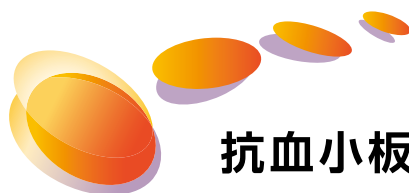


適正使用のお願い

ブリリント錠を処方される際は、最新の電子添文の使用上の注意をよくお読みください。
患者への指導の際には、患者向け資料「ブリリント®錠を服用される患者さまへ」をご使用ください。

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、ネルフィナビル、リトナビル、コビシスタットを含む薬剤)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]



抗血小板剤

薬価基準収載

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

製造販売元

アストラゼネカ株式会社

適正使用に関するお願い

ブリリント[®]錠(チカグレロル)は、シクロペンチルトリアゾロピリミジン群(CPTPs)に分類される新規の経口抗血小板剤です。

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、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します。

本邦において、ブリリント[®]錠は急性冠症候群(ACS)患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(PLATO試験)と日本人を含むアジア人患者を対象としたアジア共同第Ⅲ相試験、及び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)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、その結果をもとに下記の効能・効果、用法・用量で承認されました。

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。

本冊子は適正使用推進を目的に作成しており、本剤投与に際しての注意事項、出血など発現する可能性のある副作用とその対策について紹介しています。

ブリリント[®]錠の使用に際しては、本冊子、最新の電子添文および製品情報概要を熟読の上、適正な使用をお願いいたします。

Contents

1. 効能・効果及び用法・用量に関する適正使用	3
(1)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)	3
(2)陳旧性心筋梗塞	6
(3)本剤投与中止に際しての注意事項	8
(4)投与切り替えに際しての注意事項	8
2. 重要な副作用とその対策	9
(1)出血	9
(2)呼吸困難(息切れ)	13
(3)徐脈性不整脈	14
(4)血管浮腫等の過敏症	15
(5)腎機能への影響	16
(6)痛風	16
3. 相互作用	17
4. 出血の定義	19

1. 効能・効果及び用法・用量に関する適正使用

(1) 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)

● 急性冠症候群患者に対するブリリント錠90mgの効能・効果は下記のとおりです。

4. 効能又は効果

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)

5. 効能又は効果に関連する注意

- 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。

● 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該当する患者とは、例えば以下のような患者です

- チェ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、チェノピリジン系抗血小板薬*の投与が困難な患者
- チェ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

*急性冠症候群の治療に関する適応症を有するチェノピリジン系抗血小板薬：クロピドグレル、プラスグレル

〈臨床試験における心血管死／心筋梗塞(無症候性のものを除く)／脳卒中の複合イベントの発現状況及び出血性イベントの発現状況〉

▶ 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の発現状況

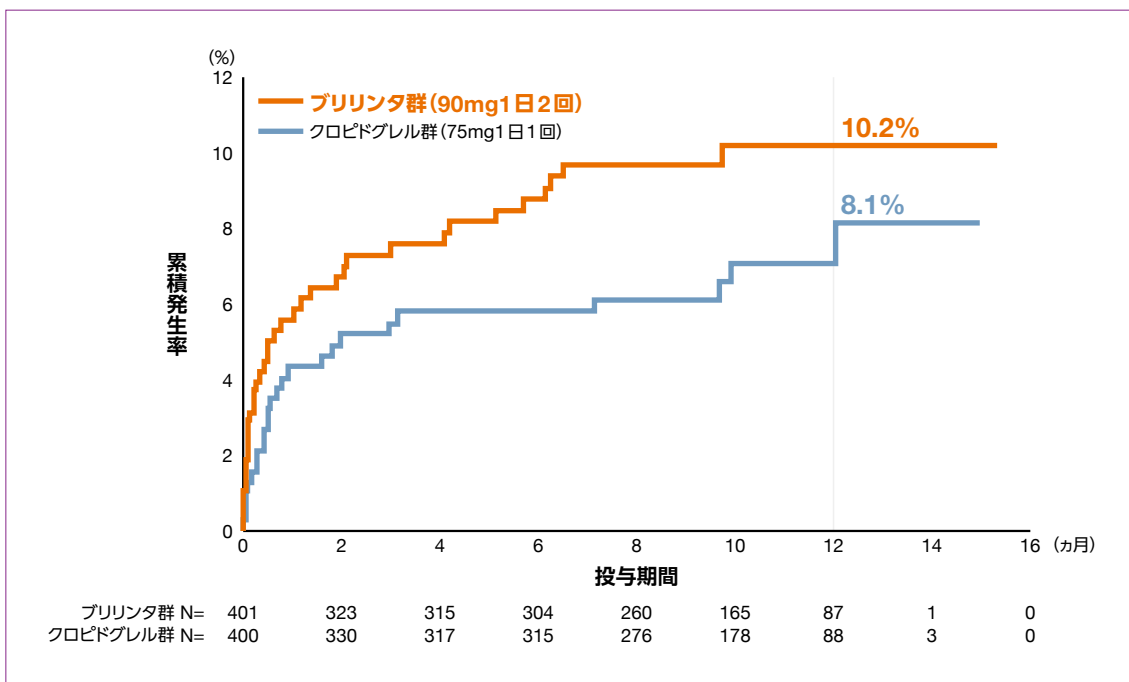
日本人を含むアジア共同第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験(PLATO試験)における複合イベントの結果は以下のとおりでした。

アジア共同第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験(PLATO試験)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結果

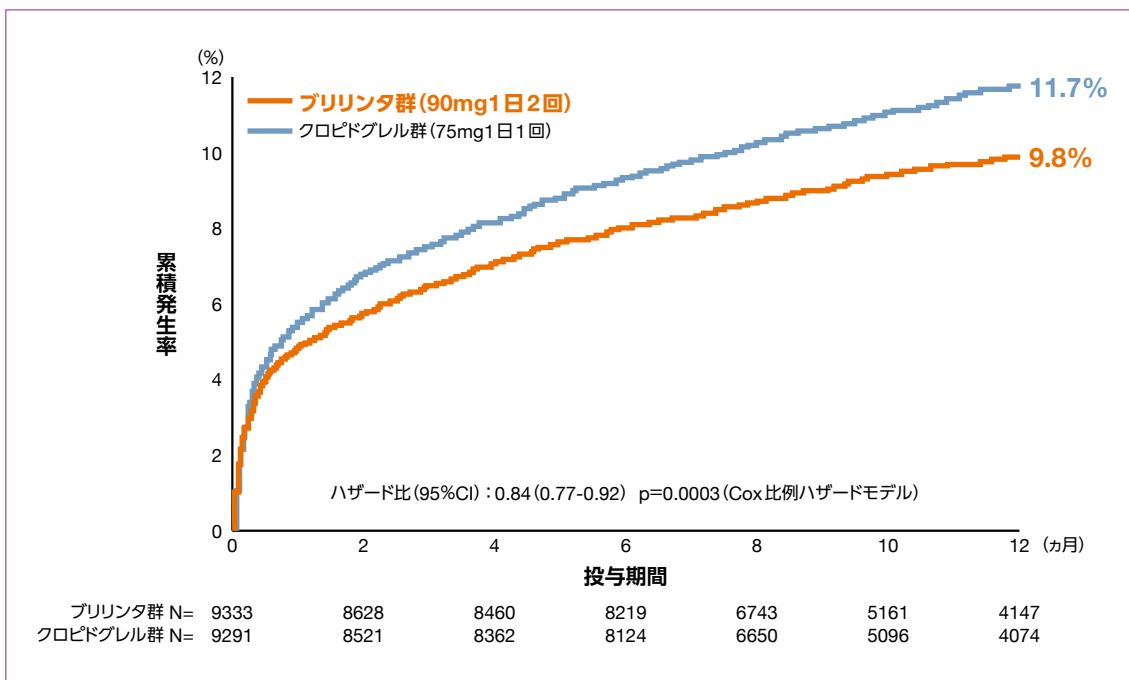
	ブリリント群(90mg1日2回)			クロピドグレル群(75mg1日1回)			ハザード比 (95%信頼区間)
	N	発現例数(%)	KM%*	N	発現例数(%)	KM%*	
アジア共同第Ⅲ相試験							
全体集団	401	36(9.0)	10.2	400	25(6.3)	8.1	1.47(0.88-2.44)
日本人集団	363	34(9.4)	10.3	360	24(6.7)	8.5	1.44(0.85-2.43)
国際共同第Ⅲ相試験(PLATO試験)							
全体集団	9333	864(9.3)	9.8	9291	1014(10.9)	11.7	0.84(0.77-0.92)
アジア人集団(日本人集団を含まない)	533	67(12.6)	13.0	523	79(15.1)	16.2	0.82(0.59-1.14)
侵襲的治療予定集団	6732	569(8.5)	8.9	6676	668(10.0)	10.6	0.84(0.75-0.94)

*12カ月時点のKaplan-Meier%

アジア共同第Ⅲ相試験における
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のKaplan-Meierプロット(全体集団)



国際共同第Ⅲ相試験 (PLATO試験) 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のKaplan-Meierプロット(全体集団)



▶ Major bleedingの発現状況

出血に関する結果については、「出血」の項を参照ください。

▶ 臨床試験における投与期間

臨床試験における本剤の投与期間は、アジア共同第Ⅲ相試験では200±134日、国際共同第Ⅲ相試験(PLATO試験)では246±132日でした。

● 急性冠症候群患者に対するブリリント錠90mgの用法・用量は下記のとおりです。

6. 用法及び用量

通常、成人には、チカグレロー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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 アスピリン(維持用量として81~100mg/日)と併用すること。

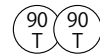
7.2 スtent留置患者への本剤投与時には該当医療機器の添付文書を必ず参照すること。

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す。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(CABG)が選択され、PCIを適用しない場合には、以後の投与は控えてください。

初回

▶ブリリント錠：初回用量として1回180mg投与

2錠1度に



2回目
以降

▶ブリリント錠：維持用量として90mgを1日2回投与



患者には以下を指導ください。

- 飲み忘れないこと。
- 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回分を服用しないこと。

(2) 陳旧性心筋梗塞

- 陳旧性心筋梗塞患者に対するブリリント錠60mgの効能・効果は下記のとおりです。

4. 効能又は効果

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
- 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

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。

- 陳旧性心筋梗塞患者に対するブリリント錠60mgの用法・用量は下記のとおりです。

6. 用法及び用量

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

- 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添付文書を必ず参照すること。
- 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。

初日から

▶ブリリント錠：60mgを1日2回投与(初回負荷投与は不要)

朝	夕
60 T	60 T

患者には以下を指導ください。

- 飲み忘れないこと。
- 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回分を服用しないこと。

(3) 本剤投与中止に際しての注意事項

- 出血を起こす危険性が高いと考えられる場合には、本剤中止等を考慮ください。なお、本剤の投与を中止する際、特別な注意事項はありません。[出血の項参照]
- 本剤を含む抗血小板治療の中止により、心血管死、心筋梗塞、脳梗塞等のアテローム血栓性イベントの発症が増加する危険があります。副作用による一時的な本剤の投与中止が必要な場合であっても、治療上の有益性が危険性を上回る場合は、本剤の投与継続を検討ください。
- 副作用による本剤の一時的な中止後に副作用が消失した場合は、本剤の再投与も検討ください。

(4) 投与切り替えに際しての注意事項

- 90mg1日2回から60mg1日2回へ切り替えを行う場合：本剤を休薬する必要はありませんので、継続して投与ください。

2. 重要な副作用とその対策

(1) 出血

▶ 臨床試験における発現状況

臨床試験における出血の発現率は、下記のとおりです。

● 急性冠症候群患者を対象とした臨床試験

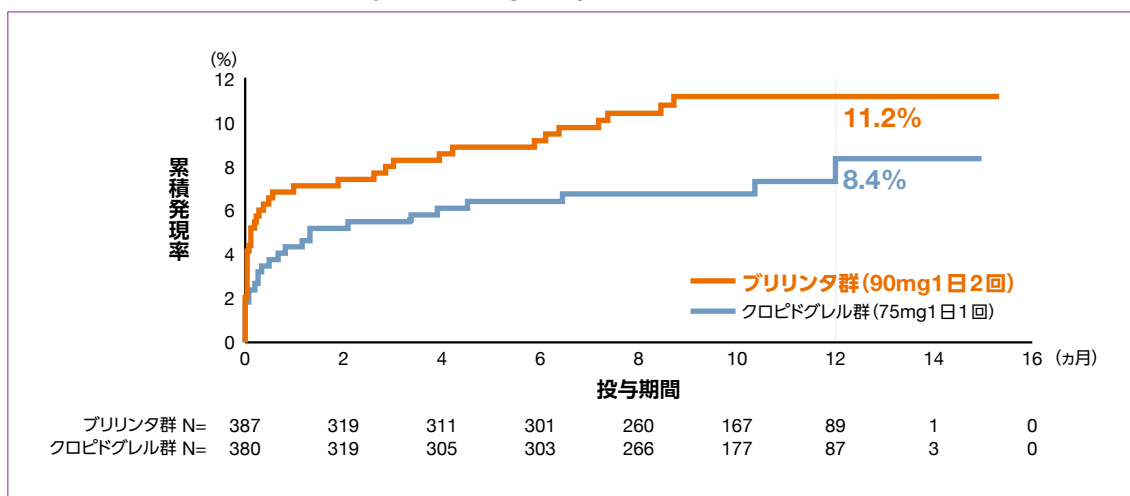
アジア共同第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験 (PLATO試験) におけるMajor bleeding結果

	プリリント群 (90mg1日2回)			クロピドグレル群 (75mg1日1回)			ハザード比 (95%信頼区間)
	N	発現例数 (%)	KM%*	N	発現例数 (%)	KM%*	
アジア共同第Ⅲ相試験							
全体集団	387	40(10.3)	11.2	380	26(6.8)	8.4	1.54(0.94-2.53)
日本人集団	349	34(9.7)	10.5	340	24(7.1)	8.5	1.41(0.83-2.38)
国際共同第Ⅲ相試験 (PLATO試験)							
全体集団	9235	961(10.4)	11.6	9186	929(10.1)	11.2	1.04(0.95-1.13)
アジア人集団 (日本人集団を含まない)	526	53(10.1)	10.9	515	48(9.3)	10.8	1.07(0.73-1.59)
侵襲的治療予定集団	6651	689(10.4)	11.5	6585	691(10.5)	11.6	0.99(0.89-1.10)

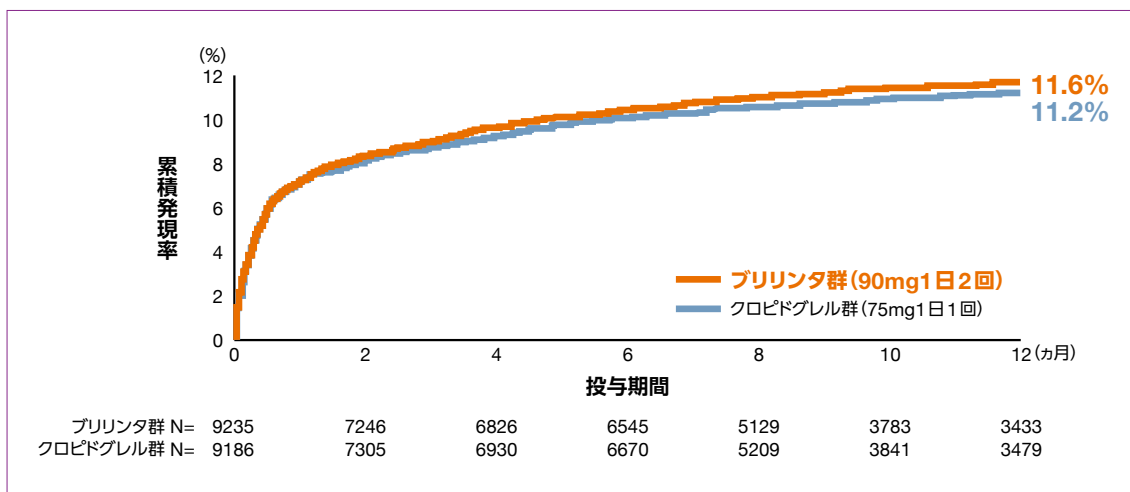
*12カ月時点のKaplan-Meier%

(出血の定義については「PLATO試験の出血の定義」参照)

アジア共同第Ⅲ相試験におけるMajor bleedingのKaplan-Meierプロット(全体集団)



国際共同第Ⅲ相試験 (PLATO試験) におけるMajor bleeding のKaplan-Meierプロット(全体集団)



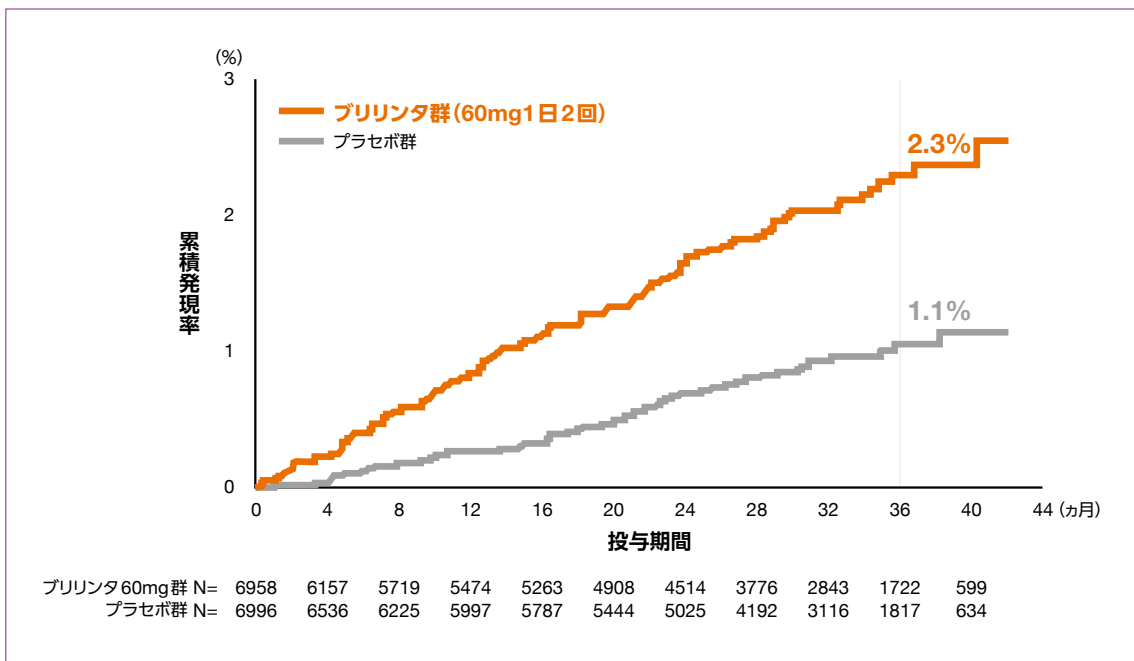
● 心筋梗塞の既往歴がある患者を対象とした臨床試験

国際共同第Ⅲ相試験 (PEGASUS試験) におけるMajor bleeding結果

	ブリリント群 (60mg1日2回)			プラセボ群			ハザード比 (95%信頼区間)
	N	発現例数 (%)	KM%*	N	発現例数 (%)	KM%*	
全体集団	6958	115 (1.7)	2.3	6996	54 (0.8)	1.1	2.32 (1.68-3.21)
日本人集団	299	11 (3.7)	4.5	297	3 (1.0)	1.2	

*36カ月時点のKaplan-Meier%
(出血の定義については「PEGASUS試験の出血の定義 (TIMIの定義)」参照)

国際共同第Ⅲ相試験 (PEGASUS試験) におけるMajor bleedingのKaplan-Meierプロット [全体集団]



重要な副作用とその対策

● 冠動脈バイパス術(CABG)、冠動脈処置に関連するMajor bleeding

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団において、CABGに関連するMajor bleedingの発現例は8例であり、これはCABGの施行例数(10例)と類似していました。PLATO試験の侵襲的治療予定例では、CABGに関連する出血を除いた場合(CABGに関連しない出血の場合)、Major bleedingの発現率はブリリント群の方がクロピドグレル群に比べて数値的に高くなりました。冠動脈処置以外の処置に関連する出血の場合、Major bleedingの発現率はブリリント群とクロピドグレル群は数値的にほぼ同程度でした。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団では、CABGに関連する出血を除いた場合(CABGに関連しない出血の場合)、Major bleedingの発現率はブリリント群の方がクロピドグレル群に比べて数値的に高くなりました。

● 頭蓋内出血の発現状況

PLATO試験の侵襲的治療予定例では、処置に関連しない頭蓋内の致命的又は生命を脅かすMajor bleedingの発現例数は、15例(0.2%)、そのうち頭蓋内の致命的出血は6例(0.1%)でした。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団では、処置に関連しない頭蓋内の致命的又は生命を脅かすMajor bleedingの発現例数は、5例(1.4%)であり、そのうち頭蓋内の致命的出血は2例(0.6%)でした。頭蓋内出血発現例を対象とした臨床神経学専門医によるレビューの結果、PLATO試験の侵襲的治療予定例及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団での発現例では、明らかに治験薬との関連性ありと判定された頭蓋内出血事象はありませんでした。

PEGASUS試験の全安全性解析対象集団における頭蓋内出血の発現例は、60mg1日2回投与群で28例、36ヵ月時点のKM%は0.6でした。(ハザード比：1.33、95%信頼区間：0.77-2.31)。外傷性又は処置に関連する頭蓋内出血の発現例は、15例(0.2%)でした。頭蓋内出血のうち、自然発症のもの発現例は、13例(0.2%)でした。日本人安全性解析対象集団では、60mg1日2回投与群で頭蓋内出血の発現は2例であり、外傷性又は処置に関連するものでした。

▶ 出血のリスク因子となる患者背景

以下の患者は、出血の危険性が高いため、これらの患者に本剤を投与する際には慎重に投与してください。

1) 出血傾向及びその素因のある患者

受傷後又は術後間もない患者等

2) 以下の薬剤を併用している患者

- 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、アルテプララーゼ等)
- 非ステロイド性消炎鎮痛剤(ナプロキセン等)

● CYP3A阻害剤

具体的な薬剤については、「薬物相互作用」の項を参照ください。なお、強いCYP3A阻害剤は投与禁忌です。

● P-糖蛋白質の阻害剤(シクロスポリン、キニジン等)

3) 以下の既往・合併がある患者

● 腎機能障害がある患者

国際共同第Ⅲ相試験(PEGASUS試験)において、クレアチニンクリアランス60mL/min未満の患者で出血リスクが増加する傾向がみられています。

● 高血圧が持続している患者

十分な血圧コントロールを行ってください。

● 脳梗塞又は一過性脳虚血発作(TIA)の既往歴のある患者

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ました。

4) 上記以外で一般的な出血のリスク因子がある患者

- 高齢者
- 低体重の患者

▶ 患者に対する注意事項

本剤を服用している患者に対し、以下の注意を促してください。

- 通常よりも出血しやすくなること。
- 異常な出血が認められた場合には医師に連絡すること。
- 他院(他科)を受診する際には、本剤を服用している旨を、他院(他科)の医師に必ず伝えること。

▶ 出血に対する対処方法

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い、本剤継続の可否を判断してください。

(2)呼吸困難(息切れ)

▶ 臨床試験における発現状況

呼吸困難に関連する有害事象の発現率は、急性冠症候群患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(PLATO試験)の90mg1日2回投与では13.8%(1270/9235例)、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)の60mg1日2回投与では14.2%(986/6958例)でしたが、大半は軽度から中等度で、多くは投与中に回復しました。

また、PLATO試験において、本剤は呼吸機能に対して悪影響を及ぼさないことが示唆されました。

なお、急性冠症候群患者を対象としたアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団における呼吸困難に関連する有害事象の発現率は5.2%(18/349例)でした。

両試験とも、呼吸困難に関連する有害事象のほとんどにおいて発現は1回のみでした。

▶ 好発時期、回復時期

呼吸困難に関連する有害事象が最初に発現するまでの期間(中央値)は、PLATO試験で20日、PEGASUS試験で29日(60mg1日2回投与群)であり、PLATO試験では有害事象の大部分は投与開始後初期(30日以内)に発現し、PEGASUS試験では本剤投与開始後3日以内の発現率は28.0%(60mg1日2回投与群)でした。

PLATO試験において、全ての呼吸困難に関連する有害事象の持続期間(中央値)は56日で、約30%が7日以内に回復しました。PEGASUS試験の60mg1日2回投与における回復事象の持続時間(中央値)は、全体集団で31.0日、日本人安全性解析対象集団で35.0日でした。

▶ 注意事項

以下の患者には特に注意してください。

- COPD、気管支喘息等の呼吸器疾患を有する患者

COPD、気管支喘息等の呼吸器疾患や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への本剤の投与は避けることが望ましいです。止むを得ず、これらの患者に投与する場合は慎重に投与してください。

▶ 患者に対する注意事項

本剤を服用している患者に対し、以下の注意を行ってください。

- 本剤投与中に息切れが発現する可能性があること。
- 息切れを感じる場合は、自己判断で本剤服薬を中止せず、医師に必ず相談すること。

▶ 対処方法

本剤投与中に呼吸困難が発現した場合、症状が長期に及ぶ場合、もしくは症状が悪化した場合には、適切な検査を行い、治療を要する可能性がある基礎疾患(COPD、気管支喘息、うっ血性心不全等)の有無を確認してください。症状の改善が認められない場合には本剤の投与を中止してください。

(3) 徐脈性不整脈

▶ 臨床試験における発現状況

徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象*は、急性冠症候群患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (PLATO試験)において13.4%、アジア共同第Ⅲ相試験の全体集団及び日本人集団において、それぞれ13.4%、10.6%でした。PLATO試験のホルター心電図解析対象集団の2908例中、R-R間隔延長と同日に症候性有害事象が発現した患者は、0.6% (9例/1472例) でした。

*：浮動性めまい、徐脈、低血圧、失神寸前の状態、失神など

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) の60mg1日2回投与群における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は、全体集団で586例 (8.4%、n=6958)、日本人集団で27例 (9.0%、n=299) でした。全体集団で多く認められた事象は、徐脈、洞性徐脈及び第1度房室ブロックでした。

▶ 注意事項

以下の患者には特に注意してください。

- 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)
- β遮断薬を投与中の患者

▶ 患者に対する注意事項

本剤を服用している患者に対し、以下の注意を行ってください。

- 本剤投与中に高度な房室ブロック、洞停止等の徐脈性不整脈が発現する可能性があること。
- 徐脈性不整脈の症状 (めまい、失神等) があらわれた場合は、速やかに医師に相談すること。

▶ 対処方法

徐脈を示唆する所見が認められた場合は、適切な検査や処置を行い、本剤継続の可否を判断してください。

(4) 血管浮腫等の過敏症

▶ 海外市販後における発現状況

海外市販後において、血管浮腫等の過敏症が報告されました。

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 舌腫脹	1日 1日	回復 不明	投与中止	プレドニゾン、 抗ヒスタミン剤
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 顔面腫脹 発疹	2日 2日 2日	回復 回復 回復	投与中止	不明
4	50代・男性	胸痛 薬物過敏症 嚥下障害 血管浮腫	36時間 36時間 36時間 36時間	回復 回復 回復 回復	投与中止	アドレナリン、 コルチコステロイド
5	80代・女性	紅斑 発疹 そう痒症 顔面腫脹	0日 0日 0日 0日	回復 回復 回復 回復	投与中止	不明
6	70代・女性	呼吸困難 皮膚灼熱感 紅斑 発疹	1日 2-3日 2-3日 2-3日	回復 回復 回復 回復	投与中止	不明

▶ 対処方法

過敏症が疑われた場合には本剤を中止し、適切な処置を行ってください。

(5) 腎機能への影響

▶ 臨床試験における発現状況

臨床試験において、血中クレアチニン増加がみられました。

急性冠症候群患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (PLATO試験) の臨床検査値の安全性解析対象集団及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析集団において、試験期間中に、平均クレアチニン値のベースラインから10%未満の増加が認められました。PLATO試験では、約3/4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ました。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団においても、ブリリント群およびクロピドグレル群ともに約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ました。

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) では、ブリリント群では、治療期間を通して、血清クレアチニン値のベースラインからの平均変化量にわずかな増加が認められました。追跡調査期間における平均血清クレアチニン値及びベースラインからの平均変化量はプラセボ群とも同様であり、血清クレアチニン値でみられた所見に対応して、ブリリント群では、治療期間を通して、eGFRの平均値にわずかな低下が認められました。日本人安全性解析対象集団において、ブリリント群の投与終了時における血清クレアチニン値のベースラインからの平均変化量は $0.1\mu\text{mol/L}$ であり、その増加量はプラセボ群と同程度でした。

▶ 対処方法

検査値の改善が認められない場合には、本剤継続の可否を判断してください。

(6) 痛風

▶ 臨床試験における発現状況

臨床試験において、血清尿酸値の増加がみられました。

急性冠症候群患者を対象としたアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団では、血清尿酸値がブリリント群及びクロピドグレル群ともに増加しましたが、ベースラインからの平均増加量はブリリント群の方がクロピドグレル群に比べて大きく増加しました。ブリリント群では投与中止後に平均血清尿酸値は減少しましたが、クロピドグレル群では減少がみられず、追跡期間の来院時における平均血清尿酸値は両投与群で同程度でした。治療期間中にみられたブリリント群の尿酸に関連する有害事象の発現率は、7.4% (349例中26例) でした。

急性冠症候群患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (PLATO試験) では、血清尿酸値のベースラインからの平均増加率は、約15%であり、投与中止後に平均血清尿酸値は減少しました。治療期間中にみられたブリリント群の尿酸に関連する有害事象の発現率は、2.5% (1296例中33例) でした。

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) の全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団において、痛風又は痛風性関節炎の有害事象の発現率は、ブリリント群の方がプラセボ群に比べて高く、60mg1日2回投与群で1.5% (6958例中101例) でした。尿酸腎症の報告例はありませんでした。痛風または尿酸に関連する有害事象で重篤なもの又は投与中止に至ったものの発現率は低く、死亡例はありませんでした。血清尿酸値の増加がみられましたが、いずれの増加も一過性でした。

▶ 対処方法

症状の改善が認められない場合には、本剤継続の可否を判断してください。

3. 相互作用

本剤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す。またP-糖蛋白質の基質であり、阻害剤でもあります。

本剤と併用禁忌、併用注意の薬剤は下記のとおりです。

▶ 併用禁忌

以下の薬剤は併用禁忌です。本剤と併用しないでください。

強いCYP3A阻害剤

イトラコナゾール(イトリゾール)、
ボリコナゾール(ブイフェンド)、
クラリスロマイシン(クラリシッド)、
ネルフィナビル(ビラセプト)、
リトナビル(ノービア等)、
コビシスタットを含む薬剤(スタリビルド等)

本剤と強いCYP3A阻害剤との併用により、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ります。

強いCYP3A誘導剤

リファンピシン(リファジン)、
リファブチン(ミコブチン)、
カルバマゼピン(テグレート)、
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

本剤と強いCYP3A誘導剤との併用により、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し、本剤の有効性が減弱するおそれがあります。

▶ 併用注意

以下の薬剤は併用注意です。これらの薬剤と併用する場合には注意して使用ください。

<p>抗凝固剤 ワルファリン、ヘパリン等</p> <p>血栓溶解剤 ウロキナーゼ、アルテプララーゼ等</p> <p>非ステロイド性消炎鎮痛剤 ナプロキセン等</p> <p>本剤は血小板凝集抑制作用を有しているため、これらの薬剤を併用した場合、出血を助長するおそれがありますので、これらの薬剤と併用する際には出血等の副作用に注意してください。</p>
<p>CYP3A阻害剤 ジルチアゼム、ベラパミル、フルコナゾール等</p> <p>本剤とCYP3A阻害剤との併用により、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがありますので、これらの薬剤と併用する際には出血等の副作用に注意してください。</p>
<p>CYP3A誘導剤 エファビレンツ、モダフィニル等</p> <p>本剤とCYP3A誘導剤との併用により、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがありますので、これらの薬剤と併用する際には注意してください。</p>
<p>シンバスタチン</p> <p>本剤とシンバスタチンとの併用により、シンバスタチンの血漿中濃度を上昇させるため、シンバスタチンと併用する際にはシンバスタチンの副作用(横紋筋融解症等)に注意してください。</p>
<p>P-糖蛋白質を阻害する薬剤 シクロスポリン、キニジン等</p> <p>本剤とP-糖蛋白質を阻害する薬剤との併用により、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがありますので、これらの薬剤と併用する際には出血等の副作用に注意してください。</p>
<p>ジゴキシン</p> <p>本剤とジゴキシンを併用したとき、ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させるため、臨床症状及び検査による適切な観察を行うことが望まれます。</p> <p>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ます。</p>
<p>モルヒネ</p> <p>本剤とモルヒネとの併用により、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがありますので、モルヒネと併用する際には注意してください。</p>

4. 出血の定義

▶ PLATO試験の出血の定義

CURE試験の定義(Yusuf et al 2001)を修正したもので、「致死性的又は生命を脅かすMajor bleeding」、「その他のMajor bleeding」、「Minor bleeding」又は「Minimal bleeding」に分類し、複数の重症度カテゴリーの基準を満たす場合は、最も重症度が高いカテゴリーに分類する。

■ 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

- 致死性的出血 : TIMIの定義による致死性的出血と同じ
- 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、昇圧薬又は手術を要するもの
- 50g/Lを超えるヘモグロビン減少(ヘモグロビン値が不明の場合は、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(全血又は濃厚赤血球)を要する出血*

*PLATO試験では輸血(全血又は濃厚赤血球)1単位の容量を特定しなかった。日本を含むアジア諸国では1単位が欧米の約半分の容量の国がある。アジア共同第Ⅲ相試験では、各国間での輸血「1単位」の容量差を明らかにするために、輸血の容量による出血の定義も設定した。

■ その他のMajor bleeding : 以下のいずれかに該当するもの

- 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
- 30~50g/L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%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(全血又は濃厚赤血球)を要する出血*

*PLATO試験では輸血(全血又は濃厚赤血球)1単位の容量を特定しなかった。日本を含めアジア諸国では1単位が欧米の約半分の容量の国がある。アジア共同第Ⅲ相試験では、各国間での輸血「1単位」の容量差を明らかにするために、輸血の容量による出血の定義も設定した。

■ Minor bleeding

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)

■ Minimal bleeding

処置又は治療を要しないその他のすべての出血

▶ PEGASUS試験の出血の定義(TIMIの定義)

■ Major bleeding : 以下のいずれかに該当するもの

- 致死出血 : 出血が直接の原因で7日以内に死亡した事象
- 頭蓋内出血
- 他のMajor bleeding : 臨床的に顕著な徴候を有する出血で、50g/L以上のヘモグロビン減少(ヘモグロビン値が不明の場合は、15%以上のヘマトクリット値減少)を伴うもの*

*輸血単位で調整したヘモグロビン変化量

■ Minor bleeding

臨床的に顕著な徴候(画像診断を含む)を有する出血で、30g/L以上50g/L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%以上15%未満のヘマトクリット値減少)を伴うもの*

*輸血単位で調整したヘモグロビン変化量

■ 医学的処置を要するbleeding : 臨床的に顕著な徴候を有する出血で、以下のいずれかに該当し、上記のMajor bleeding 及びMinor bleeding に該当しないもの

- 医師により、内科的又は外科的処置を要するもの(治験薬の一時中断、中止、用量変更を含む)
- 入院あるいは入院の延長に至るもの
- 医療関係者への連絡、及び診断のための検査(臨床検査、画像診断)が予定外に発生するもの

■ Minimal bleeding

上記以外のすべての出血

