン増加		
精神神経系			浮動性めまい	失神、錯乱	
その他		高尿酸血症	回転性めまい、痛風	低血圧	

※「重大な副作用」及び「その他の副作用」の副作用発現頻度は、アジア共同第Ⅲ相試験、PLATO 試験及び PEGASUS 試験の各試験で医師の因果関係評価に基づく副作用発現頻度を算出し、副作用毎に 3 試験で最も高い副作用発現頻度を記載している。

(解説)

アジア共同第Ⅲ相試験、PLATO 試験、PEGASUS 試験の結果、及び、海外市販後データも考慮したうえで、本剤との因果関係について合理的な可能性がある副作用として合意された事象が、CCDS(企業中核データシート)で副作用として規定されており、CCDS の記載を基に設定した。

発現頻度は、アジア共同第Ⅲ相試験、PLATO 試験及び PEGASUS 試験の各試験で医師の因果関係評価に基づく副作用発現頻度を算出し、副作用毎に 3 試験で最も高い副作用発現頻度を記載した。

◆副作用頻度一覧表

アジア共同第Ⅲ相試験 副作用発現例数・頻度一覧

安全性評価対象例数	387 例
発現例数	147 例
発現率	38.0%

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 15.0)	例数 (%)
皮膚および皮下組織障害	
皮下出血	46 (11.9)
薬疹	2 (0.5)
斑状出血	2 (0.5)
点状出血	2 (0.5)
水疱	1 (0.3)
褥瘡性潰瘍	1 (0.3)
紫斑	1 (0.3)
皮膚変色	1 (0.3)
蕁麻疹	1 (0.3)
爪床出血	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
鼻出血	18 (4.7)
喀血	4 (1.0)
咳嗽	2 (0.5)
呼吸困難	5 (1.3)
労作性呼吸困難	2 (0.5)
上気道分泌増加	1 (0.3)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)
胃腸障害	
歯肉出血	6 (1.6)
出血性胃潰瘍	2 (0.5)
胃腸出血	3 (0.8)
口腔内出血	2 (0.5)
上部消化管出血	3 (0.8)
腹部不快感	1 (0.3)
虚血性大腸炎	1 (0.3)
便秘	1 (0.3)
下痢	1 (0.3)
胃潰瘍	1 (0.3)
胃炎	1 (0.3)
血便排泄	1 (0.3)
悪心	1 (0.3)
食道潰瘍出血	1 (0.3)
小腸潰瘍	1 (0.3)

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 15.0)	例数 (%)
口内炎	1 (0.3)
口唇出血	1 (0.3)
肛門出血	1 (0.3)
下部消化管出血	1 (0.3)
排便障害	1 (0.3)
腹腔内出血	1 (0.3)
出血性小腸潰瘍	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	
穿刺部位出血	10 (2.6)
胸部不快感	2 (0.5)
発熱	2 (0.5)
血管穿刺部位出血	2 (0.5)
注射部位血腫	1 (0.3)
末梢性浮腫	1 (0.3)
カテーテル留置部位出血	1 (0.3)
カテーテル留置部位血腫	1 (0.3)
医療機器関連の血栓症	1 (0.3)
血管障害	
出血	12 (3.1)
血腫	8 (2.1)
動静脈瘻	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	
皮下血腫	5 (1.3)
処置による出血	3 (0.8)
外傷性血腫	1 (0.3)
切開部位出血	1 (0.3)
外傷性出血	1 (0.3)
神経系障害	
脳出血	3 (0.8)
浮動性めまい	2 (0.5)
脳梗塞	1 (0.3)
味覚異常	1 (0.3)
頭痛	1 (0.3)

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 15.0)	例数 (%)
くも膜下出血	1 (0.3)
腎および尿路障害	
血尿	9 (2.3)
代謝および栄養障害	
高尿酸血症	6 (1.6)
高血糖	2 (0.5)
血液およびリンパ系障害	
貧血	2 (0.5)
好酸球増加症	1 (0.3)
鉄欠乏性貧血	1 (0.3)
血小板増加症	1 (0.3)
肝胆道系障害	
肝機能異常	5 (1.3)
心臓障害	
狭心症	1 (0.3)
上室性頻脈	1 (0.3)
心室細動	1 (0.3)
無脈性電気活動	1 (0.3)
臨床検査	
出血時間延長	1 (0.3)
血中尿酸増加	1 (0.3)
好酸球数増加	1 (0.3)
ヘモグロビン減少	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	
出血性関節症	2 (0.5)
筋肉内出血	1 (0.3)
筋肉痛	1 (0.3)
眼障害	
結膜出血	2 (0.5)
網膜出血	1 (0.3)
耳および迷路障害	
耳出血	2 (0.5)
精神障害	
うつ病	1 (0.3)

外国人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PLATO 試験） 副作用発現例数・頻度一覧

安全性評価対象例数	9,235 例
発現例数	1,746 例
発現率	18.9%

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 11.1)	例数(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
呼吸困難	195 (2.1)
鼻出血	314 (3.4)
咳嗽	7 (0.1)
労作性呼吸困難	5 (0.1)
慢性閉塞性肺疾患	3 (0.0)
喀血	19 (0.2)
胸水	1 (0.0)
肺うっ血	1 (0.0)
急性肺水腫	2 (0.0)
発声障害	1 (0.0)
気管支痙攣	1 (0.0)
安静時呼吸困難	2 (0.0)
夜間呼吸困難	2 (0.0)
頻呼吸	1 (0.0)
無呼吸	1 (0.0)
鼻茸	1 (0.0)
咽頭出血	2 (0.0)
喉頭浮腫	1 (0.0)
肺臓炎	1 (0.0)
肺出血	2 (0.0)
変色痰	1 (0.0)
気管支出血	1 (0.0)
肺胞出血	1 (0.0)
胃腸障害	
悪心	39 (0.4)
下痢	17 (0.2)
嘔吐	13 (0.1)
便秘	8 (0.1)
消化不良	21 (0.2)
上腹部痛	23 (0.2)
腹痛	10 (0.1)
歯肉出血	49 (0.5)
胃炎	10 (0.1)
胃腸出血	44 (0.5)
直腸出血	36 (0.4)
鼓腸	6 (0.1)
痔出血	15 (0.2)
腹部膨満	1 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (0.0)
メレナ	11 (0.1)
血便排泄	17 (0.2)

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 11.1)	例数(%)
吐血	10 (0.1)
腹部不快感	1 (0.0)
びらん性胃炎	5 (0.1)
胃不快感	1 (0.0)
胃障害	1 (0.0)
胃潰瘍	5 (0.1)
口内乾燥	1 (0.0)
おくび	1 (0.0)
嚥下障害	1 (0.0)
出血性胃潰瘍	11 (0.1)
上部消化管出血	6 (0.1)
心窩部不快感	2 (0.0)
肛門出血	3 (0.0)
十二指腸潰瘍	2 (0.0)
出血性十二指腸潰瘍	5 (0.1)
口腔内出血	1 (0.0)
変色便	3 (0.0)
腹腔内血腫	2 (0.0)
後腹膜出血	2 (0.0)
腸出血	2 (0.0)
急性膵炎	1 (0.0)
裂肛	1 (0.0)
腸憩室	1 (0.0)
びらん性十二指腸炎	1 (0.0)
消化器痛	1 (0.0)
大腸炎	1 (0.0)
出血性消化性潰瘍	2 (0.0)
後腹膜血腫	1 (0.0)
憩室	1 (0.0)
出血性胃炎	2 (0.0)
直腸炎	1 (0.0)
血性下痢	1 (0.0)
びらん性食道炎	1 (0.0)
胃十二指腸出血	2 (0.0)
胃十二指腸炎	1 (0.0)
出血性胃腸潰瘍	2 (0.0)
歯肉腫脹	1 (0.0)
口唇出血	1 (0.0)
舌出血	2 (0.0)
腹壁血腫	1 (0.0)
便通不規則	1 (0.0)
便習慣変化	1 (0.0)

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 11.1)	例数(%)
セリアック病	1 (0.0)
出血性腸憩室	1 (0.0)
出血性腸炎	1 (0.0)
便失禁	1 (0.0)
歯肉障害	1 (0.0)
舌炎	1 (0.0)
下部消化管出血	1 (0.0)
食道ポリープ	1 (0.0)
心臓障害	
心房細動	2 (0.0)
徐脈	22 (0.2)
心不全	2 (0.0)
心室性頻脈	1 (0.0)
動悸	1 (0.0)
狭心症	2 (0.0)
洞性徐脈	5 (0.1)
うっ血性心不全	1 (0.0)
頻脈	2 (0.0)
上室性期外収縮	1 (0.0)
心嚢液貯留	3 (0.0)
心停止	3 (0.0)
第二度房室ブロック	3 (0.0)
完全房室ブロック	5 (0.1)
第一度房室ブロック	2 (0.0)
不整脈	1 (0.0)
房室ブロック	1 (0.0)
心タンポナーデ	2 (0.0)
結節性調律	1 (0.0)
洞不全症候群	2 (0.0)
徐脈性不整脈	2 (0.0)
心臓性喘息	1 (0.0)
電気収縮解離	1 (0.0)
全身障害および投与局所様態	
非心臓性胸痛	2 (0.0)
疲労	8 (0.1)
胸痛	5 (0.1)
発熱	1 (0.0)
末梢性浮腫	5 (0.1)
無力症	12 (0.1)
血管穿刺部位血腫	45 (0.5)
胸部不快感	2 (0.0)
血管穿刺部位出血	15 (0.2)

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 11.1)	例数(%)
倦怠感	5 (0.1)
注射部位血腫	14 (0.2)
疼痛	1 (0.0)
注射部位出血	11 (0.1)
末梢冷感	2 (0.0)
穿刺部位出血	7 (0.1)
突然死	1 (0.0)
冷感	1 (0.0)
易刺激性	2 (0.0)
カテーテル留置部位出血	3 (0.0)
血管穿刺部位疼痛	1 (0.0)
治癒不良	1 (0.0)
心臓死	1 (0.0)
顔面浮腫	1 (0.0)
注入部位出血	1 (0.0)
注射部位血管外漏出	1 (0.0)
出血性嚢胞	1 (0.0)
注射部位分泌物	1 (0.0)
潰瘍性出血	1 (0.0)
血管穿刺部位分泌物	1 (0.0)
神経系障害	
頭痛	24 (0.3)
浮動性めまい	24 (0.3)
失神	3 (0.0)
錯感覚	1 (0.0)
脳血管発作	3 (0.0)
感覚鈍麻	1 (0.0)
振戦	1 (0.0)
傾眠	1 (0.0)
脳出血	5 (0.1)
味覚異常	1 (0.0)
出血性卒中	3 (0.0)
不全片麻痺	1 (0.0)
頭蓋内出血	4 (0.0)
肋間神経痛	1 (0.0)
くも膜下出血	1 (0.0)
嗅覚錯誤	1 (0.0)
認知障害	1 (0.0)
塞栓性脳梗塞	1 (0.0)
出血性脳梗塞	1 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	
背部痛	3 (0.0)
四肢痛	4 (0.0)
関節痛	2 (0.0)
筋骨格痛	1 (0.0)
筋肉痛	6 (0.1)
筋痙縮	2 (0.0)
骨関節炎	1 (0.0)
関節腫脹	2 (0.0)

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 11.1)	例数(%)
筋骨格硬直	1 (0.0)
側腹部痛	1 (0.0)
筋肉内出血	1 (0.0)
感染症および寄生虫症	
尿路感染	1 (0.0)
肺炎	2 (0.0)
気管支炎	1 (0.0)
気道感染	1 (0.0)
膀胱炎	1 (0.0)
血管障害	
低血圧	7 (0.1)
血腫	115 (1.2)
出血	11 (0.1)
起立性低血圧	1 (0.0)
創傷出血	3 (0.0)
潮紅	1 (0.0)
ショック	1 (0.0)
四肢動脈血栓症	1 (0.0)
大腿動脈瘤	1 (0.0)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.0)
末梢動脈解離	1 (0.0)
出血性ショック	2 (0.0)
血管炎	1 (0.0)
血管異形成	1 (0.0)
血液量減少性ショック	1 (0.0)
静脈出血	1 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	
挫傷	225 (2.4)
処置後出血	47 (0.5)
皮下血腫	59 (0.6)
外傷性血腫	18 (0.2)
血管偽動脈瘤	5 (0.1)
医療機器内血栓	3 (0.0)
処置後血腫	12 (0.1)
ステント内動脈再狭窄	2 (0.0)
外傷性出血	7 (0.1)
擦過傷	2 (0.0)
皮膚裂傷	1 (0.0)
眼窩周囲血腫	2 (0.0)
創傷	2 (0.0)
眼外傷	1 (0.0)
心臓処置合併症	1 (0.0)
損傷	1 (0.0)
処置後血尿	1 (0.0)
節足動物咬傷	1 (0.0)
引っかき傷	1 (0.0)
毒物曝露	1 (0.0)
消化管ストーマ合併症	1 (0.0)
外傷性頭蓋内出血	1 (0.0)
代謝および栄養障害	

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 11.1)	例数(%)
高コレステロール血症	1 (0.0)
痛風	7 (0.1)
高脂血症	1 (0.0)
高尿酸血症	5 (0.1)
食欲不振	1 (0.0)
低ナトリウム血症	1 (0.0)
ポダグラ	1 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	
発疹	27 (0.3)
斑状出血	98 (1.1)
そう痒症	16 (0.2)
多汗症	3 (0.0)
挫傷発生の増加傾向	45 (0.5)
蕁麻疹	9 (0.1)
湿疹	5 (0.1)
点状出血	11 (0.1)
紅斑	3 (0.0)
皮膚出血	14 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	5 (0.1)
皮下出血	12 (0.1)
脱毛症	3 (0.0)
皮膚剥脱	1 (0.0)
全身性皮疹	4 (0.0)
褥瘡性潰瘍	1 (0.0)
血管浮腫	2 (0.0)
皮膚炎	1 (0.0)
皮膚病変	1 (0.0)
紅斑性皮疹	2 (0.0)
丘疹	1 (0.0)
薬疹	1 (0.0)
乾癬	1 (0.0)
紫斑	3 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.0)
そう痒性皮疹	1 (0.0)
血性水疱	2 (0.0)
頭部粗糙疹	1 (0.0)
手掌紅斑	1 (0.0)
アレルギー性そう痒症	1 (0.0)
皮膚線条	1 (0.0)
精神障害	
不安	1 (0.0)
不眠症	9 (0.1)
錯乱状態	1 (0.0)
異常な夢	1 (0.0)
抑うつ気分	1 (0.0)
異常行動	1 (0.0)
腎および尿路障害	
血尿	50 (0.5)
腎機能障害	2 (0.0)
慢性腎不全	1 (0.0)

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 11.1)	例数(%)
腎結石症	1(0.0)
尿路出血	2(0.0)
尿道出血	3(0.0)
腎下垂症	1(0.0)
膀胱出血	1(0.0)
着色尿	1(0.0)
尿道障害	1(0.0)
臨床検査	
血中クレアチニン増加	1(0.0)
ヘモグロビン減少	14(0.2)
血中ブドウ糖増加	1(0.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5(0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(0.0)
肝酵素上昇	2(0.0)
血中尿酸増加	4(0.0)
尿中血陽性	3(0.0)
グリコヘモグロビン増加	1(0.0)
出血時間延長	8(0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.0)
白血球数増加	1(0.0)
高比重リポ蛋白減少	1(0.0)
便潜血	1(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.0)
血圧低下	1(0.0)
ヘマトクリット減少	1(0.0)
便潜血陽性	2(0.0)
血小板数減少	2(0.0)
血小板数増加	1(0.0)

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 11.1)	例数(%)
尿中血	1(0.0)
強心剤濃度増加	1(0.0)
血液およびリンパ系障害	
貧血	37(0.4)
特発性血腫	58(0.6)
血小板減少症	9(0.1)
鉄欠乏性貧血	2(0.0)
出血性貧血	1(0.0)
出血性素因	2(0.0)
白血球減少症	2(0.0)
好中球減少症	2(0.0)
好酸球増加症	1(0.0)
低色素性貧血	1(0.0)
溶血性貧血	1(0.0)
顆粒球減少症	1(0.0)
汎血球減少症	1(0.0)
耳および迷路障害	
回転性めまい	5(0.1)
耳鳴	2(0.0)
耳出血	5(0.1)
眼障害	
結膜出血	16(0.2)
眼出血	5(0.1)
結膜炎	1(0.0)
糖尿病性網膜症	1(0.0)
眼部腫脹	1(0.0)
眼充血	1(0.0)
角膜出血	1(0.0)
眼のアレルギー	1(0.0)
眼瞼出血	1(0.0)
強膜出血	1(0.0)
生殖系および乳房障害	

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 11.1)	例数(%)
勃起不全	3(0.0)
女性化乳房	1(0.0)
不正子宮出血	5(0.1)
腔出血	6(0.1)
乳房痛	1(0.0)
月経過多	1(0.0)
子宮出血	2(0.0)
乳房血腫	3(0.0)
無排卵性出血	1(0.0)
性器出血	1(0.0)
血精液症	1(0.0)
機能性子宮出血	1(0.0)
前立腺出血	1(0.0)
腔潰瘍	1(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)	
急性骨髄性白血病	1(0.0)
肝胆道系障害	
胆石症	1(0.0)
肝障害	1(0.0)
肝病変	1(0.0)
黄疸	1(0.0)
肝機能異常	1(0.0)
中毒性肝炎	1(0.0)
内分泌障害	
甲状腺機能低下症	1(0.0)
免疫系障害	
薬物過敏症	1(0.0)
過敏症	2(0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	
出血性動静脈奇形	1(0.0)

国際共同第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験） 副作用発現例数・頻度一覧

安全性評価対象例数	13,946 例
発現例数	5,132 例
発現率	36.8%

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 17.0)	60mg 例数 (%)	90mg 例数 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	593 (8.5)	829 (11.9)
鼻出血	332 (4.8)	425 (6.1)
労作性呼吸困難	47 (0.7)	33 (0.5)
喀血	27 (0.4)	16 (0.2)
安静時呼吸困難	9 (0.1)	8 (0.1)
咳嗽	5 (0.1)	10 (0.1)
慢性閉塞性肺疾患	4 (0.1)	2 (0.0)
夜間呼吸困難	3 (0.0)	2 (0.0)
起坐呼吸	2 (0.0)	3 (0.0)
喘息	1 (0.0)	3 (0.0)
窒息	1 (0.0)	2 (0.0)
鼻漏	3 (0.0)	0 (0.0)
慢性気管支炎	1 (0.0)	1 (0.0)
発声障害	0 (0.0)	2 (0.0)
咽頭出血	0 (0.0)	2 (0.0)
呼吸異常	1 (0.0)	1 (0.0)
呼吸窮迫	0 (0.0)	2 (0.0)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.0)	1 (0.0)
窒息感	2 (0.0)	0 (0.0)
喘鳴	1 (0.0)	1 (0.0)
急性呼吸不全	0 (0.0)	1 (0.0)
気管支出血	1 (0.0)	0 (0.0)
気管支拡張症	1 (0.0)	0 (0.0)
気管支痙攣	0 (0.0)	1 (0.0)
息詰まり	0 (0.0)	1 (0.0)
咽喉乾燥	0 (0.0)	1 (0.0)
肺気腫	0 (0.0)	1 (0.0)
減呼吸	0 (0.0)	1 (0.0)
肺障害	0 (0.0)	1 (0.0)
鼻閉	0 (0.0)	1 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (0.0)
咽頭浮腫	0 (0.0)	1 (0.0)
湿性咳嗽	1 (0.0)	0 (0.0)
肺線維症	0 (0.0)	1 (0.0)
呼吸不全	1 (0.0)	0 (0.0)
気道出血	1 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (0.0)
胸部出血	1 (0.0)	0 (0.0)
咽喉刺激感	1 (0.0)	0 (0.0)
咽喉絞扼感	1 (0.0)	0 (0.0)

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 17.0)	60mg 例数 (%)	90mg 例数 (%)
血液およびリンパ系障害		
内出血発生の増加傾向	373 (5.4)	427 (6.1)
特発性血腫	197 (2.8)	239 (3.4)
出血性素因	52 (0.7)	59 (0.8)
鉄欠乏性貧血	16 (0.2)	29 (0.4)
貧血	16 (0.2)	21 (0.3)
出血性貧血	8 (0.1)	9 (0.1)
特発性出血	5 (0.1)	6 (0.1)
血小板減少症	4 (0.1)	6 (0.1)
正色素性正球性貧血	3 (0.0)	5 (0.1)
小球性貧血	5 (0.1)	1 (0.0)
低色素性貧血	3 (0.0)	1 (0.0)
大球性貧血	1 (0.0)	0 (0.0)
再生不良性貧血	1 (0.0)	0 (0.0)
凝血異常	0 (0.0)	1 (0.0)
好酸球増加症	0 (0.0)	1 (0.0)
腎性貧血	0 (0.0)	1 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症		
挫傷	254 (3.7)	287 (4.1)
外傷性血腫	107 (1.5)	123 (1.8)
外傷性出血	36 (0.5)	38 (0.5)
創傷出血	14 (0.2)	20 (0.3)
処置後出血	10 (0.1)	15 (0.2)
裂傷	10 (0.1)	8 (0.1)
顔面損傷	2 (0.0)	10 (0.1)
外傷性血尿	2 (0.0)	10 (0.1)
処置後血腫	5 (0.1)	4 (0.1)
擦過傷	2 (0.0)	5 (0.1)
四肢損傷	2 (0.0)	5 (0.1)
処置後血尿	4 (0.1)	3 (0.0)
処置による出血	4 (0.1)	2 (0.0)
外傷性頭蓋内出血	4 (0.1)	2 (0.0)
引っかき傷	2 (0.0)	2 (0.0)
硬膜下血腫	2 (0.0)	2 (0.0)
動物による引っかき傷	1 (0.0)	2 (0.0)
切開部位出血	2 (0.0)	1 (0.0)
処置後挫傷	1 (0.0)	2 (0.0)
皮膚損傷	2 (0.0)	1 (0.0)
肉離れ	0 (0.0)	2 (0.0)
創傷	1 (0.0)	1 (0.0)
術後貧血	1 (0.0)	0 (0.0)

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 17.0)	60mg 例数(%)	90mg 例数(%)
節足動物咬傷	1 (0.0)	0 (0.0)
内部臓器の熱傷	0 (0.0)	1 (0.0)
胸部損傷	0 (0.0)	1 (0.0)
放射線性膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.0)
横隔膜損傷	1 (0.0)	0 (0.0)
硬膜外血腫	1 (0.0)	0 (0.0)
眼挫傷	1 (0.0)	0 (0.0)
眼外傷	0 (0.0)	1 (0.0)
転倒	1 (0.0)	0 (0.0)
頭部損傷	0 (0.0)	1 (0.0)
関節損傷	1 (0.0)	0 (0.0)
口唇損傷	0 (0.0)	1 (0.0)
半月板損傷	1 (0.0)	0 (0.0)
筋挫傷	0 (0.0)	1 (0.0)
眼窩周囲出血	1 (0.0)	0 (0.0)
処置後合併症	1 (0.0)	0 (0.0)
腎血腫	1 (0.0)	0 (0.0)
皮膚創傷	0 (0.0)	1 (0.0)
ストーマ部出血	0 (0.0)	1 (0.0)
皮下血腫	0 (0.0)	1 (0.0)
尿道損傷	0 (0.0)	1 (0.0)
創部分泌	0 (0.0)	1 (0.0)
胃腸障害		
悪心	55 (0.8)	60 (0.9)
下痢	56 (0.8)	52 (0.7)
歯肉出血	34 (0.5)	53 (0.8)
上腹部痛	34 (0.5)	26 (0.4)
消化不良	28 (0.4)	26 (0.4)
直腸出血	24 (0.3)	24 (0.3)
痔出血	21 (0.3)	21 (0.3)
胃腸出血	23 (0.3)	17 (0.2)
胃炎	12 (0.2)	27 (0.4)
血便排泄	16 (0.2)	19 (0.3)
腹痛	17 (0.2)	16 (0.2)
腹部不快感	16 (0.2)	14 (0.2)
便秘	11 (0.2)	15 (0.2)
メレナ	15 (0.2)	9 (0.1)
放屁	14 (0.2)	9 (0.1)
出血性胃潰瘍	9 (0.1)	14 (0.2)
出血性腸憩室	10 (0.1)	9 (0.1)
胃食道逆流性疾患	8 (0.1)	10 (0.1)
腹部膨満	8 (0.1)	9 (0.1)
嘔吐	7 (0.1)	10 (0.1)
胃潰瘍	4 (0.1)	11 (0.1)
出血性十二指腸潰瘍	5 (0.1)	6 (0.1)
変色便	7 (0.1)	4 (0.1)
肛門出血	6 (0.1)	3 (0.0)
口内乾燥	5 (0.1)	3 (0.0)
十二指腸潰瘍	2 (0.0)	6 (0.1)

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 17.0)	60mg 例数(%)	90mg 例数(%)
下部消化管出血	5 (0.1)	3 (0.0)
上部消化管出血	7 (0.1)	1 (0.0)
口腔内出血	1 (0.0)	6 (0.1)
びらん性胃炎	2 (0.0)	4 (0.1)
痔核	3 (0.0)	3 (0.0)
腸出血	4 (0.1)	2 (0.0)
排便回数増加	3 (0.0)	2 (0.0)
胃出血	4 (0.1)	1 (0.0)
出血性びらん性胃炎	1 (0.0)	4 (0.1)
憩室	1 (0.0)	3 (0.0)
心窩部不快感	2 (0.0)	2 (0.0)
出血性胃炎	2 (0.0)	2 (0.0)
マロリー・ワイス症候群	2 (0.0)	2 (0.0)
出血性消化性潰瘍	2 (0.0)	2 (0.0)
びらん性十二指腸炎	2 (0.0)	1 (0.0)
おくび	2 (0.0)	1 (0.0)
胃腸ポリープ出血	1 (0.0)	2 (0.0)
吐血	1 (0.0)	2 (0.0)
腹壁血腫	0 (0.0)	2 (0.0)
便習慣変化	0 (0.0)	2 (0.0)
デュラフォア血管奇形	0 (0.0)	2 (0.0)
出血性腸憩室炎	1 (0.0)	1 (0.0)
十二指腸炎	1 (0.0)	1 (0.0)
出血性腸炎	2 (0.0)	0 (0.0)
胃障害	1 (0.0)	1 (0.0)
出血性胃腸管血管異形成	1 (0.0)	1 (0.0)
消化器痛	2 (0.0)	0 (0.0)
出血性胃腸潰瘍	0 (0.0)	2 (0.0)
裂孔ヘルニア	2 (0.0)	0 (0.0)
食道潰瘍出血	0 (0.0)	2 (0.0)
吐き戻し	1 (0.0)	1 (0.0)
小腸出血	0 (0.0)	2 (0.0)
下腹部痛	1 (0.0)	0 (0.0)
裂肛	0 (0.0)	1 (0.0)
便通不規則	1 (0.0)	0 (0.0)
虚血性大腸炎	0 (0.0)	1 (0.0)
潰瘍性大腸炎	0 (0.0)	1 (0.0)
クローン病	1 (0.0)	0 (0.0)
血性下痢	1 (0.0)	0 (0.0)
腸憩室	0 (0.0)	1 (0.0)
びらん性食道炎	0 (0.0)	1 (0.0)
穿孔性胃潰瘍	1 (0.0)	0 (0.0)
肥厚性胃炎	1 (0.0)	0 (0.0)
胃十二指腸炎	0 (0.0)	1 (0.0)
出血性胃十二指腸炎	1 (0.0)	0 (0.0)
消化管穿孔	1 (0.0)	0 (0.0)
胃腸音異常	1 (0.0)	0 (0.0)
胃腸血管奇形	0 (0.0)	1 (0.0)
歯肉腫脹	1 (0.0)	0 (0.0)

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 17.0)	60mg 例数(%)	90mg 例数(%)
舌炎	0 (0.0)	1 (0.0)
排便回数減少	0 (0.0)	1 (0.0)
腸閉塞	0 (0.0)	1 (0.0)
出血性大腸潰瘍	0 (0.0)	1 (0.0)
大腸ポリープ	1 (0.0)	0 (0.0)
口唇乾燥	0 (0.0)	1 (0.0)
口唇腫脹	1 (0.0)	0 (0.0)
嚥下痛	0 (0.0)	1 (0.0)
口腔浮腫	1 (0.0)	0 (0.0)
食道出血	1 (0.0)	0 (0.0)
食道潰瘍	1 (0.0)	0 (0.0)
食道炎	0 (0.0)	1 (0.0)
出血性食道炎	0 (0.0)	1 (0.0)
腭炎	1 (0.0)	0 (0.0)
急性腭炎	0 (0.0)	1 (0.0)
消化性潰瘍	0 (0.0)	1 (0.0)
レッチング	0 (0.0)	1 (0.0)
歯の知覚過敏	0 (0.0)	1 (0.0)
口内炎	0 (0.0)	1 (0.0)
舌水疱形成	1 (0.0)	0 (0.0)
舌出血	0 (0.0)	1 (0.0)
歯の沈着物	0 (0.0)	1 (0.0)
歯痛	1 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		
斑状出血	88 (1.3)	126 (1.8)
皮膚出血	26 (0.4)	27 (0.4)
そう痒症	22 (0.3)	24 (0.3)
発疹	15 (0.2)	20 (0.3)
多汗症	11 (0.2)	11 (0.2)
点状出血	11 (0.2)	8 (0.1)
湿疹	6 (0.1)	7 (0.1)
アレルギー性皮膚炎	6 (0.1)	5 (0.1)
全身性そう痒症	3 (0.0)	4 (0.1)
紫斑	3 (0.0)	4 (0.1)
蕁麻疹	3 (0.0)	3 (0.0)
乾癬	1 (0.0)	4 (0.1)
そう痒性皮膚疹	2 (0.0)	2 (0.0)
脱毛症	0 (0.0)	3 (0.0)
血管浮腫	2 (0.0)	1 (0.0)
血性水疱	1 (0.0)	2 (0.0)
紅斑	1 (0.0)	2 (0.0)
紅斑性皮膚疹	0 (0.0)	3 (0.0)
全身性皮膚疹	3 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮膚疹	1 (0.0)	2 (0.0)
円形脱毛症	1 (0.0)	1 (0.0)
寝汗	0 (0.0)	2 (0.0)
爪破損	1 (0.0)	1 (0.0)
皮膚剥脱	1 (0.0)	1 (0.0)
皮膚病変	2 (0.0)	0 (0.0)

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 17.0)	60mg 例数(%)	90mg 例数(%)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (0.0)
皮膚エリテマトーデス	0 (0.0)	1 (0.0)
皮膚炎	1 (0.0)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.0)
接触性皮膚炎	1 (0.0)	0 (0.0)
多形紅斑	0 (0.0)	1 (0.0)
表皮下出血	1 (0.0)	0 (0.0)
多毛症	1 (0.0)	0 (0.0)
斑	0 (0.0)	1 (0.0)
機械性蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.0)
爪床出血	0 (0.0)	1 (0.0)
神経皮膚炎	1 (0.0)	0 (0.0)
手掌紅斑	0 (0.0)	1 (0.0)
色素沈着障害	1 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性そう痒症	1 (0.0)	0 (0.0)
斑状皮膚疹	1 (0.0)	0 (0.0)
皮膚脆弱性	0 (0.0)	1 (0.0)
皮膚色素過剰	0 (0.0)	1 (0.0)
皮膚潰瘍	1 (0.0)	0 (0.0)
中毒性皮膚疹	0 (0.0)	1 (0.0)
神経系障害		
浮動性めまい	44 (0.6)	52 (0.7)
頭痛	31 (0.4)	43 (0.6)
錯感覚	6 (0.1)	6 (0.1)
失神	4 (0.1)	6 (0.1)
味覚異常	2 (0.0)	3 (0.0)
振戦	2 (0.0)	3 (0.0)
嗜眠	1 (0.0)	3 (0.0)
出血性卒中	2 (0.0)	1 (0.0)
感覚鈍麻	2 (0.0)	1 (0.0)
意識消失	2 (0.0)	1 (0.0)
傾眠	1 (0.0)	2 (0.0)
虚血性脳卒中	1 (0.0)	1 (0.0)
失神寸前の状態	0 (0.0)	2 (0.0)
くも膜下出血	1 (0.0)	1 (0.0)
緊張性頭痛	1 (0.0)	1 (0.0)
味覚消失	1 (0.0)	0 (0.0)
健忘	1 (0.0)	0 (0.0)
灼熱感	0 (0.0)	1 (0.0)
小脳血腫	0 (0.0)	1 (0.0)
脳出血	1 (0.0)	0 (0.0)
認知症	1 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (0.0)
蟻走感	0 (0.0)	1 (0.0)
頭蓋内出血	0 (0.0)	1 (0.0)
脳室内出血	1 (0.0)	0 (0.0)
片頭痛	1 (0.0)	0 (0.0)
多発性硬化症再発	1 (0.0)	0 (0.0)
睡眠の質低下	0 (0.0)	1 (0.0)

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 17.0)	60mg 例数(%)	90mg 例数(%)
坐骨神経痛	1 (0.0)	0 (0.0)
老年認知症	0 (0.0)	1 (0.0)
咬舌	1 (0.0)	0 (0.0)
中毒性脳症	1 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害		
血尿	100 (1.4)	65 (0.9)
腎機能障害	7 (0.1)	6 (0.1)
腎結石症	2 (0.0)	2 (0.0)
頻尿	2 (0.0)	2 (0.0)
腎不全	3 (0.0)	1 (0.0)
慢性腎不全	2 (0.0)	2 (0.0)
尿生殖器出血	2 (0.0)	2 (0.0)
尿路出血	1 (0.0)	2 (0.0)
急性腎不全	2 (0.0)	1 (0.0)
排尿困難	0 (0.0)	2 (0.0)
腎嚢胞	1 (0.0)	1 (0.0)
尿道出血	1 (0.0)	1 (0.0)
尿失禁	1 (0.0)	1 (0.0)
高窒素血症	1 (0.0)	0 (0.0)
膀胱タンポナーデ	1 (0.0)	0 (0.0)
尿道結石	1 (0.0)	0 (0.0)
出血性膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.0)
非感染性膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.0)
糖尿病性腎症	1 (0.0)	0 (0.0)
水腎症	0 (0.0)	1 (0.0)
腎炎	0 (0.0)	1 (0.0)
多尿	0 (0.0)	1 (0.0)
蛋白尿	0 (0.0)	1 (0.0)
腎仙痛	0 (0.0)	1 (0.0)
尿閉	1 (0.0)	0 (0.0)
尿路痛	1 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	38 (0.5)	33 (0.5)
無力症	14 (0.2)	19 (0.3)
胸部不快感	6 (0.1)	12 (0.2)
倦怠感	5 (0.1)	10 (0.1)
非心臓性胸痛	7 (0.1)	8 (0.1)
末梢性浮腫	8 (0.1)	4 (0.1)
胸痛	3 (0.0)	2 (0.0)
冷感	0 (0.0)	4 (0.1)
治癒不良	2 (0.0)	2 (0.0)
注射部位内出血	3 (0.0)	1 (0.0)
血管穿刺部位内出血	2 (0.0)	2 (0.0)
カテーテル留置部位出血	1 (0.0)	2 (0.0)
死亡	2 (0.0)	1 (0.0)
異常感	1 (0.0)	2 (0.0)
注射部位出血	2 (0.0)	1 (0.0)
薬物不耐性	1 (0.0)	1 (0.0)
顔面浮腫	0 (0.0)	2 (0.0)
熱感	1 (0.0)	1 (0.0)

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 17.0)	60mg 例数(%)	90mg 例数(%)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	2 (0.0)
注射部位血腫	1 (0.0)	1 (0.0)
粘膜出血	1 (0.0)	1 (0.0)
疼痛	1 (0.0)	1 (0.0)
穿刺部位出血	2 (0.0)	0 (0.0)
血管穿刺部位出血	2 (0.0)	0 (0.0)
不快感	0 (0.0)	1 (0.0)
粘膜疹	0 (0.0)	1 (0.0)
歩行障害	0 (0.0)	1 (0.0)
全身健康状態低下	1 (0.0)	0 (0.0)
出血性嚢胞	1 (0.0)	0 (0.0)
埋込み部位血腫	1 (0.0)	0 (0.0)
炎症	0 (0.0)	1 (0.0)
局所腫脹	1 (0.0)	0 (0.0)
苦悶感	0 (0.0)	1 (0.0)
口渇	0 (0.0)	1 (0.0)
ワクチン接種部位血腫	0 (0.0)	1 (0.0)
血管穿刺部位血腫	1 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査		
血中クレアチニン増加	17 (0.2)	16 (0.2)
ヘモグロビン減少	5 (0.1)	10 (0.1)
便潜血陽性	10 (0.1)	3 (0.0)
尿中血陽性	3 (0.0)	6 (0.1)
血圧上昇	3 (0.0)	3 (0.0)
血中尿酸増加	3 (0.0)	2 (0.0)
血小板数減少	3 (0.0)	2 (0.0)
体重減少	2 (0.0)	3 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.0)	1 (0.0)
出血時間延長	1 (0.0)	2 (0.0)
心拍数増加	1 (0.0)	2 (0.0)
肝機能検査異常	1 (0.0)	2 (0.0)
便潜血	1 (0.0)	2 (0.0)
体重増加	1 (0.0)	2 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.0)	1 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.0)	1 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.0)	1 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.0)	1 (0.0)
ヘマトクリット減少	1 (0.0)	1 (0.0)
白血球数増加	1 (0.0)	1 (0.0)
抗核抗体陽性	0 (0.0)	1 (0.0)
血中非結合ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (0.0)
血中ブドウ糖減少	0 (0.0)	1 (0.0)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (0.0)
尿中血	1 (0.0)	0 (0.0)
呼吸音異常	1 (0.0)	0 (0.0)
心雑音	0 (0.0)	1 (0.0)

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 17.0)	60mg 例数(%)	90mg 例数(%)
凝固時間延長	1 (0.0)	0 (0.0)
心電図異常	1 (0.0)	0 (0.0)
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (0.0)
検査結果偽陽性	1 (0.0)	0 (0.0)
胃内pH低下	1 (0.0)	0 (0.0)
尿中ヘモグロビン陽性	1 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (0.0)
眼圧上昇	1 (0.0)	0 (0.0)
呼吸数増加	0 (0.0)	1 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.0)	0 (0.0)
尿量増加	1 (0.0)	0 (0.0)
ウエスト周囲径増加	0 (0.0)	1 (0.0)
眼障害		
結膜出血	35 (0.5)	36 (0.5)
網膜出血	6 (0.1)	9 (0.1)
眼出血	3 (0.0)	2 (0.0)
眼充血	0 (0.0)	4 (0.1)
硝子体出血	2 (0.0)	2 (0.0)
片側失明	1 (0.0)	1 (0.0)
白内障	0 (0.0)	2 (0.0)
糖尿病網膜症	2 (0.0)	0 (0.0)
視力低下	1 (0.0)	1 (0.0)
加齢黄斑変性	0 (0.0)	1 (0.0)
弱視	0 (0.0)	1 (0.0)
複視	0 (0.0)	1 (0.0)
眼乾燥	0 (0.0)	1 (0.0)
眼痛	0 (0.0)	1 (0.0)
眼そう痒症	0 (0.0)	1 (0.0)
眼部腫脹	0 (0.0)	1 (0.0)
眼瞼出血	1 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (0.0)	0 (0.0)
前房出血	0 (0.0)	1 (0.0)
眼内血腫	0 (0.0)	1 (0.0)
光視症	1 (0.0)	0 (0.0)
強膜出血	0 (0.0)	1 (0.0)
霧視	1 (0.0)	0 (0.0)
視力障害	0 (0.0)	1 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害		
四肢痛	7 (0.1)	10 (0.1)
筋肉痛	10 (0.1)	4 (0.1)
関節痛	6 (0.1)	5 (0.1)
筋痙縮	4 (0.1)	4 (0.1)
出血性関節症	4 (0.1)	1 (0.0)
関節炎	3 (0.0)	1 (0.0)
背部痛	2 (0.0)	2 (0.0)
痛風性関節炎	1 (0.0)	3 (0.0)
筋力低下	2 (0.0)	2 (0.0)
関節腫脹	1 (0.0)	2 (0.0)
筋肉内出血	2 (0.0)	1 (0.0)
関節滲出液	1 (0.0)	1 (0.0)

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 17.0)	60mg 例数(%)	90mg 例数(%)
筋骨格硬直	1 (0.0)	1 (0.0)
滑液包炎	1 (0.0)	0 (0.0)
側腹部痛	1 (0.0)	0 (0.0)
関節硬直	1 (0.0)	0 (0.0)
下肢腫瘤	1 (0.0)	0 (0.0)
半月板変性	1 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (0.0)
筋骨格不快感	1 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (0.0)
関節リウマチ	1 (0.0)	0 (0.0)
脊椎痛	0 (0.0)	1 (0.0)
脊椎すべり症	1 (0.0)	0 (0.0)
滑膜炎	0 (0.0)	1 (0.0)
心臓障害		
動悸	11 (0.2)	11 (0.2)
徐脈	6 (0.1)	6 (0.1)
狭心症	4 (0.1)	5 (0.1)
第二度房室ブロック	2 (0.0)	4 (0.1)
洞性徐脈	1 (0.0)	5 (0.1)
頻脈	2 (0.0)	4 (0.1)
心房細動	1 (0.0)	2 (0.0)
第一度房室ブロック	2 (0.0)	1 (0.0)
急性心筋梗塞	1 (0.0)	1 (0.0)
不整脈	0 (0.0)	2 (0.0)
心不全	0 (0.0)	2 (0.0)
期外収縮	1 (0.0)	1 (0.0)
洞不全症候群	2 (0.0)	0 (0.0)
上室性頻脈	1 (0.0)	1 (0.0)
二束ブロック	0 (0.0)	1 (0.0)
うっ血性心不全	1 (0.0)	0 (0.0)
心粗動	0 (0.0)	1 (0.0)
心筋症	1 (0.0)	0 (0.0)
低心拍出量症候群	0 (0.0)	1 (0.0)
心筋虚血	1 (0.0)	0 (0.0)
洞房ブロック	0 (0.0)	1 (0.0)
洞性頻脈	1 (0.0)	0 (0.0)
頻脈性不整脈	0 (0.0)	1 (0.0)
心室性期外収縮	1 (0.0)	0 (0.0)
心室性頻脈	1 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害		
痛風	12 (0.2)	11 (0.2)
高尿酸血症	8 (0.1)	9 (0.1)
食欲減退	5 (0.1)	4 (0.1)
糖尿病	2 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	1 (0.0)	1 (0.0)
異常体重減少	0 (0.0)	1 (0.0)
体液貯留	1 (0.0)	0 (0.0)
高クレアチニン血症	0 (0.0)	1 (0.0)
低血糖症	1 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏	0 (0.0)	1 (0.0)

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 17.0)	60mg 例数(%)	90mg 例数(%)
2型糖尿病	1 (0.0)	0 (0.0)
精神障害		
不眠症	9 (0.1)	8 (0.1)
不安	10 (0.1)	4 (0.1)
うつ病	3 (0.0)	2 (0.0)
神経過敏	1 (0.0)	3 (0.0)
悪夢	3 (0.0)	1 (0.0)
異常な夢	2 (0.0)	0 (0.0)
攻撃性	0 (0.0)	2 (0.0)
怒り	1 (0.0)	1 (0.0)
錯乱状態	2 (0.0)	0 (0.0)
抑うつ気分	1 (0.0)	1 (0.0)
幻覚	1 (0.0)	1 (0.0)
睡眠障害	1 (0.0)	1 (0.0)
激越	0 (0.0)	1 (0.0)
閉所恐怖症	0 (0.0)	1 (0.0)
自殺既遂	0 (0.0)	1 (0.0)
抑うつ症状	0 (0.0)	1 (0.0)
易刺激性	0 (0.0)	1 (0.0)
リビドー減退	1 (0.0)	0 (0.0)
気分動揺	1 (0.0)	0 (0.0)
パニック発作	1 (0.0)	0 (0.0)
人格変化	0 (0.0)	1 (0.0)
血管障害		
高血圧	1 (0.0)	7 (0.1)
血液溢出	3 (0.0)	4 (0.1)
潮紅	5 (0.1)	1 (0.0)
出血	2 (0.0)	3 (0.0)
ほてり	2 (0.0)	3 (0.0)
低血圧	2 (0.0)	1 (0.0)
血腫	1 (0.0)	1 (0.0)
進行性高血圧	0 (0.0)	1 (0.0)
出血性静脈瘤	1 (0.0)	0 (0.0)
高血圧クリーゼ	1 (0.0)	0 (0.0)
間欠性跛行	1 (0.0)	0 (0.0)
腹腔内血腫	1 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	1 (0.0)	0 (0.0)
末梢冷感	0 (0.0)	1 (0.0)
静脈炎	0 (0.0)	1 (0.0)
側頭動脈炎	0 (0.0)	1 (0.0)
感染症および寄生虫症		
気管支炎	0 (0.0)	4 (0.1)
鼻咽頭炎	2 (0.0)	2 (0.0)
尿路感染	1 (0.0)	3 (0.0)
副鼻腔炎	1 (0.0)	2 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	3 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	2 (0.0)
胃腸炎	2 (0.0)	0 (0.0)
血腫感染	1 (0.0)	1 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	2 (0.0)

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 17.0)	60mg 例数(%)	90mg 例数(%)
膿疱性ざ瘡	0 (0.0)	1 (0.0)
細気管支炎	0 (0.0)	1 (0.0)
蜂巣炎	1 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	1 (0.0)	0 (0.0)
丹毒	0 (0.0)	1 (0.0)
真菌感染	0 (0.0)	1 (0.0)
単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.0)
急性中耳炎	1 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	0 (0.0)	1 (0.0)
肺炎球菌性敗血症	1 (0.0)	0 (0.0)
肺炎球菌性肺炎	0 (0.0)	1 (0.0)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	1 (0.0)
気道感染	0 (0.0)	1 (0.0)
鼻炎	0 (0.0)	1 (0.0)
ウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.0)
生殖系および乳房障害		
膣出血	4 (0.1)	4 (0.1)
良性前立腺肥大症	4 (0.1)	1 (0.0)
血精液症	2 (0.0)	3 (0.0)
勃起不全	2 (0.0)	1 (0.0)
不正子宮出血	2 (0.0)	1 (0.0)
性器出血	1 (0.0)	1 (0.0)
女性化乳房	1 (0.0)	1 (0.0)
陰茎出血	1 (0.0)	1 (0.0)
閉経後出血	1 (0.0)	1 (0.0)
前立腺出血	0 (0.0)	2 (0.0)
乳房出血	0 (0.0)	1 (0.0)
乳房腫脹	0 (0.0)	1 (0.0)
性交出血	0 (0.0)	1 (0.0)
性器びらん	1 (0.0)	0 (0.0)
月経過多	0 (0.0)	1 (0.0)
前立腺炎	0 (0.0)	1 (0.0)
陰嚢血腫	1 (0.0)	0 (0.0)
膣分泌物	1 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害		
回転性めまい	10 (0.1)	18 (0.3)
耳出血	5 (0.1)	4 (0.1)
耳鳴	0 (0.0)	2 (0.0)
耳漏	1 (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)		
腫瘍出血	3 (0.0)	0 (0.0)
アクロコルドン	1 (0.0)	0 (0.0)
結腸腺癌	0 (0.0)	1 (0.0)
副腎腺腫	0 (0.0)	1 (0.0)
基底細胞癌	0 (0.0)	1 (0.0)
線維腫	0 (0.0)	1 (0.0)
母斑出血	0 (0.0)	1 (0.0)
食道腺癌	0 (0.0)	1 (0.0)

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 17.0)	60mg 例数(%)	90mg 例数(%)
食道癌	0 (0.0)	1 (0.0)
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	1 (0.0)
扁平上皮癌	1 (0.0)	0 (0.0)
移行上皮癌	0 (0.0)	1 (0.0)
免疫系障害		
薬物過敏症	3 (0.0)	3 (0.0)
化学物質アレルギー	1 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	0 (0.0)	1 (0.0)
過敏症	0 (0.0)	1 (0.0)
肝胆道系障害		

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 17.0)	60mg 例数(%)	90mg 例数(%)
肝障害	1 (0.0)	1 (0.0)
胆管結石	1 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢炎	1 (0.0)	0 (0.0)
慢性肝炎	1 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢障害	0 (0.0)	1 (0.0)
胆嚢ポリープ	0 (0.0)	1 (0.0)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害		
急性副腎皮質機能不全	1 (0.0)	0 (0.0)

患者背景別副作用発現頻度(アジア共同第Ⅲ相試験・日本人安全性解析集団)

内因的要因別の副作用発現頻度

		評価例数	発現例数(%)
性	男	270	239(88.5)
	女	79	71(89.9)
年齢(歳)	～64	141	124(87.9)
	65～74	115	104(90.4)
	75～	93	82(88.2)
腎機能	正常	84	73(86.9)
	軽度	190	174(91.6)
	中等度	67	55(82.1)
	重度	4	4(100)
糖尿病	ベースライン時 糖尿病の既往(有)	138	127(92.0)
	ベースライン時 糖尿病の既往(無)	211	183(86.7)
BMI	ベースライン時 BMI 25未満	224	206(92.0)
	ベースライン時 BMI 25以上	120	102(85.0)

発生時期別の副作用発現頻度

発現時期	～3カ月	4～6カ月	7～9カ月	10～12カ月	13カ月～
評価例数	349	245	231	136	45
発現例数(%)	290(83.1)	150(61.2)	121(52.4)	42(30.9)	3(6.7)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与後にヘパリン起因性血小板減少症(HIT)に対する血小板凝集能検査が偽陰性になるおそれがある。

(解説)

本剤投与下では HIT の血小板凝集能検査が偽陰性となることが文献報告[65]され、CCDS(Company Core Data Sheet:企業中核データシート)が改訂された。臨床試験及び市販後の報告において、HIT 診断検査の偽陰性に関する情報は得られていないが、血栓形成促進状態となる HIT を早期に発見し対処することが重要であることから注意喚起を追記した。

10. 過量投与

13. 過量投与

2/1 症状

出血時間延長及び出血が生じるおそれがある。

13.2 処置

本剤の過量投与における特異的な解毒薬はない。また、チカグレロル及びその主代謝物である ARC124910XX は血液透析により除去されないことが示されており、血液透析は有用な除去法ではない。

健康成人において血小板輸血はチカグレロルによって阻害された血小板作用を回復させることなく、血小板輸血が出血発現例において臨床的ベネフィットをもたらす可能性は低いと考えられる。

(解説)

本剤の過量投与の際の特別な解毒薬は知られていない。血液透析が必要な ESRD(末期腎不全)患者を対象とした試験結果において、ESRD 患者では、健康成人と比較して曝露にわずかな違いが認められた。残存血小板係数法により測定した ADP 誘発血小板凝集阻害(IPA)は ESRD 患者と健康成人とで類似しており、また ESRD 患者における POCT 型血小板凝集能測定装置 VerifyNow™-P2Y₁₂ 検査を用いた ADP 誘発血小板凝集阻害(PRU)のベースライン値からの変化量は健康成人における値を超えることはなかった。血液透析は本剤の薬物動態及び薬力学にほとんど影響を与えず、血液透析は有用な除去法ではない[20]。

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 4) 患者・病態別試験」の項参照

健康成人を対象に行った臨床薬理試験において血小板輸血はチカグレロルによって阻害された血小板作用を回復させることがなかったことから、血小板輸血が出血発現例において臨床的ベネフィットをもたらす可能性は低いと考えられる[59]。

本剤の過量投与により、抗血小板剤の薬理学的作用による症状(出血時間延長及び出血)が発現する可能性があるため、出血が認められた場合には対症療法を行うこと。また、胃腸障害、呼吸困難、及び R-R 間隔延長が発現する可能性があるため、これらの症状にも注意し、心電図によるモニタリングを考慮すること。

11. 適用上の注意

14. 適応上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

PTP 包装の薬剤に共通の注意事項である。

平成 8 年 3 月 27 日付、日薬連発第 240 号に基づき、PTP 誤飲対策の一環として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外の市販後において、本剤投与後に中枢性睡眠時無呼吸、チェーン・ストークス呼吸が発現したとの報告がある。

(解説)

中枢性睡眠時無呼吸〔Central sleep apnoea (CSA)〕/チェーン・ストークス呼吸〔Cheyne-Stokes respiration (CSR)〕に関する観察研究文献、全世界における有害事象の収集状況、及び米国FDA、カナダ保健省などの規制当局の意見等に基づき、CCDS(企業中核データシート)にCSA/CSRを追記された。

日本においては、関連する国内症例はないが、海外では関連症例の報告が複数あること、CSAについては本剤の治療対象である心疾患の併存疾患であり、発症は予後に影響することから、注意喚起することにした。

なお、本剤の作用機序との関連性はまだ明確ではないこと、及び本剤と他の抗血小板薬投与時の睡眠時無呼吸発現の比較で、本剤のみリスクが増加することを強く示唆するシグナルは認められていないことから、新設した「その他の注意」の項に記載することにした。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照。

(2) 副次的薬理試験

1) アデノシン受容体及びアデノシントランスポーターに対する選択性 (*in vitro*)

① アデノシントランスポーター阻害作用(ヒト組換え蛋白質発現細胞) [60]

各種受容体、トランスポーター等に対する *in vitro* のスクリーニングにより、本剤の P2Y₁₂ 受容体に対する選択性を検討した。

ヒト組換え蛋白質発現細胞を用いた試験において、本剤の P2Y₁₂ 受容体に対する作用以外で認められた最も強力な作用は、アデノシントランスポーターである受動拡散型ヌクレオシドトランスポーター(ENT-1)によるアデノシン取り込みの阻害作用であった(本剤 200nmol/L の IC₅₀ 値で ENT-1 を阻害、K_i 値=41nmol/L)。ENT-1 に対する親和性は、アデノシン取り込み阻害薬であるジピリダモール(K_i 値=2.6nmol/L)に比較して、10 倍以上弱かった。

in vitro 試験系におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の活性

	K _i 値又はIC ₅₀ の平均値(μmol/L)			
	チカグレロル		AR-C124910XX	
	K _i 値	IC ₅₀ 値	K _i 値	IC ₅₀ 値
アデノシントランスポーター(ENT1)	0.041	0.2		
ドパミントランスポーター	0.2	0.1		
アデノシンA ₂ 受容体	0.2	6.4	0.2	5.6

チカグレロルの P2Y₁₂ 受容体に対する親和性(K_i 値=2.0nmol/L)から 100 倍以下の選択性(K_i 値≤200nmol/L)を示した標的分子を示す。

② アデノシン取り込み阻害作用(ヒト全血) [60]

健康被験者から採取した全血を用いて、本剤、アデノシン取り込み阻害薬であるジピリダモール、P2Y₁₂ 受容体の不可逆的阻害薬であるプラスグレルの活性代謝物(PAM)、アデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬である ZM241385 それぞれのコラーゲン又は ADP 誘発血小板凝集に対する作用を比較検討した。

アデノシンは各薬物による血小板凝集阻害作用を増強した。コラーゲン誘発血小板凝集の阻害におけるアデノシンの増強作用は、PAM に比べ本剤、ジピリダモールでより顕著であった。ZM241385 はアデノシンによる血小板凝集阻害の増強と拮抗し、その作用は PAM に比し本剤、ジピリダモールでより顕著であった。ADP 誘発血小板凝集においても、同様の成績が得られた。本剤はアデノシンの半減期を濃度依存的に延長させた。

以上から、本剤は血小板に発現するアデノシン A_{2A} 受容体を介したアデノシン誘発血小板凝集抑制作用を増強すると考えられ、このアデノシン取り込み阻害作用が臨床においても発現する可能性が示唆された。

2) その他の薬理作用 (*in vivo*)

① 局所虚血後の冠血流量に対する作用(雄性ビーグル犬) [61]

In vitro 試験で認められたアデノシン取り込み阻害作用の *in vivo* への影響を評価する目的で、イヌの左冠動脈前下行枝(LAD)を用い、内因性アデノシンの局所産生(一過性閉塞作製による虚血)、及び外因性アデノシン(持続注入による虚血)に対する本剤(静脈内投与)の作用を検討した。

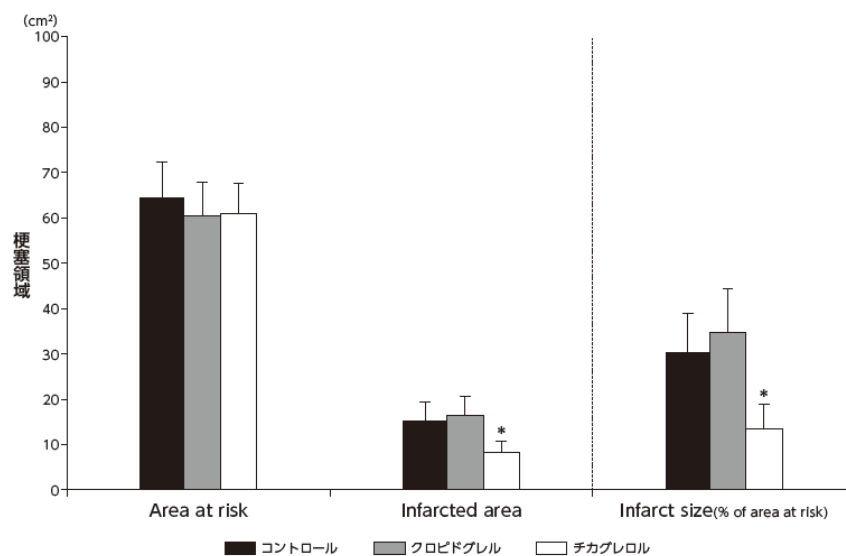
一過性閉塞によるアデノシンの内因性産生、アデノシンの持続投与のいずれにおいても、本剤(血漿中濃度 4~13 $\mu\text{mol/L}$)は、虚血後の局所血流量を用量依存的に増加させた。

② 心筋梗塞モデルにおける作用(雄性及び雌性ハウンド犬) [62]

イヌ心筋梗塞モデルにおいて、標準線溶療法とP2Y₁₂受容体拮抗薬との併用効果を検討した。麻酔下でイヌの左冠動脈回旋枝に閉塞性血栓形成を誘発し、t-PA 及びヘパリンの投与 5 分前に、本剤、クロピドグレル又は生理食塩液を静脈内投与した。

クロピドグレル及び生理食塩液投与群に比し、本剤投与群では梗塞領域の有意な縮小が認められた

($p < 0.05$)。同試験で、本剤に比し、クロピドグレルでは有意な出血時間延長作用を示したものの、梗塞領域に対する影響は認められなかった。



イヌ心筋梗塞モデルの梗塞領域に対するチカグレロル (AZD6140) 又はクロピドグレルと標準線溶療法との併用投与の影響

結果は平均値±標準偏差 (n=10) で示す。

*: 生理食塩液投与群及びクロピドグレル投与群に対する有意差 $p < 0.05$ を示す。

(3) 安全性薬理試験

チカグレロルの安全性薬理試験

調査項目	種、系統又は細胞種 性/例数/群	用量(mg/kg)、又は 濃度(μmol/L)、投与経路	結果
中枢神経系			
神経行動学的観察 及び自発運動	ラット (Wistar) 雄 10 匹/群	0 ^a , 1, 10, 100 mg/kg 経口投与(単回)	影響なし。
運動協調性 (ローターロッド)	ラット (SD) 雄 10 匹/群	0 ^a , 1, 10, 100 mg/kg 経口投与(単回)	影響なし。
鎮痛作用(温水に対す る回避反応)	ラット (Wistar) 雄 10 匹/群	0 ^a , 1, 10, 100 mg/kg 経口投与(単回)	鎮痛作用なし。
学習及び記憶 (シャトル箱における能 動回避行動)	ラット (Wistar) 雄 6~10 匹/群	0 ^a , 1, 10, 100 mg/kg 経口投与(単回)	学習行動への影響は評価不 能、記憶行動には影響なし。
麻酔作用(ペントバル ビタール誘発)	ラット (Wistar) 雄 10 匹/群	0 ^a , 1, 10, 100 mg/kg 経口投与(単回)	影響なし。
痙攣に対する作用(ペ ンチレンテトラゾール 投与又は電気刺激)	ラット (Wistar) 雄 9 又は 10 匹/群	0 ^a , 1, 10, 100 mg/kg 経口投与(単回)	影響なし。
心血管系			
麻酔イヌの血行動態、 心電図パラメータ	イヌ (Beagle) 雄 5 頭/群	0 ^a , 1, 10, 100 mg/kg 十二指腸内投与(単回)	影響なし。
単離プルキンエ線維 の活動電位	雄ビーグル犬より単離した プルキンエ線維標本(n=6)	0.5, 5μmol/L	影響なし。
hERG チャンネル	hERG発現細胞 (CHO 細胞)(n=8)	0.3, 1, 3, 5 μmol/L	hERG チャンネルを阻害。 IC ₅₀ 値: 1.72μmol/L
呼吸器系			
呼吸機能	ラット (Wistar) 雄 8 匹/群	0 ^a , 1, 10, 100 mg/kg 経口投与(単回)	1mg/kg で影響なし。10、100 mg/kg で用量依存的な呼吸数 の増加・呼吸時間の減少。
呼吸機能 (高用量の影響)	ラット (Han Wistar) 雄 8 匹/群	Part1: 10,100mg/kg Part2: 100,1000mg/kg 経口投与(単回)	10、100mg/kg で用量非依存的 な呼吸数増加、呼吸時間減少 (Part1)。100、1000mg/kg で用 量依存的かつ有意な最大吸 気量の増加。1000mg/kg で更 に最大吸気流量の有意な増 加(Part2)。
麻酔ラットの呼吸機能	ラット (Han Wistar) 雄 6匹/群	0 ^a , 10, 30, 100μg/kg/min 静脈内投与(持続注入)	呼吸数、吸気及び呼吸時間に 影響なし。1 回換気量、分時換 気量、最大吸気及び呼吸流量 の有意な増加。
新生児ラットの呼吸機 能	新生児ラット (Han Wistar) 雄又は雌 8匹/群	0 ^a , 180mg/kg 経口投与(単回)	影響なし。
消化管系			
腸管輸送	ラット (Wistar) 雄 8 匹/群	0 ^a , 1,10, 100 mg/kg 経口投与(単回)	1、10mg/kgで影響なし。100mg /kgで有意に腸管輸送が低下。
腎機能			
生理食塩液負荷ラットの 腎機能	ラット (Wistar) 雄 8 匹/群	0 ^a , 1,10, 100 mg/kg 経口投与(単回)	1mg/kgで影響なし。10、100 mg/kgで尿中Na/Cr比の増加、 100mg/kgでは尿中Cl/Cr比の 増加及び尿pHの上昇。

a: 溶媒対照群

(4) その他の薬理試験:薬力学的薬物相互作用試験

1) アスピリンとの相互作用

① P2Y₁₂受容体シグナル伝達に対するアスピリンの作用(*in vitro*) [63]

In vitro における本剤とアスピリンとの相互作用を GTP γ S 結合法を用いて検討したところ、アスピリンは、本剤の 2-Me-S-ADP 誘発 P2Y₁₂ 受容体シグナル伝達阻害作用に影響を及ぼさなかった。

② 高用量アスピリンと本剤の併用投与(*in vivo* 及び *ex vivo*) [64]

本剤又はクロピドグレルと高用量アスピリンの併用投与による影響を、麻酔イヌの大腿動脈血栓形成モデルを用いて検討した。アスピリンと P2Y₁₂ 受容体拮抗薬の最大下用量*の併用により、抗血栓及び抗血小板作用に増強が認められたが、アスピリンと P2Y₁₂ 受容体拮抗薬の最大用量**の併用では、抗血栓作用に増強は認められず、抗血小板作用にわずかな増強が認められた。この抗血栓作用と抗血小板作用の差は P2Y₁₂ 受容体阻害の程度によるものであり、使用した P2Y₁₂ 受容体拮抗薬では差は認められなかった。高用量アスピリン投与により、*in vivo* における PGI₂ 産生の減少及び血管抵抗の増加が認められたものの、これらの作用は P2Y₁₂ 受容体拮抗薬に非依存的であった。

*最大下用量:*in vivo* における血栓形成を完全には阻害せず、*ex vivo* における ADP 誘発血小板凝集を約 80% 阻害する用量

**最大用量:*in vivo* における血栓形成を完全に阻害し、*ex vivo* における ADP 誘発血小板凝集をほぼ 100% 阻害する用量

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験（マウス、ラット、マーモセット）

動物種	投与経路	性別	概略の致死量 (mg/kg)
マウス	経口投与	雌雄	> 2000
ラット	経口投与	雌雄	> 2000
マーモセット	経口投与	雌雄	> 1600

(2) 反復投与毒性試験（ラット、マーモセット）

1) ラット 3 カ月間経口投与試験

ラットに 20、60 及び 180 mg/kg/日を 91 日間経口投与したとき、20 mg/kg/日以上以上の群の雌で血小板数の増加、60 mg/kg/日以上以上の群の雌で副腎重量の増加、180 mg/kg/日群の雌雄でリン脂質含有肺胞泡沫状マクロファージ集簇、網状赤血球数の増加、平均血小板容積の減少、ALP の増加、ALT の増加、コレステロールの増加、トリグリセリドの減少、総カルシウム量の減少、胃重量の増加、180 mg/kg/日群の雌で肝臓重量の増加、卵巣の間質細胞の空胞化又は泡沫化が認められた。これらの変化は、92 日間の休薬後、回復性を示した。無毒性量は 20 mg/kg/日未満と判断した。

2) ラット 6 カ月間経口投与試験

ラットに 10、60 及び 180 mg/kg/日を 26 週間経口投与したとき、60 mg/kg/日以上以上の群で流涎、被毛の湿り及び汚れ、60 mg/kg/日以上以上の群の雄で体重増加量の減少、腸間膜リンパ節における赤血球貪食、180 mg/kg/日群で摂水量及び尿量の増加、肺及び副腎重量の増加、肺の褐色巣、肺胞泡沫状マクロファージの集簇、副腎の炎症性細胞巣、180 mg/kg/日群の雌で肝臓重量の増加、肝臓の小葉中心性肥大、卵巣の間質細胞の空胞化又は泡沫化が認められた。これらの変化は 13 週間の休薬後、回復性を示した。本薬投与 11 週目の雄を無処置雌動物と交配した結果、雄の受胎能に対する影響は認められなかった。無毒性量は雄で 10 mg/kg/日、雌で 60 mg/kg/日と判断した。

3) マーモセット 3 カ月間経口投与試験

マーモセットに 20、100 及び 1000 mg/kg/日を 91 日間経口投与した。1000 mg/kg/日群で、投与後 1 週目に一般状態の悪化がみられたため、用量を 500 mg/kg/日に減量したが、投与後 1~2 週の間には雄 4 例、雌 1 例に死亡がみられ、投与後 34~35 日目に投与を中止し全例切迫屠殺した。早期死亡動物では、活動性低下、体重減少、胸腺皮質のリンパ球融解、胸骨及び大腿骨骨髓におけるうっ血及び出血、リンパ球数の減少、下顎及び腸間膜リンパ節胚中心における硝子化、脾臓リンパ節の濾胞萎縮、脾臓リンパ組織萎縮、肝臓及び腎皮質における脂肪変性、腸の炎症、潰瘍形成、出血、胆管の慢性炎症、胆管過形成、慢性活動性の脾臓性腹膜炎、並びに腹腔内出血が認められた。生存動物では 20mg/kg/日以上以上の群で外傷によると考えられる肝臓の慢性及び(又は)活動性炎症、副腎の壊死及び炎症を伴う腹腔出血及び血腫、脾臓のリンパ組織萎縮、1000 mg/kg/日群で、体重減少、脾臓での髓外造血、リンパ組織萎縮が認められた。20 及び 100 mg/kg/日群で認められた変化は 4 週間の休薬後に回復性を示した。無毒性量は 20 mg/kg/日未満と判断した。

4) マーモセット 12 カ月間経口投与試験

マーモセットに 10、50 及び 200 mg/kg/日を 52 週間経口投与した。200 mg/kg/日群の動物で死亡を含む一般状態の悪化が認められ、投与量を 100mg/kg/日に減量した。10 mg/kg/日の雄 1 例、50 mg/kg/日の雄 1 例、雌 1 例、200 mg/kg/日の雄 4 例、雌 1 例が、投与後 29～40 週目に本薬投与による一般状態の悪化のため切迫屠殺された。これらの動物で、活動性低下、体重減少、赤血球パラメータの変化(ヘモグロビン量、赤血球数、ヘマトクリット値の低値)、粘膜萎縮及び慢性炎症を特徴とする腸炎(小腸、大腸)が認められた。生存例で認められた変化として、媒体対照群を含む 10 mg/kg/日以上群で粘膜萎縮及び慢性炎症を特徴とする軽度の腸炎(小腸、大腸)、10 mg/kg/日以上群で体重減少、50 mg/kg/日以上群で液状便又は軟便、血小板数の増加が観察された。無毒性量は 10 mg/kg/日未満と判断した。

(3) 生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ)

1) 雌ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌ラットに 20、100 及び 200 mg/kg/日を、無処置雄動物との交配 2 週前から妊娠 6 日後まで経口投与した。200 mg/kg/日群で交配前投与期間中の摂餌量減少及び体重増加量の減少が認められ、20 mg/kg/日以上群で性周期における発情期の延長が認められたが、雌の受胎能及び初期胚発生に影響は認められなかった。母動物の一般毒性に対する無毒性量は 100 mg/kg/日、受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 200 mg/kg/日と判断した。

2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラットに 20、100 及び 300 mg/kg/日を、妊娠 6 日後から 16 日後まで経口投与した。300 mg/kg/日群で一般状態の悪化のため、7 例が切迫屠殺され、これらの動物では胃及び十二指腸の糜爛が観察された。また、300 mg/kg/日群の 4 例で全胚吸収が認められた。生存動物においては、100 mg/kg/日以上群で摂餌量の減少、300 mg/kg/日群で体重及び体重増加量の減少が認められた。胎児においては、300 mg/kg/日群で胎児体重減少、肝副葉の異常及び変異、軽度網膜皺襞、骨格所見(余剰椎骨及び下肢帯の結合変異、第 14 過剰肋骨、胸骨分節の不完全骨化及び分裂・形態異常・不整、後肢踵骨の骨化遅延)の増加が認められた。母動物の一般毒性に対する無毒性量は 20 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 100 mg/kg/日と判断した。

3) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギに 21、42 及び 63 mg/kg/日を、妊娠 6 日後から 19 日後まで経口投与した。母動物においては、毒性所見は認められなかった。胎児においては、42 mg/kg/日以上群で重度網膜皺襞、63 mg/kg/日群で肝成熟遅延、骨格発生遅延(舌骨不完全骨化、恥骨不完全骨化、胸骨分節不完全骨化、胸骨分節非骨化等)が認められたが、重度網膜皺襞については追加で実施した網膜発生への影響の検討から、本薬投与による影響ではないと判断した。母動物の一般毒性に対する無毒性量は 63 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 42 mg/kg/日と判断した。

4) ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

妊娠ラットに 10、60 及び 180 mg/kg/日を、妊娠 6 日後から授乳開始 20 日後まで経口投与した。180 mg/kg/日群で、体重増加量減少、摂餌量減少が認められた。出生児においては、180 mg/kg/日群で、分娩 4 日後の死亡率の増加(2 例の全児死亡を含む)、体重増加量の低値、成長遅延(開眼、切歯萌出、耳介開展の遅延)が認められた。母動物及び出生児に対する無毒性量は 60 mg/kg/日と判断した。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌を用いた本剤及び代謝物 AR-C124910XX の *in vitro* 復帰突然変異試験(Ames 試験)では、復帰変異コロニー数の増加はみられず、細菌に対し復帰突然変異を誘発しないと判断した。

マウスリンフォーマ細胞を用いた代謝活性化酵素系存在下及び非存在下での哺乳類細胞に対する本剤及び代謝物 AR-C124910XX のチミジンキナーゼ遺伝子における *in vitro* 突然変異誘発能の検討では、マウスリンフォーマ細胞に対して突然変異誘発作用を示さなかった。

ラットを用いた小核試験を実施した結果、本剤は小核を有する多染性赤血球の出現頻度を増加させず、染色体異常を誘発しないと判断した。

2) がん原性試験 (マウス、ラット)

マウスにチカグレロルを最長 104 週間経口投与(50, 100, 250 mg/kg/日)したところ、いずれの用量においても、雌雄ともがん原性を示唆する変化は認められなかった。

ラットにチカグレロルを 104 週間経口投与(雄:20, 60, 120 mg/kg/日、雌:20, 60, 180 mg/kg/日)したところ、120 mg/kg/日群の雄で体重増加量減少、摂水量増加及び疎毛)、180 mg/kg/日群の雌で体重増加量減少、腹部の硬化/変形及び疎毛がみられ、60 mg/kg/日群の雄でもより軽度認められた(体重増加量減少及び摂水量増加)。雌の病理組織学的検査では、腫瘍性病変の発現頻度の増加が子宮(悪性癌)、卵巣(良性性索間質腫瘍)及び肝臓(良性肝細胞腺腫)にみられ、非腫瘍性の所見が子宮、卵巣、肝臓、肺、副腎、胃/食道、皮膚及び脊椎に認められた。乳腺、下垂体、甲状腺及び副腎では腫瘍性所見の発現頻度の低下もみられ、乳腺、下垂体、甲状腺、副腎及び腎臓で非腫瘍性所見の発現頻度の低下も認められた。最も大きな影響がみられたのは 180 mg/kg/日群の雌であった。肝臓及び子宮の腫瘍における無作用量は、雌では 60 mg/kg/日であり、雄では影響が認められなかった。

3) 局所刺激性試験

本剤の静注製剤を、マウスに静脈周囲皮下投与又はラットに静脈内投与した *in vivo* 試験の結果、投与部位の静脈及び周辺の組織への影響は認められなかった。

ヒト血液を用いた *in vitro* 溶血、凝集及び沈降試験の結果、赤血球凝集、溶血又は血漿蛋白沈降は認められなかった。

4) 光毒性試験

本剤は体内での半減期が短く、皮膚や眼の組織に蓄積しないことが確認されていることから、光毒性試験は実施しなかった。

X. 管理事項に関する項目

1. 規制区分

製剤： プリリント錠 60mg、プリリント錠 90mg

処方箋医薬品：

注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分： チカグレロル

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3 年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照。

5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

6. 包装

〈プリリント錠 60mg〉

140 錠 [14 錠(PTP) × 10]

250 錠 [瓶、バラ]

〈プリリント錠 90mg〉

140 錠 [14 錠(PTP) × 10]

7. 容器の材質

PTP 包装

PTP シート: ポリプロピレン、アルミニウム

バラ包装

瓶: ポリエチレン

キャップ: ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分 : なし

同効薬 : クロピドグレル、プラスグレル、チクロピジン、アスピリン

9. 国際誕生年月日

2010 年 12 月 31 日 (EU)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日: 2016 年 9 月 28 日

承認番号 :

ブリリント錠 60mg 22800AMX00680

ブリリント錠 90mg 22800AMX00712

11. 薬価基準収載年月日

2016 年 11 月 18 日

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

14. 再審査期間

8 年

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種番号

(1) 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

ブリリント錠 60mg : 3399011F1027

ブリリント錠 90mg : 3399011F2023

(2) HOT 番号

ブリリント錠 60mg PTP140 錠 : 1247220010101

ブリリント錠 60mg バラ 250 錠 : 1247220010201

ブリリント錠 90mg PTP140 錠 : 1247237010101

ブリリント錠 90mg バラ 500 錠 : 1247237010201

(3) レセプト電算コード

ブリリント錠 60mg : 622472201

ブリリント錠 90mg : 622472301

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

1. ML-1022-JP-0095 Teng R, et al. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2014;52(6):478-91. [PMID:24755129]
2. ML-1022-JP-0144 社内資料:日本人における単回投与時の薬物動態, 2012(2016年9月28日承認、CTD2.7.2.2.1.1.3)
3. ML-1022-JP-0130 Hiasa Y, et al. *Cardiovasc Interv Ther.* 2014;29:324-33. [PMID:24935072]
4. ML-1022-JP-0156 社内資料:アジア共同第Ⅱ相臨床試験, 2010-2011(2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2.4)
5. ML-1022-JP-0129 Gurbel PA, et al. *Circulation.* 2010 ;121(10):1188-99. [PMID:20194878]
6. ML-1022-JP-0152 社内資料:クロピドグレル反応例及び非反応例におけるチカグレロルの血小板凝集阻害作用 (RESPOND 試験), 2008-2009(2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2.50)
7. ML-1022-JP-0131 Gurbel PA, et al. *Circulation.* 2009;120:2577-85. [PMID:19923168]
8. ML-1022-JP-0151 社内資料:血小板凝集阻害作用の発現と消失(OFFSET 試験), 2007-2009(2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2.51)
9. ML-1022-JP-0132 Husted S, et al. *Eur Heart J.* 2006;27:1038-47. [PMID:16476694]
10. ML-1022-JP-0133 Cannon CP, et al. *J Am Coll cardiol.* 2007;50:1844-51. [PMID:17980250]
11. ML-1022-JP-0117 Goto S, et al. *Circ J.* 2015;79(11):2452-60. [PMID:26376600]
12. ML-1022-JP-0154 社内資料:アジア共同第Ⅲ相臨床試験, 2011-2012(2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2.1)
13. ML-1022-JP-0074 Wallentin L, et al. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1045-57. [PMID:19717846]
14. ML-1022-JP-0155 社内資料:国際共同第Ⅲ相臨床試験(PLATO 試験), 2006-2009(2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2.2)
15. ML-1022-JP-0191 社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(PLATO試験 Genetics Substudy Report)
16. ML-1022-JP-0119 Bonaca MP, et al. *N Engl J Med.* 2015 ;372(19):1791-800. [PMID:25773268]
17. ML-1022-JP-0153 社内資料:心筋梗塞の既往歴を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験, 2015(2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2.3)
18. ML-1022-JP-0101 Teng R, et al. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(8):1175-82. [PMID:22367426]
19. ML-1022-JP-0102 Butler K, et al. *J Clin Pharmacol.* 2012 ;52(9):1388-98. [PMID:21960668]
20. ML-1022-JP-0227 Teng R, et al. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018 Sep;74(9):1141-8 [PMID:29850937]
21. ML-1022-JP-0148 Butler K, et al. *J Clin Pharmacol.* 2011 ;51(7):978-87. [PMID:20926753]
22. ML-1022-JP-0118 van Giezen JJ, et al. *J Thromb Haemost.* 2009;7(9):1556-65. [PMID:19552634]
23. ML-1022-JP-0113 社内資料:P2Y₁₂ 受容体に対する作用様式, 2006(2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2.1.3)
24. ML-1022-JP-0126 Nylander S, et al. *J Thromb Haemost.* 2013;11(10):1867-76. [PMID:23890048]
25. ML-1022-JP-0125 Armstrong D, et al. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014;19(2):209-19. [PMID:24414167]
26. ML-1022-JP-0127 Bonello L, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(9):872-7. [PMID:24291273]
27. ML-1022-JP-0114 社内資料:P2Y₁₂ 受容体に対する親和性(2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2.1.1)
28. ML-1022-JP-0123 社内資料:ヒト洗浄血小板を用いた血小板凝集試験, 2000(2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2.1.2)
29. ML-1022-JP-0123 社内資料:ヒト多血小板血漿を用いた血小板凝集試験, 2000(2016年9月28日承認、

CTD2.6.2.2.1.2)

30. ML-1022-JP-0123 社内資料:ヒト全血を用いた血小板凝集試験, 2000(2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2.1.2)
31. ML-1022-JP-0124 社内資料:主要代謝物 AR-C124910XX の作用(2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.2.1.11.1)
32. ML-1022-JP-0122 社内資料:イヌにおける ADP 誘発血小板凝集阻害作用, 2000(2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2.2.2)
33. ML-1022-JP-0128 van Giezen JJ, et al. *Thromb Res.* 2009;124(5):565-71. [PMID:19692114]
34. ML-1022-JP-0097 Teng R, et al. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(5):487-96. [PMID:20091161]
35. ML-1022-JP-0098 Butler K, et al. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(1):65-77. [PMID:20642549]
36. ML-1022-JP-0150 Storey RF, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1852-6. [PMID:17980251]
37. ML-1022-JP-0116 Teng R, et al. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37(4):464-8. [PMID:21967645]
38. ML-1022-JP-0103 Teng R, et al. *J Drug Asses.* 2013;2(1):30-9. [PMID:27536435]
39. ML-1022-JP-0105 Teng R, et al. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 ;69(4):877-83. [PMID:23093043]
40. ML-1022-JP-0106 Teng R, et al. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(3):477-87. [PMID:22922682]
41. ML-1022-JP-0108 Teng R, et al. *Clin Drug Investig.* 2014;34(8):529-36. [PMID:24861133]
42. ML-1022-JP-0109 Teng R, et al. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(10):1801-8. [PMID:23748750]
43. ML-1022-JP-0251 Kubica J, et al. *Eur Heart J.* 2016 ;37(3):245-52. [PMID : 26491112]
44. ML-1022-JP-0111 Teng R, et al. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37(6):704-11. [PMID:22747575]
45. ML-1022-JP-0104 Teng R, et al. *Clin Ther.* 2013;35(7):1025-37. [PMID:23870610]
46. ML-1022-JP-0107 Teng R, et al. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51(4):305-12. [PMID:23380426]
47. ML-1022-JP-0110 Teng R, et al. *Platelets.* 2013;24(8):615-24. [PMID:23249161]
48. ML-1022-JP-0112 Butler K, et al. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(8):1585-93. [PMID:21692601]
49. ML-1022-JP-0115 Teng R, et al. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39(2):186-91. [PMID:24444280]
50. ML-1022-JP-0145 社内資料:母集団薬物動態解析, 2009 (2016年9月28日承認、CTD2.7.2.2.1.5)
51. ML-1022-JP-0096 Teng R, et al. *J Drug Asses.* 2014;3(1):43-50. [PMID:27536453]
52. ML-1022-JP-0143 社内資料:蛋白結合, 2000 及び 2008(2016年9月28日承認、CTD2.4.3.2.1 及び CTD2.6.4.4.1)
53. ML-1022-JP-0100 Teng R, et al. *Drug Metab Dispos.* 2010 ;38(9):1514-21. [PMID:20551239]
54. ML-1022-JP-0147 社内資料:薬物代謝酵素の同定, 2003(2016年9月28日承認、CTD2.4.3.3.2 及び CTD2.6.4.5.1.3)
55. ML-1022-JP-0146 社内資料:薬物代謝酵素に及ぼす影響, 2003(2016年9月28日承認、CTD2.4.3.3.3 及び CTD2.6.4.5.3)
56. ML-1022-JP-0135 社内資料:P-糖蛋白質による輸送, 2004(2016年9月28日承認、CTD2.4.3.1 及び CTD2.5.4.3.1)
57. ML-1022-JP-0140 社内資料:P-糖蛋白質に及ぼす影響, 2003(2016年9月28日承認、CTD2.4.3.1 及び CTD2.5.4.3.1)
58. ML-1022-JP-0142 社内資料:授乳期ラットにおける乳汁分泌, 2007(2016年9月28日承認、CTD2.6.4.6.4)
59. ML-1022-JP-0169 Teng R, et al. *J Thromb Haemost.* 2016;14(12):2342-2352. [PMID:27653814]
60. ML-1022-JP-0120 社内資料:アデノシン受容体及びアデノシントランスポーターに対する選択性(in vitro)(2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.3.3 及び 2.6.2.3.2.1)

61. ML-1022-JP-0136 van Giezen JJ, et al. J cardiovasc Pharmacol Ther. 2012;17:164-72. [PMID:21697355]
62. ML-1022-JP-0137 wang K, et al. Thromb Haemost. 2010;104:609-17. [PMID:20694285]
63. ML-1022-JP-0138 Kurkby NS, et al. J Thromb Haemost. 2011;9:2103-5. [PMID:21812912]
64. ML-1022-JP-0139 Björkman JA, et al. Thromb Res. 2013; 131:313-9. [PMID:23419412]
65. ML-1022-JP-0255 Eekels J.et al. Blood. 2020;135:875-8. [PMID:31914174]
66. ML-1003-JP-1127 Lehtisalo M, et al. Br J Clin Pharmacol. 2023;89(7):2309-15. [PMID:36740817]
67. ML-1003-JP-1128 Lehtisalo M, et al. Clin Pharmacol Ther. 2024;115(1):71-9. [PMID:37786998]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤 90mg は、2010 年 12 月に欧州(英国)において、2011 年 7 月に米国において承認され、2016 年 9 月現在、「急性冠症候群患者の血栓性イベント(心血管死、心筋梗塞及び脳卒中)の抑制」を適応症として、BRILINTA、Brilique の販売名で世界 100 カ国以上において市販されている。本剤 60mg は、心筋梗塞の既往歴を有する患者における血栓性イベント(心血管死、心筋梗塞及び脳卒中)の抑制を適応として、2015 年 9 月に米国、2016 年 2 月に欧州において承認されている。

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、海外での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

〈ブリリント錠 90mg〉

経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される急性冠症候群(不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞)(ただし、アスピリンを含む抗血小板剤 2 剤併用療法が適切である場合で、かつ、アスピリンと併用する他の抗血小板剤の投与が困難な場合に限る)

〈ブリリント錠 60mg〉

以下のリスク因子を 1 つ以上有する陳旧性心筋梗塞のうち、アテローム血栓症の発現リスクが特に高い場合
65 歳以上、薬物療法を必要とする糖尿病、2 回以上の心筋梗塞の既往、血管造影で確認された多枝病変を有する冠動脈疾患、又は末期でない慢性の腎機能障害

5. 効能又は効果に関連する注意

〈急性冠症候群(不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞)〉

5.1 アスピリンと併用すべき本剤以外の P2Y₁₂ 受容体拮抗薬等の抗血小板剤の投与が副作用の発現等により困難な場合に、本剤の使用を考慮すること。

5.2 本剤の使用に際しては、「17.臨床成績」及び「11.副作用」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で投与すること。

5.3 経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用予定の急性冠症候群患者への投与は可能である。冠動脈造影により、保存的治療あるいは冠動脈バイパス術が選択され、PCIを適用しない場合には、以後の投与は控えること。

〈陳旧性心筋梗塞〉

5.4 本剤は、65 歳以上、薬物療法を必要とする糖尿病、2 回以上の心筋梗塞の既往、血管造影で確認された多枝病変を有する冠動脈疾患、又は末期でない慢性の腎機能障害(クレアチニンクリアランス 60mL/min 未満)のうち 1 つ以上を有する陳旧性心筋梗塞患者であって、さらに、患者背景、冠動脈病変の状況等から、イベント発現リスクが特に高く、出血の危険性を考慮しても、抗血小板剤 2 剤併用療法の継続が適切と判断される患者のみに投与すること。

5.5 心筋梗塞の発症後 1 年未満の患者における本剤 60 mg 1 日 2 回投与の有効性及び安全性は確立していない。[17.1.3 参照]

5.6 陳旧性心筋梗塞に対して本剤が投与されている患者で急性冠症候群が発症した場合には、上記 5.1 及び 5.2 に従い、急性冠症候群に用いる抗血小板剤をあらためて検討すること。

6. 用法及び用量

〈急性冠症候群(不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞)〉

通常、成人には、チカグレロルとして初回用量を 180mg、2 回目以降の維持用量を 90mg として、1 日 2 回経口投与する。

〈陳旧性心筋梗塞〉

通常、成人には、チカグレロルとして 1 回 60mg を 1 日 2 回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 アスピリン(維持用量として 81~100mg/日)と併用すること。

7.2 スtent留置患者への本剤投与時には該当医療機器の電子添文を必ず参照すること。

〈陳旧性心筋梗塞〉

7.3 本剤の投与期間については、アテローム血栓性イベント発現リスクと出血リスクを考慮した上で症例毎に判断すること。

主な海外での承認・販売状況(2023 年 10 月現在)

国名	欧州	米国
販売名	Brilique	BRILINTA
発売会社	AstraZeneca	AstraZeneca
販売開始年	2011 年	2011 年
剤形	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠
含量(規格)	1 錠中チカグレロルとして 90 mg 含有 1 錠中チカグレロルとして 60 mg 含有	1 錠中チカグレロルとして 90 mg 含有 1 錠中チカグレロルとして 60 mg 含有
効能・効果	Briliqueはアスピリン(ASA)との併用において、以下のいずれかに該当する成人患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制を適応症とする。 -急性冠症候群 -心筋梗塞の既往歴を有するアテローム血栓性イベントの発症リスクが高い患者	BRILINTA は急性冠症候群(ACS)患者及び心筋梗塞の既往歴を有する患者における、心血管死、心筋梗塞、及び脳卒中のリスク低下を適応症とする。本剤は、ACS の発症後少なくとも最初の 12 ヶ月間においては、クロピドグレルよりも優れた効果を示す。また、本剤は、ACS の治療のためにstentを留置された患者におけるstent血栓症のリスクを低下させる。 BRILINTA は、冠動脈疾患リスクの高い患者における初発の心筋梗塞または脳卒中のリスクの低下を適応とする。使用は限定されていないが、BRILINTA の有効性は 2 型糖尿病を有する集団において確立された。 急性虚血性脳卒中(NIH 脳卒中スケールのスコア ≤ 5)または高リスクな一過性脳虚血発作患者における脳卒中の発症率を低下させる。

国名	欧州	米国
用法・用量	<p>【用量】 アスピリンの使用が禁忌とされる患者を除き、Brilique の投与患者に対しては、維持用量としてのアスピリン75～150 mg を毎日併用投与すること。</p> <p>急性冠症候群 初回負荷用量としてBrilique 180 mg (90 mg 錠を2錠)を単回投与し、その後、90 mg を1日2回継続投与する。 急性冠症候群患者に対しては、Brilique の投与中止が臨床的に妥当と考えられる場合を除き、Brilique 90 mg 1日2回の投与を12カ月間継続することが望ましい。</p> <p>陳旧性心筋梗塞 心筋梗塞の既往歴(1年以上前)を有し、アテローム血栓性イベントの発症リスクの高い患者で、治療の継続が必要な場合は、Brilique 60 mg 1日2回を投与することが望ましい。アテローム血栓性イベントの発症リスクの高い急性冠症候群患者に対しては、Brilique 90 mg 又は他のアデノシン二リン酸(ADP)受容体拮抗薬による発症後1年間の治療を行った後、休薬期間を置かず継続治療としてBrilique 60 mg 1日2回の投与を開始してもよい。 また、心筋梗塞発症から最大2年まで、又は前回のADP受容体拮抗薬の中止から1年以内である患者においても治療を開始してもよい。3年間を超えるBriliqueの有効性及び安全性に関するデータはほとんどない。</p> <p>切り替えが必要な場合は、先行する他の抗血小板治療の最終投与から24時間後にBriliqueの投与を開始すること。</p> <p>【用法】 経口投与する。食事の有無と関係なく服用することができる。 錠剤をそのまま服用することが困難な患者には、粉碎した錠剤を水に懸濁したものを投与してよい。その場合は90 mg 錠を細かく粉碎し、コップ半量の水に攪拌後直ちに服用させる。さらに服用後のコップに半量の水を加え、残った顆粒をすべて服用させること。また、懸濁液を経鼻胃チューブ(CH8以上)を用いて投与することも可能である。投与後にチューブに残った顆粒を水で流し込むことが重要である。</p>	<p>ACSまたは心筋梗塞既往 ACSの管理では初回負荷量としてBRILINTA 180 mgの投与から開始する。ACSイベント後1年間90 mgを1日2回投与する。、1年後から60 mgを1日2回投与する。 維持用量としてアスピリン75～100 mg/日をBRILINTAと併用すること。</p> <p>脳卒中または心筋梗塞の既往のない冠動脈疾患 BRILINTA 60 mgを1日2回投与する。 維持用量としてアスピリン75～100 mg/日をBRILINTAと併用すること。</p> <p>急性虚血性脳卒中または一過性脳虚血発作 初回負荷量としてBRILINTA 180 mgの投与から開始し、その後90 mgを1日2回最長30日間継続投与する。治療効果は治療の早期より発現した。 初回負荷量のアスピリン(300~325 mg)および維持用量としてアスピリン75~100 mg/日をBRILINTAと併用すること。</p> <p>錠剤をそのまま服用することが困難な患者には、粉碎した錠剤を水に懸濁したものを投与してよい。また、懸濁液を経鼻胃チューブ(CH8以上)を用いて投与することも可能である。 BRILINTAを他の経口P2Y₁₂血小板阻害剤と併用投与しないこと。</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に対する海外情報(FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

胚・胎児発生に関する動物実験(ラット、ウサギ)において、ラットで全胚吸収の増加、発育遅延、骨化遅延、ウサギで骨格変異等が認められた(安全域^{*}:ラット胎児で約 4.4 倍、ウサギ胎児で約 0.9 倍)。また、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する動物実験(ラット)において、妊娠期間中における母動物の体重増加の減少、出生後の出生児の生存率低下、出生時体重減少、出生児の成長遅延等の影響が認められた(安全域^{*}:約 4.0 倍)。

※:ヒトに本剤を投与(90mg1 日 2 回投与)したときの血漿中濃度との比較による

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。

出典	分類
米国 FDA:Pregnancy Category	C (2016 年 9 月)
オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B1(2015 年 12 月)

参考:分類の概要

FDA:Pregnancy

Risk Summary

Available data from case reports with BRILINTA use in pregnant women have not identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. Ticagrelor given to pregnant rats and pregnant rabbits during organogenesis caused structural abnormalities in the offspring at maternal doses about 5 to 7 times the maximum recommended human dose (MRHD) based on body surface area. When ticagrelor was given to rats during late gestation and lactation, pup death and effects on pup growth were seen at approximately 10 times the MRHD.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

オーストラリア分類:(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B1:No clinical data on exposed pregnancies are available for ticagrelor.

Animal studies do not indicate direct harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/fetal development, parturition or postnatal development. Because animal reproduction studies are not always predictive of a human response, ticagrelor is not recommended for use during pregnancy.

(2) 小児に対する海外情報

本邦における小児等への投与に関する記載は以下のとおりである。

9.7 小児等

国内において、小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国添付文書 (2022年5月)	<i>Pediatric Use</i> The safety and effectiveness of BRILINTA have not been established in pediatric patients. Effectiveness was not demonstrated in an adequate and well-controlled study conducted in 101 BRILINTA-treated pediatric patients, aged 2 to <18 for reducing the rate of vaso-occlusive crises in sickle cell disease.
欧州製品概要 (2022年4月)	<i>Paediatric patients</i> The safety and efficacy of ticagrelor in children below the age of 18 years have not been established. There is no relevant use of ticagrelor in children with sickle cell disease.

XIII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

